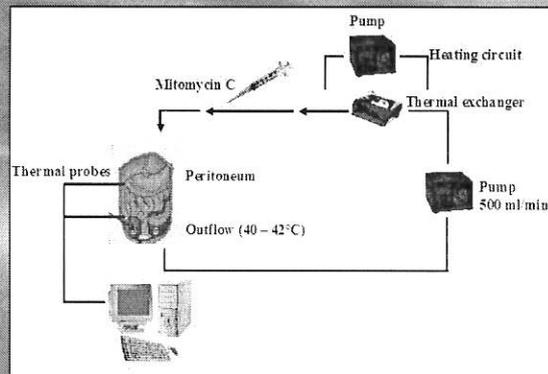


# ETUDE DE STABILITE DE LA MITOMYCINE C DANS LE CADRE D'UNE CHIMIO HYPERTHERMIE INTRA PERITONEALE

Kamel KHALFALLAH<sup>1</sup>, Séverine BARBAULT-FOUCHER<sup>1</sup>, Isabelle LAVILLE<sup>1</sup>, Ibrahim DAGHER<sup>2</sup>, Alessio CARLONI<sup>2</sup>, Nicole PREAUX<sup>1\*</sup>  
 \* Service de Pharmacie - <sup>2</sup> Service de Chirurgie viscérale - Hôpital Antoine Béclère - APHP - Clamart

## Introduction

Le traitement à visée curative des carcinomes péritonéaux (CP) comporte l'exérèse de la tumeur macroscopiquement décelable et le traitement immédiat des CP résiduelles par une chimiothérapie intra-péritonéale (CHIP). Cette chimiothérapie est plus efficace si elle est associée à une hyperthermie voisine de 43°C.



## Objectif

Le but de ce travail est d'étudier la stabilité de la Mitomycine C (MMC) dans les conditions de la Chimio-Hyperthermie Intra Péritonéale (CHIP), dans un liquide de dialyse péritonéale à choisir, à une température comprise entre 42 et 45°C et pendant une durée de 30 à 90 minutes.

## Matériel et méthodes

Mitomycine C (MMC) : Améticine® 10 mg (Laboratoires Sanofi-Aventis) – Physioneal 40® Glucose 1,36% (Laboratoire Baxter)

Chromatographie liquide haute performance (HPLC) : Phase mobile Eau/Acétonitrile (85/15 v/v), débit = 1 ml/min.

- Colonne C18 µBondpack C18, 4,6 x 250 mm,

- Détecteur spectrophotométrique UV Shimadzu SPD6AV : 365 nm,

- Injecteur Shimadzu C-R6A,

- Pompe Shimadzu LC-6A, Débit 1ml/min,

Des études préliminaires de stabilité (à température ambiante) d'une solution aqueuse de MMC (C = 8 µg/ml) en milieux acide (pH = 2), neutre (pH = 7) et alcalin (pH = 9) permettront de choisir le liquide de dialyse péritonéale à utiliser.

Des études de dégradation accélérée d'une solution aqueuse (pH = 7) de MMC (C = 8 µg/ml) permettront d'apprécier la stabilité de la MMC dans différentes conditions de température (42, 45 et 60°C).

La stabilité dans le Physioneal 40® à 45°C à C = 30 µg/ml a été étudiée. L'analyse est faite à différents temps (0, 30, 60, 90, 120, 150 et 180 min).

## Résultats

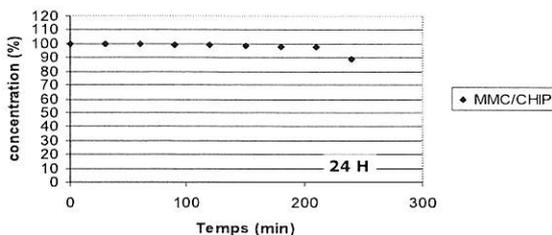
La MMC est rapidement dégradée en milieu acide (pH = 2) : dégradation totale en 30 min.

En milieu neutre (pH = 7) ou alcalin (pH = 9), le pourcentage de dégradation ne dépasse pas 3% au bout de 120 min.

### Dégradation accélérée de la MMC en solution aqueuse :

Pourcentage de dégradation de la MMC (%)	Temps (min)		
	30	60	120
42	1,33	2,50	3,38
45	2,42	3,61	4,17
60	2,36	3,63	6,78

Evolution de la concentration de la MMC dans le physioneal à 45°C



## Discussion

Le Physioneal 40®, un liquide de dialyse péritonéale à pH Neutre (7,4) est choisi pour le protocole de la CHIP.

La MMC est faiblement dégradée suite à un chauffage prolongé à des températures élevées au bout d'une heure.

En revanche, à 60°C, la dégradation atteint presque 7% au bout de deux heures.

Aux températures utilisées pour la CHIP, la MMC subit une dégradation inférieure à 5% au bout de deux heures.

La Mitomycine C reste stable suite à un chauffage prolongé à une température dépassant 42°C dans un liquide de dialyse de pH neutre tel le Physioneal 40®. Le pourcentage de sa dégradation ne dépasse pas 3% au bout de 210 min.

## Conclusion

Cette étude a permis de montrer que la MMC reste stable suite à un chauffage prolongé à une température dépassant 42°C et donc de valider l'utilisation pratique de la MMC dans le protocole de la CHIP.

D'autres molécules anticancéreuses seront étudiées, en particulier l'irinotécan et l'oxaliplatine.