



Marthe RIGAL



Protocole de désensibilisation de carboplatine : étude de stabilité de la préparation diluée

Poster n°12



N.Borgaaoui¹, S.Singh¹, A.Iwanoff¹, C.Davoine¹, M.Rigal¹, A.Jacolot¹, M. Apparuit¹

¹Service Pharmacie - Hôpital Avicenne, HUPSSD.AP-HP, Bobigny, France

Introduction

La carboplatine est un anticancéreux injectable utilisé dans la plupart des tumeurs solides. Des protocoles de désensibilisation avec plusieurs injections utilisant une concentration graduelle de carboplatine permettent de rechallenger les patients qui ont développé une intolérance à la carboplatine. Peu de données de stabilité existent pour ces préparations de carboplatine à très faible concentration.

Objectif

Evaluer la stabilité des préparations de carboplatine diluées dans 250 mL de glucose 5% (G5%) aux concentrations de 0,026 et 0,0026 mg/mL.

Tableau 1 : Protocole de désensibilisation pratiqué à l'Hôpital Avicenne

Carboplatine	Injection 1	Injection 2	Injection 3	Injection 4
Dose (mg)	0,65	6,5	65	650
Volume (mL)	250	250	250	250
Concentration (mg/mL)	0,0026	0,026	0,26	2,6

Aucune donnée de stabilité²

Données de stabilité de 3h sur une étude publiée en 2018¹, non compatible avec la préparation anticipée

Matériels

- Spécialité de carboplatine 10 mg/mL ACCORD[®]
- Poches Freeflex[®] (Fresenius[®]) G5% (250 mL)
- Chaîne HPLC détecteur UV, Shimadzu

¹Wuqiao-Sánchez R, Sánchez-Rubio-Fernández J, Córdoba-Díaz D, Córdoba-Díaz M, Molina-García T. Stability of carboplatin infusion solutions used in desensitization protocol. J Oncol Pharm Pract. 2018

²Site interne Stablis 4.0 [page consulté le 30/12/2020]. <https://www.stablis.org/Monographie.php?idMolecule=70>

Méthodes

1/ Validation de la méthode selon normes ICH :

- Phase stationnaire : Kinetex C18 de 2.6um en 100*4.6mm
- Phase mobile : Eau/methanol 98%/2% -Mode isocratique
- Caractéristiques : Débit = 0,25 ml/min , Volume d'injection = 20 µL, λ = 230 nm
- 2 Gammes d'étalonnage en 5 points : 0,01 mg/mL à 0,1 mg/mL et 0,001 mg/mL à 0,01 mg/mL

2/ Dégradation forcée : Carboplatine avec et sans G5%

ACIDE	Soude	Oxydation	
HCl 0,01 N	NaOH 0,01 N	H ₂ O ₂ 3%	100°C 1h
À 80°C	À 80°C	À 100°C	
1h	1h	1h	

3/ Etude de stabilité réalisée sur 6 jours :

6 poches à 0,026 mg/mL	3 poches conservées à +25°C
	3 poches entre +2 et +8°C
6 poches à 0,0026 mg/mL	3 poches conservées à +25°C
	3 poches entre +2 et +8°C

Analyse à :
H0
H3
H24
J3
J6

Stabilité Chimique :
HPLC

Stabilité Physique :
Examen visuel

Résultats

1/ Validation de méthode HPLC : les méthodes sont linéaires, répétables et fidèles sur les 2 gammes de concentration.

2/ Capacité indicatrice de stabilité de la méthode :

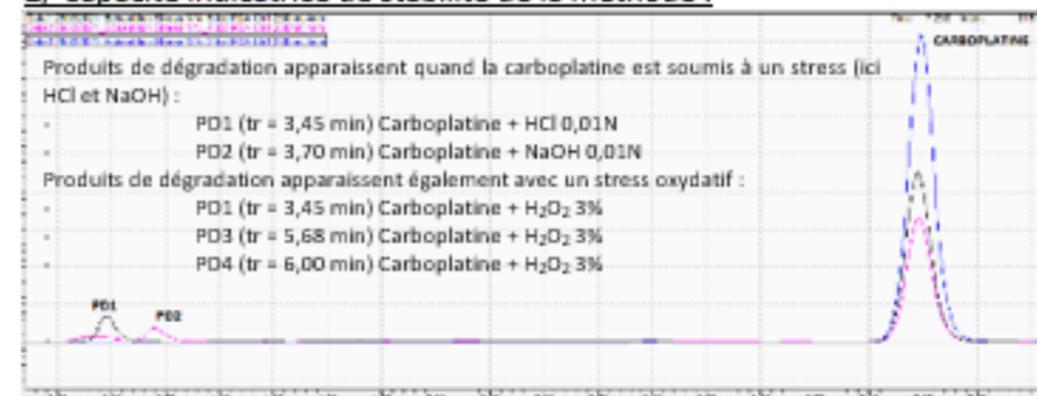


Figure 1 : Chromatogrammes de dégradation forcée par HCl 0,01N et NaOH 0,01N

3/ Stabilité :

3.1/ Chimique

Concentration (µg/mL)	A 25°C	+2 et +8°C	A 25°C	+2 et +8°C
Moyenne des [C] à H0 (µg/mL)	0,02600	0,02648	0,0026305	0,0026227

Temps	Concentrations mesurées (% de la [C] à H0) ± écart type			
	A 25°C	+2 et +8°C	A 25°C	+2 et +8°C
H0	100,00 ± 1,7	100,00 ± 0,0	100,00 ± 1,4	100,00 ± 2,8
H3	102,92 ± 1,3	99,8 ± 2,7	97,23 ± 1,1	98,92 ± 1,1
H24	103,92 ± 2,7	97,72 ± 1,3	97,08 ± 1,9	101,09 ± 3,9
J3	103,77 ± 2,2	99,72 ± 1,8	99,34 ± 1,1	98,66 ± 3,7
J6	107,68 ± 1,9	103,76 ± 1,2	97,65 ± 0,8	98,00 ± 1,0

3.2/ Physique

Aucun précipité, aucun changement de couleur, aucun changement d'état mis en évidence à l'œil nu.

Discussion - Conclusion

Le biais retenu pour considérer une préparation stable dans le temps est de 5%³. Pas de produit de dégradation n'a été mis en évidence sur les chromatogrammes des préparations diluées. La carboplatine diluée dans du G5% aux [C] de 0,0026 mg/mL et de 0,026 mg/mL est stable pendant 6 jours à +25°C et entre +2 et +8°C. Cette stabilité autorise donc une anticipation de la préparation.

³Guide méthodologique des Etudes de Stabilité des Préparations. Coord. V. Sautou, 3ème éd. SFPC/GERFAC, 2013

Déclaration d'intérêts :

Rien à déclarer.

