

D'Huart E*, Vigneron J, Lider P, Demoré B.

CHRU de Nancy, Pharmacie, Hôpitaux de Brabois, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

*dhuartelise@gmail.com

Introduction

Données du fabricant sur la stabilité de l'étoposide :

- C = 0,2 mg/mL → 96 heures
- C = 0,4 mg/mL → 48 heures

**Ne pas excéder une concentration (C) de 0,4 mg/mL
= risque de précipitation**

Pour des fortes concentrations → Etoposide phosphate (Etopophos®)

→ Problèmes : fréquemment contingenté, coût : Etoposide 200 mg/10 mL ≈ 4 € vs Etopophos® 100 mg ≈ 30 €

Etude de la stabilité de solutions d'étoposide

- C = 0,38 ; 0,74 ; 1,26 et 1,75 mg/mL
- Poches en polyoléfine de chlorure de sodium 0,9 % (NaCl 0,9%) ou glucose 5% (G5%)
- 28 jours à 25 °C ou entre 2-8 °C

Objectifs



Matériels et méthode

① Validation d'une méthode de dosage selon les normes ICH

- Méthode : CLHP détecteur à barrette de diode à 285 nm
- Phase stationnaire : Colonne C18 LiChrospher® 12,5 cm, taille des particules = 5µm
- Phase mobile : gradient : solution A : acide formique, triéthylamine et eau ultra-pure (1:1:998) solution B : acide formique, triéthylamine et acétonitrile (1:1:998)
- Débit : 1 mL/min
- Volume d'injection : 50 µl
- Dégradation forcée : HCl 0,5M ; NaOH 0,01M ; H₂O₂ 3% ; UV ; chaleur

② Etude de stabilité réalisée sur 28 jours

- Deux poches pour chaque conditions (n°1 et 2) à 0,38 ; 0,74 ; 1,26 et 1,75 mg/mL ; Etoposide Mylan® 200 mg/10 mL ; poches en polyoléfine (Easyflex®, MacoPharma)
- Conservation : à l'abri de la lumière entre 2-8°C ou à 25°C

Stabilité chimique

- CLHP
- pH

Stabilité physique

- Examen visuel (précipité, changement de couleur)
- Examen subsvisuel (turbidimétrie par spectrophotométrie à 550 nm)

Analyse à
J0, J9, J16,
J21, J28

Résultats

① Méthode CLHP

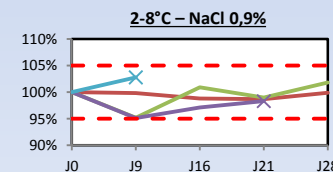
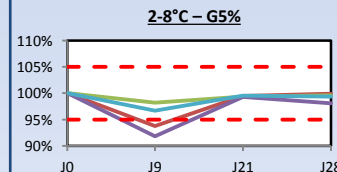
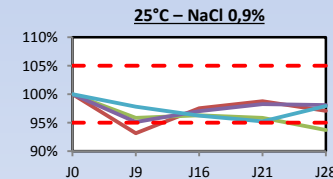
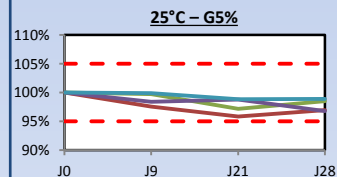
- Linéarité : R² > 0,999 (5 points : 10-90 µg/mL)
- Répétabilité et fidélité intermédiaire : CV < 2,25%
- Capacité indicatrice de stabilité de la méthode : produits de dégradation (PD) mis en évidence

③ Stabilité chimique (résultats des poches n°1)

- pH : pas de modification

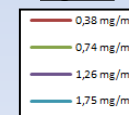
② Stabilité physique

- Examen visuel : large précipité blanc à 2-8°C
NaCl 0,9% → 2 poches à 1,75 mg/mL à J9 et J16
→ 1 poche (n°1) à 1,26 mg/mL à J28
G5% → 1 poche (n°2) à 1,75 mg/ml à J21
- Examen subsvisuel : pas de modification pour les autres poches (Absorbance < 0,010 AU)



Un PD mis en évidence
→ rétention relative 0,27
↗ progressive
jusqu'à 5% à J28

Légende



Discussion - conclusion

Etoposide diluée dans du G5% jusqu'à 1,75 mg/mL stable 28 jours à 25°C !

- ① alternative à l'Etopophos® ② préparation à l'avance ③ utilisation d'un perfuseur avec filtre

Risque de précipitation dans certaines conditions

- ① conservation entre 2-8°C ② NaCl 0,9% et une concentration élevée d'étoposide