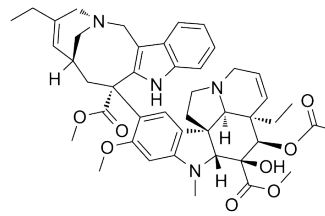


Introduction



La vinorelbine, utilisée en traitement d'entretien des rhabdomyosarcomes pédiatriques, est disponible en solution injectable ou en capsule molle, formes peu adaptées à la prise en charge ambulatoire de ces enfants. L'objectif était donc de formuler deux préparations buvables de vinorelbine à 10 mg/mL et d'établir une méthode de dosage permettant de mener des études de stabilité.

Matériel et méthode

Développement galénique

Formulation

914,1 mg de ditartrate de vinorelbine (= 660 mg base)
+ Inorpha® ou Syrspond® SF PH4 liquide QSP 66 mL



Mélange
10 mg/mL



Conditionnement
Répartition dans 3
flacons en verre ambré



Développement analytique

Dégradations forcées

Chaleur ; HCl 1 N ; NaOH 1 N ; H₂O₂ 3 % m/v
2 h 80 °C (sauf NaOH) + 7 j t° ambiante

Méthode indicatrice de stabilité
Séparation des produits de dégradation

Validation de méthode

Critères ICH Q2R1 :
linéarité, fidélité, exactitude
Paramètres
chromatographiques :
facteur de rétention, nb de
plateaux théoriques, facteur
de symétrie
Effet matrice des excipients

Etudes de stabilité

Conservation

Entre +2 et +8 °C
A l'abri de la lumière

Paramètres mesurés

Concentration en vinorelbine
pH / osmolalité
Aspect visuel

Inorpha®	J0	J5	J10	J15	J21	J28	J56
Syrspond®	J0	J6	J11	J17	J24	J35	J56

Résultats

Ditartrate de vinorelbine
+ Inorpha®
→ solution



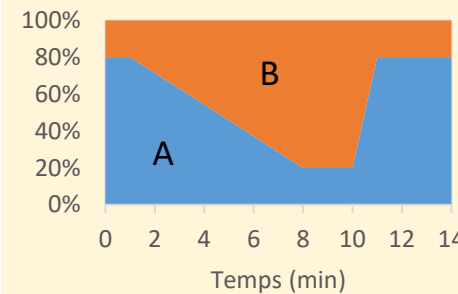
Ditartrate de vinorelbine
+ Syrspond®
→ suspension



Poudre de vinorelbine bien dispersée
dans la suspension
→ Absence de sédimentation
Absence de floculation



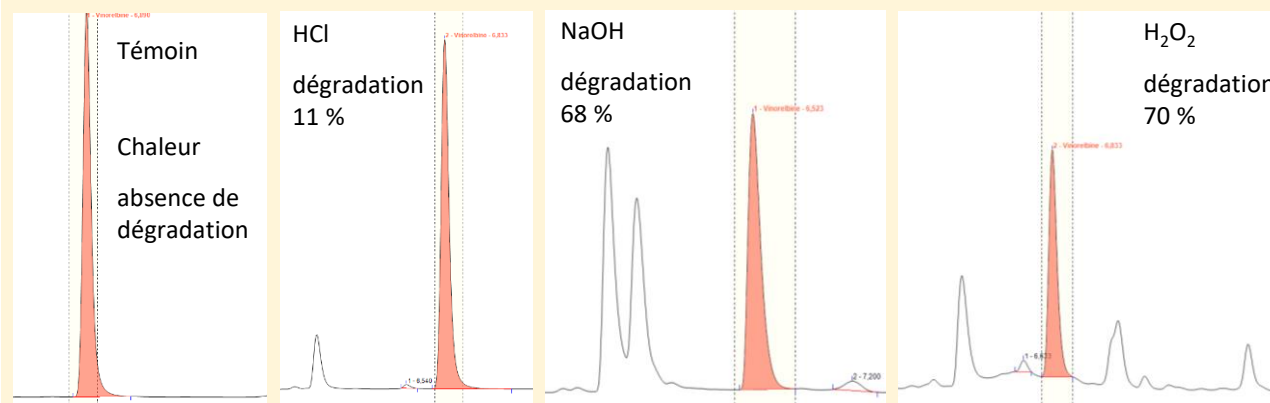
Palatabilité non évaluée à cause
de la toxicité de la vinorelbine



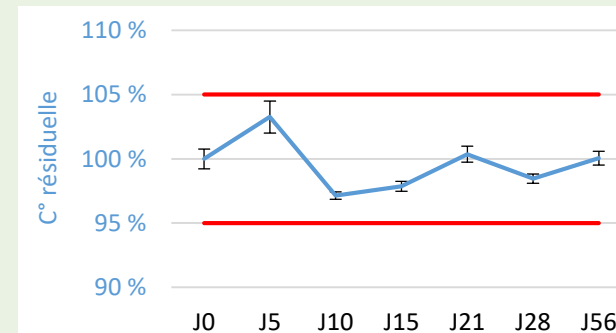
Phase stationnaire :
colonne XSelect® HSS T3 (2,1 x 100 mm ; 2,5 µm)
Phase mobile :
A = H₂O + triéthylamine 0,1 % ajustée à pH 3
B = acétonitrile

Critères ICH

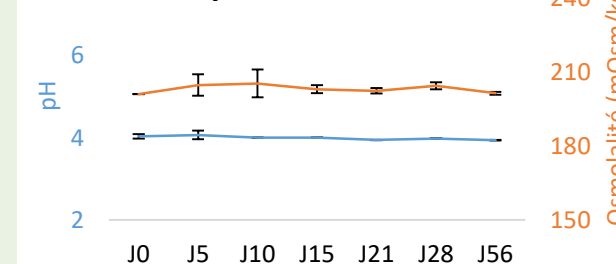
Paramètres chromatographiques
Absence d'effet matrice des excipients



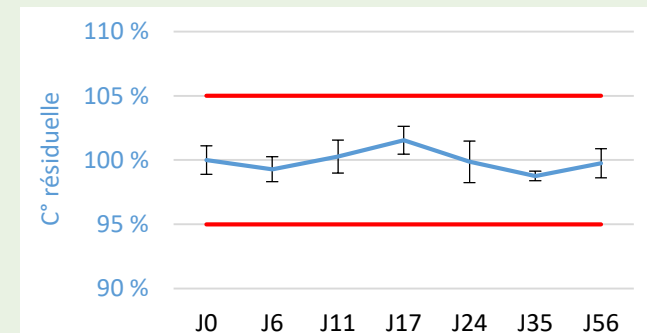
Produits de dégradation correctement séparés du pic de la vinorelbine



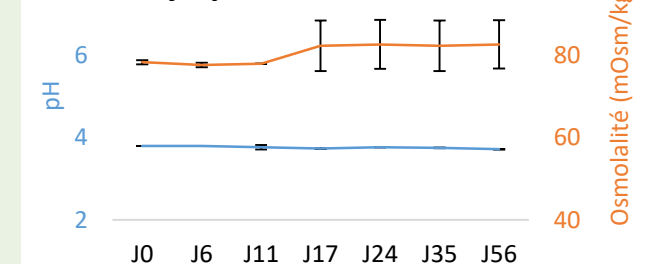
Inorpha®



La concentration résiduelle en vinorelbine reste > 95 % de la concentration initiale
Le pH et l'osmolalité restent constants tout le long de l'étude
L'aspect visuel est également inchangé



Syrspond®



Conclusion

Cette étude montre la faisabilité et la stabilité, pendant 56 jours entre +2 et +8 °C à l'abri de la lumière, de deux formulations buvables de vinorelbine à 10 mg/mL : une solution dans l'Inorpha® et une suspension dans le Syrspond® SF PH 4 liquide. Elles répondent à un besoin de nouvelles présentations adaptées à la pédiatrie et permettront une meilleure prise en charge des enfants en traitement d'entretien d'un rhabdomyosarcome.