

Gons C., Roquefeuil L., Ratiney R., Cotteret C., Schweitzer-Chaput A.

Service Pharmacie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris-Cité, Paris, France

Introduction



Le syndrome d'activation macrophagique (**SAM**) est une complication rare de certaines hémopathies caractérisée par une **infiltration tissulaire de macrophages activés**. Le traitement de référence consiste en l'administration intraveineuse d'**Etoposide phosphate (EP)** à la dose de **150 mg/m²**. La prise en charge de cette **urgence thérapeutique** nécessite de pouvoir **disposer sans délai d'EP**. Une manière d'y répondre est la **mise en place de doses standards**.

Objectifs



Développement d'une **méthode indicatrice de stabilité**
Étude de la **stabilité physico-chimique** d'une solution d'EP à 1 mg/mL dans une solution de NaCl 0,9%

Matériel & Méthodes

1

Conditions chromatographiques	
HPLC	Ultimate 3000 Détecteur à barrette de diodes
Phase mobile	80% Tampon phosphate 10 mM pH 3,2 20% acétonitrile
Colonne	Polaris® C18 250x4,6mm (5µm)
Longueur d'onde (détection/quantification)	210 nm
Volume d'injection	20 µL
Débit	1 mL/min
Temps d'analyse	40 minutes

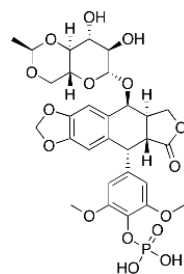


Fig. 1. Structure chimique de l'Etoposide phosphate



Validation de méthodes (selon normes ICH Q2)	
Linéarité	5 points de gamme - 3 jours
Répétabilité	3 niveaux de contrôle qualité (CQ) 3 jours - triplicats
Fidélité	
Dégradation forcée	HCl 0,5M - 1h - T°amb NaOH 0,005M - 3min - T°amb H ₂ O ₂ 6% - 8 jours - T°amb 60°C - 1h
Temps de rétention de l'Etoposide	10,2 min

3

Etude de stabilité	
Concentration	1 mg/mL
Solvant	NaCl 0,9 %
Contenant	Poche polyoléfine
Conservation	23°C ± 2°C 4°C ± 2°C
Durée	60 jours
Suivi des paramètres	Teneur pH Examen visuel

Critères d'acceptabilité

- ± 10 % de la concentration initiale
- Absence de modification des **caractères organoleptiques**
- Absence de variation significative du pH



Résultats

Validation de méthode

Equation de la droite	Y = 1817,0x + 5,45 ET pente : 13,64 ET ordonnée à l'origine : 1,38		R ² = 0,9998
	CQ1	CQ2	CQ3
Justesse (Moyenne ± ET, n=9)	97,50% ± 2,1	96,10% ± 2,2	97,20% ± 2,2
Fidélité intermédiaire (CV, n=9)	2,06%	2,17%	2,16%
Répétabilité (CV, n=3)	0,11%		
Limite de quantification	0,04 mg/mL		
Limite de détection	0,01 mg/mL		

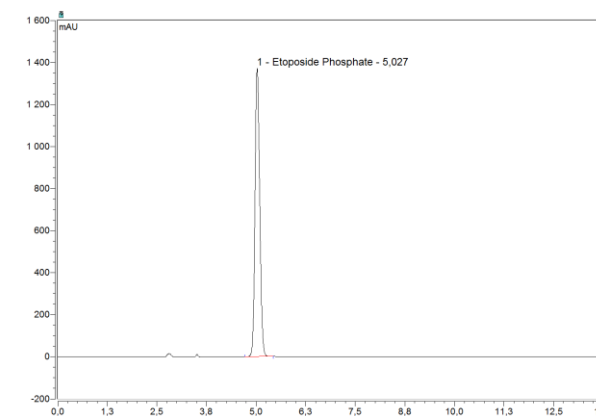


Fig. 2. Chromatogramme de l'EP

Dégradation forcée

	HCl 0,5M	NaOH 0,005M	6% H ₂ O ₂	60°C
Dégradation	100%	34%	3%	-
Temps de rétention	2,6 min 3,5 min 4,6 min	4,2 min 10,6 min	3,5 min	-

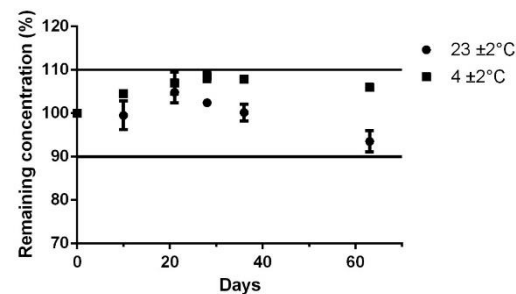


Fig. 3. Suivi de la teneur d'EP

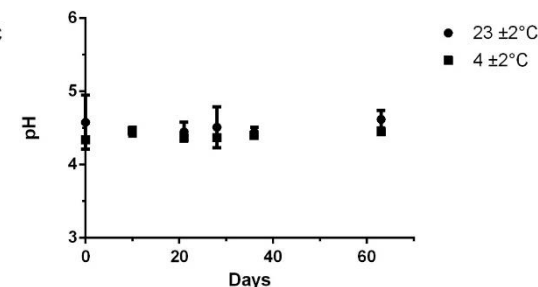


Fig. 4. Suivi du pH

Examen visuel



Pas de modification des caractères organoleptiques

Discussion & Conclusion



La stabilité d'une **solution injectable d'EP** diluée dans une poche de **chlorure de sodium 0,9 % en polyoléfine** à 1 mg/mL a été démontrée pendant **60 jours** à **température ambiante et à +4°C**. Cette durée de stabilité est **compatible avec la mise en place de doses standards**, disponibles à tout moment pour la prise en charge du SAM.