

Introduction

Conditionnement myéloablatif du protocole FORUM en pédiatrie =
Etoposide (VP16) à 60mg/kg + Irradiation corporelle totale

Données de littérature : stable 28j à température ambiante et <1,75mg/mL



volume important incompatible avec l'administration de fortes doses en pédiatrie

Objectif :

Déterminer la stabilité physico-chimique de solutions injectables de VP16 à 10mg/mL dans des poches de NaCl 0,9% et de Glucose 5% (G5%).

Matériels & Méthode

- Etoposide 20mg/mL MYLAN
- Poches de NaCl0,9% ou G5% en polyoléfine Freeflex® (Fresenius Kabi)
- Poches produites en triplicata
- Analyse chromatographiques : HPLC-DAD (Vanquish Thermo)
 - o Colonne RP C18 (250 mm x 4,6 mm ; 5 µm) (Waters Symmetry Shield)
 - o Phase mobile H2O / Acétonitrile (70/30) à 1 mL/min
 - o Détection du VP16 à λ = 285 nm
- Mesure du pH (pHmètre EDGE, HANNA)
- Mesure de l'osmolarité (osmomètre OSMO1, Radiometer)
- Suivi de l'aspect visuel des poches (couleur, précipités)

Résultats

1) La méthode de dosage est indicatrice de stabilité et conforme aux recommandations du GERPAC

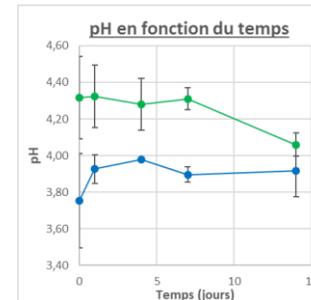
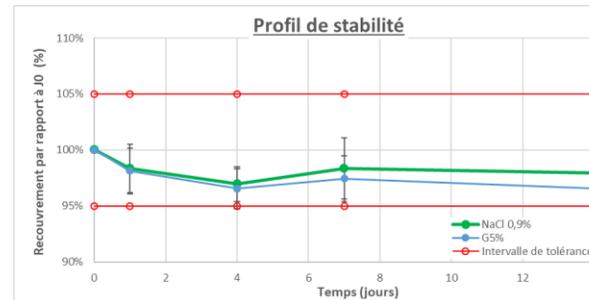
⇒ Spécifique du VP16, linéaire, fidèle et exacte de 50 à 150 µg/mL

2) Mise en évidence de produits de dégradation après dégradation forcée

3) Stabilité du VP16 en fonction du temps

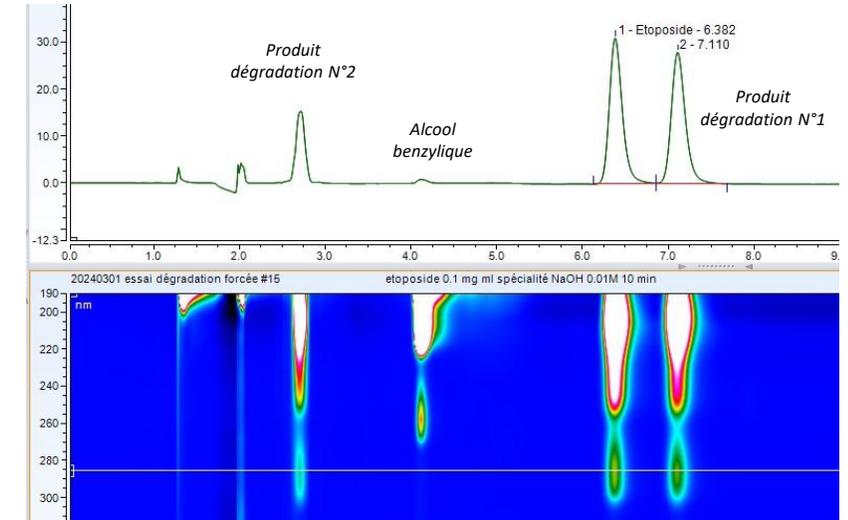
-> Aucune modification de l'aspect macroscopique n'a été relevée sur la durée de l'étude.

-> Formation d'un précipité en moins de 24h lors de la conservation entre 5 ± 3°C



Solvant	J0	J7
NaCl0,9%	442 ± 11	444 ± 8
G5%	455 ± 21	461 ± 13

Dilution au 1/10 pour mesure de l'osmolarité



Exemple : dégradation par NaOH 0,01M pendant 10 min

Conclusion :

- 1) Une solution concentrée de VP16 injectable à 10 mg/mL dans des poches en polyoléfine de NaCl0,9% ou de G5% est :
 - ⇒ Hyperosmolaire
 - ⇒ Stable
- 2) Résultats concluants pour une application clinique en pédiatrie : apports liquidiens divisés par 5



7 jours à température ambiante



<24h au réfrigérateur (précipitation)

Perspective :

Présence de plusieurs co-solvants (alcool benzylique, polysorbate 80, macrogol 300 et éthanol) : étude des extractibles à réaliser