

Etude de stabilité physicochimique de solutions d'étoposide diluées en poches polyoléfine à des concentrations comprises entre 0,38 et 1,75 mg/mL.

Auteurs: D'Huart* E. ⁽¹⁾, Vigneron J. ⁽¹⁾, Lider P. ⁽¹⁾, Demore B. ⁽¹⁾⁽²⁾

¹ Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpitaux de Brabois, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

² Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France.

CONTEXTE : Selon les données des fabricants, la solution d'étoposide diluée ne doit pas excéder une concentration de 0,4 mg/mL, au-delà une précipitation peut se produire. Ils déterminent jusqu'à 48 heures de stabilité à 0,4 mg/mL. Pour des fortes doses à administrer ou chez des patients nécessitant une restriction hydrique, l'étoposide phosphate (Etopophos[®]) est proposé comme alternative, sans limite de concentration. Cependant ce produit est fréquemment contingenté.

OBJECTIFS : Etude de stabilité de solutions d'étoposide à 0,38, 0,74, 1,26 et 1,75 mg/mL diluées dans des poches en polyoléfine de chlorure de sodium 0,9% (NaCl 0,9%) ou du glucose 5% (G5%), conservées à 25°C ou entre 2-8°C.

Etude de l'impact d'un perfuseur avec filtre et d'une pompe sur la stabilité physico-chimique des solutions d'étoposide.

MATERIELS ET METHODE : La stabilité chimique a été analysée à J0, J9, J16, J21, J28 et J61 par chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à un détecteur à barrette de diode, longueur d'onde d'analyse (λ) = 285nm. Deux poches pour chaque condition ont été préparées et analysées. La stabilité physique a été évaluée par un examen visuel et subvisuel en évaluant la turbidimétrie par spectrophotométrie UV, $\lambda=550$ nm. Le pH des solutions a été mesuré. L'action de la pompe à perfusion sur les solutions a été évaluée à J61.

RESULTATS : Les solutions d'étoposide diluées dans du G5% entre 0,38 et 1,26 mg/mL, stockées à 25°C conservent plus de 95% de la concentration initiale pendant 61 jours et 28 jours à 1,75 mg/mL. Aucun produit de dégradation (PD) n'est mis en évidence pour ces conditions. Les solutions d'étoposide diluées dans du NaCl 0,9% et stockées à 25°C conservent jusqu'à 95 % de la concentration initiale à J16. Aucune modification significative du pH et de turbidité n'a été observée pour les solutions préparées. Les deux poches d'étoposide à 1,75 mg/mL ainsi qu'une poche à 1,26 mg/mL, diluées dans du NaCl 0,9% et conservées entre 2-8°C ont précipité respectivement à J9, J16 et J28. Une poche d'étoposide à 1,75 mg/mL, diluée dans du G5% et conservées entre 2-8°C a précipité à J21. Aucun précipité n'a été observé dans les autres conditions étudiées. L'action de la pompe à perfusion n'a pas entraîné de modifications physiques.

DISCUSSION-CONCLUSION : Les solutions d'étoposide diluées dans des poches en polyoléfine de G5% entre 0,38 et 1,26 mg/mL sont stables 61 jours à 25°C et 28 jours jusqu'à 1,75 mg/mL. Ces données de stabilité permettent de proposer une alternative à l'Etopophos[®]. Une conservation à température ambiante et l'utilisation de G5% comme diluant sont à privilégier pour des fortes concentrations d'étoposide. L'utilisation d'un perfuseur avec filtre est donc recommandée. En revanche, la conservation à 2-8°C et le NaCl 0,9% comme solvant favorisent la précipitation des solutions.

Mots clé : Stabilité médicamenteuse-étoposide-HPLC