

Compatibilité de l'Eloxatine® (oxaliplatine) et du Cymévène® (ganciclovir) avec différents types de contenants

E. Bourgogne, L. Berger, M. Voeffray, A. Pannatier

Service de pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), 1011 Lausanne, Suisse

INTRODUCTION

Les cytotoxiques et les virostatiques constituent actuellement les traitements de choix pour lutter respectivement contre le cancer et les maladies virales. Vu la toxicité non négligeable de ces produits, il est recommandé de les manipuler en atmosphère contrôlée par une main d'oeuvre qualifiée. Pour ces raisons, dans la plupart des hôpitaux, ils sont aujourd'hui préparés dans une unité spécialisée. Dans ces conditions, il est particulièrement important de bien connaître leur stabilité afin de pouvoir planifier leur préparation. La stabilité de la plupart de ces médicaments est bien connue dans le PVC. Cependant depuis quelques années, celui-ci est progressivement remplacé par des matériaux potentiellement moins toxiques tels que le polyéthylène basse densité (LDPE), le polypropylène (PP), ou encore l'éthylvinylacétate (EVA).

Dans ce contexte, deux médicaments pour lesquels les données sont lacunaires méritent une attention particulière: l'Eloxatine®, utilisé en première intention contre les cancers colorectaux métastatiques et le Cymévène®, traitement de référence des patients immunodéprimés atteints d'affections sévères dues au Cytomégalo virus.

OBJECTIF DU TRAVAIL

Déterminer la compatibilité avec différents types de contenants de l'Eloxatine® et du Cymévène®, deux médicaments fréquemment prescrits au CHUV et reconstitués dans l'unité de préparation centralisée des cytotoxiques de la pharmacie.

METHODE DE TRAVAIL

L'étude a été conduite sous la forme d'une variante de plan d'expérience 2⁴, à quatre facteurs (contenant, soluté, concentration, temps) chacun à deux niveaux. [1]

L'intérêt d'un plan d'expérience est de faire varier plusieurs facteurs à la fois, de manière programmée et raisonnée, afin de limiter le nombre des expériences. Chaque mélange est mesuré sur une période de sept jours. Il est ainsi possible de déterminer quel facteur, ou quelle association de facteurs, influencent la stabilité dans le temps (par rapport au verre).

Les concentrations maximales et minimales ont été choisies en fonction des doses thérapeutiques usuelles pour les adultes et les enfants. Les analyses ont été conduites dans des conditions proches de celles pratiquées en clinique, en respectant les recommandations de l'industrie. (Tableau 1)

Tableau 1 : Facteurs et niveaux testés. (1) NaCl : Chlorure de Sodium 0.9% (B. Braun Medical). (2) G5 : Glucose 5% (B. Braun Medical). (3) LDPE : Ecoflac® (B. Braun Medical); PP : Ecobag® (B. Braun Medical); EVA : DIMIX® (SWECO); Verre (flacons de Muller et Krempel).

Spécialités	Cymévène®	Eloxatine®
DCI	Ganciclovir	Oxaliplatine
Concentrations	C1 : 1mg/ml, C2 : 6 mg/ml	C1 : 0.3 mg/ml, C2 : 1 mg/ml
Solutés	G5, NaCl ⁽¹⁾	G5 ⁽²⁾
Contenants	Verre, LDPE, PP, EVA ⁽³⁾	Verre, LDPE, PP, EVA ⁽³⁾
Conditions	T° Ambiante, Abri de la lumière	T° : 4°C, Abri de la lumière

Du fait de l'incompatibilité avec le NaCl (risque de précipitation avec les ions chlorure), seul le Glucose 5% a été testé avec l'oxaliplatine. [2]

La stabilité a été mesurée quotidiennement sur une durée de sept jours : qualitativement par suivi du pH (potentiométrie), de la coloration et de l'opalescence; quantitativement par HPLC selon des méthodes de routine, publiées dans la littérature et validées [3, 4]. Les concentrations déterminées au temps zéro représentent le 100 % pour chaque flacon.

La Ph.H.VIII / Eur. [5] autorise une perte de 10% au maximum de la substance active. La stabilité du produit a été mesurée par régression linéaire. Le produit a été considéré comme stable lorsque la valeur de la pente était égale à zéro. La même démarche a été appliquée pour le pH.

REFERENCES

- [1] Goupy J. La méthode des plans d'expériences. Optimisation du choix des essais et de l'interprétation des résultats, Ed. DUNOD, Paris, 1988.
- [2] Dossier du CNHIM, 4^{ème} édition, Tome XXII, (1-2), Ed CNHIM, Paris, 2001.
- [3] Luo .F.R et coll, High-performance liquid chromatographic separation of the biotransformation products of oxaliplatin. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1999 Mar 19;724(2):345-56.
- [4] Beitz C et coll. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions-comparison of polyethylene with other container materials. Int J Pharm. 1999 Aug 5;185 (1) : 113-21.
- [5] Pharmacopoea Helvetica VIII^{ème} édition, Ed Département Fédéral de l'intérieur, Berne, 1997.
- [6] Needle R, Sizer T. The CIVAS Handbook, Ed Pharmaceutical Press, Cambridge, 1998.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les méthodes analytiques retenues étant déjà validées, seule une validation propre aux substances et aux conditions de travail interne a été réalisée. Les principaux paramètres de cette validation sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats de la validation des différentes méthodes utilisées.(a) Beitz et coll, 1999 [4]

Médicaments	Linéarité (mg/ml)	Régression linéaire	r ²	CV intraday %	CV interday %	Précision %	Fidélité %
Ganciclovir	0.175-0.35 ^a	Y=12934X+280936	0.994	1.17	5.69	96.9±1.3	2.18
Oxaliplatine	180-420	Y=18592X-132494	0.999	1.35	1.91	100.3±0.2	0.7

Qualitativement, les solutions demeurent limpides et incolores au cours du temps et le pH ne varie pas de manière significative, quel que soit le type de contenant et le soluté.

Quantitativement, les concentrations demeurent constantes au cours du temps (< 10% de perte). Les résultats de l'évolution de la concentration en fonction du temps font l'objet des figures 1 et 2 ci-dessous.

Figure 1 : Evolution des concentrations de ganciclovir dans NaCl et G5 en fonction du temps. A) à faible concentration. B) à concentration élevée.

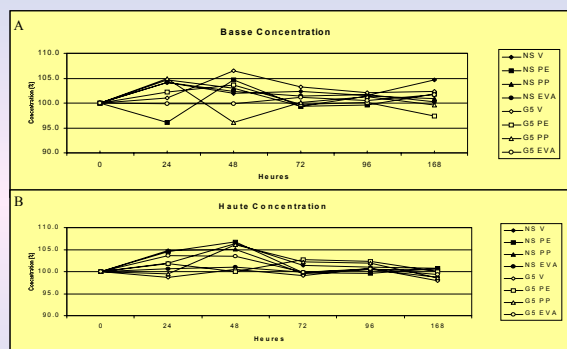
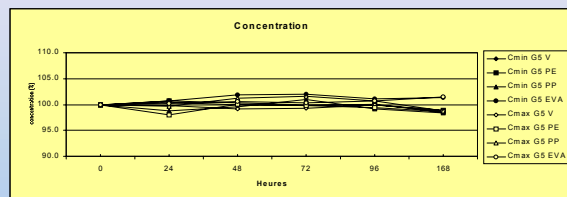


Figure 2 : Evolution des concentrations faibles et élevées d'oxaliplatine dans le G5 en fonction du temps.



Dans les conditions d'analyse retenues, le type de contenant ainsi que le soluté n'exercent aucune influence sur la stabilité physico-chimique de l'oxaliplatine et du ganciclovir, sur 7 jours.

Tout en confirmant ceux de travaux déjà publiés [2,6], nos résultats élargissent le champ des connaissances de stabilité et de compatibilité de ces substances avec différents types de contenants, et dans des conditions d'utilisation cliniques rigoureusement contrôlées et identiques. L'inclusion de l'EVA dans les contenants testés poursuit un but à plus long terme. Dans l'optique d'un développement à large échelle d'un Service Centralisé pour les Ajouts Intraveineux (SCAI) regroupant la nutrition parentérale (NP), l'antibiothérapie, l'analgésie et toute la chimiothérapie, il serait intéressant de pouvoir utiliser un seul matériau de conditionnement. L'EVA disponible sous forme de poches vides et déjà largement utilisé pour la NP pourrait être le contenant de choix lorsque les conditions (volume) obligent de partir d'un contenant vide. Pour cette raison, tous nos travaux actuels portant sur la compatibilité de médicaments parentéraux avec les contenants incluent l'EVA.

CONCLUSIONS

L'Oxaliplatine est stable durant 7 jours à température ambiante à l'abri de la lumière, aux concentrations de 0.3 mg.ml⁻¹ et de 1 mg.ml⁻¹ dans des contenants en LDPE, PP, et EVA.

Le Ganciclovir est stable durant 7 jours à 4°C, à l'abri de la lumière, aux concentrations de 1 mg.ml⁻¹ et de 6 mg.ml⁻¹ dans ces mêmes contenants.

Cette étude confirme des résultats publiés dans la littérature, tout en les élargissant à d'autres types de contenants, dans des conditions rigoureusement contrôlées et d'utilisation clinique identiques.