

Introduction

Dactinomycine: données de stabilité du fabricant :

- Solution reconstituée à 500 µg/mL avec EPPI : pas de données
- Dilution dans : NaCl 0,9 % ou Glucose 5 % → 10 heures
 - C = 10 µg/mL
 - Poche en polychlorure de vinyle flacons en verre

Au CHRU de Nancy :

- Administration en IV direct
- Volume fixe de 10 mL en seringue ambrée en polypropylène
- Concentrations de 15 à 200 µg/mL dans du glucose 5 % (G5%)

Objectifs

① Etudier la stabilité de la dactinomycine diluée :

- Concentration = 15 et 200 µg/mL
- Contenant : seringue ambrée en polypropylène de 50 mL
- Solvant : G5%
- Stockage : 20-25 °C et 2-8 °C ; à l'abri de la lumière
- Analyse : jours 0, 1, 3 et 6

② Etudier la stabilité de la dactinomycine reconstituée à 500 µg/mL avec EPPI et stockée à 2-8 °C dans son flacon d'origine

Matériels et méthodes

Stabilité chimique

Validation de la méthode analytique selon les recommandations de l'ICH Q2(R1)

Méthode : CLHP avec détecteur à barrette de diode réglé à 436 nm

- C18 LiChrospher® 12,5 cm , taille des particules = 5 µm
- Phase mobile : Acétonitrile (65 %) + tampon d'acétate de sodium pH 4,6 (35 %)
- Vitesse de la phase mobile : 1 mL/min
- Volume d'injection: 90 µL
- Dégradation forcée: NaOH 0,025 M (10 min); H₂O₂ 0,15 % ; UV (1 h sous une lampe UV à 254 nm) ; chaleur (6 h à 80 °C)

Stabilité physique

Examen visuel: couleur, précipitation et formation de gaz

➔ ① Deux seringues pour chaque condition

Solvant : G5%
Chaque température : 20-25 °C ou 2-8 °C
Chaque concentration : 15 et 200 µg/mL

➔ ② Un flacon reconstitué

Solvant : EPPI
Température : 2-8 °C
Concentration : 500 µg/mL

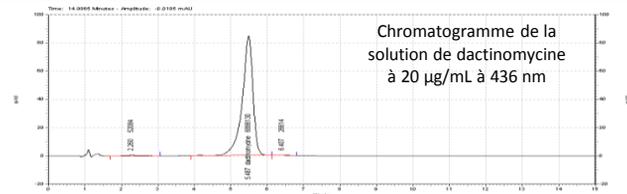
➔ Trois prélèvements de chaque seringue à chaque temps d'analyse

Stabilité = conservation de plus de 90% de la concentration à J0 et absence de modification visuelle.

Résultats

Validation : méthode CLHP

- Linéarité : $r^2 > 0,999$ (Courbe standard à 5 points : 10-30 µg/mL)
- Répétabilité et fidélité intermédiaire : CV < 4 %
- Capacité indicatrice de stabilité: les produits de dégradation ne sont pas tous visibles à 436 nm
- Temps de rétention : 5,4 min



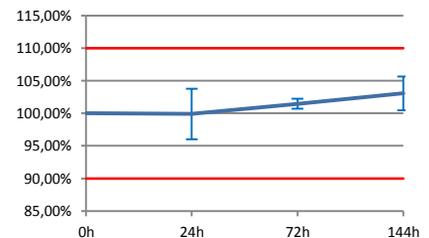
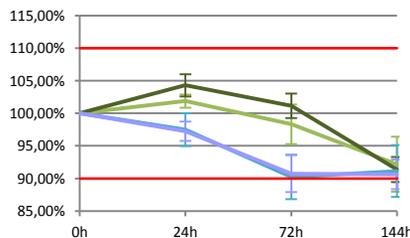
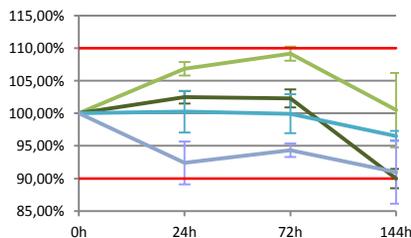
① Stabilité de la dactinomycine diluée :

② Stabilité de la dactinomycine reconstituée :

2-8°C – G5%

25°C – G5%

2-8°C – EPPI



Examen visuel : couleur jaune initiale, pas de modification de couleur, pas d'apparition de précipité

Examen visuel : couleur jaune initiale, pas de modification de couleur, pas de précipité

Conclusion

① Stabilité de la dactinomycine diluée :



2-8 °C :

3 jours à 15 et 200 µg/mL en seringue ambrée dans le glucose 5%.



25 °C :

3 jours à 15 µg/mL et 24h à 200 µg/mL en seringue ambrée dans le glucose 5%.

② Stabilité de la dactinomycine reconstituée :



2-8 °C :

6 jours à 500 µg/mL en flacon verre reconstitué avec de l'EPPI.