

Des propriétés pharmacologiques pour une optimisation de la préparation

Dr F Pinguet

Pharmacie – Institut du cancer de Montpellier

En cancérologie, une relation entre dose de cytotoxique et efficacité existe souvent

Conséquence pour optimiser l'efficacité:

- l'adaptation de posologie pour chaque patient est la règle:
 - Surface corporelle
 - Poids
 - TDM
 - pharmacogénétique...

- Bien que :
 - Doses fixes

- Chaque patient verra sa dose de médicament calculée à chaque cure
- Doses standards mises à disposition par l'industrie pharmaceutique

Exemple de l' Eribuline: solution à 0,44mg/ml, flacon de 2 ml

- Nécessité de déconditionner et de préparer la poche ou la seringue avec la bonne dose pour chaque patient

Stabilité du médicament

- Avant ouverture des flacons = date de péremption

Bien connu

Exemple de Eribuline: 4 ans

- Après ouverture = connaissances limitées

Exemple de Eribuline :

RCP

4 heures à température ambiante

24 heures entre +2° et +8°C

Littérature: rien

- Les informations des fabricants sont souvent limitées dans le temps et ne correspondent pas toujours aux utilisations faites à l'hôpital
- Raison principale: pas de maîtrise des conditions de préparations et des conditions d'aseptie

Stabilité après ouverture 24 heures à 4°C

Non satisfaisante:

1 – sur le plan qualitatif et organisationnel

Préparations à l'avance:

- week end, jours fériés...
- Préparations anticipées
- HAD
- Préparations en série...

Contrôle qualité

2 – sur le plan économique:

Gaspillage:

- Réutilisation des restes
- Utilisation de gros conditionnements

Quelques définitions :

- « Stability is defined as not less than 90% of the initial drug concentration remaining in the solution » (souvent retenu dans les publications internationales)
- « The ability of an active ingredient or a drug product to retain its properties within specified limits throughout its shelf-life. (the chemical, physical, microbiological and biopharmaceutical aspects of stability must be considered). » (!!)

Principaux facteurs de stabilité

- La concentration en principe actif
- La température
- La lumière
- La nature du contenant
- La nature du contenu
- Le matériel de préparation
- Le matériel d'administration
- Oxydation, action des métaux...

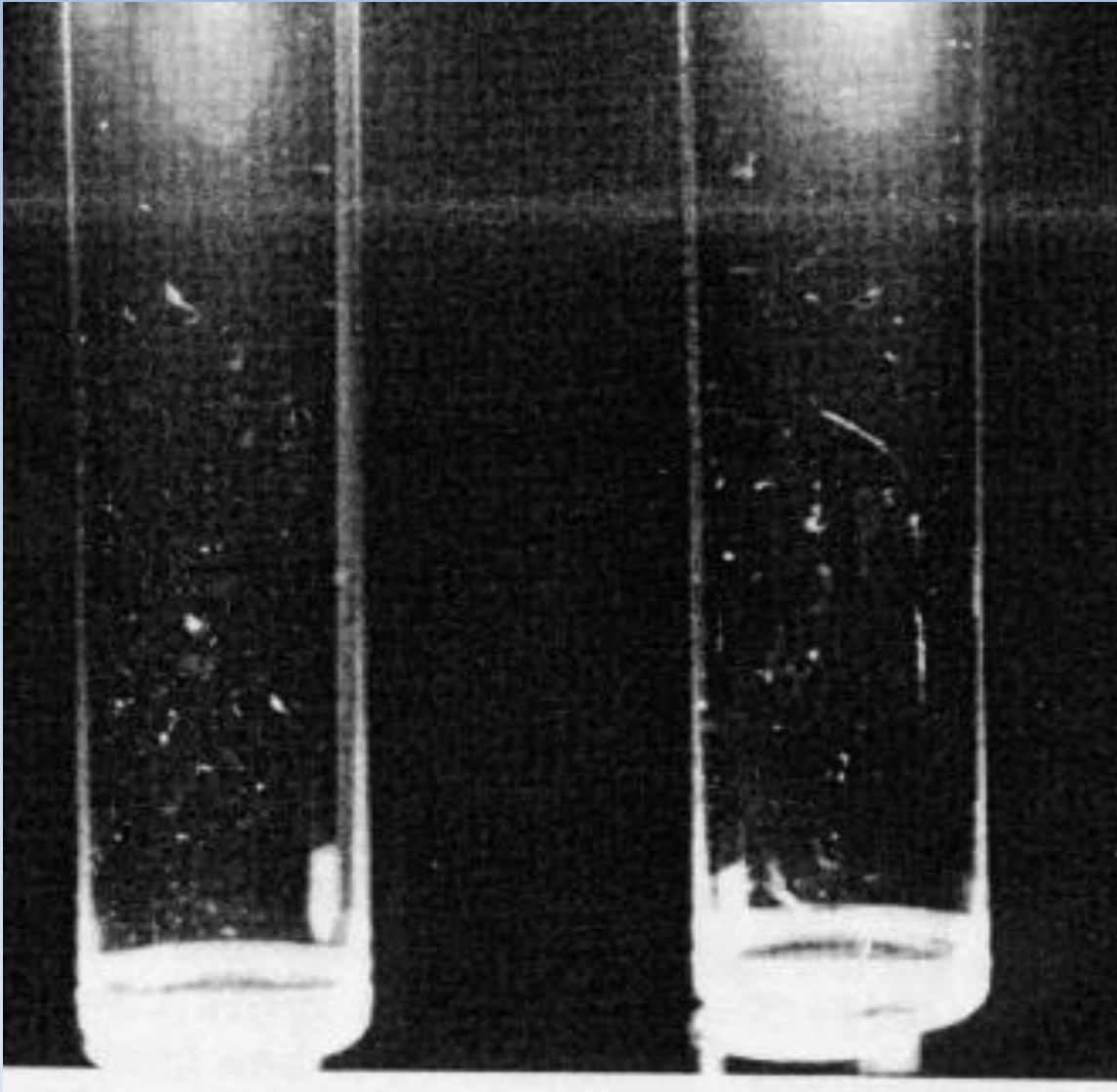
La stabilité d'un médicament

1. Stabilité physique
2. Stabilité chimique
3. Interaction avec les contenants / matériel

1. Stabilité physique

Examen visuel ou subvisuel

- Particules
- Couleur
- Turbidimétrie
- Comptage de particule



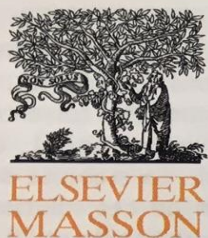


Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle

2 - Stabilité chimique

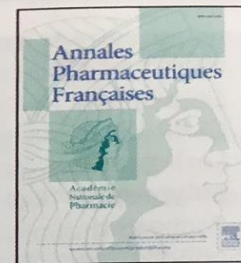
- Utilisation d'une méthode séparative capable de séparer le médicament de ses produits de dégradation et de ses excipients
 - HPLC !! (High Performance Liquid Chromatography)
 - HPCE (High Performance capillary Electrophoresis)
 - CCM ou TLC (Thin Layer Chromatography)
 - CPG (Gas Chromatography).....
- Mesure du pH

Réalisation d'une étude de stabilité de l'eribuline dans les conditions d'utilisation pratiques dans nos structures hospitalières



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Stability of the ready-to-use solutions of eribulin for intravenous infusion

Stabilité des solutions prêtes à l'emploi d'éribuline pour administration intraveineuse

**S. Poujol^{a,*}, M. Dell'ova^a, K. Bekhtari^a,
F. Bressolle^{a,b}, F. Pinguet^a**

^a *Oncopharmacology Laboratory, Val d'Aurelle Cancer Centre, parc Euromédecine, rue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France*

^b *Clinical Pharmacokinetic Laboratory, Faculty of Pharmacy, Montpellier 1 University, 34093 Montpellier, France*

Received 26 March 2012; accepted 8 June 2012

Available online 17 July 2012

KEYWORDS

Summary A simple HPLC-LIV method was developed to determine the stability of ready-to-

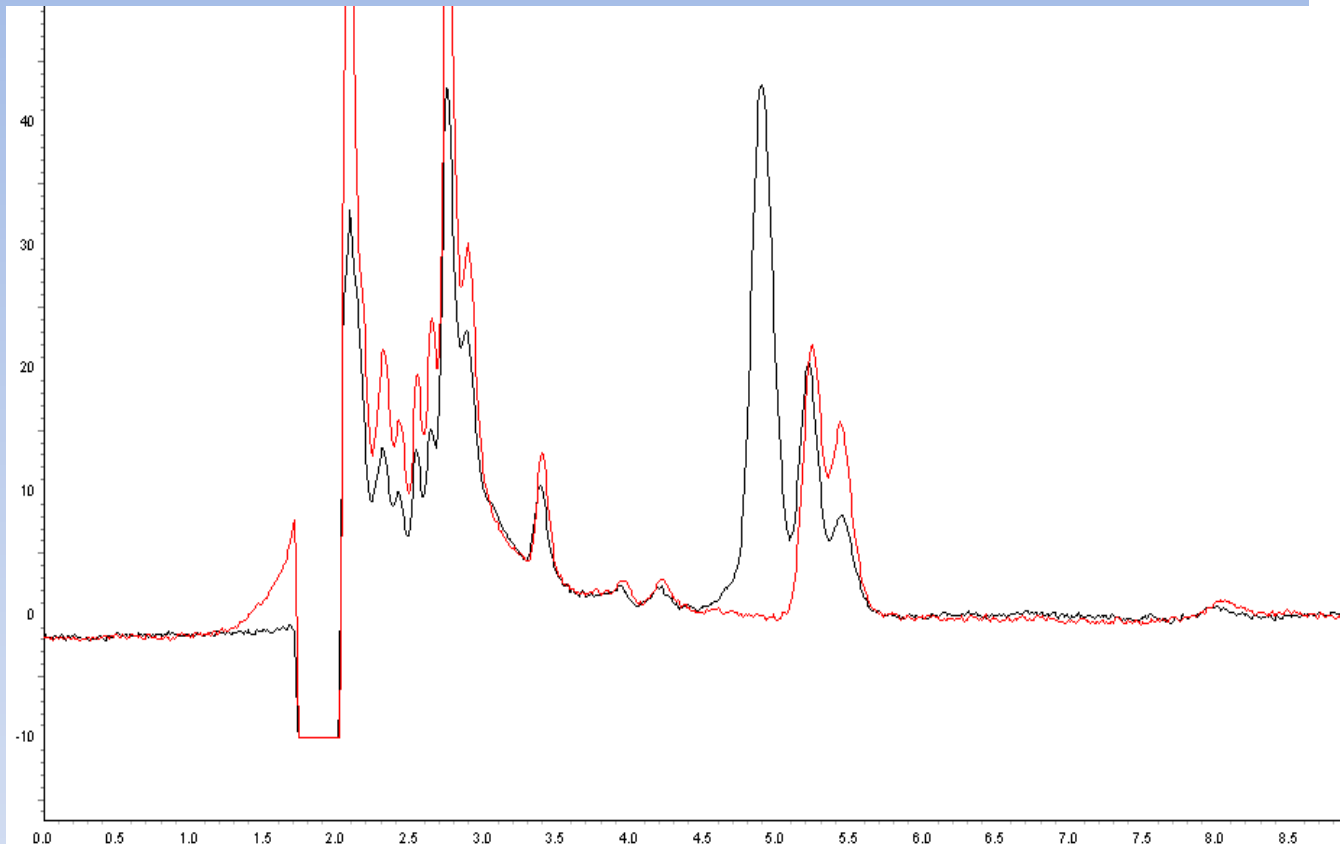
Les paramètres testés:

- Inspection visuelle (précipitation, modification de la couleur)
- Mesure des variations de pH
- Mesure HPLC après validation de la méthode
 - Dosages qualitatifs et quantitatifs
 - Essai de dégradation forcé

résultats

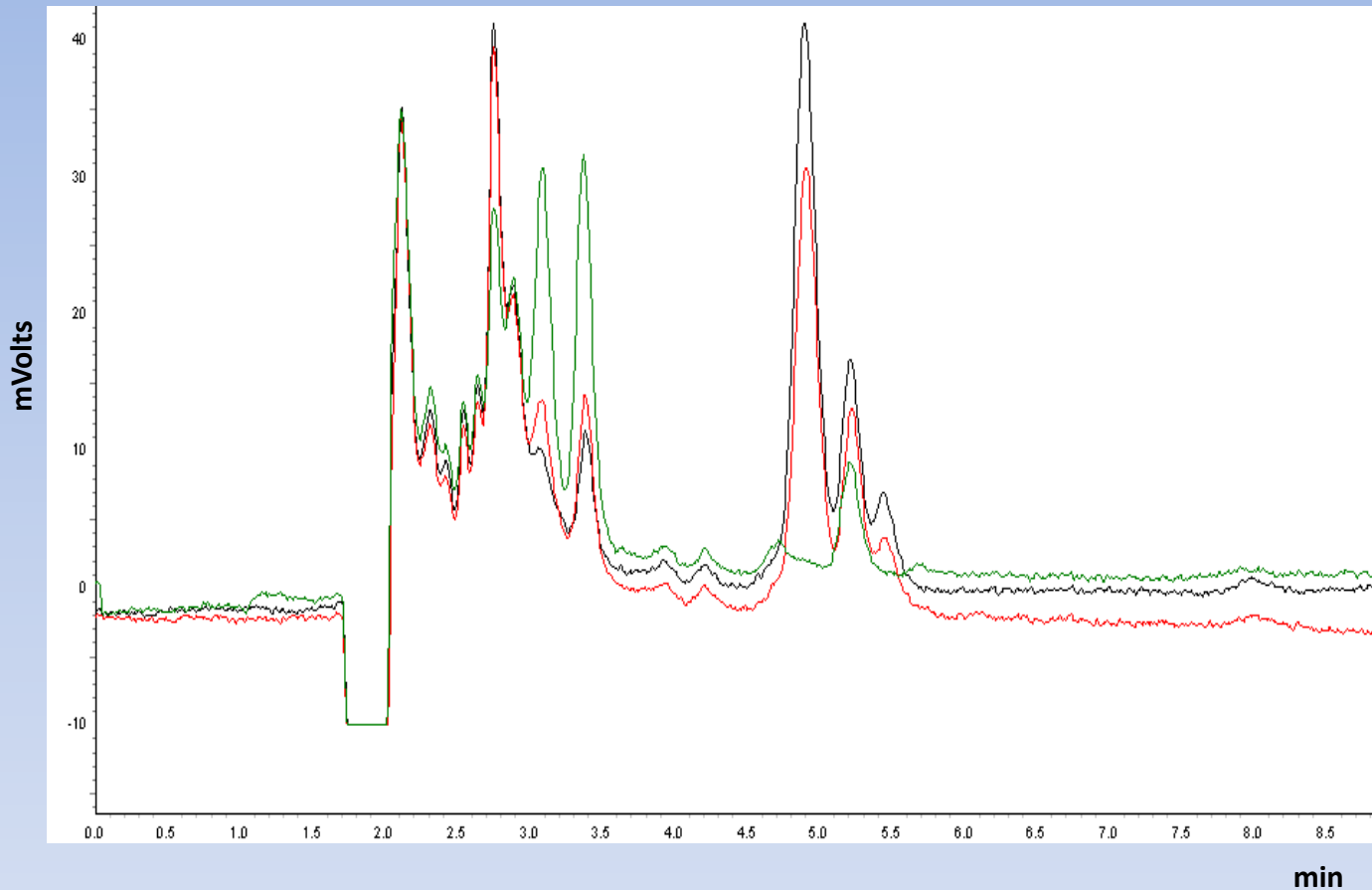
- Pas de précipitation
- Pas de modification de la coloration
- Pas de variation de pH
- Mise au point et validation de la méthode analytique par chromatographie à haute performance

Chromatogramme



LC-UV chromatograms of blank matrix with (black curve) and without (red curve) eribulin (concentration, 15.4 µg/mL).

Test de dégradation



(A) LC-UV chromatograms of eribulin solutions (15.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) exposed to different concentrations of potassium permanganate (4×10^{-5} M, black curve; 8×10^{-5} M, red curve; and 4×10^{-4} M, green curve) ; (B) LC-UV chromatograms of blank matrix with (black curve) and without (red curve) eribulin (concentration, 15.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Table 3 Stability of eribulin in ready-to-use solutions. Data are expressed in percentage of initial eribulin concentration +/- standard deviation
Stabilité de solutions prêtes à l'emploi d'éribuline. Les données sont exprimées en pourcentage de la concentration initiale en éribuline +/- écart-type

Conditions	Percent recovery, %					
	Day 0	Day 1	Day 3	Day 7	Day 10	Day 14
Vials for intravenous injection pierced with a 18 gauge, 440 µg/mL (n = 3)						
4°C, in the refrigerator	100	100.6 ± 0.45	99.1 ± 1.00	100.1 ± 0.25	99.3 ± 0.57	100.1 ± 0.62
20 ± 2°C under room lighting	100	102.3 ± 2.16	101.8 ± 1.41	102.1 ± 3.04	102.3 ± 2.70	102.5 ± 2.97
20 ± 2°C under light-protection	100	100.8 ± 1.29	98.8 ± 2.30	100.0 ± 1.36	100.2 ± 0.87	101.3 ± 1.77
Syringe, 440 µg/mL (n = 2)						
4°C, in the refrigerator	100	100.4	97.5	96.1	99.6	100.5
20 ± 2°C under room lighting	100	100.6	101.1	100.7	100.9	101.6
20 ± 2°C under light-protection	100	98.5	100.0	99.7	100.1	99.1
Polyolefin containers containing 0.9% sodium chloride (50 mL), 15.4 µg/mL (n = 3)						
4°C, in the refrigerator	100	100.1 ± 0.88	100.9 ± 0.88	100.7 ± 1.21	99.8 ± 0.83	100.4 ± 0.72
20 ± 2°C under room lighting	100	100.3 ± 0.64	100.9 ± 1.33	100.4 ± 0.87	100.6 ± 1.81	100.1 ± 2.73
20 ± 2°C under light-protection	100	99.2 ± 1.14	99.0 ± 1.54	97.2 ± 2.62	98.3 ± 1.49	100.3 ± 3.30
Polyolefin containers containing 0.9% sodium chloride (50 mL), 43.3 µg/mL (n = 3)						
4°C, in the refrigerator	100	99.7 ± 0.22	100.1 ± 0.29	100.2 ± 0.93	100.4 ± 0.62	100.8 ± 0.90
20 ± 2°C under room lighting	100	100.7 ± 1.07	101.3 ± 1.07	101.0 ± 0.59	100.1 ± 1.67	100.8 ± 2.27
20 ± 2°C under light-protection	100	99.8 ± 0.26	100.2 ± 0.42	99.8 ± 0.47	100.8 ± 0.29	101.2 ± 0.09

Résultats / conclusion



Pour toutes les conditions testées:

Médicaments stables durant 14 jours

Optimisation:

- des préparations
- des organisations
- de l'assurance qualité
- et diminution du gaspillage