



STABILITÉ PHYSICOCHEMIQUE DE LA SUSPENSION D'AZACYTIDINE (25 MG/ML) CONSERVÉE A 4°C

V. Vieillard, O. Appudurai, S. Voytenko, A. Astier, M. Paul

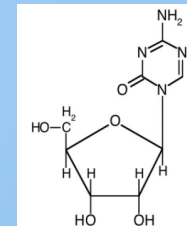
GH Henri Mondor, Service Pharmacie, 51 av du Mal de Lattre de
Tassigny, 94010 Créteil

13-14 octobre 2010

Introduction



- **Vidaza®** : commercialisé par Celgène
- **Indications thérapeutiques**: syndromes myélodysplasiques, LAM et LMMC
- **Forme galénique** : lyophilisat : 100 mg azacytidine et 100 mg de mannitol
- Suspension à 25 mg/ml
- **Faible stabilité** : 22 heures si reconstitution avec de l'eau froide
- **Schéma posologique** : 75 mg/m²/j durant 7 jours par voie sous- cutanée

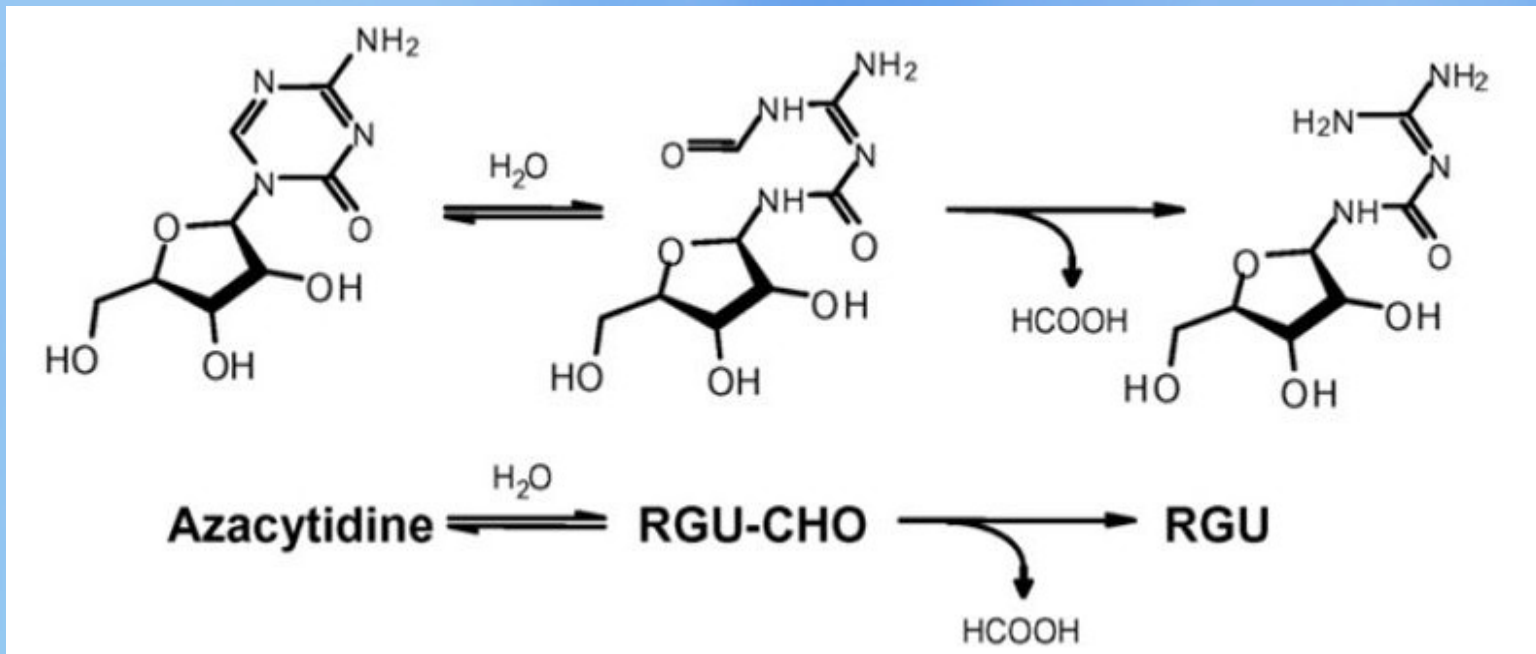


Problématique

- Respect du schéma posologique
- 5+2 vs 7
- Pas de possibilité d'anticipation pour les UPC pour les dimanches
- Pas d'études réelles de stabilité publiées sur l'AZC en suspension à +4°C (étude à -20°C*)

I Matériels et méthodes (1)

- Dégradation de l'azacytine en solution:



Etude de la stabilité physicochimique de la suspension

– Stabilité chimique :

- CLHP
- UV
- IR

– Stabilité physique :

- Temps de sédimentation
- Etude de la forme des cristaux



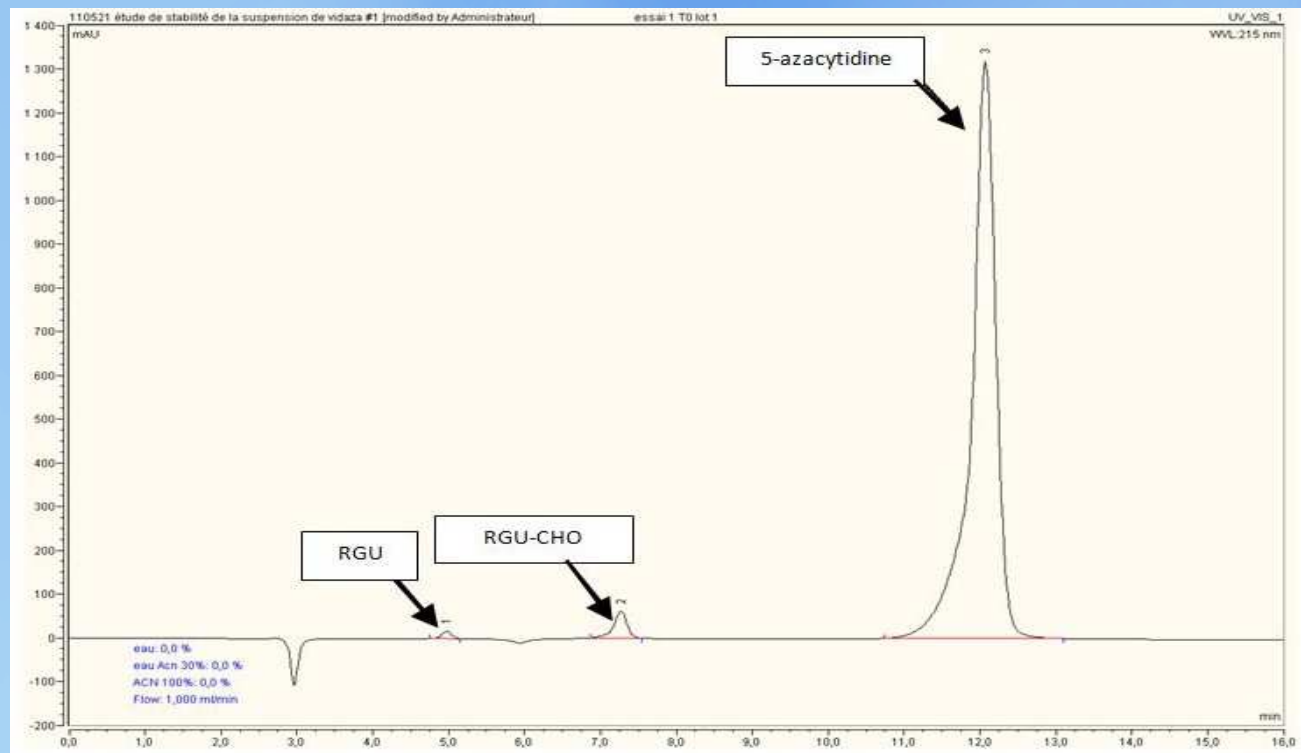
I Matériels et méthodes

- 3 lots préparés par pesées
- Eau pour reconstitution glacée (+4°C)
- Concentration : 25 mg/mL
- Seringues en polypropylène
- Température d'étude: 4 °C
- Calendrier de prélèvements : T0, T5h, T24h, T48h, T96h, T168h et T240h
- Prélèvements sous agitation

II Stabilité chimique de la suspension de Vidaza ® (1)

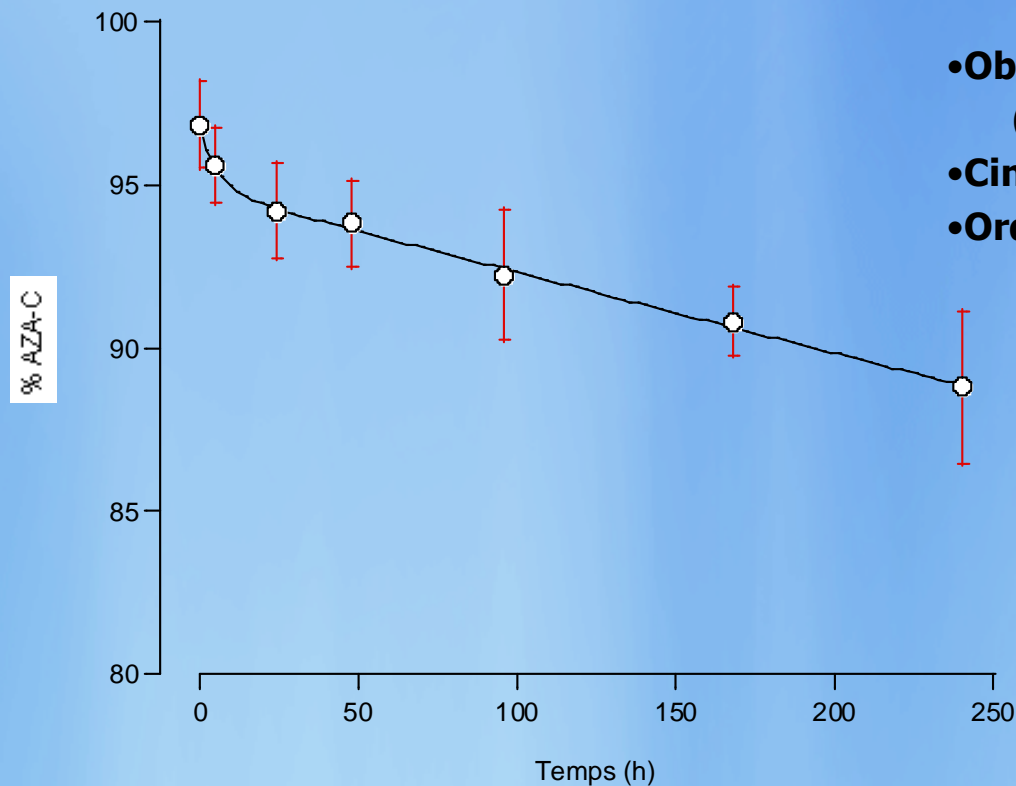
1) CLHP

- Apparition de trois pics dès T0



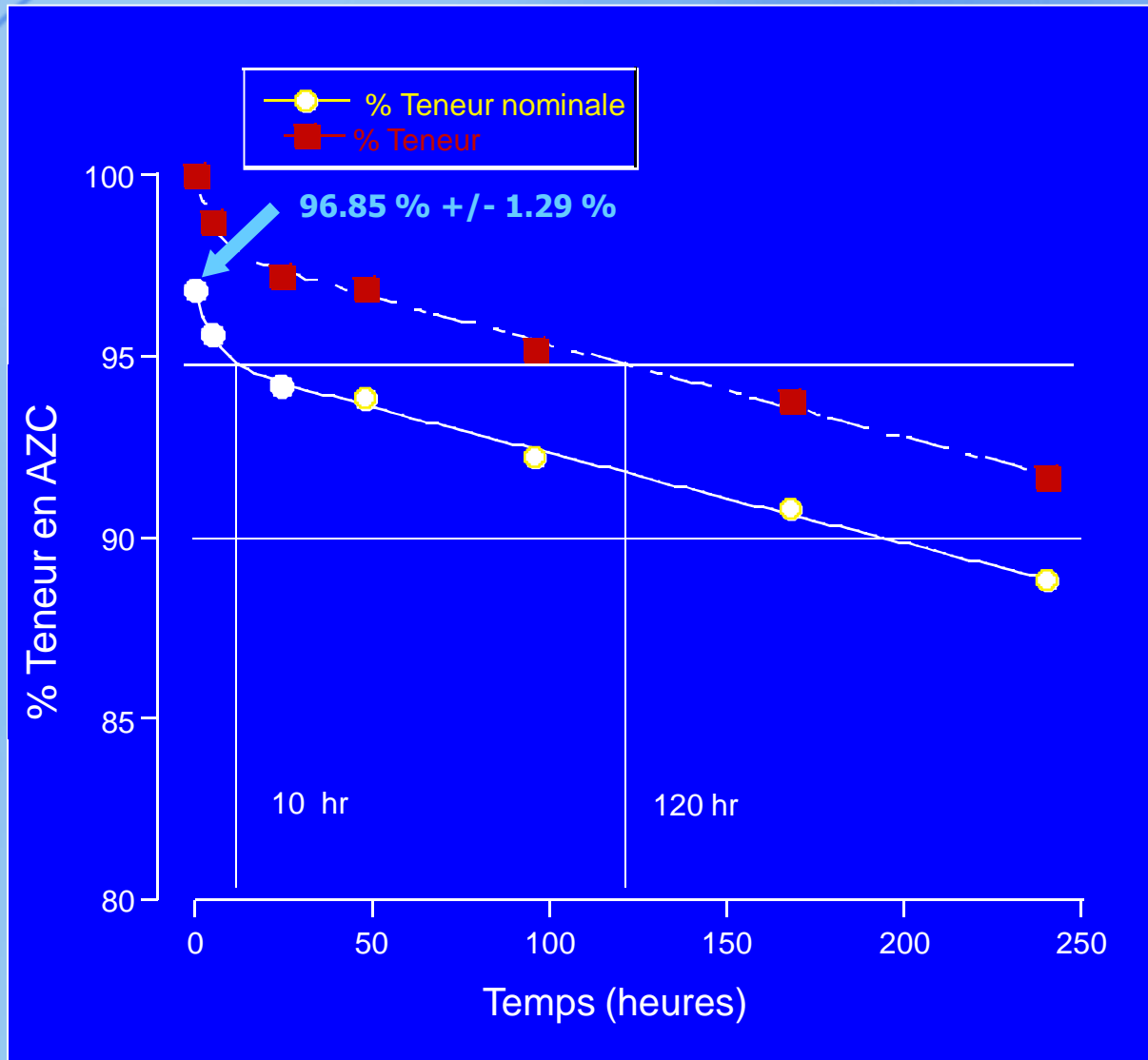
Chromatogramme obtenu à T0

II Stabilité chimique de la suspension de Vidaza ® (2)



- Observation de 2 phases de dégradation (1 rapide suivie 1 lente)
- Cinétique complexe
- Ordre 0





Valeur nominale: **96.85 % ± 1.29 %**
 → **10 heures** (T95%)

Valeur normalisée à 100%
 → **120 heures** (T95%)*

Consensus européen pour anticancéreux

*Bardin et al, Ann Pharm Fr, 2011

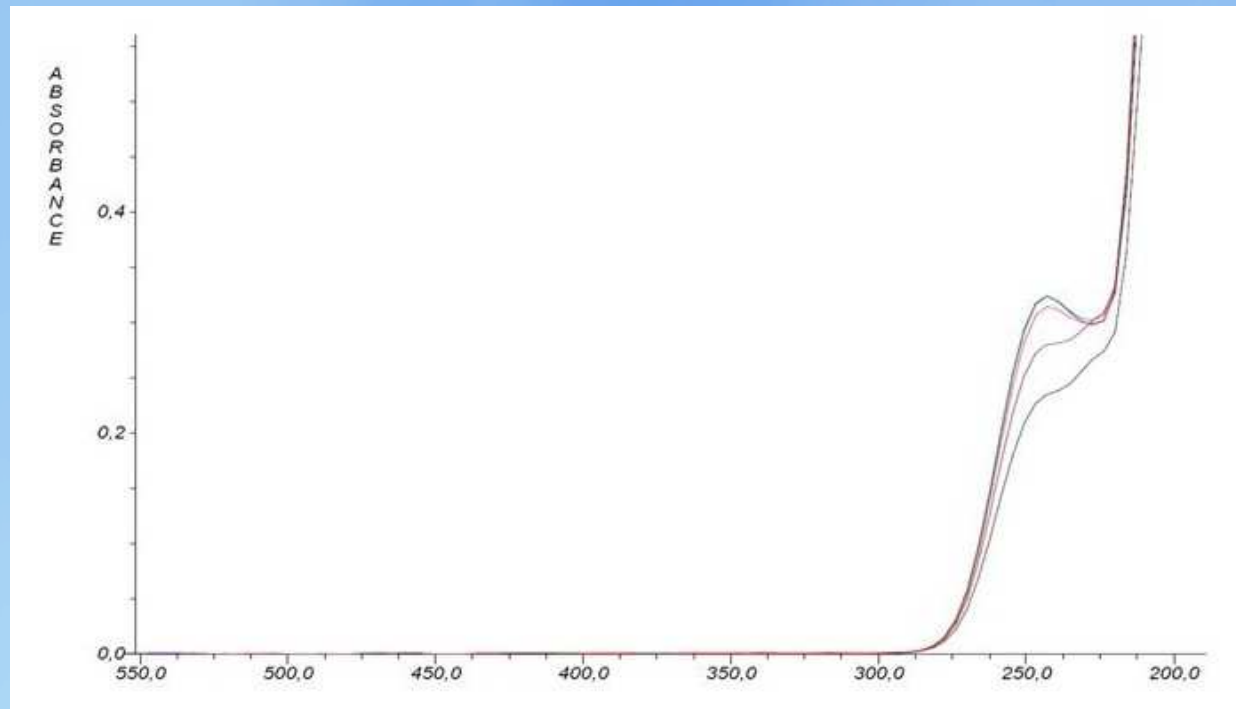
II Stabilité chimique de la suspension de Vidaza ® (3)

- **Quantité réelle dans un flacon dépend:**
 - **De la teneur réelle dans le lyophilisat (dépend des conditions de fabrication)**
 - **De la température de l'eau pour reconstituer**
 - **96.85 % ± 1.29 % avec eau à 4°C**
 - **93.17 % ± 1.15 % avec eau à 25°C**
 - **Plus la température augmente, plus la solubilité augmente**
 - **N'est dégradé que ce qui est soluble**

II Stabilité chimique de la suspension de Vidaza ® (4)

2) UV

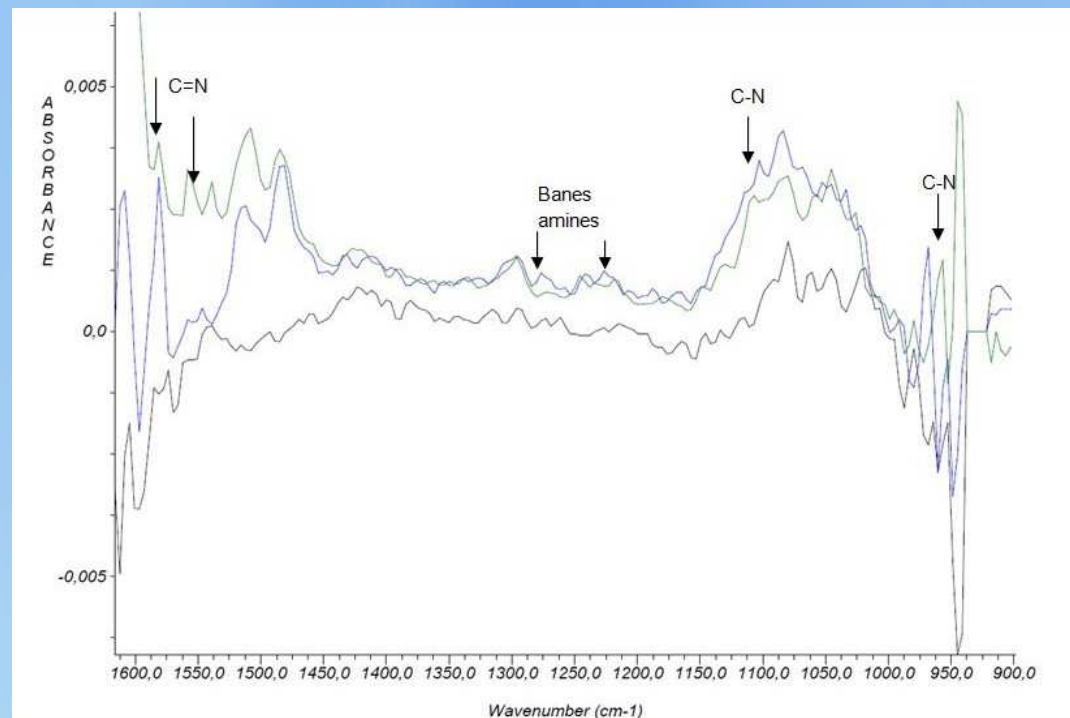
- Spectre UV des différents temps comparés à T0
- Comparaison au maximum d'absorption : 240 nm



II Stabilité chimique de la suspension de Vidaza® (5)

3) IR

- Pic d'absorption de l'eau entre 1610 et 1670 cm^{-1}

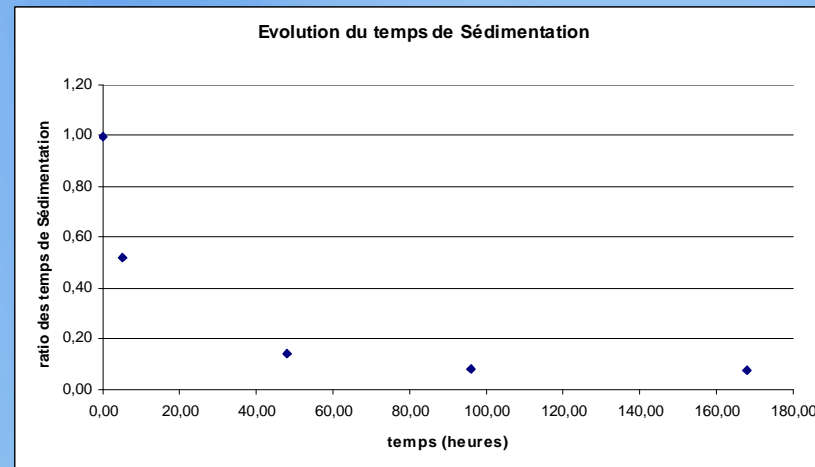
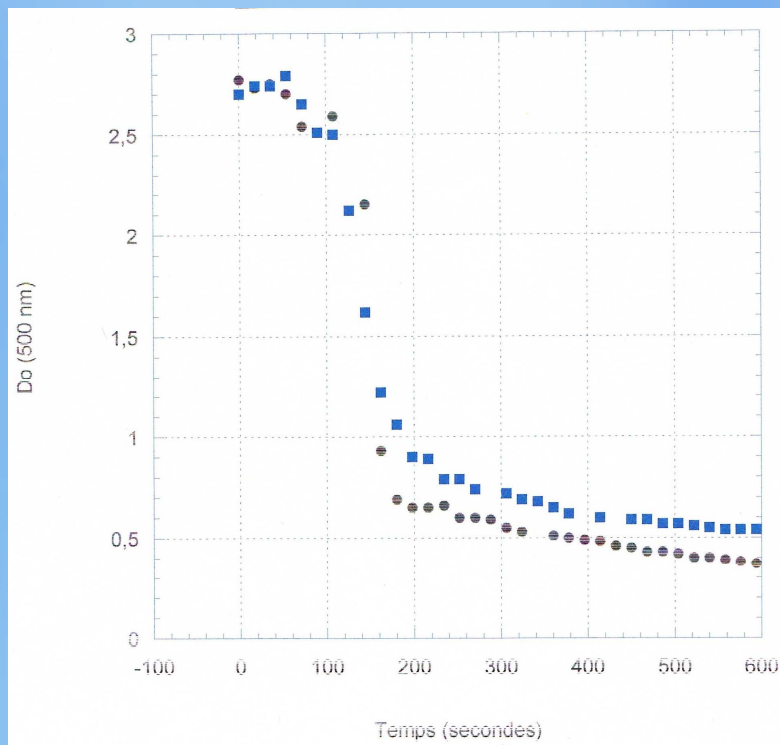


Spectre IR du mannitol (noir) et du Vidaza® à J0 (bleu) et J7 (vert)

III Stabilité physique de la suspension de Vidaza ® (1)

1) Temps de sédimentation

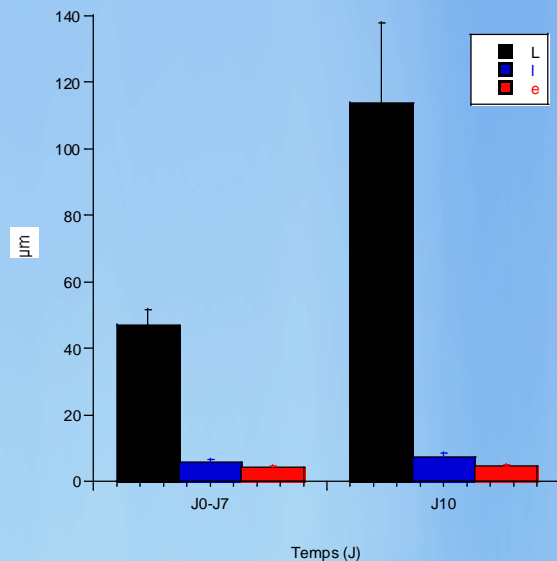
- Diminution de plus de 90% du temps de sédimentation
- Modification probable des cristaux



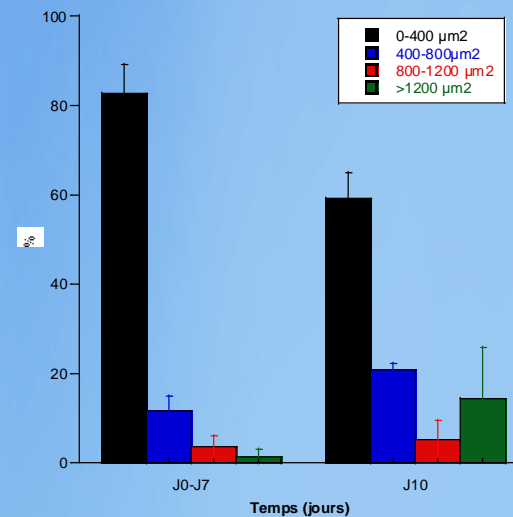
III Stabilité physique de la suspension de Vidaza® (2)

2) Etude de la forme des cristaux

- Suspension non homogène
- Diminution du nombre de cristaux en 0 et 400 μm^2 entre J0/J7 et J10
- Augmentation de la longueur et de la largeur



Longueur, largeur et épaisseur entre J0-J7 et J10

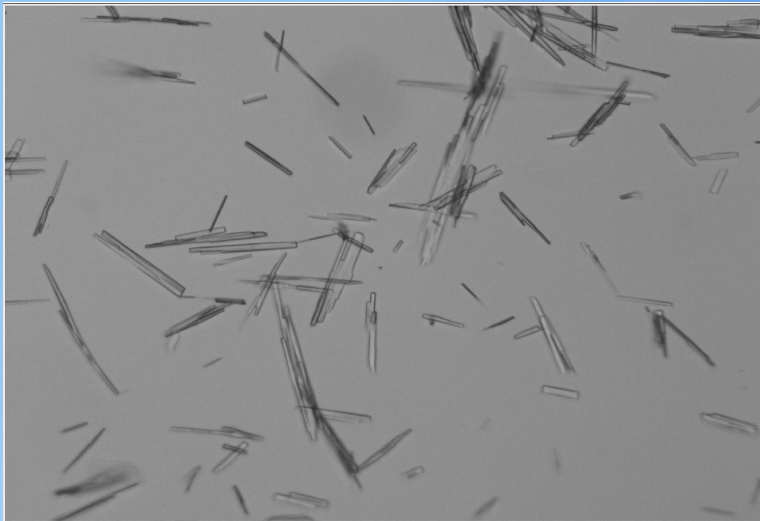


Répartition de la taille des cristaux entre J0-J7 et J10

III Stabilité physique de la suspension de Vidaza ® (3)

2) Etude de la forme des cristaux

- Diminution du nombre de cristaux observés par champ



Coupe de microscope à J0



Coupe de microscope à J10

Conclusion

- Importance de la reconstitution avec de l'eau à +4°C pour retarder la solubilisation de l'AZC et donc sa dégradation
- **Stabilité évaluée à 5 jours à 4°C**
- Stabilité plus élevée que celle donnée (8 heures à +8°C et depuis peu 22 heures si reconstitution avec de l'eau à +4°C)
- **Réponse à la problématique principale:** préparation anticipée pour le week end et respect du schéma posologique.