

OBJECTIFS

- Développer et valider une méthode UHPLC-MS pour quantifier le busulfan
- Etablir un profil de stabilité du busulfan en solution

CONCLUSIONS

- ✓ Validation d'une méthode indicatrice de stabilité pour le busulfan
- ✓ Stabilité étendue à 30h en seringues à 5°C

INTRODUCTION

Le busulfan est un agent alkylant largement utilisé dans le traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. L'administration toutes les six heures pendant quatre jours consécutifs et une faible stabilité (12 heures à 5°C) induisent des problèmes organisationnels pour les pharmacies hospitalières. Quelques études ont déjà été menées pour étudier la stabilité des solutions diluées de busulfan, mais les résultats publiés ont montré une importante variabilité.

MATERIEL & METHODE

Méthode LC-ESI(+)-MS :

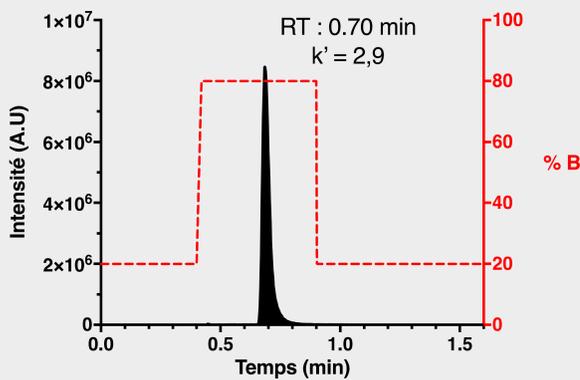
Phase Mobile: A : 5 mM NH₄COOH / 0.1% HCOOH
B : Acétonitrile

Colonne : BEH Shield RP18 2.1x50 mm 1.7 μm

Débit : 0.6 mL/min

Détection: Busulfan m/z: 264.1
[²H₈]-Busulfan (Std. Int.) m/z: 272.1

Temps d'analyse : 1.6 min

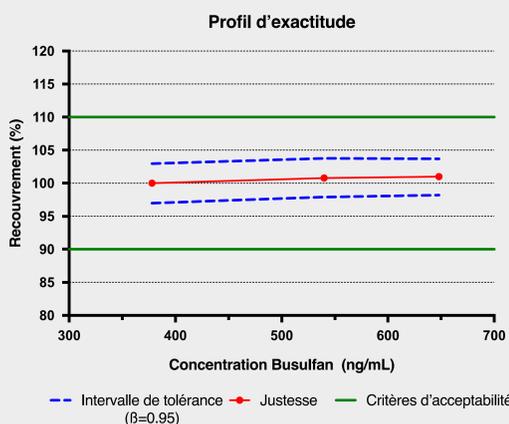


VALIDATION

- Méthode validée selon ICH & SFSTP :

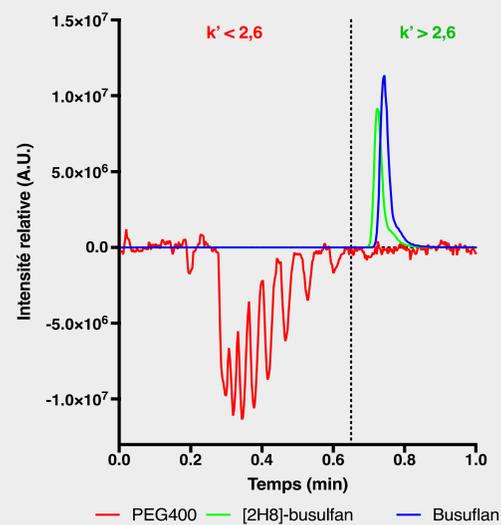


- Dégradation forcée (HCl 1M / NaOH 1M / H₂O₂ (10%) / 80°C)
- Profil d'exactitude (β=0,95)



EFFET MATRICE

- Effet de suppression de signal dû au PEG400 contenu dans la formulation
- Optimisation des conditions LC pour ne pas avoir de superposition entre le PEG et le busulfan



ETUDE DE STABILITE

Nombre de lots : 3 lots de Busilvex®

Concentration : 0.54 mg/mL dans NaCl 0.9%

Contenants : Seringues PP (50 mL)
Poches PP (100 & 500 mL)

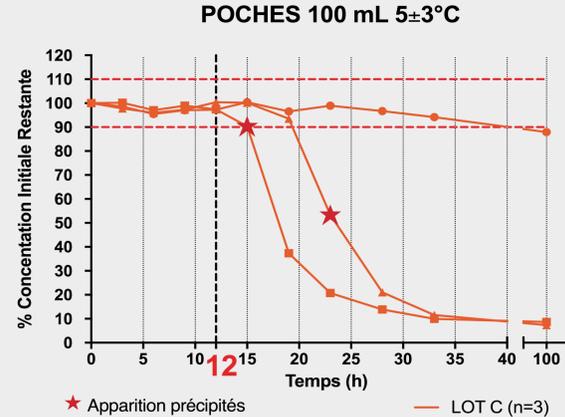
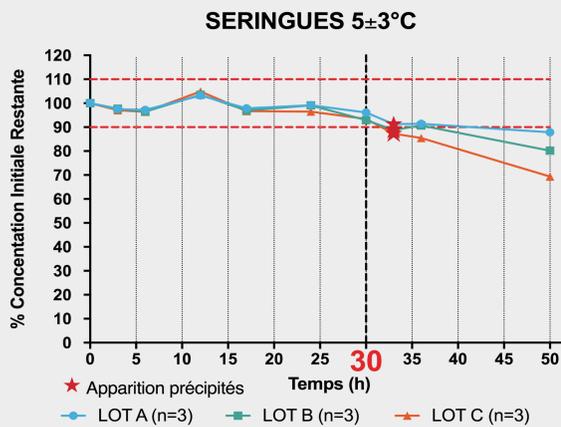
Conservation : 25 ± 2°C / 5 ± 3°C
(à l'abri de la lumière)

Analyses : Inspection visuelle
Quantification par LC-MS

DISCUSSION

- Stabilité fortement influencée par la température et le type de contenant
- Principaux processus de dégradations observés :
 - Précipitation à 5 ± 3°C
 - Hydrolyse à 25 ± 2°C
- Stabilité étendue à 30 heures dans les seringues stockées à 5 ± 3°C
- Meilleure organisation de la production des injections de busulfan (une unique production quotidienne)

RESULTATS



Photographie des cristaux de busulfan à la surface des seringues conservées à 5 ± 3°C

Grande variabilité observée pour les poches conservées à 5 ± 3°C due à une précipitation aléatoire du busulfan.

A 25°C :

- Aucun précipité détecté
- Dégradation rapide (hydrolyse)