

ETUDE DE LA STABILITE D'UNE SOLUTION DE BORTEZOMIB A 2,5 MG/ML CONDITIONNEE EN SERINGUE A TUBERCULINE EN POLYPROPYLENE PAR CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE COUPLEE A UN DETECTEUR A BARRETTES DE DIODES ET A UN DETECTEUR EVAPORATIF A DIFFUSION DE LUMIERE



M.GIOVANELLI, J.VIGNERON, A. NICOLAS, I.MAY
CHU de Nancy, Service Pharmacie, Allée du Morvan, 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY



Introduction

Plusieurs publications ont déjà démontré la stabilité d'une solution de bortézomib à 1 mg/mL, conservée entre 2 et 8 °C à l'abri de la lumière, pendant une durée d'environ trente jours. Depuis fin 2012, l'autorisation d'administrer le bortézomib par voie sous-cutanée à une concentration de 2,5 mg/mL soulève de nouveau la question de la stabilité pour la fabrication anticipée et la conservation des seringues de bortézomib.

Matériels et Méthodes

Conditions analytiques :

- CLHP ELITE LaChrom® VWR/Hitachi
- Colonne UPTISPHERE C18, 5µm, 250 mm x 4.6 mm
- Phase mobile : eau-acétonitrile (70/30 v/v)
- Débit phase mobile : 1,5 mL/min
- Température du four : 30°C
- Température de l'injecteur : 4°C
- Volume d'injection : 90 µL
- Détection UV à 270 nm (avec enregistrement spectral de 200 à 400 nm)
- DEDL : Gain = 12 ; T°C = 60°C ; Pression du gaz = 3,5 bars.

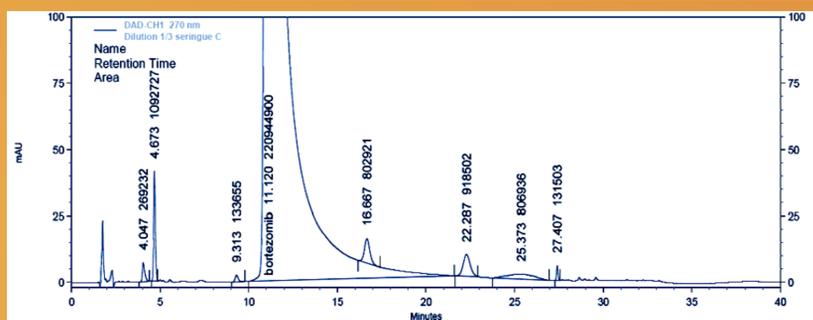
Préparations des échantillons :

- Reconstitution d'un flacon de bortézomib à 3,5 mg avec 1,4 mL de NaCl 0,9%.
- Conditionnement en seringue à tuberculine en polypropylène de 1 mL.
- Préparation de 3 seringues de bortézomib à 2,5 mg/mL pour l'étude.

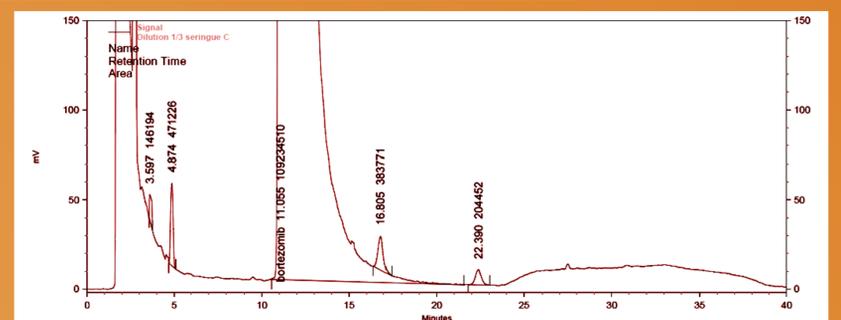
Conditions de conservation : entre 2° et 8° C, à l'abri de la lumière.

Résultats

DAD

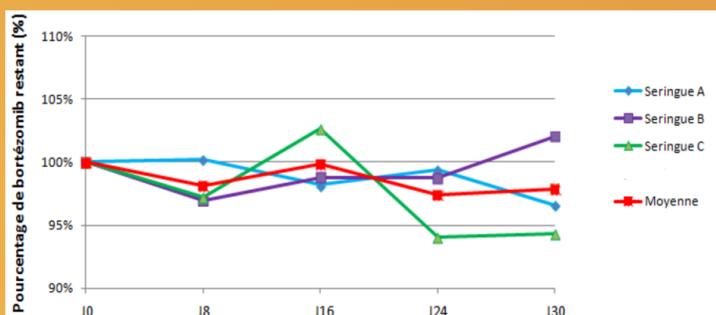


DEDL



Chromatogrammes de la solution de bortézomib à 2,5 mg/mL obtenus à J30

Pourcentage de bortézomib restant par rapport à la concentration initiale en fonction de la durée de conservation

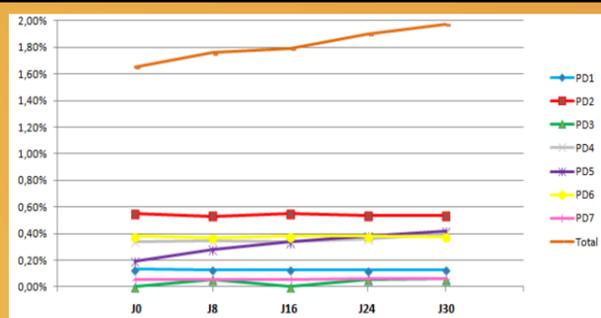


La concentration moyenne en bortézomib est restée supérieure à 95% par rapport à la concentration initiale jusqu'à J30



Pourcentage de produits de dégradation apparaissant au cours du temps

Sept produits de dégradation ont été détectés et le pourcentage total de produits de dégradation atteint 2,0% à J30



Deux produits de dégradation ont été détectés et le pourcentage total de produits de dégradation atteint 0,5% à J30



Discussion/Conclusion

La solution de bortézomib à 2,5 mg/mL, conditionnée en seringue à tuberculine en polypropylène, conservée entre 2 et 8 °C à l'abri de la lumière est stable pendant 30 jours.

Le DEDL n'a pas apporté d'informations supplémentaires par rapport au DAD, le bortézomib et ses impuretés absorbant suffisamment dans l'UV-visible. Il aurait pu permettre de détecter des produits de dégradation non encore décrits notamment lors de l'étape d'éluion en gradient. La différence en total d'impuretés entre les deux détecteurs est liée à la moindre sensibilité du DEDL (facteur 3) connue au travers de la littérature.

En pratique :

Préparation anticipée de dose standardisée nominative



Pas d'attente pour le patient

Réattribution de dose annulée ou reportée avec ré-étiquetage selon une procédure sécurisée



Pas de perte économique pour l'hôpital