

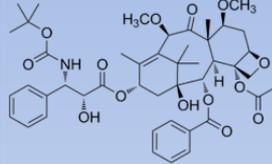
D'HUART Elise^{1,2}, SACREZ Matthieu^{1,2}, SOBALAK Nathalie¹, VIGNERON Jean^{1,2}, DEMORE Béatrice^{1,2,3}.
 1 : Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpitaux de Brabois, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France.
 2 : Infotab, non-profit association, Heillecourt, France
 3 : Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France.

Introduction

Cabazitaxel est un agent antinéoplasique, indiqué, en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement des patients adultes présentant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

A notre connaissance, peu d'études ont été publiées sur la stabilité du cabazitaxel dans les poches de perfusion. La base de données Stabilis® a sélectionné une étude démontrant la stabilité de cette molécule à 0,15 mg/mL pendant 28 jours à 4°C et 25°C dans des poches en polyoléfine¹.

¹ Lazzarini R *et al.* Physicochemical stability of cabazitaxel and docetaxel solutions. E.JHP 2014 :22:150-15.



Objectifs

Etude de stabilité physicochimique de solutions de **Cabazitaxel Zentiva®** :

1		20 mg/mL Flacon après ouverture avec un SPIKE	∅	25°C	Jour 0, 14 et 28
2		0,1 et 0,26 mg/mL dans 3 types de poches de perfusions ^{2,3,4}	NaCl 0,9% Glucose 5% (G5%)	2-8°C ² 25°C ^{3,4}	

² **Freeflex®** : multicouches polypropylène
³ **Vialfo®** : multicouches polyéthylène haute densité, polyamide, polypropylène
⁴ **Easyflex®** : polyoléfine

Matériels et méthodes

Stabilité chimique

1. **Méthode** : CLHP avec un détecteur à barrettes de diodes à 232 nm¹

- C18 LiCrospher® 12,5 cm, taille des particules= 3,5 µm
- **Phase mobile**: mode isocratique : 42% d'eau ultrapure, 32% de méthanol et 26% d'acétonitrile
- **Débit**: 1,2 mL/min **Volume d'injection**: 25 µL

Validation de la méthode analytique comme recommandé par ICH Q2(R1)

- **Dégradation forcée** pour évaluer la **capacité à indiquer la stabilité**

DEGRADATION ACIDE	DEGRADATION BASIQUE	DEGRADATION PAR LA LUMIERE
HCl – 1,69 M 10 min	NaOH – 0,05 M 1 min	24 h

- **Linéarité** : gamme d'étalonnage en 5 points : 50 – 400 µg/mL
- **Répétabilité et précision intermédiaire** : 3 mesures à 3 concentrations sur 3 jours : 100, 200 and 300 µg/mL
- **Spécificité**

2. **Stabilité du pH (Crison pH25 pHmètre)** : pour chaque poche de perfusion

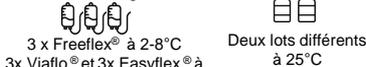
Critères d'acceptation ± 10% de la concentration initiale, pas de modification visuelle et absence de modification significative du pH

Stabilité physique

1. **Examen visuel**: changement de couleur, précipitation, formation de gaz

Schéma de l'étude

NaCl 0,9% - G5%
0,1 et 0,26 mg/mL

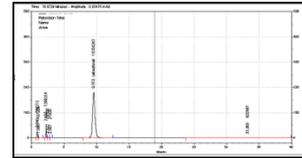


- **Analyse par CLHP**: concentrations et produits de dégradation (n=1/poche ; n=3/flacon)
- **Mesure du pH** pour les poches de perfusion
- **Examen visuel** pour chaque condition étudiée

Résultats

1. Validation de la méthode analytique

- **Linéarité**: R² > 0,9997
- **Répétabilité** : [0,43-1,15%]
- **Précision intermédiaire**: [0,82-1,65%]
- **Temps de rétention**: 9,5 min
- **Capacité à indiquer la stabilité**:



2. B. Stabilité chimique en poche – pH

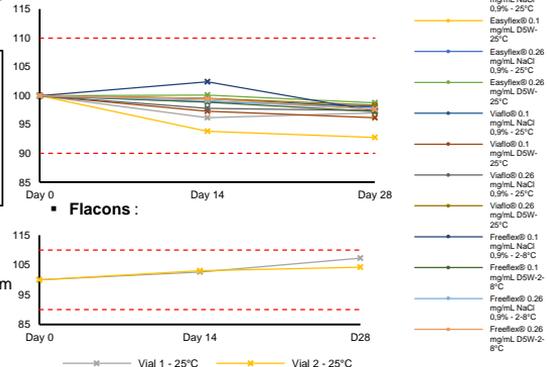
- **Pas de modification** : variation maximum J14 : 0,39 unité pH et 0,24 à J28

3. Stabilité physique

- **Pas de modification visuelle**

2. A. Stabilité chimique- analyse par CLHP

- **Poche de perfusion**: moyenne sur 3 poches/condition



Conclusion

Cabazitaxel Zentiva® 20 mg/mL en flacon avec un SPIKE est physiquement et chimiquement **stable pendant 28 jours à 25°C**, permettant d'utiliser les reliquats de flacons sur plusieurs jours.

Cabazitaxel Zentiva® en solutions diluées à 0,1 et 0,26 mg/mL dans du NaCl 0,9% ou du G5% est physiquement et chimiquement **stable pendant 28 jours entre 2-8°C** en poches Freeflex® et à 25°C en poches Vialfo® et Easyflex®, permettant de faire des préparations à l'avance.