



# Impact de la température sur la stabilité physico chimique des suspensions d'Azacitidine Zentiva à 25 mg/ml conditionnées en seringue de polypropylène.

V.Vieillard, W. Saeed, G. Le Guyader, M.Paul

Service Pharmacie, CHU Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal De Lattre de Tassigny 94000 Créteil, France

## INTRODUCTION

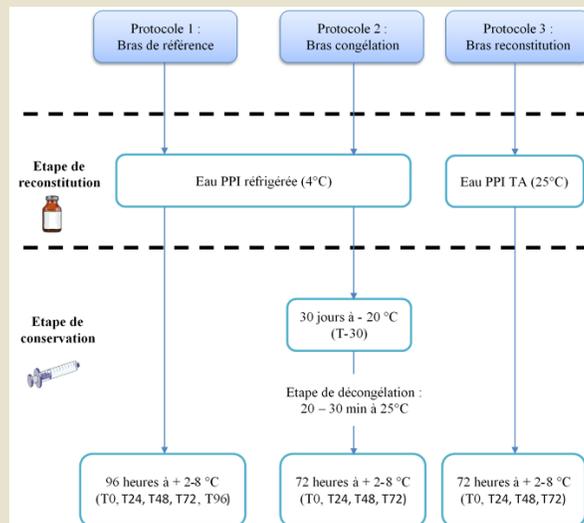
L'arrivée des génériques sur le marché rend nécessaire une confirmation de l'applicabilité des données de stabilité. En effet Des études précédentes sur le princeps avaient établi une durée maximale de stabilité de 5 jours à 4°C et jusqu'à 30 jours pour une conservation à -20°C.

## OBJECTIF

L'objectif de cette étude a donc été d'évaluer l'impact de la température sur la durée de stabilité physico chimique des suspensions d'Azacitidine Zentiva conditionnées en seringue de polypropylène.

## MATERIEL & METHODE

3 protocoles d'étude ont été réalisés (cf schéma)



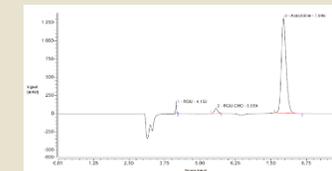
La stabilité physico chimique de l'Azacitidine a été estimée en utilisant les méthodes validées suivantes :

- Aspect visuel de la suspension
- Chromatographie liquide haute performance (CLHP)
- Observation des cristaux d'Azacitidine au microscope optique
- Mesure de la turbidité en spectroscopie UV

## RESULTATS

La suspension se présente sous la forme d'une suspension trouble, uniforme et blanchâtre.

Aucune modification de l'aspect visuel n'a été observée quelque soit le protocole de conservation.



La méthode HPLC a été validée lors d'une étude précédente. L'Azacitidine possède un temps de rétention de 7,9min. Les 2 produits de dégradation (RGU-CHO et RGU) sortent respectivement à 4,15 et 5,56 min.



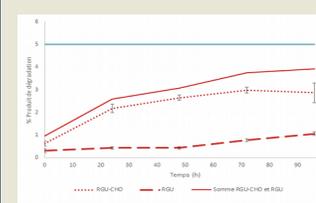
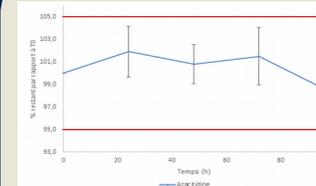
De base la suspension s'est révélée inhomogène avec la présence de cristaux de taille, de longueur et largeur variables. L'aspect des cristaux ainsi que leur forme se sont révélés inchangés après 96h de conservation à +4°C et après 30 jours de congélation suivis de 3 jours à 4°C. L'utilisation de l'eau ppi à température ambiante n'a pas eu d'impact sur l'aspect de la suspension.

## DISCUSSION- CONCLUSION

La stabilité de la suspension d'Azacitidine Zentiva à 25mg/ml est donc de 96 heures si la reconstitution est effectuée avec de l'eau réfrigérée et de 48 heures si la reconstitution est effectuée avec de l'eau à température ambiante. Si la suspension est conservée à -20 °C, elle peut être conservée durant 30 jours suivie d'une période de 72 heures de conservation entre +2 et +8°C après décongelation. Ces nouvelles données de stabilité permettent de maintenir l'organisation actuelle des UPC pour la préparation des seringues d'Azacitidine avec le générique Zentiva à savoir la préparation anticipée. Les données de stabilité avec l'eau à température ambiante apporte une réponse aux unités pour lesquelles l'utilisation de l'eau réfrigérée est difficile à mettre en œuvre.

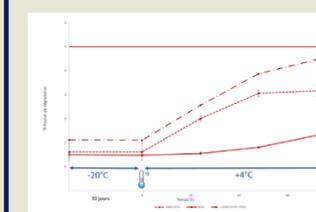
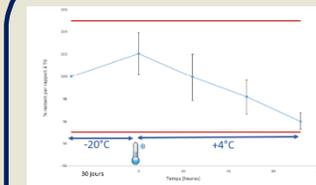
Eau PPI réfrigérée (4°C)

Conservation 4°C



T95% de 96 heures (96,1% d'Azacitidine)

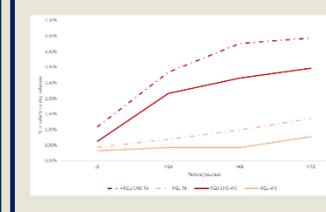
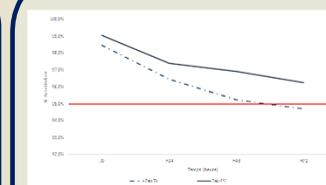
30 jours à -20 °C + puis conservation 4°C



T95% de 72 heures (95,99% d'Azacitidine)

Eau PPI température ambiante (25°C)

Conservation 4°C



T95% de 48 heures (95,2% d'Azacitidine) pour l'eau à 25°C