

STABILITÉ DES POUCHES D'AZACITIDINE POUR INJECTION INTRAVEINEUSE (1,4 À 2,4 MG/ML) CONSERVÉES À +4 °C

C. Balouzet, C. Chanat, M. Jobard, M.L. Brandely-Piat, F. Chast

Service de Pharmacie - Hôpitaux universitaires Paris Centre - Site Hôtel Dieu - 1 place du Parvis Notre Dame 75004 PARIS

Introduction - Objectif

AZACITIDINE : analogue pyrimidique utilisé dans le traitement de pathologies malignes hématologiques, commercialisé par Celgene : VIDAZA® 100 mg, poudre lyophilisée pour suspension à reconstituer avec de l'eau ppi

Seringues à 25 mg/mL à utiliser en voie SC

Si voie SC non utilisable :

Voie IV avec reconstitution avec 10 mL d'eau ppi (suspension à 10 mg/mL) puis dilution dans une poche de 50 mL ou de 100 mL de NaCl 0,9 % ou de Ringer Lactate [1]

- ▶ Durée de perfusion : 10 à 40 minutes
- ▶ Stabilité : 1 heure

Intervalles de dose observés sur le Groupe Hospitalier Paris Centre : de 85 mg à 150 mg

Pour une dilution dans une poche

de 100 mL :

Concentration minimale
0,8 mg/mL

Concentration maximale
1,3 mg/mL

de 50 mL :

Concentration minimale
1,4 mg/mL

Concentration maximale
2,4 mg/mL

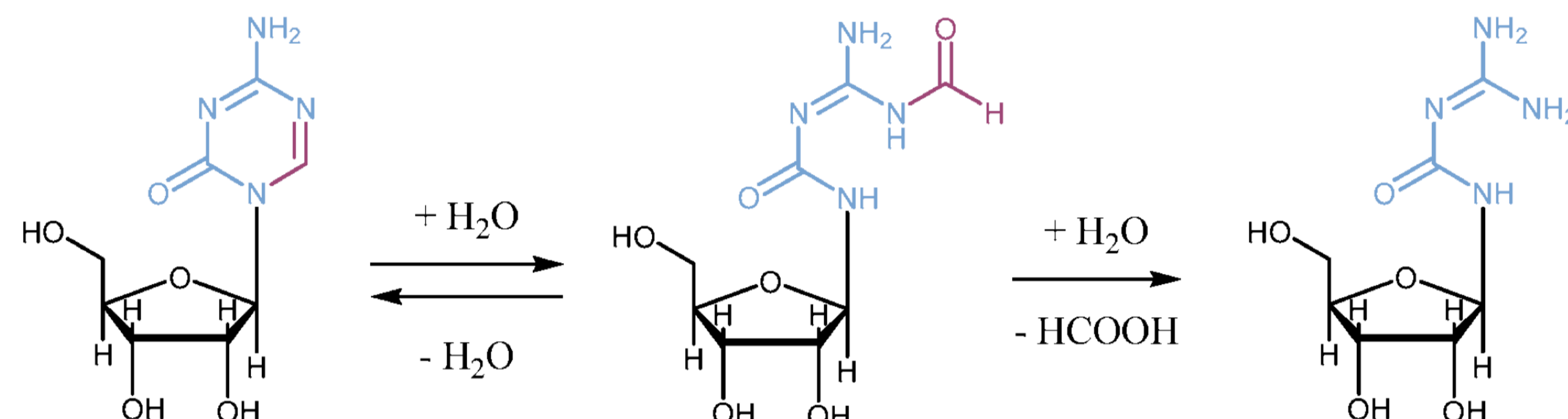
Afin de ne pas trop diluer l'azacitidine, les poches utilisées pour les petits dosages auront un volume de 50 mL.

Instabilité en milieu aqueux : processus de dégradation temps et température-dépendant

Azacitidine (5-AZA)

N-formylribosylguanylée (RGU-CHO)

Ribosylguanylée (RGU)



hydrolyse rapide et réversible

hydrolyse lente et irréversible



Evaluation de la stabilité au réfrigérateur de la solution d'azacitidine pour injection IV à 1,4 mg/mL, 2,0 mg/mL et 2,4 mg/mL

Matériels et Méthodes

Préparation

Produits

- ▶ Vidaza® 100 mg (Celgene)
- ▶ Eau ppi (Lavoisier)
- ▶ NaCl 0,9% (Fresenius Kabi)
- ▶ Matériel : poches vides en polypropylène, seringues, aiguilles } réfrigérés entre +2 et +8 °C

Méthode : pour chaque concentration, 3 séries différentes, par des opérateurs différents

- ▶ Remplissage des poches vides avec un volume connu de NaCl 0,9% (21,5 mL, 20 mL et 19 mL)
- ▶ Reconstitution des Vidaza® avec 10 mL d'eau ppi/flacon
- ▶ Dilution de la suspension d'azacitidine dans les poches préremplies afin d'obtenir les 3 niveaux de concentrations dans un volume de 25 mL : 1,4 mg/mL, 2,0 mg/mL et 2,4 mg/mL

Analyses physico-chimiques à partir d'un prélèvement dilué* de chaque poche

Inspection visuelle (poche + prélèvement)

Détermination de la teneur

- ▶ Chaîne CLHP-UV (Dionex)
- ▶ Longueur d'onde : 200 nm
- ▶ Méthode indicatrice de stabilité adaptée d'après Harting *et al* [2]

Mesure de la turbidité

- ▶ Spectrophotomètre (Thermo Scientific)
- ▶ Cuve en quartz, longueur d'onde : 550 nm

Mesure de l'osmolalité

- ▶ Osmomètre (Advanced Instruments INC)
- ▶ Par abaissement cryoscopique

Analyses toutes les 2 heures environ jusqu'à 6 à 8 heures suivant les séries

*Facteurs de dilutions :

1,4 mg/mL	2,0 mg/mL	2,4 mg/mL
25 ^{ème}	40 ^{ème}	50 ^{ème}

Résultats

Observation visuelle

- ▶ Solution limpide, incolore
- ▶ Pas de formation de cristaux

Mesure de la turbidité

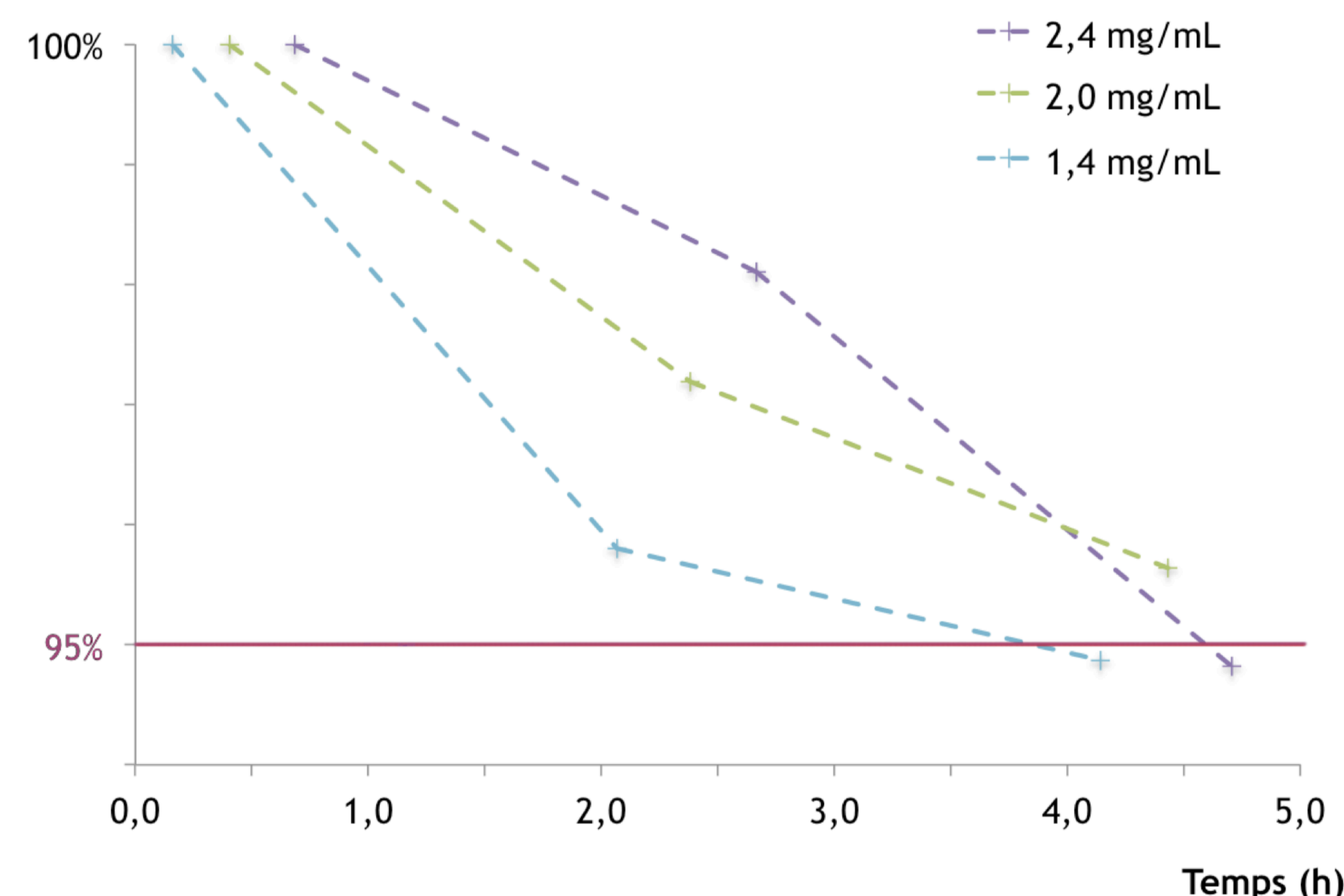
- ▶ Valeur des échantillons = valeur du blanc (eau)

Mesure de l'osmolalité

- ▶ Pas de variation spécifique
- ▶ Coefficients de variations : poches à 1,4 mg/mL ⇔ 4% ; 2,0 mg/mL ⇔ 1% ; 2,4 mg/mL ⇔ 2%

Evolution de la teneur en azacitidine en fonction du temps

Teneur/teneur initiale (%)



Discussion - Conclusion

- ⇒ L'utilisation de matériel réfrigéré a permis une réduction modeste du processus spontané d'hydrolyse décrit en solution aqueuse.
- ⇒ La limite des 5% a été atteinte entre 4 et 5 heures suivant les niveaux de concentration.
- ⇒ Pour garantir une teneur supérieure à 95% de la concentration initiale, l'administration des poches doit être effectuée dans les 3 heures suivant la fabrication.



Ce travail a permis d'étendre la stabilité de 1 à 3 heures permettant une gestion plus souple de cette préparation.

[1] Vidaza (azacitidine for injection) for SC or IV use, Full prescribing information, Celgene, Initial US approval : 2004, revised : 2014

[2] Den Harting J, Brandenburg HCR, Vermeij P. Stability of azacitidine in lactated Ringer's injection frozen in polypropylene syringes. American Journal Hospital Pharmacy 1989 ; 46 ; 2500-2505