

S Vrignaud¹, G Bouguéon², T Briot^{1,3}, C Truffaut¹, L Martin⁴, H Pailhoriès⁵, G Bastiat³, M-A Clerc¹, F Lagarce^{1,3}

¹Service Pharmacie, CHU Angers

²Service Pharmacie, Groupe Hospitalier Sud, hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

³Laboratoire INSERM U 1066, MINT, Université Nantes-Angers-Le Mans

⁴Service Dermatologie, CHU Angers

⁵Service Bactériologie, CHU Angers

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) sont utilisés en application topique pour le traitement des manifestations cutanées de pathologies telles que la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB).

L'objectif était de mettre à disposition des patients un topique agréable d'utilisation, d'où le choix de la forme crème, contenant du sirolimus solubilisé pour optimiser la pénétration cutanée.

La solubilisation du sirolimus a été rendue possible par l'utilisation du Transcutol® P (diéthylène glycol monoéthyl éther). 3 concentrations en sirolimus ont été formulées, puis nous avons étudié la stabilité chimique, rhéologique et microbiologique des crèmes.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

* Composition de la crème :

Sirolimus: 0,03g, 0,075 ou 0,15 g

Transcutol® P: 1,5 g

Excipial® Hydrocrème: QSP 30g

Conditionnement dans tube aluminium



* Etude physico-chimique:

- Extraction du sirolimus de la crème par du méthanol 10 minutes sous agitation
- CLHP-UV : méthode indicatrice de stabilité (validation selon ICHQ2R1)
- Rhéologie
- Caractéristiques organoleptiques (odeur, couleur)

* Etude microbiologique en condition de stockage ou d'utilisation selon la Pharmacopée 8^{me} édition monographies 5,1,3 et 2,6,1



RÉSULTATS

Tableau 1: Intervalle de confiance à 95% (IC95) de la concentration relative en sirolimus dans les crèmes en fonction du temps

IC95 (% comparé à J0)	TEMPS (JOURS)					
	3	7	14	28	63	85
Crème 0,1%	101,5-102,5	102,8-103,2	103,9-104,1	105,5-106,5	99,7-100,3	100,4-101,6
Crème 0,25%	101,9-104,8	97,9-100,7	98,6-100,4	98,2-99,9	92,9-100,8	98,8-101,9
Crème 0,5%	101,5-102,3	98,4-99,1	98,0-98,7	100,4-101,1	96,7-97,4	99,5-100,2



Figure 1: Evolution de la viscosité de la crème à 0,1%.

Jour 0:

- Courbe violet foncé: Augmentation de la vitesse de cisaillement
- Courbe violet clair: Diminution de la vitesse de cisaillement

Jour 28:

- Courbe orange foncé: Augmentation de la vitesse de cisaillement
- Courbe orange clair: Diminution de la vitesse de cisaillement

Jour 85:

- Courbe bleu foncé: Augmentation de la vitesse de cisaillement
- Courbe bleu clair: Diminution de la vitesse de cisaillement

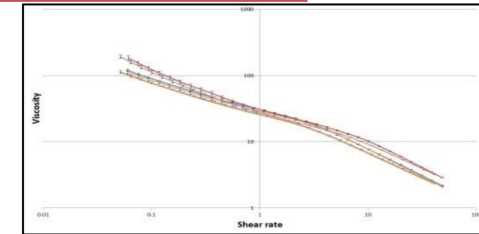


Tableau 2: Résultats de l'étude microbiologique sur la crème à 0,1%

Jour	STOCKAGE		UTILISATION PAR LE PATIENT (1 application /jour)			
	0	85	7	14	21	28
Nombre d'UFC	16,7±11,8	0±0	4,2±3,1	1±1,4	0±0	1±1,4
P. Aeruginosa	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence
S. Aureus	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence

Apparence, odeur et couleur constantes dans le temps



Stabilité de 85 jours d'un point de vue chimique, rhéologique et microbiologique

DISCUSSION ET CONCLUSION

Nous présentons ici la première étude de stabilité réalisée sur un topique contenant du sirolimus. Le sirolimus est solubilisé grâce au Transcutol®, pour une meilleure efficacité. Le Transcutol® est de plus connu pour augmenter la pénétration cutanée des principes actifs qu'il solubilise.

Le sirolimus est stable 85 jours dans la crème aux 3 concentrations testées. La viscosité de la crème au sirolimus est constante dans le temps, non affectée par le sirolimus ou le Transcutol®. La qualité microbiologique de la crème est satisfaisante, ce qui peut être attribué aux conservateurs contenus dans Hydrocrème® et à la présentation tube.

La production en série de cette préparation hospitalière permet d'optimiser les coûts. La crème est vendue 70 euros pour un tube de 30 g. Ce travail pluridisciplinaire a permis d'améliorer la prise en charge des patients.