

Développement et stabilité d'une forme buvable d'un inhibiteur de tyrosine kinase : l'imatinib

HINTERLANG Mélanie, GENDRON Amandine, FLEURY Thomas, RIEUTORD André, ANNEREAU Maxime

Gustave Roussy, 114, rue Édouard Vaillant - 94805 Villejuif Cedex - France

N°327

INTRODUCTION

L'imatinib est le chef de file des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), molécule ayant révolutionné la prise en charge des leucémies myéloïdes chroniques. Il inhibe de nombreux récepteurs tyrosine kinase dont BCR-ABL, KIT, DDR1, DDR2, CSF-1R, PDGFR- α et PDGFR- β . Par ces effets, l'imatinib est un médicament anti-tumoral utilisé aujourd'hui dans plusieurs pathologies dont certaines pédiatriques.

L'intérêt de développer une forme buvable de l'imatinib est apparue suite à la demande des services de pédiatries de l'Institut Gustave Roussy afin de traiter des fibromatoses agressives (ou tumeurs desmoides) à des doses de 340mg/m². Actuellement, les comprimés peuvent être dissous dans un volume d'eau approprié, cela forme une suspension à avaler immédiatement.

Problématique : Les comprimés se dissolvent mal dans l'eau, seuls des comprimés de 100 et 400mg sont disponibles et ne permettent pas un ajustement de dose approprié en pédiatrie.

Objectifs :

- Développer une forme buvable d'imatinib stable au moins 30 jours.
- Comparer solution versus suspension

MATERIEL ET METHODES

Méthode analytique :

- HPLC Agilent
- Colonne : Eclipse XDB-C18 5 μ m, 4,6 x 150mm
- Phase mobile : Tampon (Octane sulfonate 7,5g, eau 1L, pH = 2,6) / Methanol (41:59)
- Durée d'analyse : 25 minutes
- Débit : 1,2 mL/min
- Détection : UV, barrette de diodes
- Dégradation forcée suivant les ICH

Matières premières :

- Comprimés d'imatinib GLIVEC®
- Excipients : acidifiant, véhicules, arôme, sucrant

Caractéristiques physico-chimiques de l'imatinib :

- pka 1 = 8,07, pka 2 = 3,73 pka 3 = 2,56 pka 4 = 1,52
- Log P = 3; Sel soluble dans l'eau quand pH<5,5

RESULTATS

Tableau 1. Paramètres de validation de la méthode analytique

Temps de rétention	18,4 minutes
Linéarité	50 – 600 μ g/mL
Courbe de régression	$Y = 65 * X + 53,2$
R ²	0,9993
P-value	2,708 e-27
Coefficient de variation totaux	< 2%
Limite de détection	9,7 μ g/mL
Limite de quantification	29,3 μ g/mL

Tableau 2. Formulation des différentes formes buvables

Suspension	Solution
Comprimés imatinib GLIVEC® 40mg/mL	Comprimés imatinib GLIVEC® 30mg/mL
Acide citrique 173mg/100mL	Acide citrique 1000mg/100mL
Syrspend® PH4 100mL/100mL	Eau PPI 100mL/100mL
Arôme cola 400mg/100mL	Arôme cola 400mg/100mL
Sucralose 100mg/100mL	Sucralose 100mg/100mL

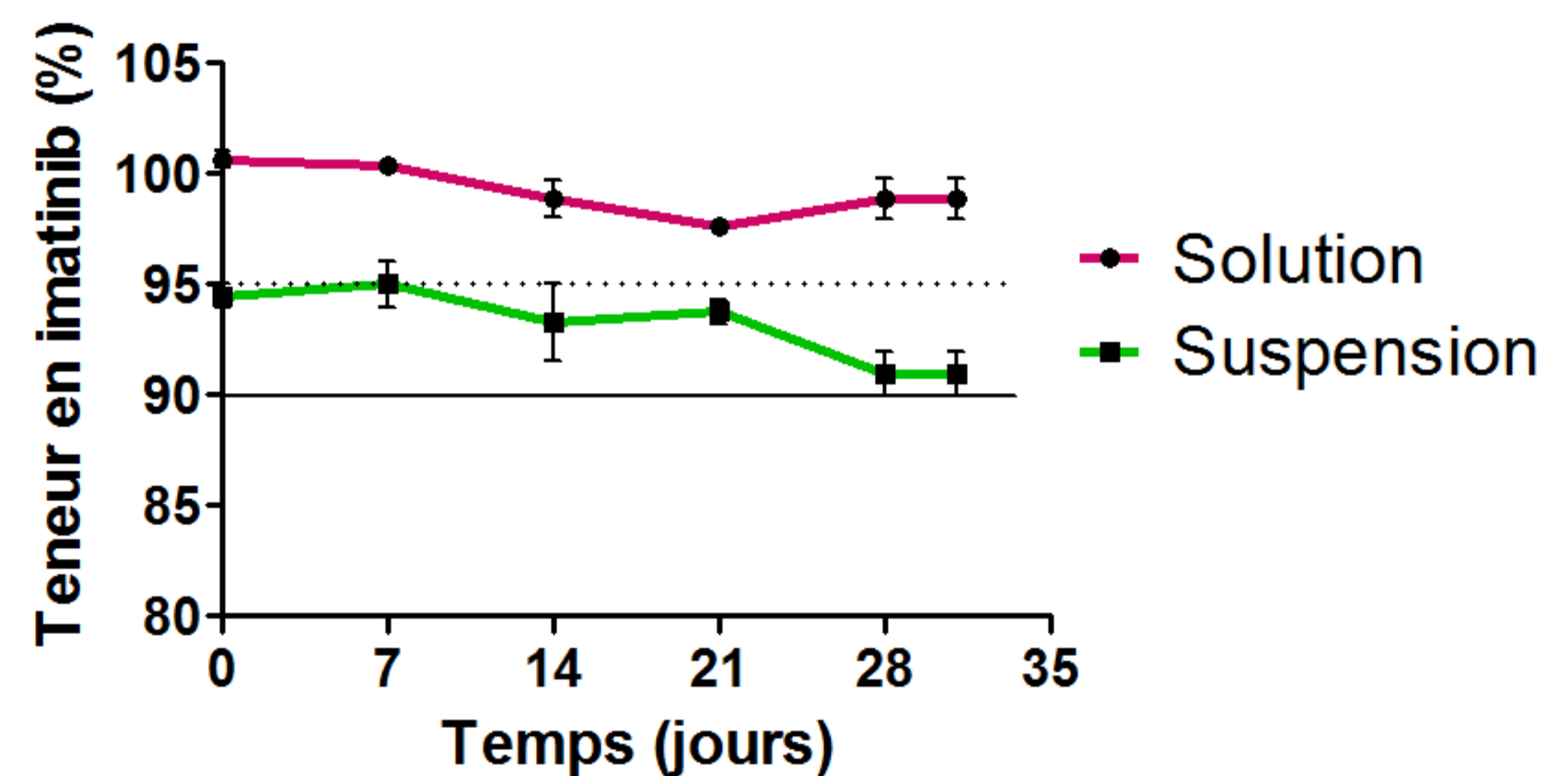


Figure 1. Etude de stabilité - suivi de concentration des échantillons à 4°C

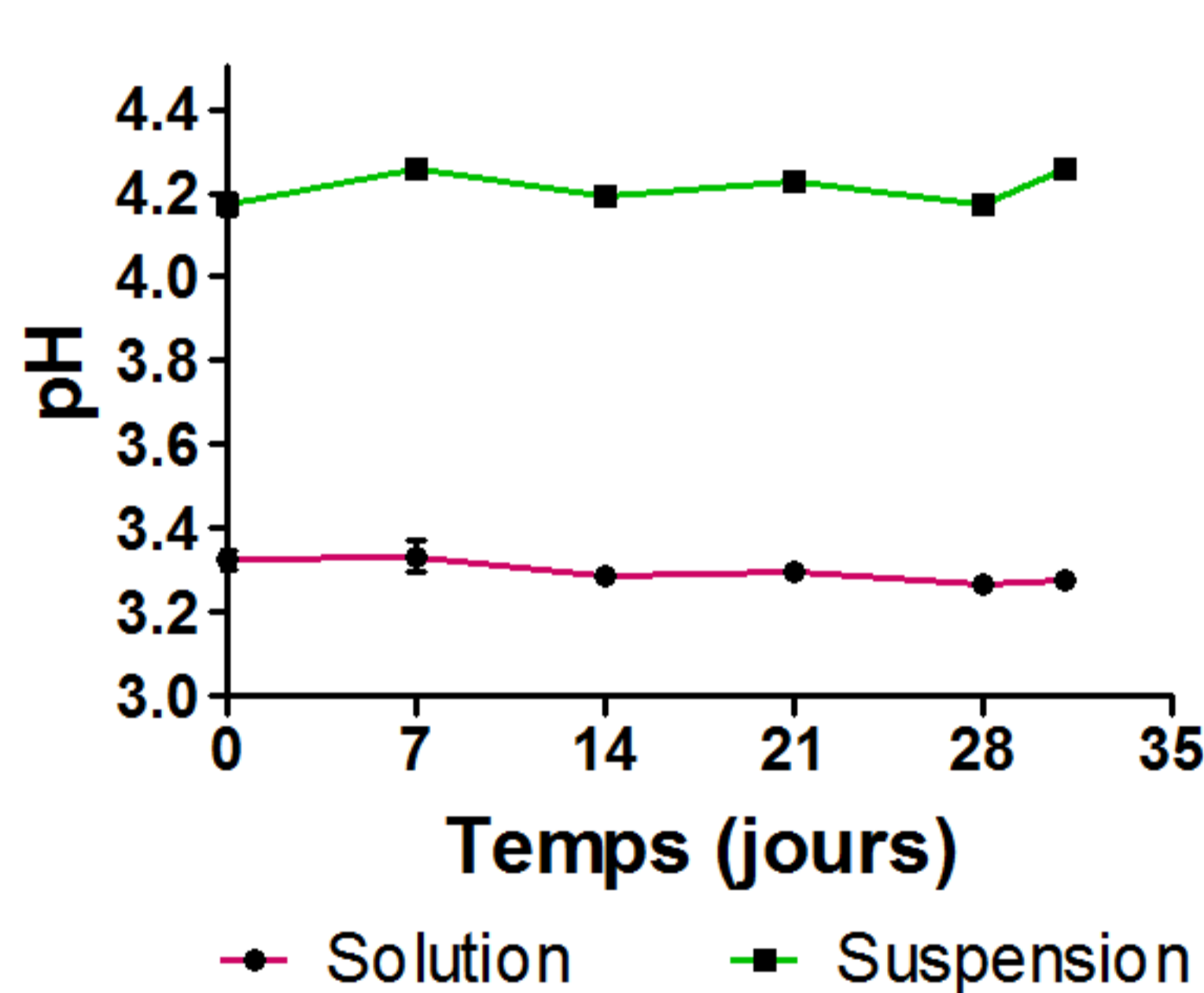


Figure 2. Suivi du pH des échantillons

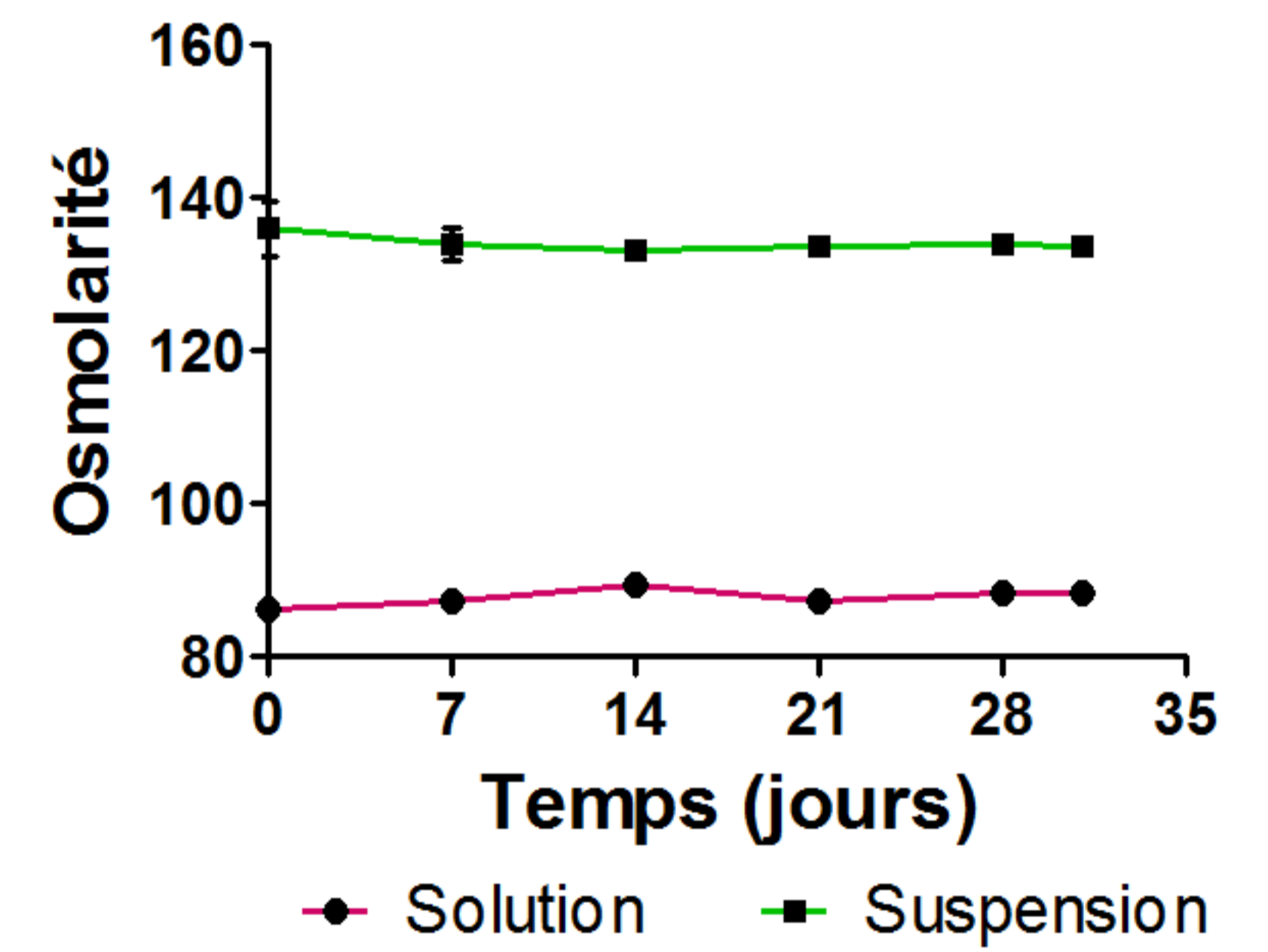


Figure 3. Suivi de l'osmolarité des échantillons

DISCUSSION

- ✓ Dosages plasmatiques effectués pour vérifier la biodisponibilité de la forme buvable
- ✓ Durée de stabilité vérifiée pour **31 jours** au frigo à l'abri de la lumière avec une teneur > 95% pour la solution sans variation de pH ni d'osmolarité.
- ✓ Arôme cola apprécié des enfants, étude de goût en cours.
- ✓ Produits de dégradation non apparus avec la solution et non quantifiables avec la suspension
- ✓ Etude microbiologique en condition réelle sur 28jours validée.

Limites de l'étude :

- Analyse HPLC très sensible à la composition de la phase mobile

Comparaison solution versus suspension :

- Solution plus agréable à avaler
- Solution plus homogène : ne nécessite pas d'homogénéisation avant prélèvement, meilleur contrôle des doses
- Solution moins concentrée que la suspension donc volume plus important à avaler. Cette différence de concentration est due à la limite de solubilité de l'imatinib dans l'eau.
- Traitement des échantillons de la solution plus aisé pour le contrôle analytique des fabrications
- Couleur jaune des deux formulations peu avenante
- La suspension semble moins stable dans le temps que la solution.

CONCLUSION

Le développement de cette **solution d'imatinib** permet une **adaptation pédiatrique** des doses ainsi qu'une **sécurisation** de la quantité administrée.

L'utilisation des ITK en pédiatrie est en pleine investigation et leur utilisation est de plus en plus fréquente. Si pour certains il existe une forme buvable disponible en ATU, pour les autres il est important d'apporter des solutions adaptées comme ce qui est proposé ici avec l'imatinib. La méthode analytique développée pourrait être étendue à d'autres ITK et permettre le développement d'autres solutions buvables.