



ETUDE DE STABILITE DE SERINGUES D'ALPROSTADYL EN SOLUTION DILUEE OU CONCENTREE



KACEM Balsam*, CARVALHO Muriel*, LAHLOU Amine*, GAUDOIN Anne*, YIOU René**, ASTIER Alain*, PAUL Muriel*

*: service de Pharmacie-Toxicologie-Stérilisation, ** service d'Urologie
CHU Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94 010 Créteil Cedex

INTRODUCTION- OBJECTIF

Les prostatectomies radicales s'accompagnent de dysfonctionnements érectiles pouvant aller jusqu'à la perte définitive de la fonction érectile dans 26 à 100% des cas [1].

La prise en charge thérapeutique classique consiste en des injections intra caverneuses de prostaglandines E1 (pGE1) à des doses comprises entre 10 et 20 µg (EDEX®).

Ces doses de 10 et 20 µg ne sont pas toujours adaptées aux patients du fait de la grande variabilité interindividuelle de la réponse et de la sensibilité à la douleur nécessitant des doses de PGE1 comprises entre 1 à 60 µg.

Aucunes données quant à la stabilité de solutions très diluées ou très concentrées n'étant disponibles, l'objectif de ce travail a donc été de l'étudier afin de réaliser des préparations hospitalières.



MATERIELS ET METHODE

- Trois lots de seringues de 1 ml pré remplies de solutions de pGE1 ont été préparés pour chaque concentration étudiée : 1, 10 et 60µg/ml.
- Les solutions ont été obtenues après dilution de la prostine® VR (solution alcoolique à 500 µg/ml de pGE1) dans du NaCl 0.9%.
- Les seringues ont été conservées à + 4°C pendant 7 mois et prélevées selon le calendrier suivant: J0, J2, J4, J7, J14, J21, J28, J45, J60, J90, J120 et J210.
- La pGE1 et son principal produit de dégradation, la pGA1, ont été dosés par CLHP avec détection UV à 204 et 220nm.
- La méthode de dosage a été validée pour les conditions chromatographiques suivantes : colonne C18 (chromasil), phase mobile : 60% d'acétonitrile et 40% de tampon phosphate pH 4,9, débit 1,3ml/mn.

RESULTATS



La dégradation de la prostaglandine suit une cinétique d'ordre 1 pour les trois dosages étudiés (figures 1,2 et 3) ($0.98 < r^2 < 0.999$).
L'augmentation de la pGA1 est proportionnelle à la disparition de la pGE1 ($r^2: 0.0999$), la réaction étant mole à mole (figures 4 et 5).

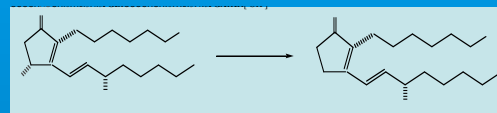


Figure 1 : Cinétique de dégradation pour les seringues à 1 µg/ml

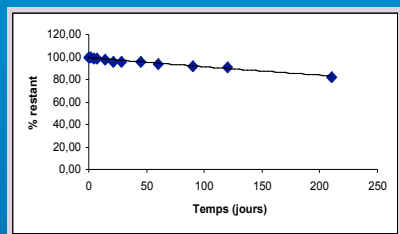


Figure 2 : cinétique de dégradation pour les seringues à 10 µg/ml

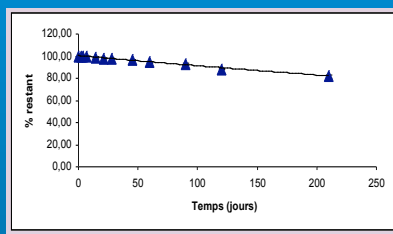
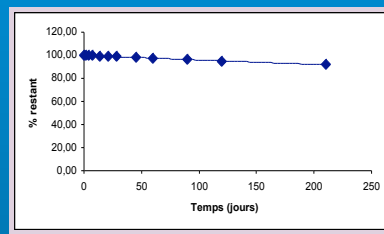


Figure 3 : cinétique de dégradation pour les seringues à 60 µg/ml



Les pentes de dégradation et les T90% pour chacune des concentrations sont présentés dans le tableau I.

Dosage	Pente(J ⁻¹)	T90%(J)
1µg/ml	0,00086	122
10µg/ml	0,0009	107
60µg/ml	0,0004	256

Figure 4 : Chromatogramme obtenu au bout de 7 mois Pour les seringues dosées à 60 µg/ml

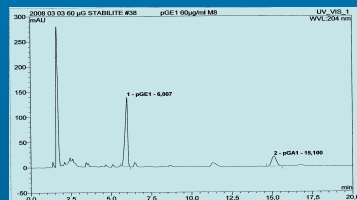
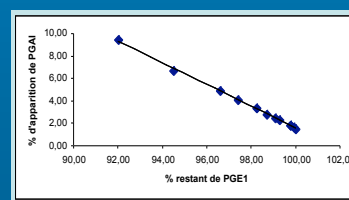


Figure 5 : droite de corrélation entre la disparition de la PGE1 et l'apparition de la PGA1



DISCUSSION - CONCLUSION

La stabilité des seringues dosées à 1 et 10 µg est proche de celle de la littérature (trois mois pour des seringues à 20µg/ml) [2].

En effet, on obtient 10% de dégradation (T90%) à trois mois et demi pour les seringues à 1µg/ml et à quatre mois pour celles dosées à 10µg/ml (figures 1 et 2).

Par contre, pour les solutions concentrées, une augmentation de la stabilité a été retrouvée (T90% x 2.5). L'augmentation de la stabilité pour les seringues à 60µg/ml est probablement liée à la plus grande proportion d'éthanol dans ces seringues.

Cette étude permet de conclure à la faisabilité de préparation hospitalière de seringues de pGE1 à faible et forte concentration du fait de la stabilité démontrée.

Ces préparations permettront la prise en charge de nombreux patients actuellement en échec thérapeutique lié à une non réponse clinique ou à des douleurs sous EDEX rendant l'injection impossible.

[1] BurnettAL,AusG;Canby-HaginoED: Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment

[2] Uebel RA,WiumCA,Schmidt AC: Stability evaluation of a prostaglandin E1 saline solution packed in insulin syringes