

Ralitsa DONCHEVA, Interne en Pharmacie¹, Elise D'HUART, PharmD^{1,2}, Jean VIGNERON, PharmD^{1,2}, Béatrice DEMORE, PharmD^{1,2,3}
¹Service de Pharmacie, CHRU de Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France
²Infostab, association à but non-lucratif, Heillecourt, France
³Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France

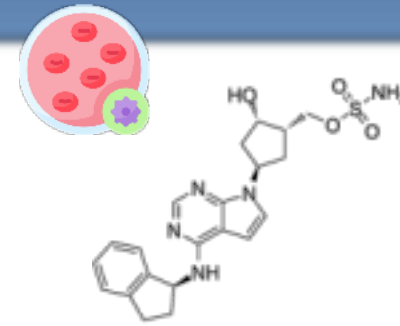
Introduction

Pevonedistat → anticancéreux utilisé dans le traitement des LAM et SM à haut risque.



RCP → « Stabilité de 18 heures après dilution dans du glucose 5% ou du chlorure de sodium 0,9% (NaCl 0,9%) à 2-8°C. »

Absence de données pour les reliquats de flacons avec un Spike



Matériel et méthodes

Stabilité chimique

① Conditions :

▪ Concentrations et contenants :

- Tubes en verre
 - 50 µg/mL
 - 200 µg/mL
- Poches en polyoléfine Easyflex®
 - 100 µg/mL
- Flacons avec un Spike
 - 10 mg/mL

- Solvant : NaCl 0,9%
- Conservation : 2-8°C, à l'abri de la lumière
- Analyse : après préparation, à J3, J7 et J14

② Méthode : CLHP-détecteur à barrettes de diodes à 238 nm

- Colonne : Synergi® Fusion RP Polar-Embedded C18, 15 cm, taille des particules = 4 µm
- Phase mobile : mode isocratique (solution tampon (eau acidifiée à pH = 1,80 (+ acide orthophosphorique 85%) et acétonitrile CLHP à 70/30)
- Débit : 1,2 mL/min
- Volume d'injection : 50 µL
- Temps d'analyse : 10 min
- Température de la colonne : 40°C
- Température de l'injecteur : 10°C

③ Validation de la méthode en accord avec les recommandations ICH Q2(R1) :

- Dégradation forcée :
 - ✓ Acide (HCl 12M, 30 min)
 - ✓ Basique (NaOH 10M, 1 h)
 - ✓ Oxydative (H₂O₂ 30%, 1 min)
 - ✓ Photolytique (254 nm, 24 h)
 - ✓ Thermique (90°C, 1 h)
- Linéarité : gamme étalon avec 5 points (15 - 35 µg/mL)
- Répétabilité et précision intermédiaire : mesure à 3 points (15, 25 and 35 µg/mL) pendant 3 jours différents
- Spécificité

④ Mesure de pH (CRISON pH25 pH-mètre) : après préparation, à J3, J7 et J14 (conditions :

Stabilité physique

- ① Examen visuel : changement de couleur, précipitation, formation de gaz
- ② Examen subvisuel : compteur de particules PAMAS (conditions :

Critères d'acceptabilité

± 10% de la concentration initiale et absence de modification visuelle/subvisuelle ou de variation du pH significative

Critères d'acceptabilité PAMAS : Ph. Eur. 2.9.19. «Particulate contamination: sub-visible particles»	
Particules par mL	
≥ 10 µm	≥ 25 µm
25	3

Objectifs

① ETUDIER LA STABILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE DU PEVONEDISTAT :

	50 et 200 µg/mL	NaCl 0,9 %	14 jours	2-8°C
	100 µg/mL		7 jours	
	10 mg/mL			

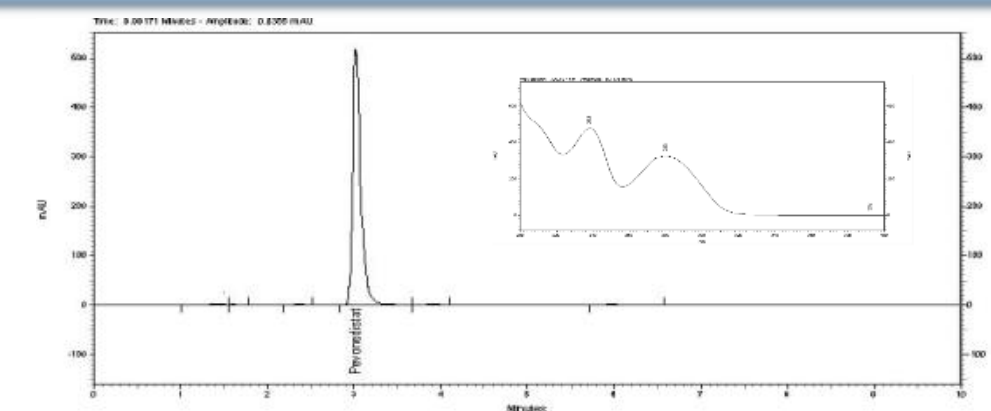
② Vérifier l'absence d'interaction contenant-contenu



Résultats

① Validation : méthode CLHP

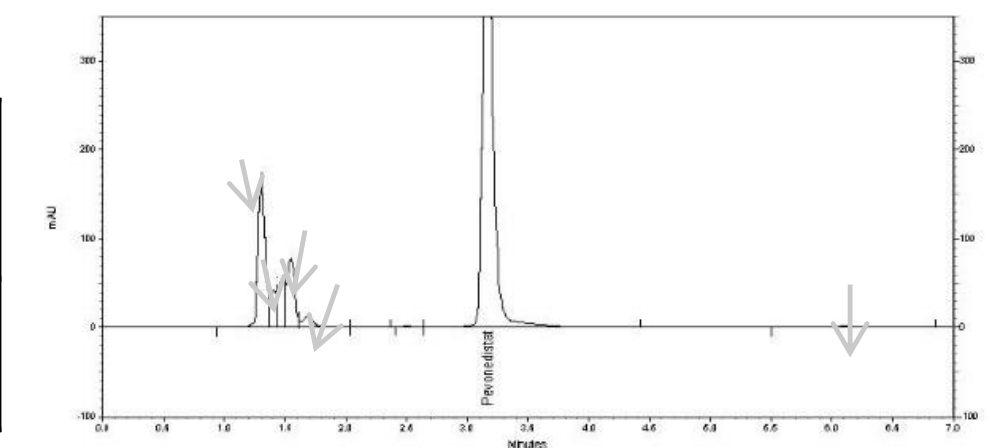
Linéarité : R² > 0,999
 Répétabilité : < 1%
 Précision intermédiaire : < 4%
 Temps de rétention : 2,92 min
 Stability indicating capacity : dégradation jusqu'à 12%, produits de dégradation séparés du pic de pevonedistat



Chromatogramme du pevonedistat à 50 µg/mL dans du NaCl 0,9% sans dégradation et spectre UV 190 à 400 nm

② Stabilité chimique – CLHP et pH

	à 50 et 200 µg/mL	95% de la [C] initiale	14 jours
	à 100 µg/mL		
	à 10 mg/mL	pH stable (variation max = 0,11)	7 jours



Chromatogramme du pevonedistat à 50 µg/mL après dégradation basique NaOH 10M 60 min. Produits de dégradation démontrés par une flèche

③ Stabilité physique

Examen visuel et subvisuel : absence de modification

Conclusion

✓ Solutions physiquement et chimiquement stables :

14 jours 7 jours

✓ Absence d'interaction avec la poche en polyoléfine

- Conserver le flacon partiellement utilisé pendant 7 jours à 2-8°C ;
- Conserver une préparation en cas d'annulation d'une perfusion pour le même patient ;
- Préparer à l'avance des poches.



Déclaration d'intérêts :

Rien à déclarer