

Analyse de risques : justification d'une durée de péremption de 48h d'une solution reconstituée d'hémisuccinate de méthylprednisolone dans le cadre d'un essai clinique

Contexte

- **Instruction pharmaceutique** d'un essai clinique à **promotion institutionnelle**
- Essai réalisé en **double insu** avec administrations journalière d'**Hémisuccinate de Méthylprednisolone (HMP)** ou de son placebo (NaCl 0.9%) par voie IV **pendant 21 jours (dose maximale de 60 mg par jour)**

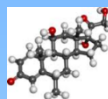
Mise en insu = Préparation de seringues semblables par les PUI

Faisabilité du projet

Si possibilité d'**anticiper** la réalisation des préparations en vue du **week-end**

Objectifs

Justifier auprès de l'ANSM, la **stabilité à 48h** de l'HMP après reconstitution



Matériel et méthode

Stabilité microbiologique et physico-chimique de l'HMP diluée à 10 mg/ml conservée 48h (2 à 8°C) dans une seringue en polypropylène (PP) à démontrer à travers une revue :

- Bonnes pratiques de préparation hospitalière (BPPH)
- Littérature (Stabilis, PubMed)
- Guideline ICH Q3B

Résultats

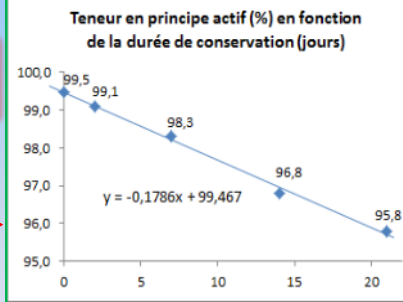
Stabilité microbiologique sous la responsabilité des PUI, garantie par le respect des BPPH

Stabilité physico-chimique ?

Analyse de risque à partir des données de la littérature

Gupta and al⁽¹⁾: Solution diluée (10 mg/ml) d'HMP conservée 21j dans une seringue (pp) à 5°C

- **Perte de principe actif < 5%** **Par extrapolation**
- **Absence de modification du PH**
- **Absence de phénomènes d'adsorption**



A partir des teneurs en Principe Actif (PA) connues à J7, J14 et J21⁽¹⁾ et de l'hypothèse d'une dégradation linéaire, déduction des teneurs en PA à J0 et J2 (99,5% et 99,1% respectivement)
Soit perte de 0,4% de PA en 48h (= impuretés)

Gupta and al⁽¹⁾: 2 impuretés en **proportion équivalente**, soit **0,2%** pour chacune des impuretés après 48h

Anderson and al⁽²⁾: 2 mécanismes connus de dégradation de l'HMP (**hydrolyse et migration du groupement « acyl »**) conduisant à la formation de **méthylprednisolone** et **méthylprednisolone 17 hémisuccinate**

Guidelines ICH Q3B
Pour une dose max de 60 mg

Dose maximale de PA par jour	Seuil d'identification de chacune des impuretés
< 1 mg	1%
1 à 10 mg	0,50%
10 mg à 2 g	0,20%
> 2 g	0,10%
Dose maximale de PA par jour	Seuil de qualification de chacune des impuretés
< 10 mg	1%
10 à 100 mg	0,50%
100 mg à 2 g	0,20%
> 2 g	0,15%

(1) Gupta VD. Chemical stability of methylprednisolone sodium succinate after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes

(2) Anderson BD, Taphouse V. Initial rate studies of hydrolysis and acyl migration in methylprednisolone 21-hemisuccinate and 17-hemisuccinate. Journal of Pharmaceutical Sciences 1981; Vol 70: 181-186

Discussion

Paramètres « teneur en principe actif » et « teneur en impuretés connues » ➡ Stables et conformes aux guidelines
Stabilité physico-chimique et microbiologique de la solution diluée d'HMP après 48h entre 2 et 8°C



Projet autorisé par l'ANSM

