

Notre process de fabrication a t-il un impact sur la stabilité de l'azacitidine ?

A. Khan¹, J-M Bernadou¹, F. Xuereb^{1,3}, A. Berroneau¹, S. Crauste-Manciet^{1,2}.

(1) Département de Pharmacotechnie, CHU de Bordeaux, France.

(2) Laboratoire ARNA, ChemBioPharm, U1212 INSERM - UMR 5320 CNRS Université de Bordeaux, France.

(3) Département de Pharmacocinétique, Groupe PK/PD, INSERM U1034 - CHU de Bordeaux, France.

Introduction

La stabilité de l'azacitidine dépend de la température de reconstitution de l'eau pour préparation injectable (eau PPI) ainsi que du flacon. En routine, notre process comprend 15 minutes de décontamination à l'acide peracétique. Le délai entre la préparation et l'administration, est au maximum de 1h30. L'augmentation de la température (T°C) se produit tout long du process, influant ainsi sur la stabilité de l'azacitidine. Ainsi, notre objectif était de suivre l'évolution de la température pendant tout le process de décontamination et d'évaluer la stabilité de l'azacitidine dans nos conditions de reconstitution.

Materiel and méthode

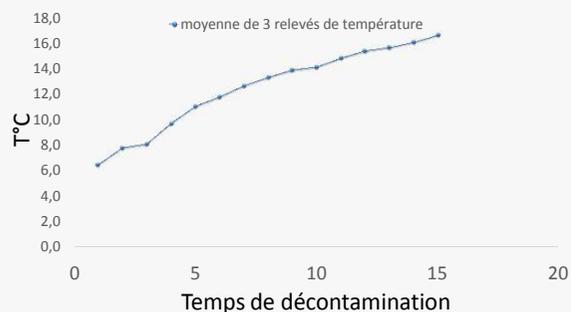
L'évolution de la température du flacon est suivie durant 3 cycles de décontamination avec une sonde de température (VWR®). La température de l'eau avant et après le cycle de décontamination est relevée sur des flacons d'eau PPI de 20 mL et de 250 mL à l'aide d'un thermomètre à immersion partielle. La concentration des seringues d'azacitidine est déterminée à l'aide d'une méthode HPLC-UV indicatrice de stabilité à T0, T+30 minutes, T+45 minutes et T+1 heure, sur des seringues stockées à température ambiante et sur un retour (chaîne du froid non respectée).

Résultats et discussion

T°C de l'eau PPI

	Avant la décontamination	A la fin du cycle de décontamination
Flacon 20ml	10°C	18°C
Flacon 250ml	4°C	10°C

Evolution de la T°C dans les flacons



Variation de la concentrations d'azacitidine :

- Variation maximale après la préparation : **-11,6%** at T +45 min.
 - Variation dans la seringue retournée: **-18.8%** .

Conclusion

L'augmentation de T°C est non négligeable.

- Action immédiate mise en place : **suppression des flacons de 20 mL pour la reconstitution de l'azacitidine.**
 - Rappel des bonnes pratiques pour la préparation de l'azacitidine (**stockage au frigo dès la fin de la préparation, destruction systématique des retours**).

Des tests supplémentaires sont en cours afin de déterminer si la reconstitution doit se faire sous hotte ou sous isolateur, en raison de l'élévation de la température qui a lieu pendant le cycle de décontamination.