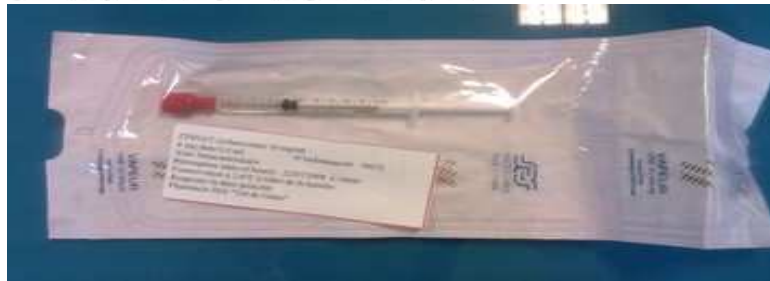




13th GERPAC Conference, Giens, 6-8 Octobre 2010



Stabilité des préparations ophtalmiques

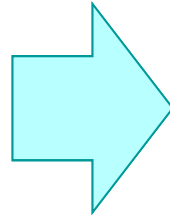
Valérie Sautou

MCU-PH, CHU Clermont-Ferrand

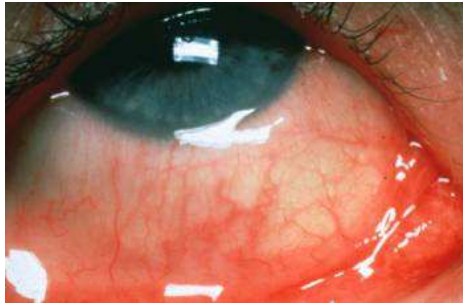


Préparations ophtalmiques et PUI

Demande importante
Urgence thérapeutique



Stocks dans les PUI
Préparations hospitalières
(petites séries)



Définir

- des durées
- des conditions de conservation

DONNEES DE STABILITE: Sur quoi s'appuyer ?

Données des laboratoires pharmaceutiques ?

- Même principe actif mais formulation différente
- Donne des indications MAIS données non transposables

Données de la littérature ?

Oui mais prudence.

Données valables dans les conditions de l'étude

Vérifier la qualité de la méthodologie

Etudes réalisées en interne

Qualité de la méthodologie

Diversité des informations ...

Principe actif	Conc (mg/ml)	Solvants	Qté/an (Nb PUI)
Vancomycine	25, 50, 60	NaCl 0.9%, EPPI	2360 (17)
Ticarcilline	6, 6.6	NaCl 0.9%	1768 (12)
Amikacine	10, 20, 30, 50	NaCl 0.9%	1055 (7)
Ampho B	1.5, 2.5, 5, 10	G5%, EPPI	1017 (15)
Gentamycine	14, 15, 20	NaCl 0.9%, EPPI	589 (12)
PHMB	0.2	NaCl 0.9%, Goniosol	555 (6)
Ceftazidime	20, 25, 50	NaCl 0.9%, EPPI	458 (13)
Ampho B lipo	5	G5%	380 (4)
Voriconazole	10	NaCl 0.9%	159 (9)
Colistine	0.125 et 0.16 MUI/ml	NaCl 0.9%	65 (2)
Kétoconazole	20	Eau boriquée/Goniosol	40 (1)
Chlorhexidine	0.2	NaCl 0.9%	20 (2)
Clarithromycine	10	NaCl 0.9%	15 (1)
Erythromycine	5	EPPI BSS	10 (1)
Imipenem	2	NaCl 0.9%	6 (2)

Enquête Nationale PUI (2009): Collyres anti-infectieux

Diversité des informations...

Principe actif	Conc (mg/ml)	Solvants	Quantités/an (nb PUI)
Ciclosporine	1, 5, 10, 20, 25	Dulcilarmes, Huile de ricin, BSS, NaCl 0.9%, G5%	25154 (17)
Mitomycine	0.2, 0.4	EPPI, BSS, NaCl 0.9%	610 (200)
Sérum autologue	20%	BSS	200 (1)
Phényléphrine	20	NaCl 0.9%	300 (2)
Thiotepa	0.5	NaCl 0.9%	192 (1)
EDTA	1, 14, 2.17, 2.27, 2.3	NaCl 0.9% EPPI Bicar 4.2%	93 (7)
Pilocarpine	1	NaCl 0.9%	13 (2)
Cocaïne	10, 20, 40, 100	NaCl 0.9%	7 (5)

STABILITE: importance des données

- Péremption correcte dans des conditions de conservation adaptées
- Facteur essentiel à la qualité, la sécurité et l'efficacité de la préparation

Si stabilité incorrecte:

modifications physiques
et/ ou chimiques
et/ou des contaminations



Préparation inefficace
ou risque iatrogène

STABILITE: importance des données

➤ DONNEES APPORTEES PAR LES ETUDES DE STABILITE

- Evaluer leur qualité scientifique
- Prudence dans l'interprétation
- Attention aux extrapolations

➤ RIGUEUR SCIENTIFIQUE DANS LA REALISATION DES ETUDES

DONNEES INDISPENSABLES

DONNEES SUR LA PREPARATION

Principe actif: nature, origine, concentration

Excipients

Forme (monodose ou multidoses)

Volume

Contenant (type, matériau)

Mode de fabrication

CONDITIONS DE CONSERVATION

Lumière, Température, Humidité, Oxygène

Durée

PARAMETRES A ANALYSER

Paramètres physiques

- ✓ Aspect visuel et olfactif
- ✓ Turbidité
- ✓ Viscosité
- ✓ Particules: visibles et non visibles

Paramètres chimiques

- ✓ Teneur en principe actif + Produits de dégradation
- ✓ pH
- ✓ Osmolalité

Si nécessaire, aspect microbiologique

Paramètres liés au contenant

- ✓ Intégrité
- ✓ Etanchéité
- ✓ Additifs



CHOIX ET VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE

Qualification des appareils

Validation des méthodes

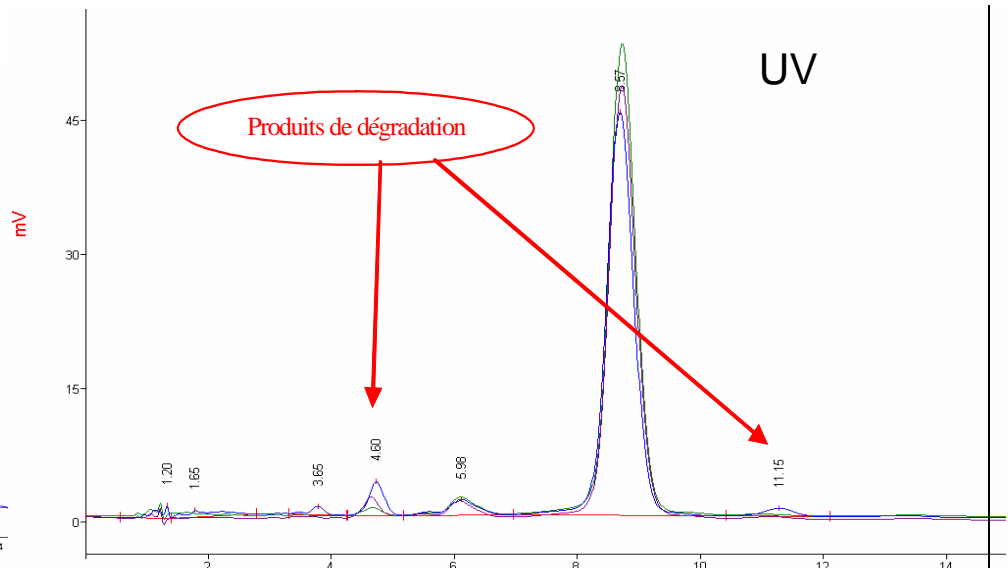
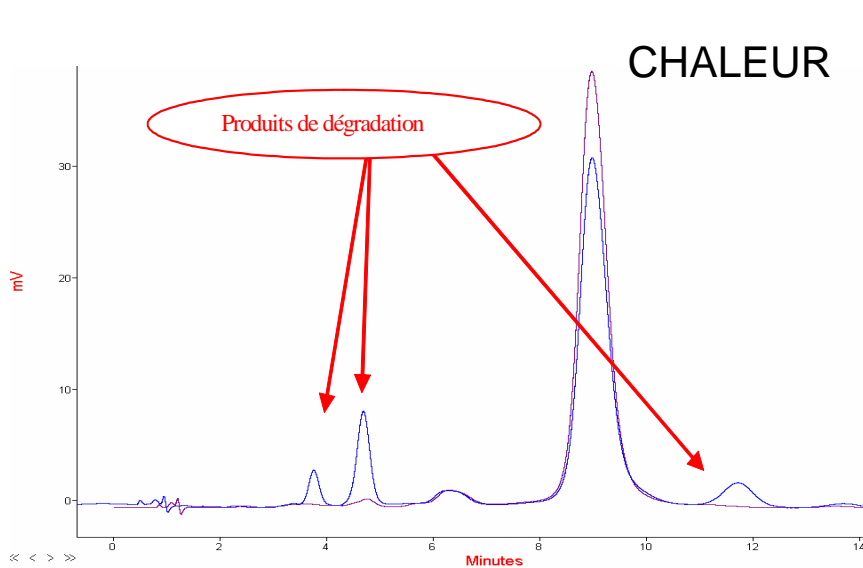
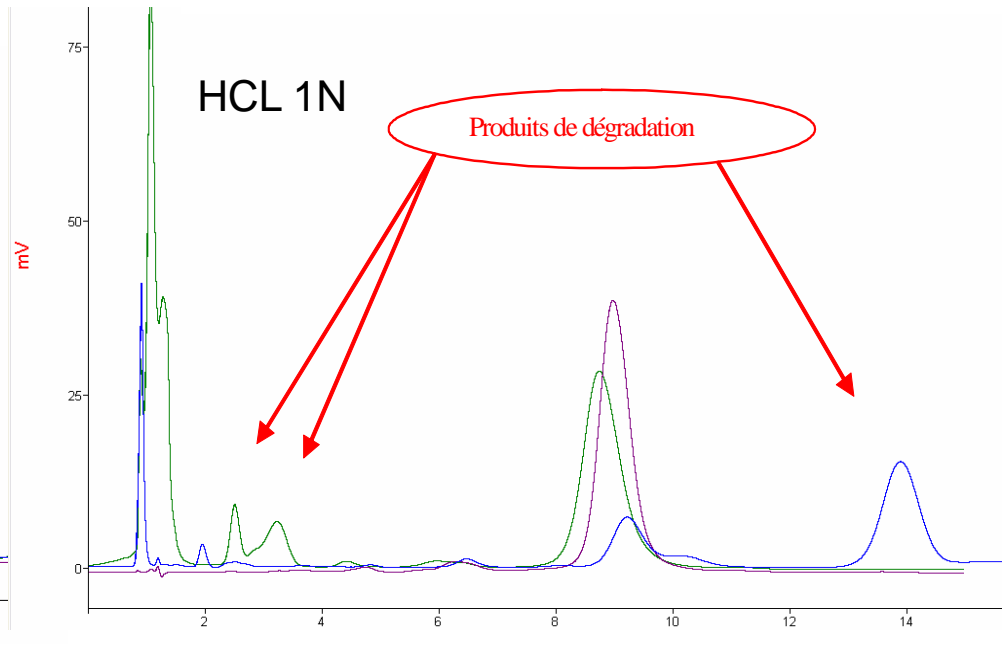
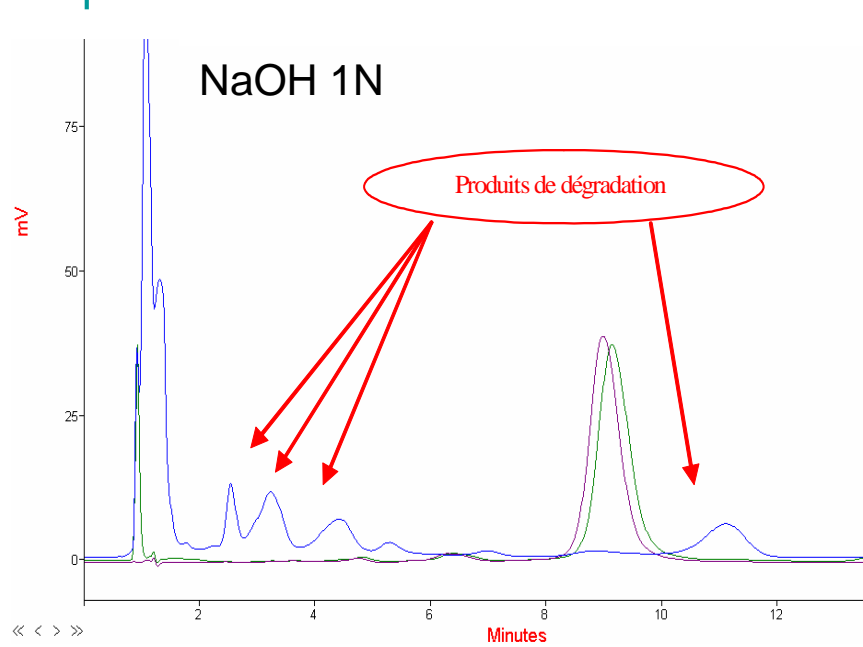
Etalonnage (standard, 5 points, 60-140%); précision, exactitude, effet matrice

« Stability-indicating method »: **Méthodes séparatives +++**

Dégradation forcée par:

- pH
- température
- exposition aux UV
- agents oxydants

Ex: Dégradation intentionnelle: Vancomycine



Influence de la température

Céfuroxime à 10 mg/ml

Prévention des endophtalmies post-opératoires (chirurgie de la cataracte)

Préparation dans un hydrogel de hyaluronate de sodium 0,2 % ou NaCl 0,9%

Dans seringues préremplies

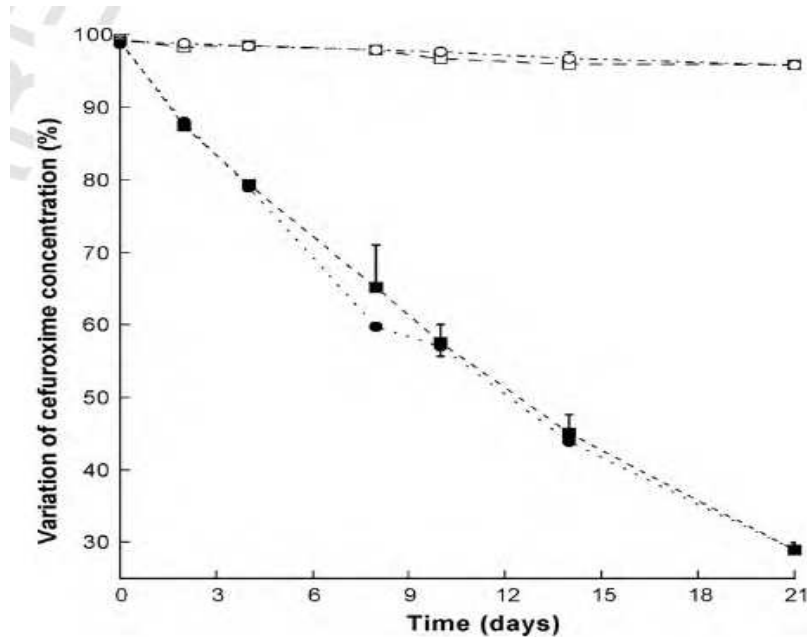


Fig. 3. Assessment of cefuroxime stability in sodium hyaluronate 0.2% at (□) 4°C, at (■) 25°C, and saline solution 0.9% at (○) 4°C, at (●) 25°C. Each data is the mean ± standard deviation of three experimental determinations.



Stable 21 jours à 4° C

A 25° C: produits de dégradation dès 48h

Influence de la congélation et du conditionnement

Céfuroxime à 10 mg/ml : Préparation dans du NaCl 0,9% . Congélation à -20° C



Flacons verre type 1

	Céfuroxime (mg/ml)	Perte/t0
T0	9.6 ± 0.3	
T1 (après décongél.)	9.5 ± 0.4	- 1%

Pb d'homogénéité dans les seringues congelées

Interaction contenu/contenant ?



Seringues Luer-Lock 1 ml

Décongélation et prélèvement de la totalité de la seringue pour analyse

	Céfuroxime (mg/ml)	Perte/t0
T0	9.46 ± 0.04	
Aps décongél	8.31 ± 0.23	- 12 %

Décongélation puis fractionnement de 0,3ml

	Céfuroxime (mg/ml)	Perte/t0
T0	9.46 ± 0.04	
1 ^{ère} partie	12.15 ± 1.18	+ 28 %
2 ^{ème} partie	8.94 1.06	- 6 %
3 ^{ème} partie	5.15 0.65	- 45%

Influence du mode de décongélation et des conditions de conservation après décongélation

Préparations ophtalmiques de vancomycine 10, 25, 50 mg/ml

Congélation: validée 2 à 6 mois dans du G5%, NaCl 0,9% et eau (Nb Réf. ++)

Décongélation	Conservation
4° C	8 j à 4° C
25° C	48 h à 25° C
Eau chaude 40-45° C	Pdts de dégradation à J8

Sans congélation
Apparition des produits de dégradation :
20 j à 4° C – 7 j à 25° C



Maillot-Pysczek V. et al, Hopipharm, 2010

Barbault et al., J. Pharm Clin, 1999



Produits cristallins sans activité antibiotique

Toxicité ?

Risque de cristallinisation en injection intravitréenne ?

Influence des modalités d'utilisation

Collyres de ticarcilline à 6 mg/ml dans du NaCl 0.9%

Galvez et al. , 2007	Blondeel et al., 2005
6 mg/ml	5 mg/ml
Conditions de préparation identiques	
Verre type II	Verre type non précisé
Fermés	Ouverts 2 fs/j
16 j à 4° C	7 j à 4° C
3 j à 21° C	3 j à 25° C

Sol inj à 30 mg/ml
ds NaCl 0.9%
21 j à 4° C
3 j à 25° C

Ouvertures répétées:
accélération de la dégradation
de l'antibiotique ?



En pratique:
administration
4fs/j à 1 fs/h...

Influence de la nature du conditionnement

Collyres de ciclosporine

Variabilité ++ des formulations

Etudes de stabilité:

- à différentes concentrations
- avec différents solvants
- dans différentes conditions de conservation
- dans différents contenants: **flacons verre** et flacons PE



Compatibilité Ciclosporine/verre: OK

Compatibilité Ciclosporine/PE: OK

Mais

Compatibilité Ciclosporine/PVC

ABSORPTION +++



Quid de la stabilité si
adaptation compte-
gouttes en PVC ?



Stabilité des Anticorps Monoclonaux

Bevacizumab en injection intravitréenne

Traitement des atteintes oculaires avec néovascularisation, telles que la DMLA



Données de stabilité insuffisantes

- Probable sensibilité du produit à la lumière et à la congélation
- Problème: formation d'agrégats (agitation, température)

Retina. 2006 May-Jun;26(5):519-22.

Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing.

Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ.



Analyse réalisée: anti VEGF-165 (Immunoassay)
Pas d'autre analyse !!

*Attention à l'interprétation des
données bibliographiques*

Stabilité des Anticorps Monoclonaux

Infliximab en injection intravitréenne

Essai clinique aux USA dans oedème maculaire diabétique et néovascularisation choroïdale

Retina. 2010 Jan;30(1):81-4.

Infliximab stability after reconstitution, dilution, and storage under refrigeration.

Beer PM, Wong SJ, Schartman JP, Kulas KE, Hartman CL, Giganti M, Falk NS.

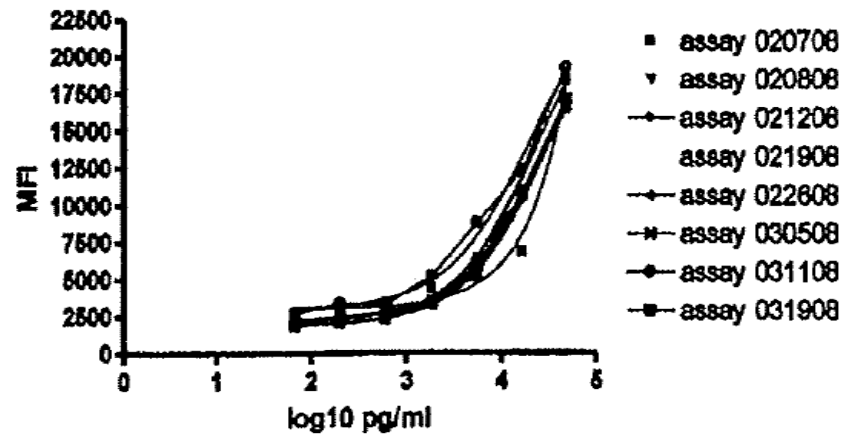


Fig. 2. Infliximab standard curve: infliximab calibration curve for assay at decreasing concentrations (initial concentration, 10 mg/mL).

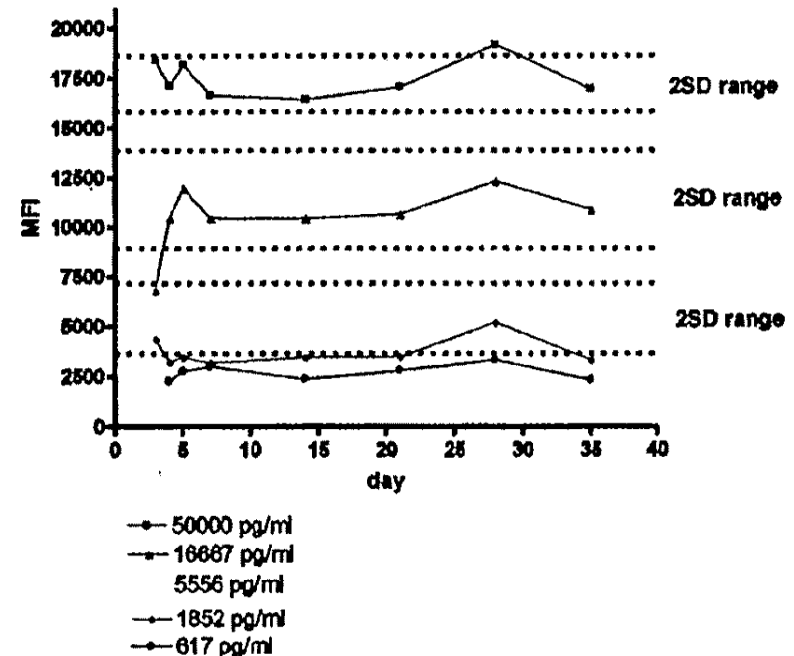


Fig. 4. Time comparison: stability versus time at decreasing concentrations (initial concentration, 10 mg/mL).

Précision de la méthode ?

Interprétation des résultats?

QUELQUES OUTILS ...

METHODOLOGIE

ICH Q1AR2 Stability testing of new drug Substances and Products

Trissel LA Stability studies: five years later, Am J Hosp Pharm 1988

Drug Stability: principles and practices, Carstensen J T, Rhodes CT, 3^o ed, 2007

REPONSES PRATIQUES

Site Internet INFOTAB: <http://www.infostab.fr/>

Revue: European Journal of Hospital Pharmacy Science

International Journal of Pharmaceutical Compounding

International Journal of Pharmaceutics

A venir...



Groupe de travail SFPC : Stabilité des préparations hospitalières

Coordinateur: Valérie SAUTOU (Clermont-Ferrand)

Membres du Groupe: Pr Denis BROSSARD (Paris), Valérie CHEDRU (Caen), Sandrine FLEURY (Genève); Jean-Daniel HECQ (Yvoir), Pr Pascal ODOU (Lille), Fabrice PIROT (Lyon), Sandrine ROY (Paris), Valérie SAUTOU (Clermont-Ferrand), Jean VIGNERON (Nancy)

1^{er} objectif: élaboration de recommandations sur la méthodologie pour la réalisation d'études de stabilité des préparations ophtalmiques (2011)
