

Développement durable

ID: 229

Du propofol « made in France » est-il réalisable ?

D. Rousseleau*(1), M.Bouchfaa(2), M.Roche(2), D.Lannoy(2), G.Lebuffe(1), P.Odou(2)

(1) Clinique d'Anesthésie-Réanimation et de la Douleur, CHU Lille, Lille, France , (2) Pharmacie centrale, CHU Lille, Lille, France

**Auteur présenté comme orateur*

Position du problème et objectif(s) de l'étude:

Certains médicaments, comme le propofol, restent à risque de pénurie en cas d'utilisation massive comme durant la pandémie de COVID, bien que la matière première soit disponible. Le propofol, principe actif lipophile, ne peut pas être injecté directement par voie IV et requiert une étape d'émulsification, réalisable par quelques usines en Europe ; toutes hors de France. L'objectif du travail est de développer une formulation innovante hospitalière de propofol, réalisable dans tous les hôpitaux.

Matériel et méthodes:

Le développement de la formulation nécessite une succession d'étapes. La première consiste à solubiliser le propofol par complexation de ce dernier avec une cyclodextrine. Les cyclodextrines sont des molécules-cage en forme de cône composé d'un extérieur hydrophile et d'une cavité intérieure lipophile permettant au produit lipophile d'y entrer. Ainsi la molécule lipophile est recouverte d'une coque hydrophile qui lui permet de se solubiliser. La seconde étape a consisté à stabiliser le complexe avec des excipients, permettant ainsi la définition de la formulation définitive. En parallèle de la formulation, la validation de la méthode de dosage du propofol a été conduite, permettant de vérifier la qualité du propofol produit et d'étudier sa stabilité au cours du temps. Dans une ultime étape, un essai préliminaire de stabilité sur des flacons verre (et non le conditionnement final) a été réalisé sur la formulation obtenue. Ce projet est financé par l'ANR-AAP résilience Hauts-de-France.

Résultats & Discussion:

Une méthode de dosage du propofol en HPLC-UV, a été validée pour des concentrations de 5 à 25 µg/ml. Aucune interférence des cyclodextrines avec la quantification du propofol n'a été mise en évidence.

Parmi trois types de cyclodextrines disponibles auprès d'un fournisseur français, le choix de la meilleure a été réalisé en fonction de leur pureté (moins de traces de produits intermédiaires) et de leur capacité à solubiliser le propofol (Figure 1, encapsulation du propofol (jaune) par la cyclodextrine). Puis, la formulation a été optimisée grâce à l'ajout d'excipients pour obtenir un pH entre 6 et 7 et une osmolarité entre 280 et 300 mOsmol/kg compatibles avec une administration IV. La complexation entre le propofol et la cyclodextrine est permise grâce à une étape d'agitation des différents éléments en présence d'eau (Figure 2, Solution aqueuse de propofol). La stabilité physico-chimique de la formulation obtenue a été évaluée stable à 2 mois pour une conservation entre 2 et 8 °C.

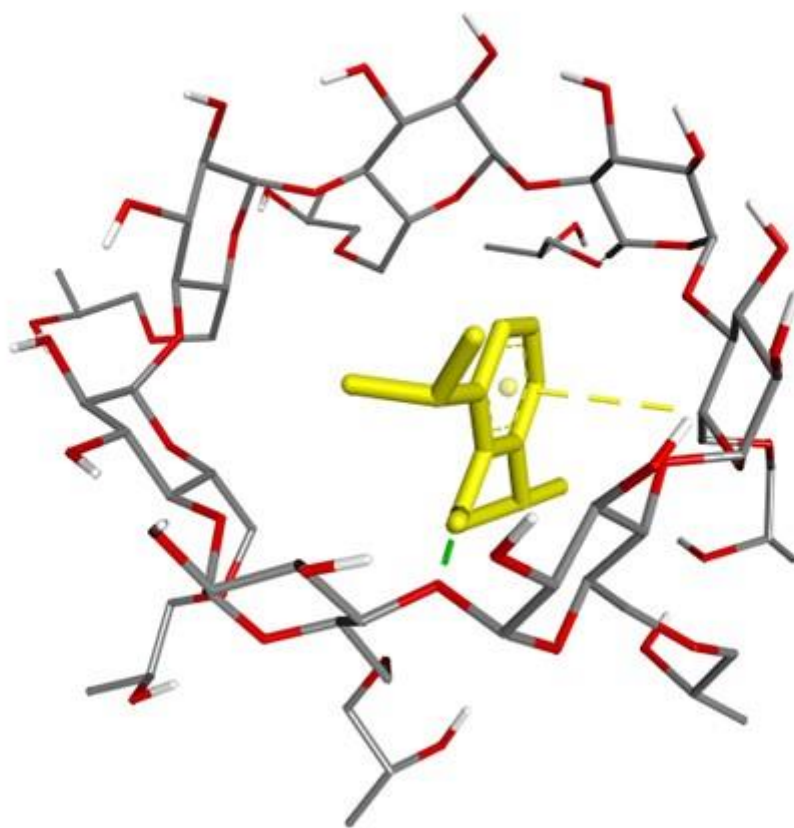
Conclusion:

Ces différents résultats ont démontré la possibilité de réaliser en pharmacie hospitalière une nouvelle formulation de propofol « made in France ». Cette formulation semble stable pendant 2 mois entre 2 et 8

°C. Des recherches sont en cours pour garantir la stabilité et la stérilité à plus long terme de cette formulation lors de la production de lots hospitaliers de grande taille avec des automates de remplissage. Par ailleurs, des travaux complémentaires sont actuellement menés afin d'évaluer l'impact de cette formulation sur le passage du propofol au travers de la barrière hématoencéphalique. Ces travaux amèneront à la réalisation d'un essai clinique de phase I/II de sécurité et d'efficacité.

L'aboutissement de cette recherche permettra de garantir aux patients l'accès à ce médicament essentiel qu'est le propofol.

Références bibliographiques:



Les auteurs déclarent ne pas avoir toute relation financière impliquant l'auteur ou ses proches (salaires, honoraires, soutien financier éducationnel) et susceptible d'affecter l'impartialité de la présentation.