

Stabilité et compatibilité de l'association ondansétron-méthylprednisolone en solution

Christine Fernandez, Anne Pelloquin, Malik Berthoume, Agnes Bellanger et Robert Farinotti

RÉSUMÉ

Objectif : L'objectif de cette recherche consistait en l'étude de la compatibilité et de la stabilité de l'association ondansétron-méthylprednisolone dans une même poche pour perfusion en vue de la préparation à l'avance de lots de poches, qui pourront être conservées jusqu'à leur administration aux patients.

Méthode : Les poches ont été préparées à des concentrations de 0,16 mg/mL et 2,4 mg/mL d'ondansétron et de méthylprednisolone dans deux solvants différents : le glucose à 5 % et le chlorure de sodium à 0,9 %. Deux types de poches (MacoPharma polyoléfinés et Fresenius Freeflex polypropylène) ont été évalués pour observer l'impact du matériau sur la stabilité et la compatibilité du mélange. Ces poches ont été conservées à température ambiante ($22^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{C}$, exposées ou non à la lumière) ou à $4^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$. La teneur en principe actif a été déterminée par chromatographie liquide haute performance, la compatibilité physique étant évaluée par mirage des poches.

Résultats : Notre étude a montré que l'association, dans une même poche, d'ondansétron et de méthylprednisolone, aux concentrations considérées, peut être conservée pendant 2 jours à température ambiante ou 4 jours à 4°C dans le glucose à 5 % et 3 jours à température ambiante ou 4 jours à 4°C dans le NaCl 0,9 %. La nature du matériau de la poche utilisée (polypropylène ou polyoléfinés) ainsi que l'exposition à la lumière n'influencent pas la stabilité.

Conclusions : Au vu des résultats obtenus, nous pouvons opter pour une conservation des poches de l'association ondansétron-méthylprednisolone au maximum pendant 4 jours à 4°C (réfrigérateur) et 2 jours à température ambiante. Ces données permettent de préparer les poches à l'avance et de les tenir à la disposition des équipes médicales dès la prescription, sans imposer de délai supplémentaire lié à la mise en œuvre de la fabrication.

Mots clés : antiémétique, méthylprednisolone, ondansétron, stabilité, chromatographie liquide

ABSTRACT

Objective: To evaluate the compatibility and stability of ondansetron and methylprednisolone when prepared in combination in the same infusion bag, with a view to preparing large quantities of this drug combination in advance and storing it until needed for patient administration.

Methods: Combined solutions were prepared with concentrations of 0.16 mg/mL ondansetron and 2.4 mg/mL of methylprednisolone in 2 different solutions: 5 % glucose and 0.9% sodium chloride. Two types of bags (MacoPharma polyolefins and Fresenius Freeflex polypropylene) were used to determine the impact of bag material on the stability and compatibility of the mixture. The bags were stored at room temperature ($22^{\circ} \text{C} \pm 3^{\circ} \text{C}$, with or without protection from light) or at $4^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$. The concentration of each active ingredient was evaluated with a high-performance liquid chromatography method, and physical compatibility was assessed by visual inspection of the bags.

Results: The combination of ondansetron and methylprednisolone prepared in the same infusion bag at the concentrations tested in this study could be stored for 2 days at room temperature or 4 days at 4°C when prepared in 5% glucose and for 3 days at room temperature or 4 days at 4°C when prepared in 0.9% sodium chloride. The nature of the bag material (polypropylene or polyolefins) and exposure to light did not affect stability.

Conclusions: The results of this study indicate that the bags containing a mixture of ondansetron and methylprednisolone can be stored for a maximum of 4 days at 4°C (refrigerated) and a maximum of 2 days at room temperature. These data confirm that it is possible to prepare bags in advance and to keep them ready for use upon prescribing by the medical team, without the delay imposed by preparation.

Key words: antiemetic, methylprednisolone, ondansetron, stability, liquid chromatography

INTRODUCTION

Depuis les années 1990, le recours aux antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine-3 (anti 5HT₃ ou sétrons) de la sérotonine a permis de réduire considérablement les nausées et vomissements précoces induits par certains anticancéreux¹. La place des anti 5HT₃ en cancérologie s'est en effet affinée au cours du temps en cancérologie tant en termes de posologie que d'associations médicamenteuses². Ainsi, les sociétés savantes, dont la Société américaine d'oncologie clinique, recommandent l'association d'un anti 5HT₃ à un corticoïde (dexaméthasone ou méthylprednisolone, sans distinction d'efficacité)³.

La centralisation de la préparation des cytotoxiques permet, dans un deuxième temps, d'envisager la préparation des médicaments adjuvants, antiémétiques en particulier. Cette préparation peut être réalisée par lots en vue de gagner en productivité. De plus, la mise à disposition à l'avance de ces préparations peut permettre un gain de temps et une meilleure planification, notamment dans les hôpitaux de jour.

La compatibilité de l'association ondansétron et dexaméthasone dans une même présentation galénique (poche de perfusion) a déjà été décrite^{4,5}.

L'intérêt d'une préparation à l'avance d'une association à dose définie (méthylprednisolone 120 mg associée à ondansétron 8 mg) s'impose au regard de la standardisation des protocoles de prémédication et du gain de temps substantiel induit (temps de préparation par l'infirmière et d'administration pour le patient).

L'équipe de Bougouin et collégiés⁶ a démontré la stabilité de l'association ondansétron (chlorure dihydrate 0,16 mg/mL) et méthylprednisolone (succinate de sodium 2,4 mg/mL), en poches polyoléfiniques de glucose 5 % ou NaCl 0,9 % pendant 24 h à 20 °C à 25 °C ou 48 h entre 4 °C et 8 °C.

Cependant, cette étude a été réalisée sur un seul type de poche et, de ce fait, ses résultats ne sont pas directement extrapolables aux autres matériaux. Nous avons donc complété ce travail, en réalisant également un test à l'abri de la lumière. Nous avons souhaité étendre cette étude afin de mettre en place la fabrication de ces prémédications « prêtes à l'administration » par les unités de production de préparations stériles sous responsabilité pharmaceutique.

L'objectif était donc d'évaluer la stabilité et l'influence des conditions de conservation (température et lumière) de l'association ondansétron (0,16 mg/mL) et méthylprednisolone (2,4 mg/mL) dans des poches sans PVC (polypropylène et polyoléfiniques) de NaCl 0,9 % et de glucose 5 % commercialisées par deux fournisseurs différents sur une durée de temps plus longue, à 4 °C de température ambiante et à l'abri de la lumière.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Préparation et conditions de conservation des poches

L'étude a porté sur les poches de deux fournisseurs différents : MacoPharma (Macoflex polyoléfiniques) et Frésenius (Freeflex polypropylène).

Les poches ont été préparées, sous hotte à flux d'air laminaire, à partir de 2 mL d'hémisuccinate de méthylprednisolone (Solumédrol 120 mg/2 mL; lot R1B61, Pfizer) reconstitué avec 2 mL d'eau pour préparations injectables) et de 4 mL d'ondansétron (Zophren, 8 mg/4 mL; lot 5269, GlaxoSmithKline) injectés dans les poches sans PVC de 50 mL contenant du NaCl 0,9% ou du glucose 5%. Le volume correspondant a été préalablement retiré des poches afin de ne pas modifier la concentration initiale prévue : 0,16 mg/mL pour l'ondansétron et 2,4 mg/mL pour la méthylprednisolone.

Les poches ont été conservées à température ambiante (22 °C ± 3 °C) exposées en permanence à une lumière artificielle, à température ambiante (22 °C ± 3 °C) et à l'abri de la lumière, ou à 4 °C ± 2 °C (à l'abri de la lumière). Pour chaque fournisseur, chaque solvant et chaque condition de conservation un lot différent de 3 poches a été préparé (soit 12 lots de 3 poches au total).

Les prélèvements de 1 mL ont été effectués immédiatement après la fabrication de la poche afin de déterminer la concentration initiale (jour 0), puis tous les jours durant 11 jours, après un examen visuel des poches.

Examen visuel

Avant chaque prélèvement, un examen visuel des poches, portant sur la couleur du mélange, l'absence de précipitation ou toute altération éventuelle de la solution a été fait. Cet examen a été réalisé sur un fond noir.

Dosage

Tous les échantillons sont analysés par chromatographie liquide haute performance. Le système chromatographique est composé d'une pompe (Spectra Series P100-TSP, Spectra Physics Analytical Inc.), d'un injecteur automatique avec une boucle de 100 µL (Waters 717 plus autosample, Millipore Corporation), d'un spectrophotomètre UV/visible (Spectra System, Spectra Physics Analytical Inc.) et d'un intégrateur (C-RS5A Shimadzu, Touzart et Matignon).

La séparation est réalisée sur une colonne C18, 5 µm (Symmetry 4,6, 250 mm, Waters). La phase mobile est composée d'un mélange 30/70 d'acétonitrile (R Chromasolv, Sigma Aldrich) et de tampon phosphate

disodique 0,02 M, pH 7,5 (disodium hydrogenophosphate, Prolabo). La phase mobile est filtrée et dégazée avant utilisation.

Le débit de la pompe est réglé sur 1 mL/min. La détection est réalisée à 241 nm.

La solution prélevée dans les poches est diluée au 1/200^e dans le l'eau distillée avant injection.

Interprétation des résultats

Les essais ont été réalisés conformément aux recommandations de l'ICH (International Conference of Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use), le mélange ondansétron (chlorure dihydrate 0,164 mg/mL) méthylprednisolone (succinate de sodium 2,4 mg/mL) ⁷. Nous avons calculé l'intervalle de confiance à 95 % et conclu à une stabilité si la valeur inférieure de cet intervalle reste supérieure à 90 % de la concentration initiale.

Une dégradation accélérée de la solution a été réalisée en présence d'acide chlorhydrique 9N, de soude 9N, d'eau oxygénée à 110 volumes ou à la chaleur à 60 °C. Un millilitre du mélange ondansétron 0,16 mg/mL et méthylprednisolone 2,4 mg/mL a été laissé en contact avec la solution de dégradation pendant une heure puis, dans le cas de l'acide ou de la base, neutralisé (par 1 mL de soude 9N ou d'acide 9N). Un échantillon a également été placé à 60 °C (étuve thermostatée) pendant 24 h. Ces échantillons ont ensuite été injectés dans le système chromatographique. Chaque essai a été réalisé une fois.

RÉSULTATS

Examen visuel

L'examen visuel des poches n'a révélé aucune modification de l'aspect de la solution (couleur, précipitation, etc.) au cours de l'étude.

Dosages

Résultats préliminaires : validation de la méthode

La concentration des deux principes actifs est mesurée dans les mêmes conditions chromatographiques au cours de la même analyse. Les temps de rétention sont respectivement de 7 min pour la méthylprednisolone et de 18 min pour l'ondansétron.

La linéarité de la gamme (composée de 7 points) a été vérifiée pour les concentrations retenues : ondansétron 0,1–4 µg/mL ($r^2 = 0,998$), méthylprednisolone 2,5–15 µg/mL ($r^2 = 0,999$). L'exactitude et la reproductibilité de la méthode de dosage ont été vérifiées. Les coefficients de variations obtenus lors

d'analyses intraséries (répétabilité) et interséries (reproductibilité) ont toujours été inférieurs à 10 % sur l'ensemble des concentrations testées.

Résultats de stabilité

La stabilité du mélange est identique, quel que soit le type de poches utilisées Macoflex ou Freeflex.

Dans les échantillons soumis à un processus de dégradation accélérée, aucun des produits de dégradation formés n'a été élué aux temps de rétention de l'ondansétron ou de la méthylprednisolone. Par conséquent, au cours de l'étude de stabilité, aucune interférence chromatographique ne doit être redoutée entre les deux composés dosés (ondansétron et méthylprednisolone), d'une part, et un éventuel produit de dégradation, d'autre part. Les concentrations d'ondansétron restent stables pendant 9 jours, quelles que soient les conditions de conservation, que le mélange soit effectué dans des poches de NaCl 0,9 % ou de glucose 5 % (tableau 1).

Dans les poches de NaCl 0,9 %, l'hémisuccinate de méthylprednisolone est stable pendant 3 jours à température ambiante ou à l'abri de la lumière et 4 jours à 4 °C (tableau 2).

Dans les poches de glucose 5 %, l'hémisuccinate de méthylprednisolone est stable pendant 2 jours à température ambiante ou à l'abri de la lumière et 4 jours à 4 °C (tableau 2).

La stabilité du mélange est donc limitée par l'hémisuccinate de méthylprednisolone qui se dégrade plus rapidement que l'ondansétron. L'exposition à la lumière n'influence pas la stabilité du mélange.

DISCUSSION

L'association ondansétron (chlorure dihydrate) et méthylprednisolone (succinate de sodium) est compatible et stable en solution, indépendamment du type de poche testée (polypropylène Freeflex ou polyoléfines Macoflex). L'exposition à la lumière ambiante n'influence pas la stabilité. Ces résultats confirment ceux décrits par Bougouin et collègues ⁶ et permettent de les préciser : les poches de NaCl 0,9 % contenant le mélange peuvent être conservées pendant 72 h à température ambiante et 96 h à 4 °C contre respectivement 24 h et 48 h dans l'étude précédemment citée. En revanche, le mélange préparé dans le glucose à 5 % n'est stable que pendant 48 h à température ambiante. De plus, nous avons pu démontrer que la nature du contenant (polypropylène ou polyoléfines) n'intervient pas sur les données de stabilité et de compatibilité. La stabilité du mélange est limitée par la méthylprednisolone (hémisuccinate) qui se dégrade plus rapidement que l'ondansétron.

Tableau 1. Évolution des concentrations d'ondansétron (poche Macoflex)*

Jour	Conditions environnementales; % restant par rapport à jour 0 : moyenne ± écart type (intervalle de confiance 95 %)					
	Température ambiante, exposition à la lumière (n = 3)		Température ambiante, abri de la lumière (n = 3)		Réfrigérateur à 4 °C (n = 3)	
NaCl 0,9 %						
0†	100		100		100	
1	99,4 ± 3,7	(95,2–103,6)	97,3 ± 1,7	(95,4–99,2)	101,7 ± 1,2	(100,4–103,1)
2	96,3 ± 4,4	(91,3–101,3)	92,8 ± 2,4	(90,1–95,5)	100,1 ± 1,3	(98,6–101,6)
3	93,9 ± 3,2	(90,3–97,5)				
4	93,0 ± 1,8	(90,9–95,1)			95,7 ± 4,9	(90,2–101,2)
5	93,9 ± 3,4	(90,1–97,7)	93,3 ± 2,3	(90,7–95,9)	98,8 ± 1,1	(97,6–101,1)
7	94,8 ± 4,0	(90,3–99,3)	93,3 ± 2,8	(90,1–96,5)	92,3 ± 1,5	(90,5–94,1)
8	94,5 ± 3,2	(90,9–98,1)	93,3 ± 2,8	(90,1–96,5)	92,7 ± 2,4	(90,0–95,4)
9	93,2 ± 2,8	(90,1–96,3)	95,1 ± 4,3	(90,3–99,9)	93,7 ± 3,0	(90,3–97,1)
10	96,1 ± 6,6	(88,6–103,6)	95,1 ± 6,1	(88,2–101,9)	91,1 ± 7,5	(82,7–99,6)
11	99,2 ± 15	(82,2–116,2)	93,8 ± 4,7	(88,5–99,1)	90,2 ± 1,0	(89,1–91,3)
Glucose 5 %						
0†	100		100		100	
1	98,1 ± 1,1	(96,8–99,4)	100,7 ± 1,9	(98,6–102,8)	98,9 ± 8,4	(89,3–108,4)
2	97,9 ± 3,1	(94,4–101,4)	95,0 ± 4,0	(90,5–99,5)	95,8 ± 2,0	(93,6–98,1)
3	98,2 ± 2,9	(94,9–101,5)	94,9 ± 3,5	(90,9–88,8)	92,4 ± 2,1	(90,0–94,9)
4	97,4 ± 0,5	(96,8–98,0)	93,3 ± 1,7	(91,5–95,2)	92,4 ± 2,5	(90,4–96,1)
5	96,3 ± 5,6	(90,0–102,6)	95,8 ± 4,1	(91,1–100,4)	95,1 ± 0,6	(94,5–98,0)
7	95,2 ± 3,3	(91,5–98,9)	92,9 ± 0,9	(91,9–93,9)	93,6 ± 1,5	(91,9–95,2)
8	96,4 ± 4,1	(91,8–101,0)	96,6 ± 0,5	(96,0–97,1)	93,4 ± 1,6	(91,5–95,2)
9	94,0 ± 0,5	(93,4–94,4)	93,5 ± 1,3	(92,1–95,0)	93,2 ± 2,0	(90,9–95,5)
10	92,8 ± 3,4	(89,0–96,7)	96,4 ± 5,7	(89,9–102,9)	92,2 ± 5,5	(86,0–98,5)
11	94,9 ± 6,4	(87,7–102,1)	93,6 ± 3,5	(89,7–97,6)	91,7 ± 1,8	(89,7–93,7)

*Caractères gras : échantillons considérés comme périmés (concentration < à la borne inférieure de l'IC95). Certains échantillons n'ont pas été analysés (cellules vides).

†Jour 0 = jour de préparation des poches.

Puisque l'ondansétron possède une bonne efficacité antiémétique et que celle-ci est renforcée par l'utilisation concomitante d'un corticoïde, tel que la méthylprednisolone, la connaissance de la compatibilité et de la stabilité dans une même présentation galénique s'avère importante. En effet, ces données permettent de réaménager l'organisation en termes de préparation et d'améliorer le confort du patient. La possibilité d'associer les deux principes actifs au sein d'une même poche permet un gain de temps de préparation et d'administration. Cette possibilité a ainsi été traduite dans le logiciel de prescription informatisée des chimiothérapies anticancéreuses dans le mode opératoire lors de la préparation de l'association antiémétique dont prend connaissance l'infirmière.

La standardisation du protocole de prémédication associée au temps conséquent de conservation permet de limiter les pertes du fait de la possibilité de conserver malgré tout la préparation qui n'aurait pu être administrée à un patient donné et de la destiner à un autre patient dans l'intervalle de temps correspondant à

la stabilité de la préparation. La possibilité de conserver ces préparations doit toutefois prendre en compte les conditions de préparation du point de vue microbiologique et ne peut être appliquée que si ces préparations ont été réalisées dans des conditions aseptiques validées (préparations centralisées sous responsabilité pharmaceutique).

En conclusion, nos essais ont montré que l'ondansétron (chlorure dihydrate 0,16 mg/mL) et la méthylprednisolone (succinate de sodium 2,4 mg/mL) associés en poche de polypropylène sans PVC de 50 mL sont stables dans le NaCl 0,9 % et le glucose 5 % pendant 7 jours entre 4 et 8 °C et pendant 72 h à température ambiante. Nos résultats, obtenus à partir de spécialités pharmaceutiques commercialisées en France, sont directement transposables en Amérique du Nord, puisque ces produits sont disponibles sous la même formulation (méthylprednisolone sodium hemisuccinate : Solu-Medrol, laboratoires Pfizer et ondansétron : Zofran, laboratoires Glaxo Smith Kline).



Tableau 2. Évolution des concentrations de méthylprednisolone (poche Macoflex)•

Jour	Conditions environnementales; % restant par rapport à jour 0 : moyenne ± écart type (intervalle de confiance 95 %)					
	Température ambiante, exposition à la lumière (n = 3)		Température ambiante, abri de la lumière (n = 3)		Réfrigérateur à 4 °C (n = 3)	
NaCl 0,9 %						
0†	100		100		100	
1	95,9 ± 2,9	(92,6–99,2)	95,0 ± 2,5	(92,2–97,9)	101,7 ± 2,7	(98,7–104,8)
2	93,8 ± 2,3	(91,2–96,4)	92,5 ± 1,0	(91,3–93,6)	100,1 ± 3,8	(95,9–104,3)
3	92,0 ± 1,6	(90,2–93,8)	92,2 ± 1,0	(91,1–93,3)	95,7 ± 4,9	(90,2–101,2)
4	82,9 ± 13,9	(67,2–98,6)	87,2 ± 2,9	(83,9–90,5)	95,7 ± 4,9	(90,2–101,2)
5	83,6 ± 14,5	(67,1–100,0)	84,7 ± 4,3	(79,7–89,6)	98,8 ± 11,5	(85,8–111,8)
7	84,6 ± 12,8	(70,2–90,1)	84,6 ± 6,1	(77,8–91,5)	91,1 ± 1,5	(89,4–92,9)
8	84,4 ± 14,4	(68,1–100,6)	83,1 ± 4,4	(78,2–88,1)	90,5 ± 2,4	(87,8–93,2)
9	83,0 ± 15,4	(65,5–100,4)	82,4 ± 3,0	(79,0–85,8)	93,7 ± 4,0	(89,2–98,2)
10	85,6 ± 13,1	(70,7–100,4)	81,5 ± 1,1	(80,3–82,7)	91,1 ± 7,5	(82,7–99,6)
11	86,8 ± 8,5	(77,2–96,4)	78,1 ± 3,2	(74,5–81,7)	90,2 ± 1,1	(89,1–91,3)
Glucose 5 %						
0†	100		100		100	
1	95,3 ± 3,6	(91,2–99,4)	96,0 ± 1,1	(94,8–97,3)	96,5 ± 1,2	(95,1–97,8)
2	92,3 ± 2,0	(90,0–94,6)	93,6 ± 2,0	(91,3–95,8)	97,0 ± 2,0	(94,8–99,3)
3	86,4 ± 2,8	(83,2–89,5)	91,5 ± 1,5	(89,8–93,2)	96,5 ± 1,6	(94,7–98,3)
4	80,2 ± 8,9	(70,1–90,2)	87,8 ± 2,2	(85,3–90,4)	96,2 ± 0,7	(95,4–97,1)
5	79,3 ± 10,0	(68,0–90,6)	86,0 ± 2,9	(82,8–89,3)	92,2 ± 3,9	(87,8–96,6)
7	79,0 ± 8,7	(69,1–88,9)	85,1 ± 3,3	(81,3–88,8)	85,4 ± 2,0	(83,2–87,6)
8	78,6 ± 8,9	(68,6–88,7)	84,1 ± 3,6	(79,9–88,2)	87,3 ± 1,2	(85,9–88,7)
9	76,3 ± 4,9	(70,7–81,8)	82,9 ± 4,2	(78,2–87,6)	90,1 ± 1,4	(88,6–91,6)
10	79,2 ± 8,5	(69,6–88,8)	83,5 ± 5,1	(77,8–89,3)	89,3 ± 0,8	(88,3–90,2)
11	78,4 ± 9,0	(68,3–88,6)	81,6 ± 6,8	(73,9–89,2)	87,2 ± 1,0	(86,0–88,3)

*Caractères gras : échantillons considérés comme périmés (concentration < à la borne inférieure de l'IC95). Certains échantillons n'ont pas été analysés (cellules vides).

†Jour 0 = jour de préparation des poches.

Références

- Marty M, Pouillart P, Scholl S, Droz JP, Azab M, Brion N, et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990;322(12):816-821.
- Chevallier B, Marty M, Paillarse JM. Methylprednisolone enhances the efficacy of ondansetron in acute and delayed cisplatin-induced emesis over at least three cycles. Ondansetron Study Group. *Br J Cancer* 1994;70(6):1171-1175.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfeld MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2932-2947.
- Pinguet F, Rouanet P, Martel P, Fabbro M, Salabert D, Astre C. Compatibility and stability of granisetron, dexamethasone and methylprednisolone in injectable solutions. *J Pharm Sci* 1995;84(2):267-268.
- Chin A, Moon YSK, Chung KC, Gill MA. Stability of granisetron hydrochloride with dexamethasone sodium phosphate for 14 days. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(10):1174-1176.
- Bougouin C, Thelcide C, Crespin-Maillard F, Maillard C, Kinowski JM, Favier M. Compatibility of ondansetron hydrochloride and methylprednisolone sodium succinate in multilayer polyolefin containers. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(1):2001-2005.
- Text on validation of analytical procedures: methodology. International Conference on Harmonisation harmonised tripartite guideline. Q1C: Stability testing for new dosage forms. 1996.

Christine Fernandez, PhD, pharmacien, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France.

Anne Pelloquin, PharmD, pharmacien assistant, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France.

Malik Berthoume, PharmD, pharmacien assistant, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France.

Agnes Bellanger, PharmD, pharmacien, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France.

Robert Farinotti, PhD, pharmacien, chef de service, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France.

Adresse de correspondance :

Christine Fernandez
Pharmacie
Hôpital Pitié Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
Paris 75013
France

courriel : christine.fernandez@psl.aphp.fr

