

Étude de stabilité physico-chimique du Topotécan en seringues prêtes à l'emploi pour administration ophtalmique

Hosotte Camille^{1,2,3,4}, Bello William^{1,2,3,4}, Stampfli Camille¹, Pierrot Antoine¹, Pezzatti Julian¹, Carrez Laurent¹, Sadeghipour Farshid^{1,2,3,4}

¹Service de pharmacie, CHUV, Lausanne, ²Centre de Recherche et d'Innovation en Sciences Pharmaceutiques cliniques (CRISP), Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne, ³Institut des Sciences Pharmaceutiques de Suisse Occidentale, Université de Genève, ⁴Section des Sciences Pharmaceutiques, Université de Genève

Introduction

- Parmi les cancers juvéniles, le rétinoblastome intraoculaire est la forme la plus fréquente durant la première année de vie [1].
- Le melphalan et le topotécan sont les deux traitements possibles du mélanome juvénile pour éviter l'énucléation.
- Le topotécan (TPT) est un candidat prometteur pour une production centralisée de seringues prêtes à l'emploi.
- Absence de données de stabilité sur les solutions de TPT nécessaires pour la production de seringues prêtes à l'emploi.

Objectifs

Evaluer la stabilité physico-chimique sur 12 mois des seringues prêtes à l'emploi de TPT dans du chlorure de sodium 0,9% (NaCl 0,9 %) à 20 et 200 µg/mL, à l'abri de la lumière à 30 ± 2°C (65 ± 5% RH, humidité relative), 5 ± 3°C ou -20 ± 5°C.

Matériel et méthodes

 Production de 720 seringues de TPT prêtes à l'emploi à 20 et 200 µg/mL (1 mL).

 Stocké à l'abri de la lumière à 30 ± 2°C (65 ± 5% RH), 5 ± 3°C ou -20 ± 5°C (selon les recommandations ICH).

 Analyses réalisées à 0, 1, 2, 14 jours, 1, 3, 6, 9 et 12 mois.

 **Examen visuel** : changement de couleur, formation d'un précipité, turbidité.

 Mesure du pH.

 **Méthode analytique** [2]:

Chromatographie liquide en phase inverse avec un détecteur à barrette de diodes.

- Longueur d'onde de détection : 228 nm

- Colonne : Waters® Acquity BEH C18 (1.7µm, 2.1x100mm)

- Phase mobile : 85% bicarbonate d'ammonium (13mM) avec acide acétique (pH 6.5), 15% acétonitrile en mode isocratique.

- Débit : 0,2 mL/min

- Temps d'analyse total : 10 minutes



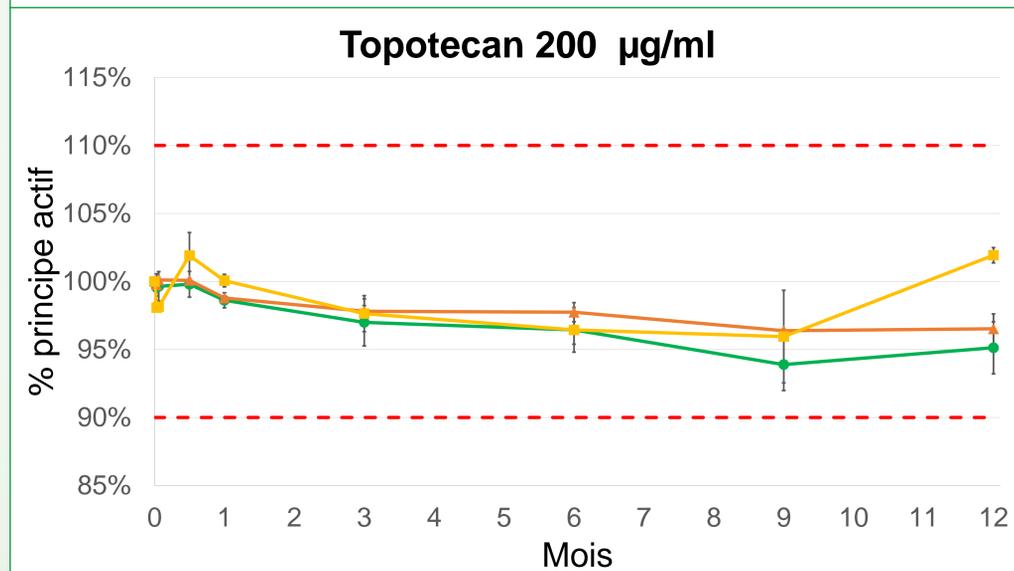
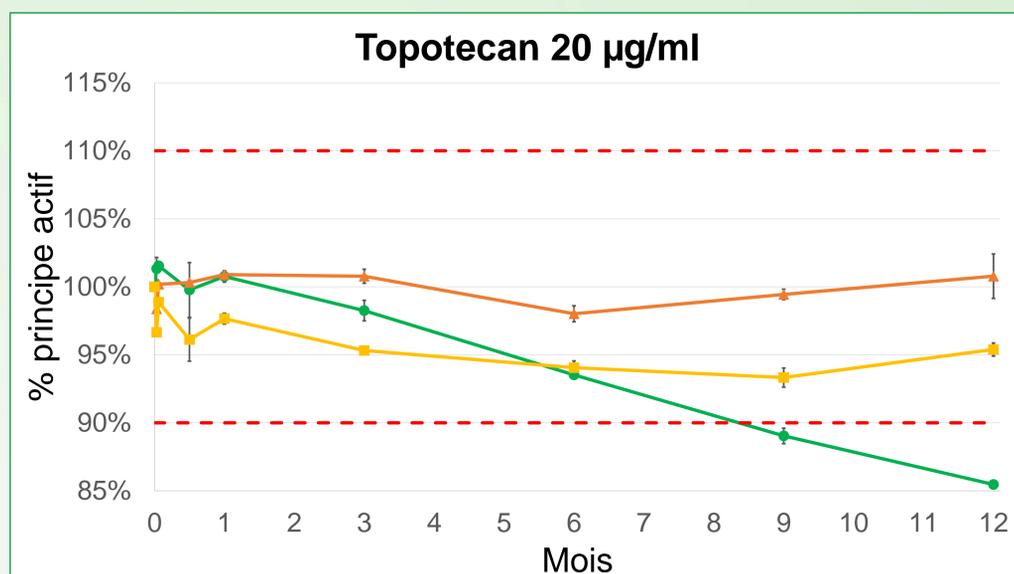
Conclusions

L'étude a démontré les stabilités physique et chimique suivantes des seringues de TPT stockées à l'abri de la lumière :

Concentration TPT	-20 ± 5°C	5 ± 3°C	30 ± 2°C (65 ± 5% RH)
20 µg/mL	12 mois	12 mois	6 mois
200 µg/mL	12 mois	12 mois	12 mois

Une production centralisée permettra d'assurer la sécurité de préparation et d'administration.

Résultats et discussion



● 30 ± 2°C, 65 ± 5% RH ▲ 5 ± 3°C ■ -20 ± 5°C

pH : Aucune variation significative de pH (20 µg/mL = pH 4 et 200 µg/mL = pH 3).

Produit de dégradation : 8-methoxy-TPT détecté à <0.5% dans la condition 30 ± 2°C, 65 ± 5% RH après 3 mois.

Examen visuel : Pas de formation de précipité ni de changement de couleur.

Références

[1] Munier et al. Prog. Retin. Eye Res. 73: 100764 (2019)

[2] Bello et al. [Communication orale]. Hopipharm Strasbourg 2020 (2020)

Contact : camille.hosotte@chuv.ch