

Optimisation du processus de préparation des solutions de melphalan destinées à l'administration intra-vitréenne dans le traitement du rétinoblastome et étude de leur stabilité

Brönnimann Coralie ^{1,2}, Berger-Gryllaki Markoulina ¹, Podilsky Gregory ¹, Sadeghipour Farshid ^{1,2}

¹ Service de pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

² Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, Université de Genève, Université de Lausanne

Introduction

Le rétinoblastome est la tumeur maligne intraoculaire primaire la plus courante chez l'enfant et est une maladie mortelle si elle n'est pas traitée. Les différents traitements existants, permettent une survie > 95%. La chimiothérapie locale de base utilisée est le melphalan aux concentrations 200 µg/mL et 15 µg/mL. Cet anticancéreux présente une efficacité significative mais, il a une stabilité très faible, soit une utilisation dans l'heure et demi qui suit sa reconstitution selon le fabricant.

Objectifs

- 1) Optimiser le processus de préparation du melphalan à 200 µg/mL et 15 µg/mL en sorte de limiter la dégradation du produit pendant la préparation.
- 2) Etudier la stabilité des solutions à -18°C ±3°C

Matériel et méthodes

Les solutions de melphalan ont été préparées immédiatement après reconstitution du produit commercial en injectant la quantité nécessaire dans une solution de NaCl 0.9% préalablement refroidie à 4°C. Ces solutions ont été prélevées dans des seringues en polypropylène et directement congelées, puis conservées à -18°C jusqu'à l'analyse. La stabilité a été déterminée par HPLC selon la méthode de la Ph. Eur 8.5 optimisée à 4°C selon les conditions suivantes:

- Colonne: 2 colonnes en série Rp-18 e, 100-4.6 mm (Chromolith Performance)
- Phase mobile A : Acétonitrile/Eau 5 /95 v/v contenant 0.01 % (v/v) de triéthylamine, 0.05 % (m/m) d'acétate d'ammonium et 0.05 % (v/v) d'acide acétique glacial
- Phase mobile B : Acétonitrile /Eau 60 /40 v/v contenant 0.01 % (v/v) de triéthylamine, 0.05 % (m/m) d'acétate d'ammonium et 0.05 % (v/v) d'acide acétique glacial.
- Gradient de 0-15 min, phase mobile A de 100-25 (%v/v) avec un débit de 2.5 mL/min et une détection UV-DAD à 260 nm.

Résultats et discussion

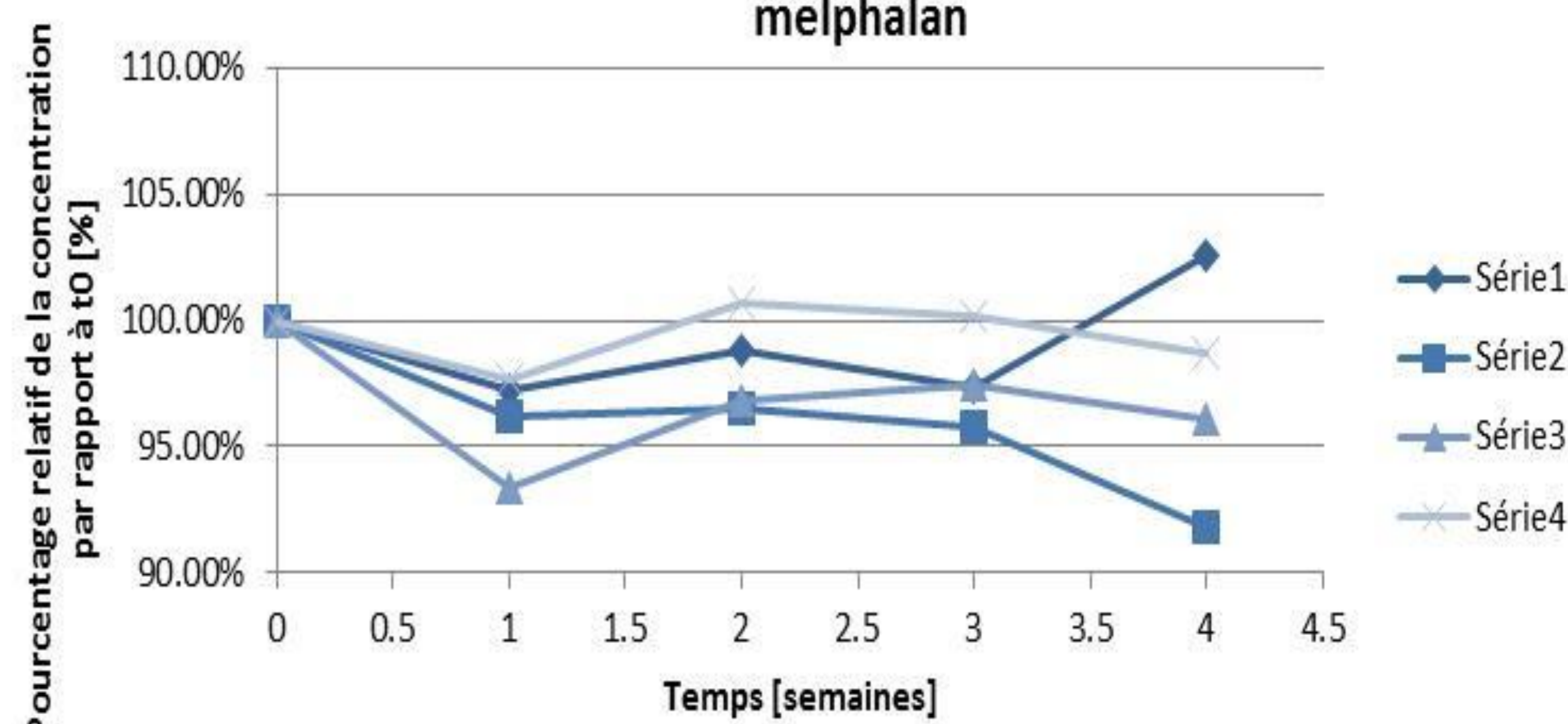
Le mode de préparation à froid, associé à une congélation immédiate permet d'obtenir une conservation d'au minimum 4 semaines. Le pourcentage de concentration restante est entre 91.8 ± 1.8 % et 102.6 ± 0.7 % pour la concentration initiale de 15 µg/mL et entre 93.8 ± 0.7 % et 103.2 ± 1.2 % pour la concentration de 200 µg/ml

Conclusions

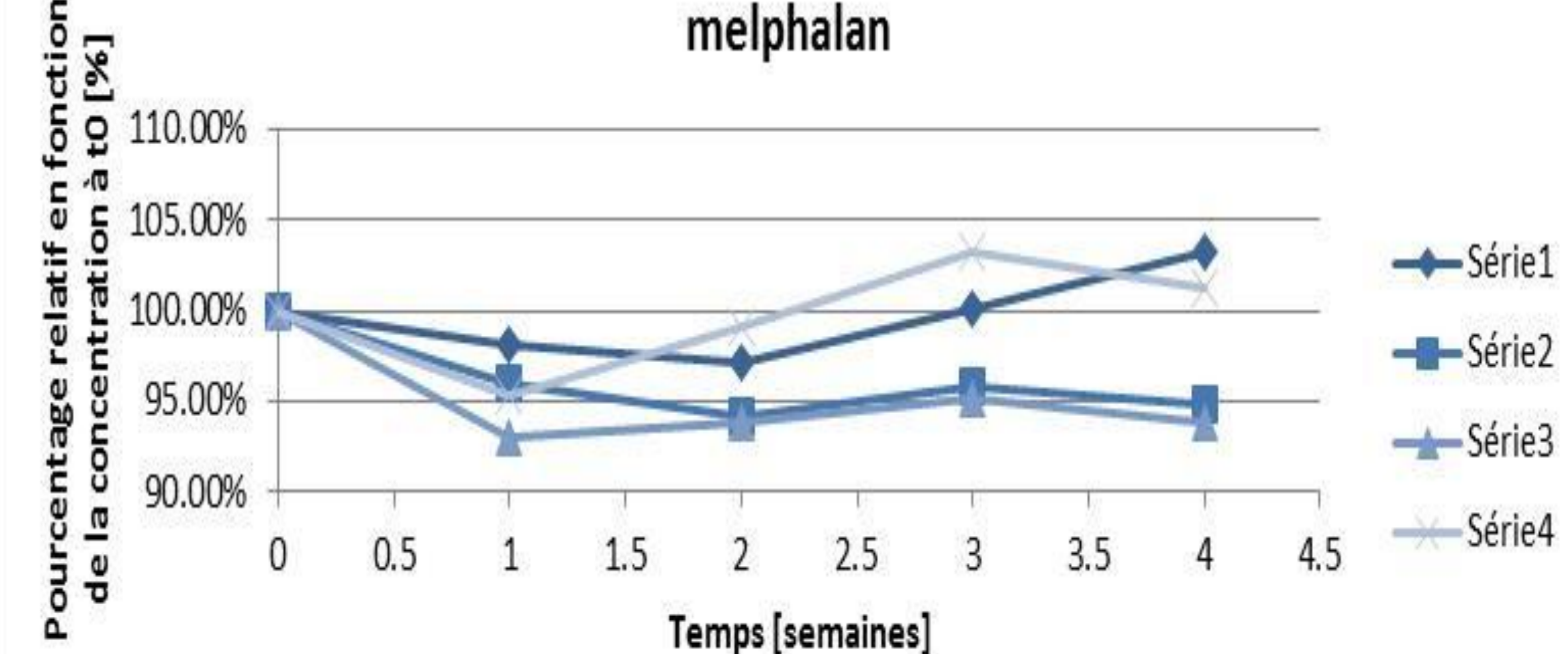
Nous pouvons ainsi :

- Envisager **une modification du processus** de fabrication et de conservation à **-18 °C**.
- Fixer une **stabilité d'au minimum 4 semaines**. Cette stabilité pourrait être prolongée sur la base d'une étude de stabilité complémentaire.

Etude de stabilité sur 4 semaines des solutions à 15 µg/mL de melphalan



Etude de stabilité sur 4 semaines solution à 200 µg/mL de melphalan



Références

1. Munier F, editor Rétinoblastome défier l'orthodoxie pour progresser 2016; Lausanne.
2. Desmaris RP, Mercier L, Paci A. Stability of Melphalan in 0.9% Sodium Chloride Solutions Prepared in Polyvinyl Chloride Bags for Intravenous Injection. *Drugs in R&D*. 2015;15(3):253-9.
3. Brightman K, Finlay G, Jarvis I, Knowlton T, Manktelow CT. A stability-indicating method for the determination of melphalan and related impurity content by gradient HPLC. *J Pharm Biomed Anal*. 1999;20(3):439-47.

