

O. Nowak (1), A. Lavergne (1), C. Coumes-Salomon (2), V. Le-Brun-Ly (3), S. Dulaurent (4), N. Picard (4), V. Ratsimbazafy (1)

(1) Galenic Preparations Unit, PUI, Limoges University Hospital, Limoges; (2) Allergology Unit, Limoges University Hospital, Limoges;

(3) Unité d'oncologie, C.H.U. Limoges, Limoges; (4) Laboratoire de pharmacologie et toxicologie, Centre de Biologie et de Recherche en Santé, C.H.U. Limoges, Limoges

Contexte

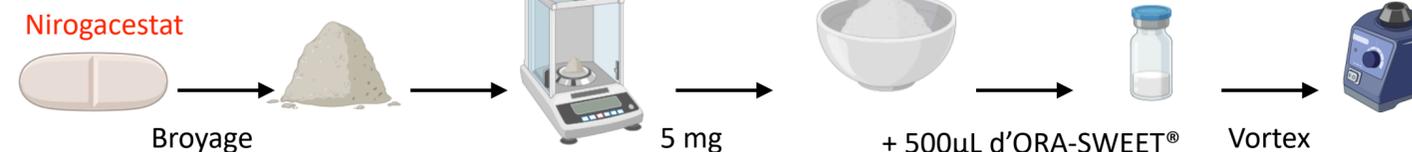
- **Tumeurs desmoïdes** : Tumeurs des tissus mous, bénignes et non métastatiques mais douloureuses.
- **Traitement** : Inhibiteur de la sécrétase gamma, le Nirogacestat.
- **Patient** : Bon répondeur mais intolérance cutanée majeure dose-dépendante.
- **Induction de tolérance** : Solution orale concentrée (C°) à 2 mg/mL.
- Une **précédente étude** avait révélé, à **48h** : une **dégradation** (écart de C° > 10% vs C° théorique).

Objectif

Capter le moment de la dégradation du Nirogacestat dans ORA-SWEET® en réalisant 3 prélèvements : à H0, H7 et H24.

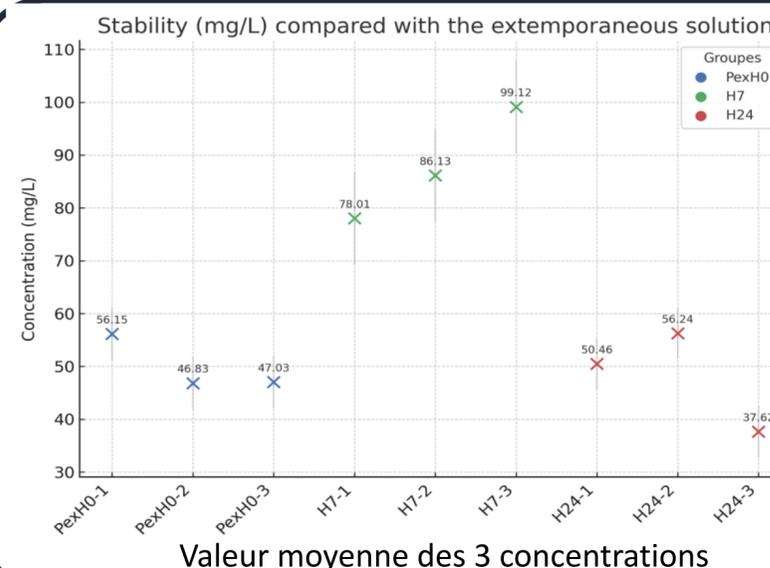
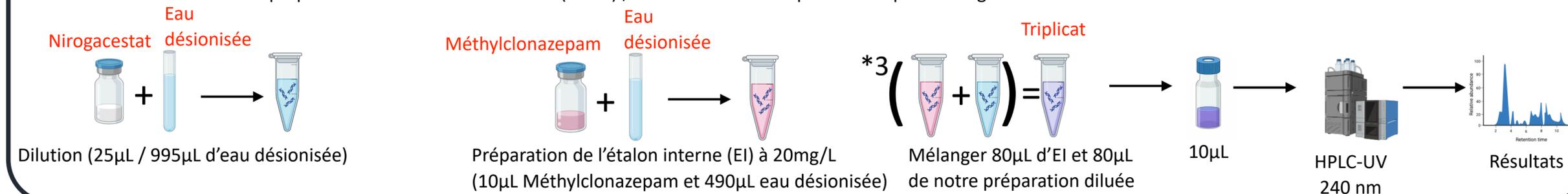
Matériels et méthodes

1) Préparation de la forme buvable



2) Dosage du Nirogacestat

La C° en solution franchement préparée donc à H0 la C° maximale (100%) ; les autres C° sont exprimées en pourcentages relatifs de ce maximum



Résultats et discussion

Les C° mesurées exprimées en pourcentage de Pex H0 (100% de Nirogacestat).

C° moyenne des triplicats de solutions extemporanées à 0h, 7h et 24h

- **PexH0** = 50,353 mg/L
-> 100% de Nirogacestat
- **H7** = 88,26 mg/L
-> 175% de Nirogacestat
- **H24** = 48,373 mg/L
-> 96% de Nirogacestat

A **H7**, le seuil de +10% est dépassé. Cela pourrait s'expliquer par un **temps d'équilibration** à **température ambiante insuffisant** avant préparation pour injection dans le chromatographe.

A **H24**, ce seuil n'est pas dépassé. Le **temps d'équilibration** à **température ambiante** avant l'injection a été **optimal**, et la concentration moyenne était **conforme** aux attentes.

Conclusion

Il est probable que le moment de **dégradation significative** de notre préparation de Nirogacestat 2 mg/mL dans l'ORA-SWEET® se situe entre **24 et 48h**.

Cette **stabilité** sur 24h reste cependant à **confirmer**.

Si elle l'est, cela permettrait : pour l'induction de tolérance, de préparer une **solution buvable** utilisable pendant **2 jours consécutifs**.