

ÉTUDE DE STABILITÉ D'ÉTOPOSIDE CONDITIONNÉ EN SERINGUES POUR ADMINISTRATION INTRATHECALE

Jonathan HUA¹, Geoffroy DENNIEL¹, Bertrand POURROY², Romain PAOLI-LOMBARDO¹, Christophe CURTI¹, Pascal RATHÉLOT¹
1 : Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques (SCQIP), Conception AP-HM, 147 Boulevard Baille, 13005 Marseille
2 : Oncopharmacie, Timone AP-HM, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille

INTRODUCTION

L'étoposide (VP16) est un antinéoplasique pouvant être conditionné en seringue intrathécale pour la prise en charge des médulloblastomes et des ATRT (Tumeurs Tératoïdes Rhabdoïdes Atypiques) en oncopédiatrie. L'objectif de ce travail est d'étudier la stabilité physico-chimique et microbiologique d'une seringue d'étoposide à $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ (diluée dans du NaCl 0,9%) conditionnée dans des seringues **Luer-Lock** et dans des seringues **NR-Fit**.

MATÉRIELS & MÉTHODES

Les seringues d'étoposide ont été préparées avec des flacons d'étoposide à $20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, ne contenant pas d'alcool benzylique, et ont été conservées à température ambiante (25°C / 60% HR) ou au froid ($2 - 8^\circ\text{C}$) pendant une durée de 14 jours.

À intervalle régulier (J0, J1, J2, J4, J7, J10 et J14), l'évolution des paramètres ci-dessous a été évaluée :

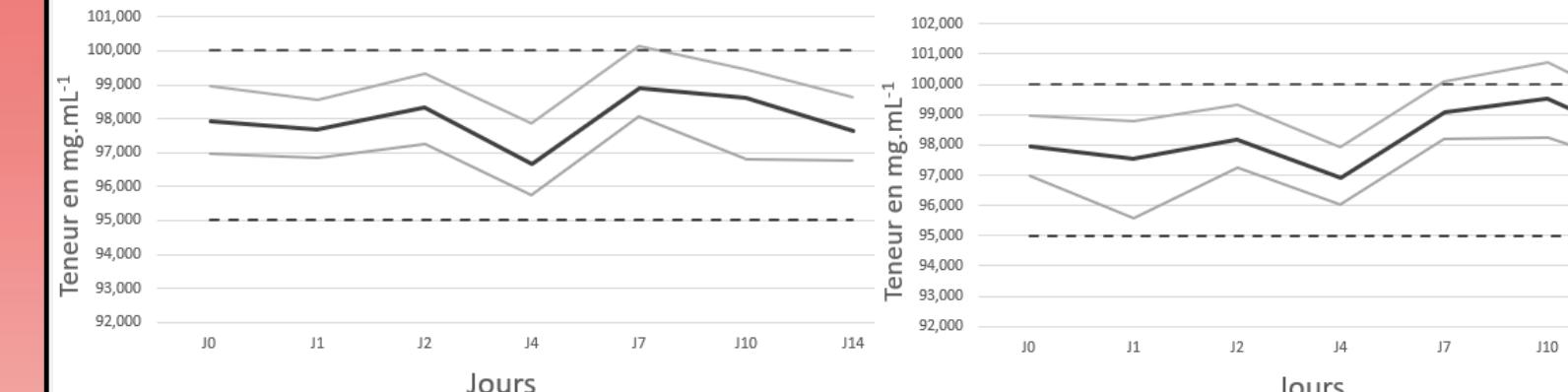
- Le *dosage* de l'étoposide a été réalisé par une méthode HPLC-UV, préalablement validée, sur Dionex Ultimate 3000.
- L'évolution des *produits de dégradation / impuretés* (y compris les leachables) a été évaluée par la même méthode HPLC-UV.
- La *stabilité physique* a été étudiée via un compteur de particules Beckman-Coulter HIAC 9703+ et un pH-mètre Mettler-Toledo.
- La *contamination microbiologique* a été recherchée par un essai de stérilité via filtration sur membrane sur deux milieux de culture : un bouillon de trypticase soja (TSB) et un milieu thioglycolate.
- Le dosage des *endotoxines bactériennes* est réalisé grâce au Spectrophotomètre ENDOSAFE® Nexgen-PTS qui utilise du lysat d'amoebocytes de limule (LAL) couplé à une technique colorimétrique.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Dosage de la concentration résiduelle :

Luer-Lock à 25°C :

- Concentration > 95% pendant 14 jours

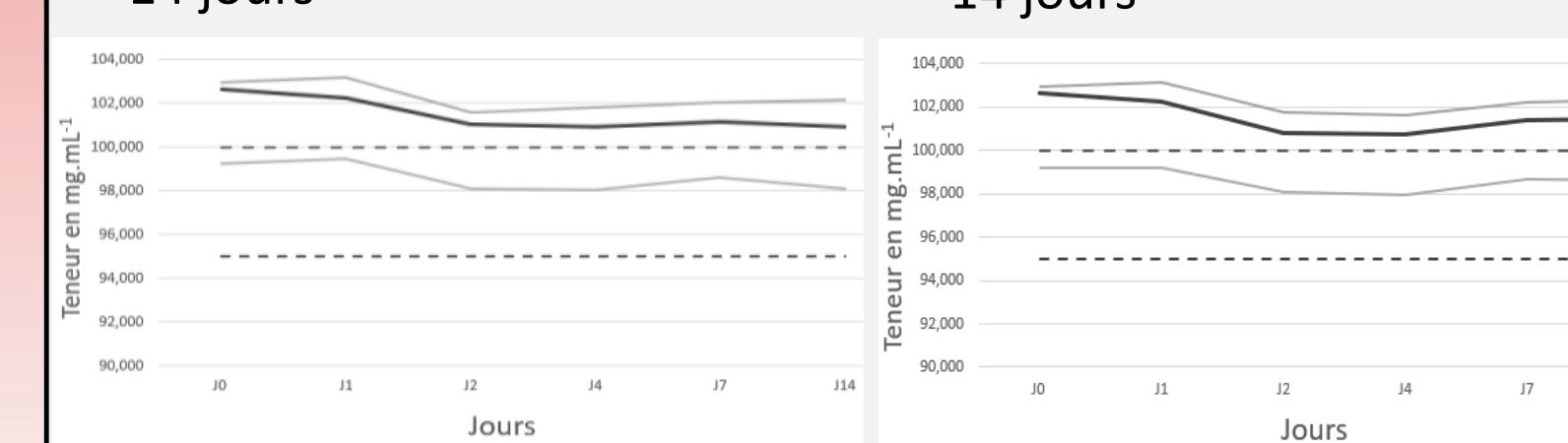


Luer-Lock à $2 - 8^\circ\text{C}$:

- Concentration > 95% pendant 14 jours

NR-Fit à 25°C :

- Concentration > 95% pendant 14 jours



NR-Fit à $2 - 8^\circ\text{C}$:

- Concentration > 95% pendant 14 jours

Produits de dégradation :

Seul le **Luer-Lock** à température ambiante voit son taux de produits de dégradation dépasser le seuil limite de 3% à **J2**. À ce stade nous ne pouvons pas être sûrs qu'il ne s'agisse pas d'artéfacts analytiques. Les raisons de cette différence sont en cours d'étude.

Stabilité physique : Aucune variation significative du pH ou du nombre de particules durant toute la durée de l'étude.

Stabilité microbiologique : Les tests de stérilité sont restés négatifs durant toute la durée de l'étude.

Endotoxines Bactériennes : Les résultats de tous les essais étaient inférieurs à la valeur limite d'endotoxines.

CONCLUSION

À température ambiante, pour les seringues **Luer-Lock** et en attente de validation des résultats, les taux d'impuretés semblent limiter la durée d'utilisation de l'étoposide intrathécal à **2 jours**.

Concernant les seringues **NR-Fit**, le taux de produits de dégradation ne dépasse pas le seuil limite pendant toute la durée de l'étude, ces préparations peuvent être utilisées pendant au moins **14 jours**.

À 4°C , aucun paramètre n'a montré de variation significative pendant toute la durée de l'étude.

Les préparations intrathécales d'étoposide peuvent être conservées entre 2°C et 8°C pendant au moins **14 jours** pour les deux types de seringues utilisées.

Poster n° 248



Déclaration d'intérêts :

L'orateur ne déclare aucun lien d'intérêt.