

# ÉTUDE DE STABILITÉ DE L'ÉTOPOSIDE BUVABLE A USAGE PÉDIATRIQUE CONDITIONNÉ EN SERINGUES ENTÉRALES

Jonathan HUA<sup>1</sup>, Geoffroy DENNIEL<sup>1</sup>, Bertrand POURROY<sup>2</sup>, Romain PAOLI-LOMBARDO<sup>1</sup>, Christophe CURTI<sup>1</sup>, Pascal RATHELOT<sup>1</sup>  
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 anticancéreux pouvant être prescrit en pédiatrie à des posologies qui impliquent la réalisation d'une préparation pharmaceutique administrable par voie orale.  
L'objectif de ce travail est d'étudier la stabilité physico-chimique et microbiologique d'une solution buvable d'étoposide à 10 mg.mL<sup>-1</sup> dans du sérum physiologique (**NaCl 0,9%**) et dans du sérum glucosé à 5% (**G5%**).

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

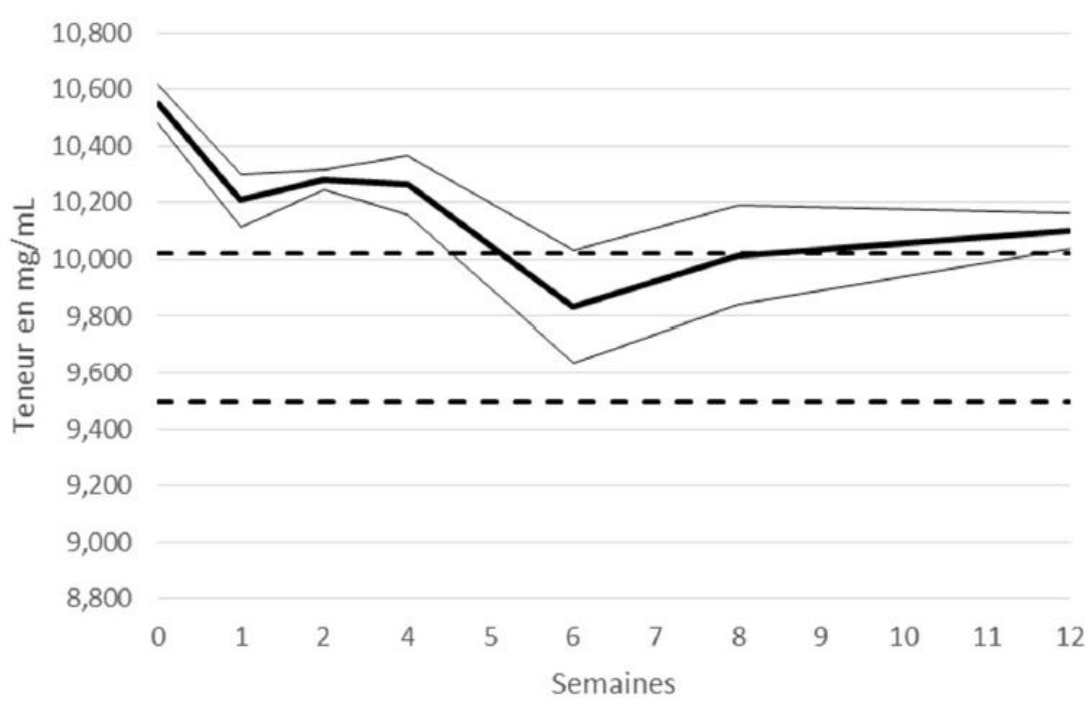
Les seringues entérales d'étoposide à 10 mg.mL<sup>-1</sup> ont été préparées dans des conditions strictes d'asepsie puis ont été conservées à température ambiante (25°C / 60% HR) ou au froid (2 – 8°C) pendant 90 jours.

À intervalle régulier (J0, J7, J14, J28, J45, J60 et J90), l'évolution des paramètres reflétant la stabilité a été évaluée :  
•Le *dosage* de l'étoposide a été réalisé par une méthode HPLC-UV, préalablement validée, sur Dionex Ultimate 3000.  
•L'évolution du pourcentage de *produits de dégradation* (incluant le benzaldéhyde, produit d'oxydation de l'alcool benzylique) 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 suivie par méthode de filtration sur rampe sur gélose Trypticase Soja (TSA) pour le dénombrement des germes aérobies et sur gélose Sabouraud pour celui des moisissures et levures.

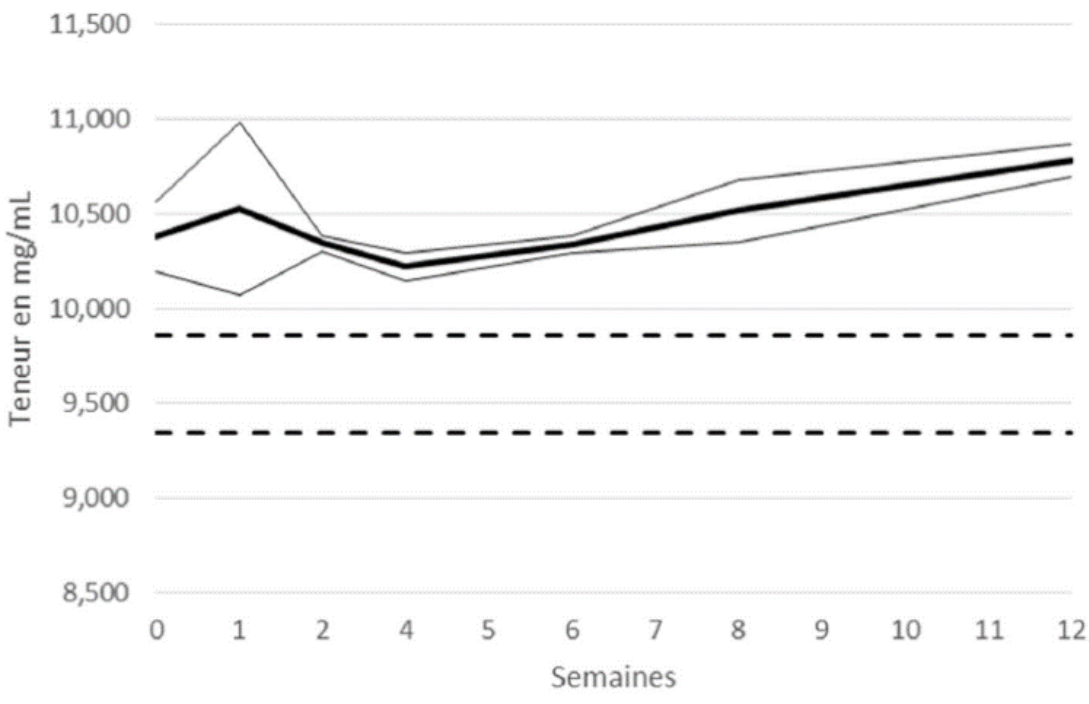
## RÉSULTATS

*Dosage* de la concentration résiduelle dans :

- **NaCl 0,9%** à température ambiante :
  - Concentration > 95% pendant 1 mois.
  - Concentration > 90% pendant 3 mois.

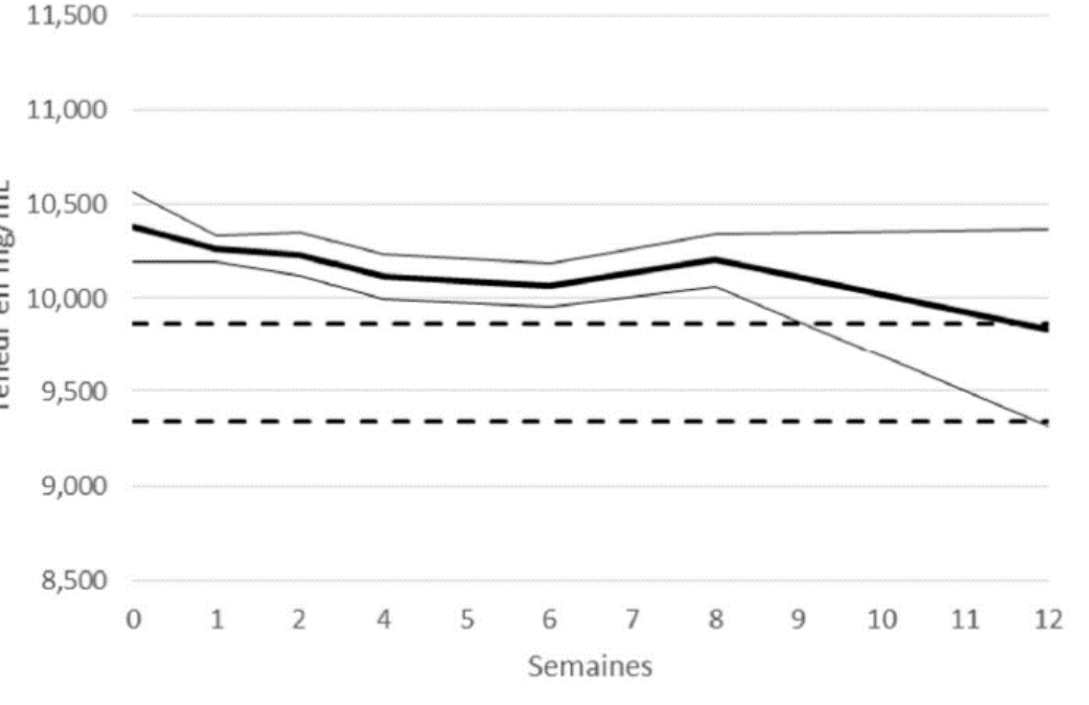


- **NaCl 0,9%** à 2 – 8°C :
  - Concentration > 95% pendant 3 mois.

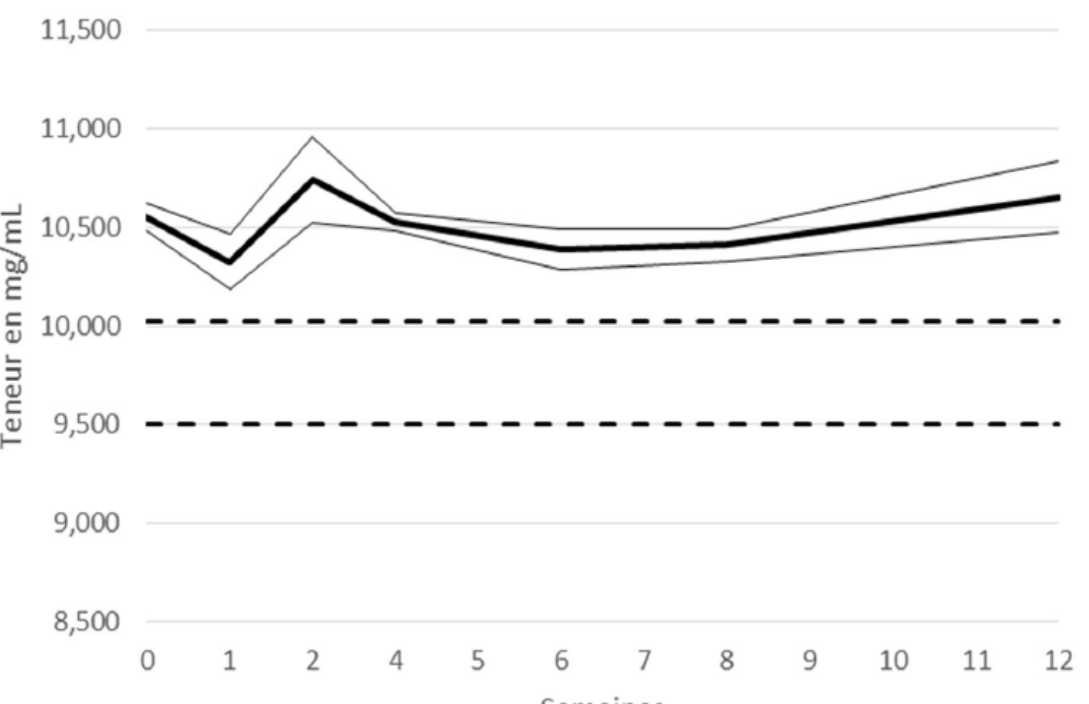


*Dosage* de la concentration résiduelle dans :

- **G5%** à température ambiante :
  - Concentration > 95% pendant 2 mois.
  - Concentration > 90% pendant 2 mois.



- **G5%** à 2 – 8°C :
  - Concentration > 95% pendant 3 mois.



*Produits de dégradation* : Augmentation progressive des produits de dégradation :

- Du benzaldéhyde formé par oxydation de l'alcool benzylique.
- Un produit observé lors des études de dégradation forcée (paramètre « température ») et autres impuretés.

### 1. Benzaldéhyde :

- **NaCl 0,9%** à température ambiante :

	T0	T7j	T15j	T30j	T45j	T60j	T90j
Benzaldéhyde (µg.mL <sup>-1</sup> )	16,70	19,10	21,32	27,55	30,05	33,13	40,77

La concentration en benzaldéhyde dépasse le seuil limite de 22,5 µg.mL<sup>-1</sup> **après 15 jours**.

- **NaCl 0,9%** à 2 – 8°C :

	T0	T7j	T15j	T30j	T45j	T60j	T90j
Benzaldéhyde (µg.mL <sup>-1</sup> )	16,70	16,50	17,28	17,83	18,33	18,20	21,43

La concentration en benzaldéhyde reste en dessous du seuil limite pendant au moins 3 mois.

- **G5%** à température ambiante :

	T0	T7j	T15j	T30j	T45j	T60j	T90j
Benzaldéhyde (µg.mL <sup>-1</sup> )	17,05	18,12	21,75	26,23	28,92	33,47	38,30

La concentration en benzaldéhyde dépasse le seuil limite de 22,5 µg.mL<sup>-1</sup> **après 15 jours**.

- **G5%** à 2 – 8°C :

	T0	T7j	T15j	T30j	T45j	T60j	T90j
Benzaldéhyde (µg.mL <sup>-1</sup> )	17,05	16,73	16,82	17,45	17,60	19,52	19,18

La concentration en benzaldéhyde reste en dessous du seuil limite pendant au moins 3 mois.

2. Les *autres produits de dégradation* observés ne dépassent pas le seuil limite de 3% pour chaque solvant à 2 – 8 °C.  
À température ambiante, le taux de produits de dégradation dépasse le seuil à J60 pour la solution saline, et J90 pour le sérum glucosé.

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

*Stabilité microbiologique* : Aucune augmentation significative du nombre de colonies microbiennes pendant toute la durée de l'étude.

## CONCLUSION

À température ambiante, les taux de benzaldéhyde limitent la durée d'utilisation des seringues d'étoposide dans le NaCl 0,9% et dans le G5% à **15 jours**.

À 4°C, les produits de dégradation (y compris le benzaldéhyde) ne dépassent pas le seuil indiqué pendant toute la durée de l'étude. Les préparations entérales d'étoposide peuvent être conservées pendant au moins **3 mois** pour les deux solvants utilisés.

Les paramètres physiques et microbiologiques n'ont montré aucune variation significative pendant toute la durée de l'étude.