

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

Jonathan HUA¹, Geoffroy DENNIEL¹, Bertrand POURROY², Romain PAOLI-LOMBARDO¹, Christophe CURTI¹, Pascal RATHELOT¹
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⁻¹ 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⁻¹ 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.

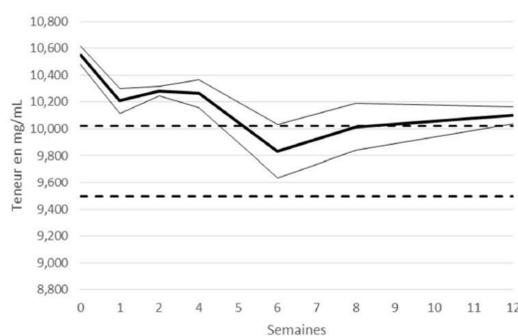
À intervalle régulier (J0, J7, J14, J28, J45, J60 et J90), l'évolution des paramètres reflétant la stabilité a été évaluée :

- 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.

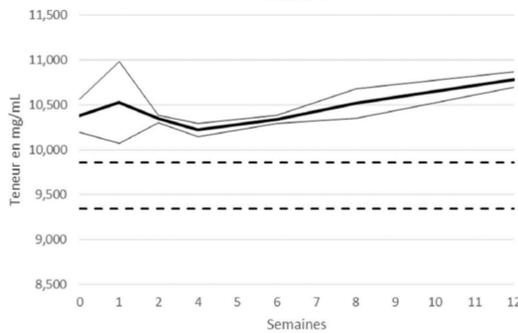
RÉSULTATS

Dosage de la concentration résiduelle dans :

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

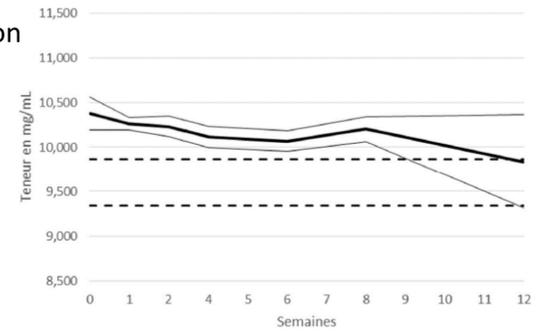


- NaCl 0,9% à 2 – 8°C :
 - Concentration > 95% pendant 3 mois.

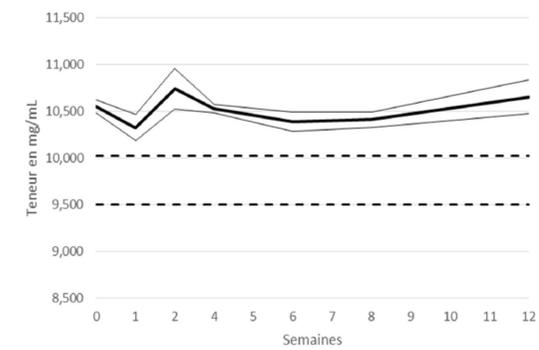


Dosage de la concentration résiduelle dans :

- 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 ⁻¹)	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⁻¹ après 15 jours.

- NaCl 0,9% à 2 – 8°C :

	T0	T7j	T15j	T30j	T45j	T60j	T90j
Benzaldéhyde (µg.mL ⁻¹)	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 ⁻¹)	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⁻¹ après 15 jours.

- G5% à 2 – 8°C :

	T0	T7j	T15j	T30j	T45j	T60j	T90j
Benzaldéhyde (µg.mL ⁻¹)	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.