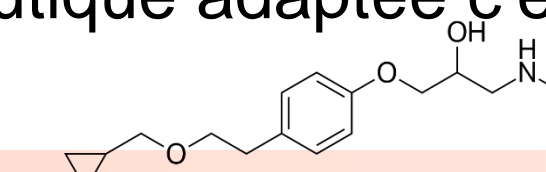


Introduction : le bétaxolol (BTX) est utilisé en pédiatrie, hors AMM, dans l'exploration dynamique de la fonction somatotrope. En France il n'existe pas de forme pharmaceutique adaptée c'est pourquoi nous avons développé une préparation hospitalière de BTX en suspension buvable (SB) à 1 mg/mL.



Objectif : étudier la stabilité physicochimique et microbiologique des SB de BTX au cours du temps, afin d'établir leurs dates limites d'utilisation selon leurs conditions de conservation.

Matériels et méthodes

FORMULATION pour un lot de 20 flacons de 25 mL dosés à 1mg/mL

- 25 comprimés de Kerlone® 20 mg du laboratoire Cheplapharm (à dépelliculer)
- 500 mL de Syrspend® SF PH4 liquide neutre du laboratoire Fagron

ÉTUDE DE STABILITÉ sur 3 lots indépendants répartis en 3 conditions de conservation :

- 4-8°C flacons scellés (T₀, T₇, T₁₅, T₃₀, T₄₅, T₆₀ et T₉₀)
- 4-8°C flacons ouverts (T₀, T₇, T₁₅, T₃₀)
- 20-25°C flacons scellés (T₀, T₇, T₁₅)

Analyse de différents paramètres au cours du temps et comparaison à la valeur de référence mesurée à T₀

PARAMÈTRES MICROBIOLOGIQUES

- Dénombrements bactériologique (DGAT) et mycologique (DMLT) (Ph. Eur. 2.6.12)
- Conservation anti-microbienne (Ph. Eur. 5.1.3) testée avec 4 souches microbiennes (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* et *Aspergillus brasiliensis*)

Critères de stabilité :

- ✓ DGAT < 200 UFC/mL et DMLT < 20 UFC/mL (Ph. Eur. 2.6.12)
- ✓ Flacons contaminés volontairement pour l'essai de la conservation antimicrobienne : réduction de 3 log pour le DGAT et de 1 log pour le DMLT (Ph. Eur. 5.1.3)

PARAMÈTRES PHYSICOCHIMIQUES

- Teneur et apparition de produits de dégradation par HPLC (Ph. Eur. 2.2.29)
- pH (Ph. Eur. 2.2.3)
- Viscosité (Ph. Eur. 2.2.)

Critères de stabilité :

- ✓ Variation du paramètre < 10% par rapport à la valeur de référence mesurée à T₀ (USP)
- ✓ Augmentation de toute impureté < 0,2% (USP)

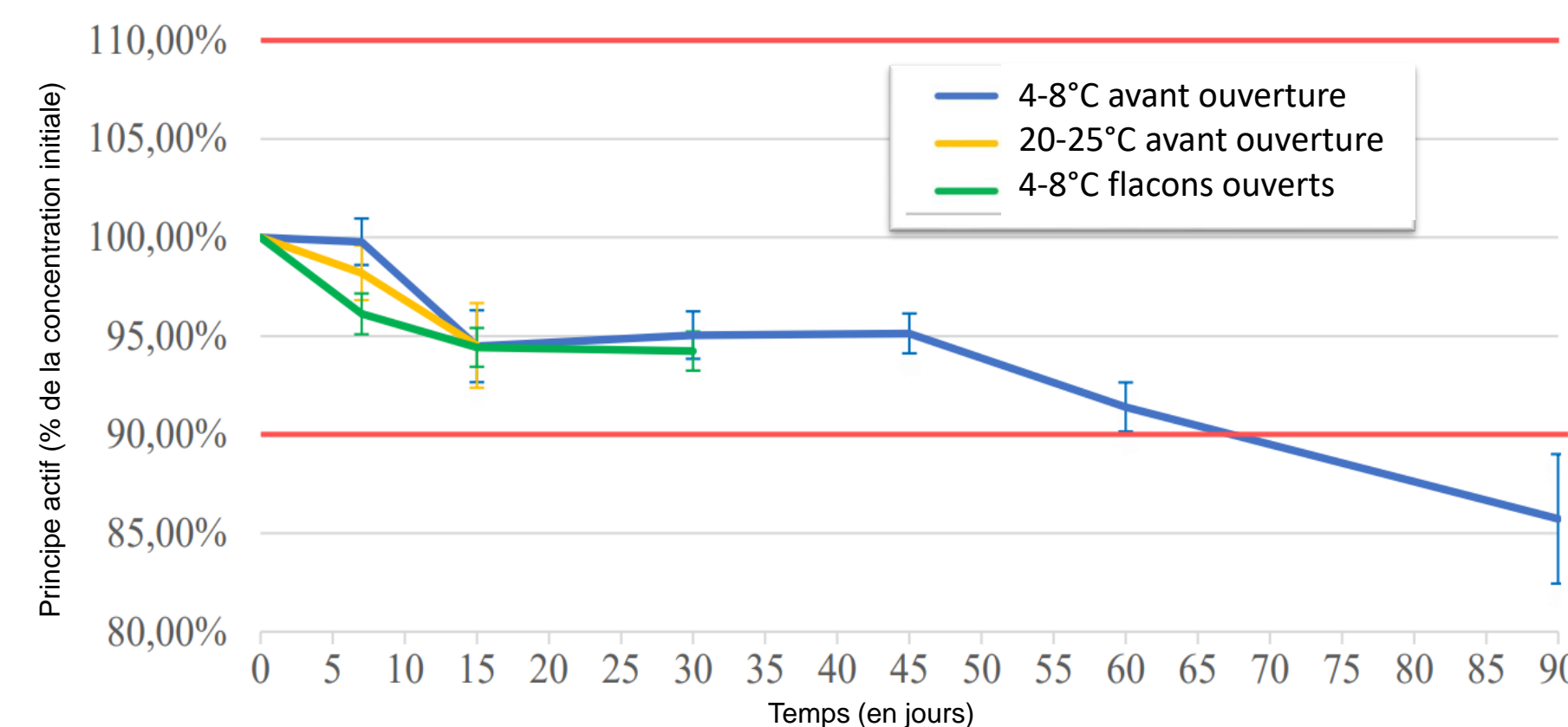
Résultats

STABILITÉ MICROBIOLOGIQUE

- Dénombrements microbiologiques ✓ Conforme à la Ph. Eur. au cours du temps dans les 3 conditions de conservation
- Conservation antimicrobienne ✓ Conforme à tous les temps de prélèvement (T₀, T₃₀, T₆₀ et T₉₀) pour chacune des souches testées, dans les 3 conditions de conservation

STABILITÉ PHYSICOCHIMIQUE

- Viscosité ✓ Stable (424 – 546 Cp) au cours du temps dans les 3 conditions de conservation
- pH ✓ Stable (4,02 – 4,92) au cours du temps dans les 3 conditions de conservation
- Teneur ✓ Jusqu'au T₆₀ toutes les déviations sont < 10%
✗ À T₉₀ pour la conservation à 4°C flacons scellés, la déviation est > 10%
- Produits de dégradation ✓ Formation d'un produit de dégradation restant < 0,2% (identifié lors de dégradation forcée par oxydation, ici probablement dû à l'oxygène dissout dans la SB)



Expression de la teneur des suspensions de bétaxolol en pourcentage de déviation par rapport à la concentration initiale avec représentation de l'intervalle de confiance à 95%

Non conforme au 90^{ème} jour, la teneur en bétaxolol des SB a été le facteur limitant de l'étude.

Elle est stable :

- 60 jours pour les flacons scellés conservés à 4-8°C.
- 30 jours après ouverture des flacons conservés à 4-8°C
- 15 jours pour les flacons scellés conservés à 20-25°C

Conclusion : les suspensions buvables de bétaxolol sont stables à 4-8°C pendant 60 jours scellées et 30 jours après ouverture des flacons.

Nous avons également montré que les préparations sont stables 14 jours à température ambiante, donnée importante en cas de rupture de la chaîne du froid.