

Pharmacocinétique de deux formulations d'étoposide

Lola FÈRE GÉLY, Joséphine CAMBOULIVE, Louis PETIPRE

Yohann CORVIS, Emmanuel CURIS, Dorota DESAULLE, Brice MARTIN, Nathalie MIGNET, Johanne SEGUIN

Résumé

Les techniques de pharmacotechnie actuelles permettent d'améliorer la biodisponibilité, stabilité et efficacité des molécules et par extension innover en termes de stratégies thérapeutiques. Elles peuvent, à titre d'exemple, permettre l'optimisation des doses de substances actives et d'excipients au regard de l'efficacité thérapeutique du produit fini. Dans le cas de l'étoposide, une molécule anti-cancéreuse commercialisée notamment sous le nom de Toposar, une nouvelle formulation galénique est actuellement étudiée : la forme nanocristalline. Les paramètres pharmacocinétiques de cette forme sont étudiés ici afin d'en déduire un éventuel avantage par rapport à la forme déjà commercialisée. L'analyse de ces paramètres a été réalisée chez douze souris randomisées en deux groupes égaux, l'un recevant la forme Toposar, l'autre recevant la forme nanocristalline. Une régression non linéaire à partir d'un modèle bi-compartimental a été utilisée et a permis de mettre en évidence une augmentation significative des concentrations, à dose identique, d'étoposide sous forme nanocristalline. Dans cet article, la molécule et les formes sous lesquelles elle est utilisée sont tout d'abord décrits, puis les méthodes et matériels utilisés et les résultats obtenus sont présentés avant d'être discutés.

Introduction

L'étoposide ou 4'-deméthylepipodophyllotoxin 9-[4,6-O-(R)-éthylidène-β-D-glucopyranoside] (figure 1), est une molécule active utilisée dans les stratégies thérapeutiques contre différents types de cancers [1] : cancers broncho-pulmonaires à petites cellules, testiculaires, ovariens, certains lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies aiguës de l'adulte. L'étoposide est également utilisé en association avec d'autres agents de chimiothérapie ou des corticoïdes [3]. Ce dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine [4] inhibe l'entrée en mitose des cellules tumorales (phase G2), par inhibition de la topoisomérase II (figure 2) chargée de ressouder les brins d'A. D. N. après leur cassure [5]. Il empêche la séparation de l'enzyme et de l'A. D. N. puis crée des complexes de clivage, entraînant ainsi l'apoptose. Son action est relativement sélective car les cellules tumorales surexpriment la topoisomérase II.

La forme actuellement commercialisée d'étoposide, le Toposar, se retrouve ainsi présent dans l'arsenal thérapeutique anti-cancéreux. Il est disponible en injection intraveineuse sous forme de solution stérile à 20 mg/mL dans des flacons de doses multiples : 100 mg (5 mL), 500 mg (25 mL) ou 1 g (50 mL). Chaque millilitre de solution contient 20 mg d'étoposide, 2 mg d'acide citrique anhydre, 80 mg de

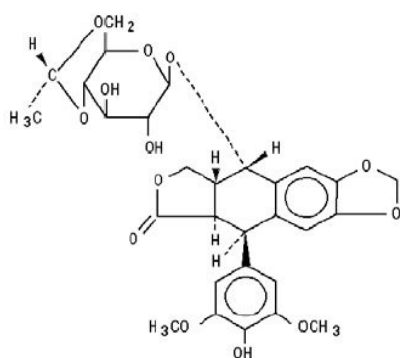


Figure 1. Structure chimique de l'étoposide.

Formule brute : $C_{29}H_{32}O_{13}$; masse molaire : 588,56 g/mol.

Source : Toposar — Teva Parenteral Medicines, Inc (DAILYMED).

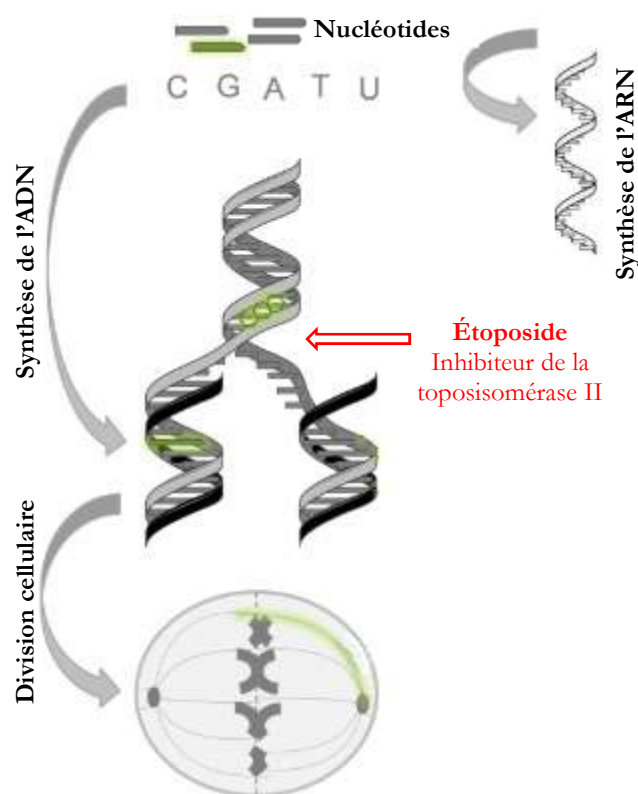


Figure 2. Mécanisme d'action simplifié de l'étoposide sur la réplication cellulaire.

La topoisomérase 2 est surexprimée par les cellules tumorales, ce qui leur permet d'amplifier la prolifération cellulaire. L'étoposide inhibe cette enzyme, stabilisant ainsi la coupure du double brin d'A. D. N. Cette dernière étape étant requise pour leur entrée en prophase, l'inhibition de la topoisomérase 2 par l'étoposide conduit à l'apoptose des cellules cancéreuses.

Source : Lola FÈRE GÉLY, d'après un cours de l'université d'Angers (*Anti-cancéreux cytotoxiques*, 24 août 2017, Sébastien FAURE ; reproduction autorisée)

polysorbate 80, 650 mg de polyéthylène glycol 300 et 262 mg d'éthanol anhydre [20, 21]. L'inconvénient de cette forme galénique est la présence d'une quantité importante d'éthanol au sein de sa composition, ce qui pourrait être contourné par l'utilisation d'étoposide

sous forme nanocristalline ne contenant pas de solvant organique potentiellement cytotoxique. En effet, à pH 7,4, la concentration en substance active nécessaire pour une activité thérapeutique du Toposar est bien supérieure à la limite de solubilité de l'étoposide.

La formulation galénique nanocristalline étudiée dans le cadre de la présente étude appartient à la classe des nanomédicaments, éléments réduits à la taille de la centaine de nanomètres, pouvant induire la modulation des paramètres pharmacocinétiques d'une substance active telle que l'étoposide. Cette petite taille leur permet une absorption plus rapide et une diffusion ciblée [6]. De plus, la forme nanocristalline permet une optimisation du rapport entre surface et masse des nanoparticules, à l'origine d'une augmentation de leur surface spécifique. Cette optimisation permet dès lors l'augmentation des interactions et des échanges entre les nanocristaux et le milieu biologique [6].

Les nanocristaux d'une substance active en chimiothérapie permettent d'en diminuer la cytotoxicité systémique, du fait de la vectorisation sous forme de nano-suspension solide/liquide jusqu'aux cellules tumorales [7]. Les nanoparticules solides se dissolvent après être arrivées à leur cible, ce qui leur confère une efficacité localisée. La vectorisation de l'étoposide permet une action localisée et spécifique au niveau des cellules tumorales, tout en minimisant la toxicité pour les cellules normales [14]. La cytotoxicité de l'étoposide dans des tissus différenciés, tels que les cellules cardiaques, explique une grande partie la toxicité hors cible du médicament. Cette toxicité pourrait être évitée par une forme nanocristalline. Par ailleurs, parmi les effets secondaires indésirables du traitement du cancer, la myélosuppression est à l'origine d'infections et de septicémies potentiellement mortelles. Cette myélosuppression induite par la chimiothérapie, qui peut se manifester par une neutropénie, une lymphopénie, une anémie et une thrombocytopénie [15, 16], représente la principale toxicité de l'étoposide.

De plus, les préparations thérapeutiques formulées sous forme de nanocristaux permettent de réduire la quantité d'excipients nécessaire et, ainsi, limiter d'éventuels effets indésirables. Cette technologie permet d'améliorer les propriétés de la substance active *in vivo* en modifiant notamment sa pharmacocinétique [2, 6], et dans le cas de chimiothérapies, permet également de diminuer le volume tumoral et, par extension, d'assurer un meilleur taux de survie du patient.

Par ailleurs, les nanocristaux prolongent le temps de résidence plasmatique de la substance active grâce, notamment, à une reconnaissance limitée du système réticulo-endothélial. Ainsi, les nanocristaux peuvent être concentrés par accumulation passive au niveau des tissus vascularisés – effet de rétention de perméabilité améliorée (EPR), ou encore être fonctionnalisés lors de leur formulation par des ligands spécifiques en vue

d'un ciblage actif *in vivo*. En effet, lors du développement d'une tumeur, une réponse inflammatoire se produit et s'accompagne d'une néo-vascularisation avec une augmentation de la perméabilité des tissus environnants. Cette perméabilisation de l'endothélium facilite le passage des nanoparticules qui diffusent dès lors plus facilement au sein des tissus tumoraux [14, 17, 18]. L'utilisation des nanocristaux en oncologie représente une approche thérapeutique novatrice et prometteuse. [8,9,10].

Dans cette étude, la pharmacocinétique plasmatique de l'étoposide a été réalisée dans le but de déterminer l'évolution de la présence de la substance active après administration de deux formulations différentes d'étoposide (nanocristaux *vs.* Toposar) chez deux cohortes de souris. L'efficacité anticancéreuse des deux formulations a été évaluée, après injection en *bolus* intraveineux, notamment par l'inhibition de la croissance tumorale de la lignée cellulaire carcinome du colon CT26. Parallèlement, les concentrations plasmatiques de l'étoposide ont été suivies dans le temps pour chacune des cohortes traitées par l'une ou l'autre forme galénique. Les résultats obtenus devraient permettre de discriminer les deux formulations. En effet, lors de la conception d'un nouvel agent thérapeutique, il est nécessaire de connaître les paramètres qui décrivent sa pharmacocinétique dont la concentration initiale après administration, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques et le temps de demi-vie, afin d'en appréhender la biodisponibilité et la clairance.

Matériel et Méthodes

Préparation des nanocristaux d'étoposide

Les nanocristaux ont été obtenus par une méthode de précipitation solvant/anti-solvant [11], procédé appartenant aux méthodes dites « *bottom-up* » qui consistent en l'élaboration, à partir de l'échelle moléculaire, de systèmes de taille plus importante (nano- ou micrométrique). Le principe est de dissoudre la substance active dans un solvant ; cette solution est ensuite mélangée à un anti-solvant, miscible au solvant, dans lequel la substance active est insoluble. Puis les cristaux sont récupérés après évaporation du mélange azéotrope solvant/anti-solvant puis redispersion et stabilisation après réhydratation sous sonication de la forme sèche au moyen d'une solution contenant un stabilisateur [11, 21].

Pour la préparation des nanocristaux, 2,5 mg d'étoposide ont été dissous dans 1,5 mL de méthanol absolu. La solution obtenue a été introduite dans 10 mL d'eau sous agitation (1200 tour/min). La croissance cristalline de l'étoposide est débutée au moment de l'évaporation du mélange azéotropique méthanol/eau (solvant organique/antisolvant) au moyen d'un évaporateur rotatif sous une pression de 60 mbar, puis abaissée progressivement à 10 mbar durant 30 minutes. Les cristaux obtenus ont ensuite été réhydratés à l'aide de 6 mL d'une solution aqueuse

contenant 5 mg de pluronique F-127. Le pluronique F-127 a été, au préalable, défini comme étant le meilleur agent de stabilisation de l'étoposide. De surcroît, il permet d'éviter les interactions *in vivo* avec le système immunitaire en empêchant les macrophages de se lier au système nanocristallin étoposide/F-127 [12].

Protocole expérimental vivo

Douze souris albinos BALB/c femelles ont été utilisées pour la détermination de la concentration d'étoposide dans le plasma et des tissus sélectionnés (foie, rate, reins, poumons). Deux formulations ont été testées, nanocristaux et Toposar ($n = 6$ souris pour chaque formulation). Les formulations ont été administrées par voie intraveineuse à 10 mg/kg d'étoposide, soit 200 µg en moyenne par souris. Puis des prélèvements sanguins rétro-orbitaux ont été réalisés (200 µL par prélèvement) à différents temps (1, 15, 30, 45, 60 et 120 min) et introduits dans des micro-tubes contenant chacun 20 µL d'EDTA. [12] Le plasma a été recueilli par centrifugation à 2000 tour/min pendant 15 min, puis a été conservé à -20°C avant de pouvoir être analysé par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Pour ce faire, les échantillons ont été évaporés après ajout de chloroforme, puis le mélange de solvants a été totalement évaporé afin de récupérer les résidus secs, qui ont été par la suite redispersés dans 130 µL de phase mobile (mélange eau/méthanol, 58/42 v/v, à 1% d'acide acétique). La méthode HPLC a été mise en place en phase inversée C_{18} et en conditions isocratiques (phase mobile de composition constante au cours du temps). Volume de la boucle d'injection : 50 µL [12].

Analyse statistique

Le modèle pharmacocinétique retenu pour le suivi des concentrations plasmatiques de l'étoposide après administration en *bolus* intraveineux est un modèle bicompartimental, linéaire (figure 3). L'un des compartiments, dit central, représente le plasma sanguin et l'autre, dit périphérique, les tissus dans lesquels la substance injectée est distribuée (quantité d'étoposide : A_2). Ce modèle décrit l'évolution des quantités d'étoposide dans le plasma (A_1) par l'équation différentielle

$$\frac{dA_1}{dt} = k_{21}A_2 - k_{12}A_1 - k_{10}A_1$$

L'évolution dans le compartiment périphérique est décrite par l'équation

$$\frac{dA_2}{dt} = k_{12}A_1 - k_{21}A_2$$

L'intégration de ces équations donne l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps :

$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

avec A et B deux constantes, liées aux micro-constantes k_{12} et k_{21} décrivant le transfert du compartiment central vers le compartiment périphérique et du compartiment périphérique vers le

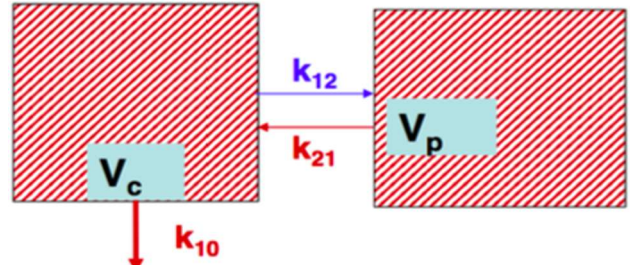


Figure 3 : Représentation du modèle bicompartimental utilisé.

V_C : volume du compartiment central), V_P : volume du compartiment périphérique), k_{12} : microconstante de transfert du compartiment 1 central au compartiment 2 périphérique, k_{21} : microconstante de transfert du compartiment 2 au compartiment 1, k_{10} : microconstante décrivant l'élimination de la molécule hors de l'organisme.

compartiment central, respectivement. Les paramètres α et β représentent les pentes des deux exponentielles décroissantes du modèle.

Ce modèle a été ajusté aux données souris par souris, en utilisant la méthode des moindres carrés ordinaires, non-linéaire. Les valeurs initiales ont été obtenues par la méthode des résidus. Pour chaque souris, cet ajustement a permis d'obtenir les valeurs des quatre paramètres A, α , B et β dont sont ensuite déduites la concentration initiale ($A + B$), la demi-vie terminale et l'aire sous la courbe.

Les échantillons de paramètres ainsi obtenus ont été comparés entre les deux groupes (Toposar ou forme nanocristalline) grâce à un test de Mann-Whitney, déclaré significatif si $p < 0,05$.

Résultats

Les données expérimentales se répartissent en deux groupes indépendants de souris : cohorte Toposar et cohorte NC recevant des nanocristaux. Les résultats des dosages pour chaque souris sont donnés en figure 4 ; l'ajustement du modèle conduit aux paramètres pharmacocinétiques du tableau 1.

Ces résultats suggèrent une augmentation de la concentration initiale et de l'AUC dans la cohorte NC

Souris	C_0		AUC		$t_{1/2}$	
	Toposar	NC	Toposar	NC	Toposar	NC
1	36,46	64,64	403,63	514,57	13,71	17,07
2	48,00	50,66	418,91	554,73	16,53	30,25
3	33,12	45,31	342,12	480,79	53,58	14,94
4	42,22	74,55	433,85	604,64	51,72	14,56
5	34,75	68,98	244,62	1591,01	-44,02	270,81
6	35,96	53,56	1007,59	485,07	204,65	13,59

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques obtenus pour chaque souris

C_0 : concentration initiale (µg/mL) ; AUC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (µg·min/mL) ; $t_{1/2}$: demi-vie de la phase terminale (min). Les associations entre souris des deux cohortes sont arbitraires et ne signifient rien.

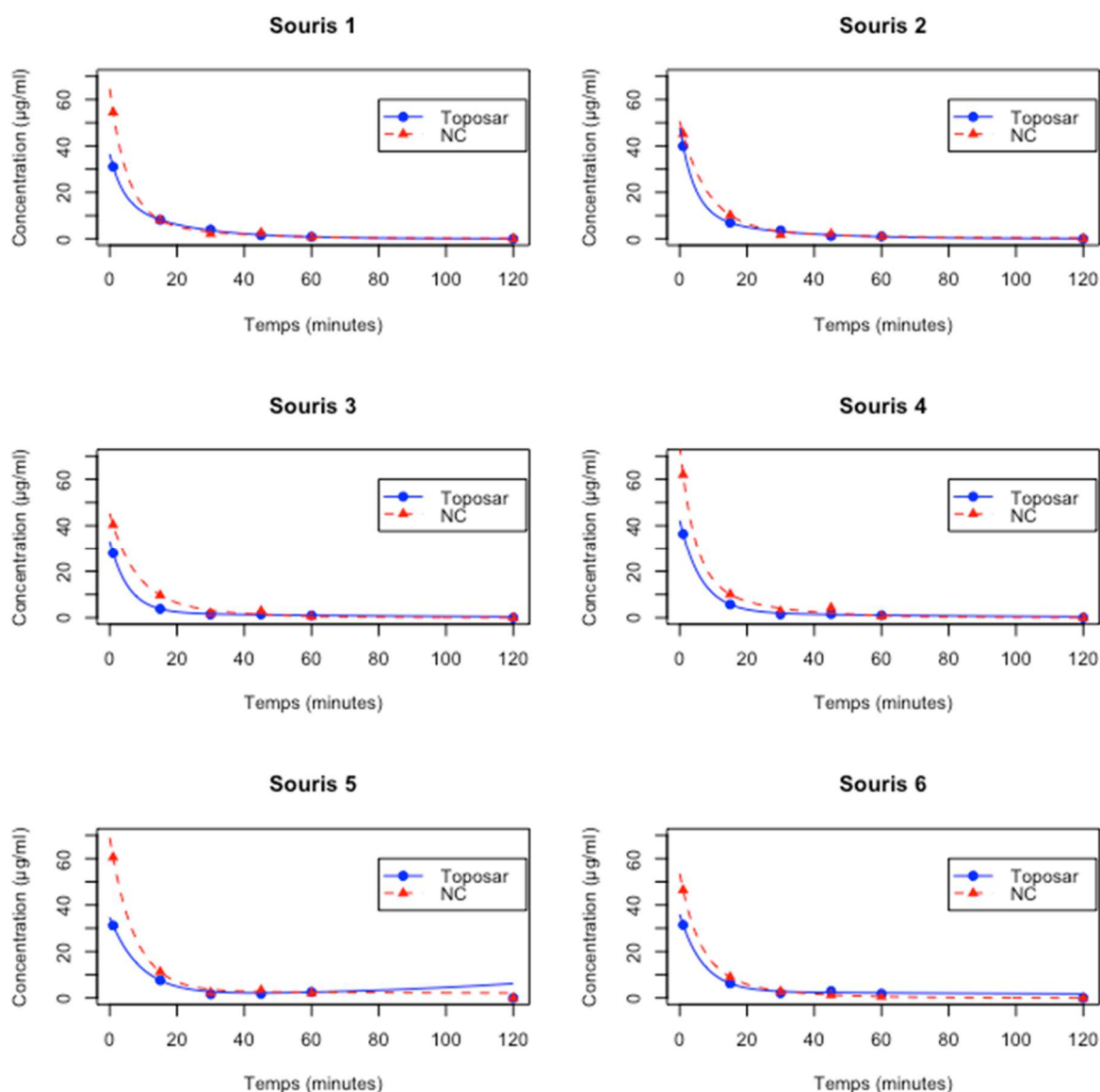


Figure 4. Concentrations plasmatiques d'étoposide (points) et résultats du modèle bicompartimental (ligne) pour chaque souris des cohortes Toposar et NC.

L'association des souris des deux cohortes est arbitraire et ne représente rien.

($p = 0,004$ et $0,04$, respectivement). Cependant aucune différence significative n'a été constatée pour les temps de demi-vie terminaux ($p > 0,05$; tableau 2).

Discussion

À dose injectée identique, la forme nanocristalline permet d'obtenir des concentrations plasmatiques d'étoposide *in vivo* plus élevées, sans pour autant impacter l'élimination terminale (demi-vies). Ceci

pourrait traduire une plus lente accumulation de la substance active au niveau des organes tels que le foie ou encore le poumon et pourrait permettre une accumulation plus importante dans les tumeurs vascularisées.

Les phases terminales des formes nanocristalline et Toposar ne semblent pas être significativement différentes. Ainsi, l'augmentation observée de la concentration initiale d'étoposide ne semble pas

	Cohorte		p
	Toposar	NC	
C_0	38,42 [32,53 ; 44,31]	59,62 [47,58 ; 71,65]	0,004
AUC	475,12 [191,84 ; 758,40]	705,14 [247,08 ; 1163,19]	0,04
$t_{1/2}$	49,36 [38,70 ; 137,42]	60,20 [48,26 ; 168,67]	$> 0,05$

Tableau 2. Comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre les formulations

C_0 : concentration initiale ($\mu\text{g/mL}$) ; AUC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$) ; $t_{1/2}$: demi-vie de la phase terminale (min). Les valeurs sont indiquées en moyenne (intervalle de confiance à 95 %).

Comparaison de la pharmacocinétique de deux formes galéniques de l'étoposide influencer l'élimination de la substance active. Cela pourrait permettre d'éviter un ajustement de posologie pour un certain nombre de patients, notamment les patients âgés.

L'analyse pharmacocinétique de la forme nanocristalline de l'étoposide permet de constater qu'une quantité plus importante d'étoposide se trouverait au niveau des cellules cibles et donc que cette formulation galénique pourrait être un bon candidat pour un nouveau médicament en oncologie.

Cependant, les analyses soulignent des données qui paraîtraient à première vue aberrantes (souris 5 de la cohorte Toposar). Davantage de données permettraient de réaliser des analyses plus complètes.

On pourrait, à titre d'exemple, étudier la clairance urinaire en mesurant la fraction éliminée dans les urines au cours du temps afin de déterminer quel type d'élimination (rénale ou extra-rénale) subit le médicament, ainsi que déterminer le mécanisme urinaire dominant.

Par ailleurs, l'ajout de mesures à des temps plus rapprochés entre 0 et 20 min ainsi qu'entre 60 et 120 min nous permettrait d'obtenir des courbes plus précises. De surcroît, obtenir des données expérimentales jusqu'à 6 demi-vies (soit environ 180 min) serait opportun.

Enfin, on peut discuter de la toxicité du solvant utilisé avec le Toposar qui peut être contournée par les

nanoparticules (étude d'efficacité et de toxicité). En effet, il est envisageable que les nanoparticules contenant majoritairement la substance active et donc très peu d'excipient (moins de 1 %) et pas de solvant organique puissent apporter un bénéfice quant à la cytotoxicité, améliorant ainsi le rapport bénéfice-risque par rapport au Toposar.

Conclusion

Les études menées permettent de mettre en évidence l'augmentation des concentrations plasmatiques d'étoposide après administration de la forme nanocristalline, en comparaison avec le Toposar. Cette formulation galénique s'avère donc intéressante pour une potentielle innovation pharmacotechnique contre les cancers solides vascularisés tels que le cancer ovarien, le cancer testiculaire et le cancer du poumon non à petites cellules.

L'étoposide étant également commercialisé pour des administrations par voie *per os*, il serait judicieux de réaliser des expérimentations sur une forme nanocristalline par voie orale. Cela permettrait d'accéder à des paramètres pharmacocinétiques tels que l'absorption. De plus, des investigations supplémentaires devraient être menées afin d'améliorer la stabilité des nanocristaux *in vivo* et obtenir ainsi des paramètres pharmacocinétiques optimisés.

Bibliographie

- [1] Gizem REYHANOGLU & Prasanna TADI. « Étoposide », *StatPearls*, consulté le 18 mars 2021, *StatPearls Publishing*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557864/>.
- [2] Jens-Uwe A. H. JUNGHANS & Rainer H MÜLLER. « Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications », septembre 2008, vol. 3 n° 3, p. 295–310 ; doi : [10.2147/ijn.s595](https://doi.org/10.2147/ijn.s595).
- [3] « Étoposide », *Base de données publique des médicaments* ; <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69599043&typedoc=R>.
- [4] J. A. SINKULE. « Etoposide: a semisynthetic epipodophyllotoxin. Chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, adverse effects and use as an antineoplastic agent », *Pharmacotherapy*, mars-avril 1984, vol. 4 n° 2, p. 61–73 ; doi : 10.1002/j.1875-9114.1984.tb03318.x.
- [5] « Substance active étoposide », *Dictionnaire Vidal en ligne*, consulté le 18 juin 2018, <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/etoposide-1433.html>.
- [6] C. ROCH, M. KOROSTELEV, A. BARRAIL-TRAN & A. M. TABURET. « Nanodrugs: definition and therapeutic applications », *La Lettre de l'infectiologie*, septembre-octobre 2016, tome XXXI n° 5, p. 184.
- [7] Eyad ALMOUAZEN. *Développement de nanoparticules polymères pour le ciblage des macrophages et la modulation de leurs fonctions physiologiques*, thèse, mai 2013 ; université Claude Bernard, Lyon.
- [8] Xiaoqing MIAO, Wuwei YANG, Tao FENG, Jing LIN & Peng HUANG. « Drug nanocrystals for cancer therapy », *Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology*, mai 2018, vol. 10 n° 3, p. e1499.
- [9] Feng LIU, Ji-Young PARK, Yong ZHANG, Christine CONWELL, Yang LIU, Surendar Reddy BATHULA & Leaf HUANG. « Targeted cancer therapy with novel high drug-loading nanocrystals », *Journal of Pharmaceutical Science*, août 2010, vol. 99 n° 8, p. 3542–51 ; doi : 10.1002/jps.22112.
- [10] Yi LU, Yan CHEN, Richard A. GEMEINHART, Wei WU & Tonglei LI. « Developing nanocrystals for cancer treatment », *Nanomedicine (London)*, 2015, vol. 10 n° 16, p. 2537–52 ; doi : 10.2217/nnm.15.73.
- [11] Xinyan LY. *Intérêt de la réduction de taille des principes actifs peu hydrosolubles : étude bibliographique et expérimentale*, thèse d'exercice de pharmacie, mars 2018 ; <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732106>
- [12] Brice MARTIN, Johanne SEGUIN, Maxime ANNEREAU, Thomas FLEURY, René LAI-KUEN, Giovanni NERI, Anita LAM, Marcel BALLY, Nathalie MIGNET & Yohann CORVIS. « Preparation of parenteral nanocrystal suspensions of etoposide from the excipient free dry state of the drug to enhance in vivo antitumoral properties », *Scientific Reports*, 2020, vol. 10 p. 18059 ; <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74809-z>

- [13] Bouarouri KATIBA. « Synthèse et Caractérisation de composés mixtes organo-inorganiques nanostructurés. Application dans le domaine des nanocomposites », mémoire de magistère, année inconnue. <http://dspace.univ-setif.dz:8888/jspui/bitstream/123456789/2659/1/THESE.PDF>
- [14] Jinjun SHI, Philip W. KANTOFF, Richard WOOSTER & Omid C. FAROKHZAD. « Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities », *Nature Reviews Cancer*, 2017, vol. 17 p. 20–37 ; <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108>
- [15] Jeffrey CRAWFORD, David C. DALE & Gary H. LYMAN. « Chemotherapy-induced neutropenia », *Cancer*, janvier 2004, vol. 100, p. 228-237 ; <https://doi.org/10.1002/cncr.11882>
- [16] John E. BISI, Jessica A. SORRENTINO, Patrick J. ROBERTS, Francis X. TAVARES & Jay C. STRUM. « Preclinical Characterization of G1T28: A Novel CDK4/6 Inhibitor for Reduction of Chemotherapy-Induced Myelosuppression », *Mol Cancer Ther*, mai 2016, vol. 15 n°5, p. 783-793 ; DOI : 10.1158/1535-7163.MCT-15-0775
- [17] Uma PRABHAKAR, Hiroshi MAEDA, Rakesh K. JAIN, Eva M. SEVICK-MURACA, William ZAMBONI, Omid C. FAROKHZAD, Simon T. BARRY, Alberto GABIZON, Piotr GRODZINSKI & David C. BLAKEY. « Challenges and Key Considerations of the Enhanced Permeability and Retention Effect for Nanomedicine Drug Delivery in Oncology », *Cancer Research*, avril 2013, vol. 73 n° 8, p. 2412-2417 ; DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-12-4561
- [18] Gautier Mark Arthur NDONG NTOUTOUME. *Élaboration des nanocristaux de cellulose fonctionnalisés pour la vectorisation d'agents anticancéreux et pour la transfection de gènes*, thèse de l'université de Limoges, 2015.
- [19] Alessandra VIÇOSA, Jean-jacques LETOURNEAU, Fabienne ESPITALIER & Maria-Inès RÉ. « An innovative antisolvent precipitation process as a promising technique to prepare ultrafine rifampicin particles », *Journal of Crystal Growth*, 2012, vol. 342 n° 1, p. 80-87.
- [20] TOPOSAR – *etoposide injection, solution, concentrate*, Teva Parenteral Medicines, Inc (DAILYMED)
- [21] ANSM. *Étoposide Mylan, Résumé des caractéristiques produit*, mis à jour le 15 novembre 2017.