

BU-23

SACREZ Matthieu<sup>1</sup>, D'HUART Elise<sup>1,2</sup>, VIGNERON Jean<sup>1,2</sup>, CHARMILLON Alexandre<sup>3</sup>, DEMORE Béatrice<sup>1,2,4</sup>

1. Pharmacie, CHRU de Nancy.

2. Infostab, Association à but non lucratif.

3. Equipe transversale en infectiologie, CHRU de Nancy.

4. Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France.

## INTRODUCTION

- Le **céfidérol** (FETCROJA<sup>®</sup>) : antibiotique **temps-dépendant** de dernier recours, réservé aux infections à **bactéries Gram négatif multi-résistantes**.
- L'optimisation de son **administration ambulatoire en perfusion continue** est cruciale :
  - ↳ des séjours hospitaliers et des affections liées à l'hospitalisation,
  - ↳ des économies et de la qualité de vie du patient.
  - Optimisation de son efficacité
- Selon le RCP : la stabilité est de 6 heures entre 7,5 et 20 mg/mL dans une poche à perfusion de 100 mL.

## OBJECTIF

Etudier la **stabilité physico-chimique** du **céfidérol (6 g/240 mL)** en diffuseur élastomérique portable en polyisoprène (FOLFUSOR Baxter)

6 g/240 mL (25 mg/mL)

37°C

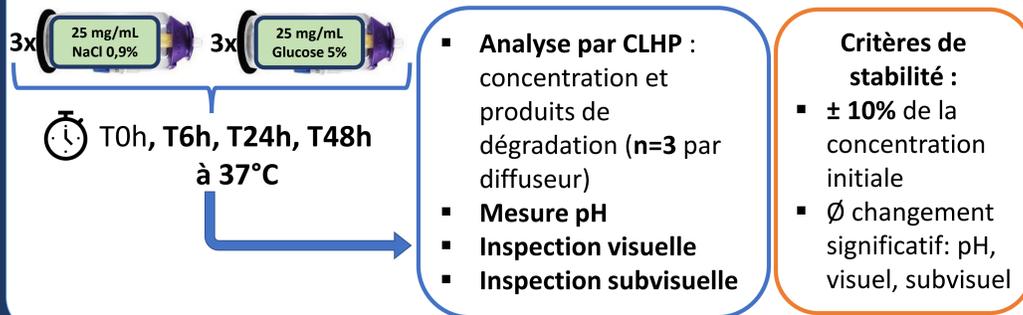
T0h, 6h, 24h, 48h

▲ = NaCl 0,9%    ◆ = glucose 5%

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

## MATERIELS ET METHODES

### SCHÉMA DE L'ÉTUDE



### STABILITÉ CHIMIQUE

**Méthode** : CLHP en phase inverse, avec un détecteur DAD à 260 nm

- C18 LiCrospher<sup>®</sup> 12,5 cm, taille particules = 5 µm
- Phase mobile** (gradient) : tampon phosphate (tampon P) 6,8 g/L ajusté à pH 3,0 avec du H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 85%/ méthanol
- Débit** : 1,5 mL/min et **Volume d'injection** : 50 µL

Temps (min)	0	7	15	16	20
Tampon P (%)	83	70	70	83	83
Méthanol (%)	17	30	30	17	17

→ VALIDATION EN ACCORD AVEC LES ICH Q2(R1)

- Dégradation forcée** : HCl 1M (15h); NaOH 0,01 M (5 min); UV (30 min à 254 nm); chaleur (2h à 80°C); H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0,3% (1h + 35°C)
- Linéarité** : droite d'étalonnage en 5 points : entre 25 à 75 µg/mL
- Répétabilité et précision intermédiaire** : 25, 50, 75 µg/mL
- Mesure pH** (Hanna Instruments pH meter)

### STABILITÉ PHYSIQUE

- Inspection visuelle** : recherche d'un changement de couleur ou d'une formation d'un précipité ou de bulles gazeuses.
- Inspection subvisuelle** : compteur de particules (PAMAS SVSS, Germany)

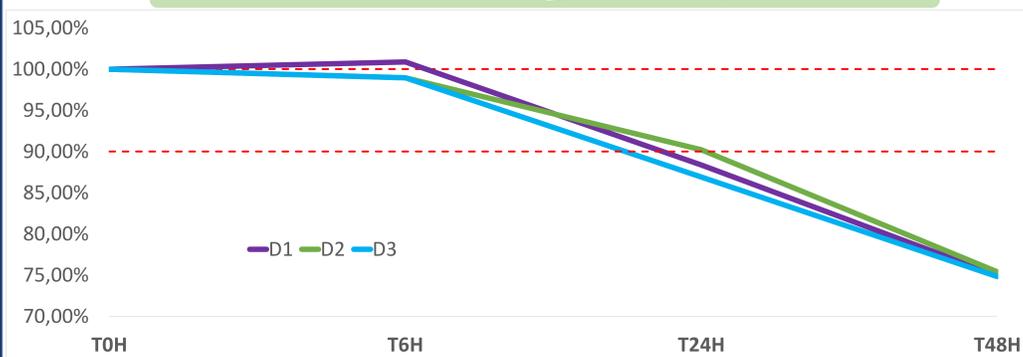
CLHP : Chromatographie liquide haute performance  
ICH : International conference on harmonisation

## RÉSULTATS

### STABILITÉ CHIMIQUE

- Mesure du pH** : pas de modification entre T0h et T48h dans du NaCl 0,9%. Modification d'une unité de pH entre T24h et T48h dans du G5%.
- Mesures des concentrations par CLHP** :

#### Céfidérol 25 mg/mL - NaCl 0,9%



#### Evolution de la concentration en céfidérol (25 mg/mL) dans du NaCl 0,9%.

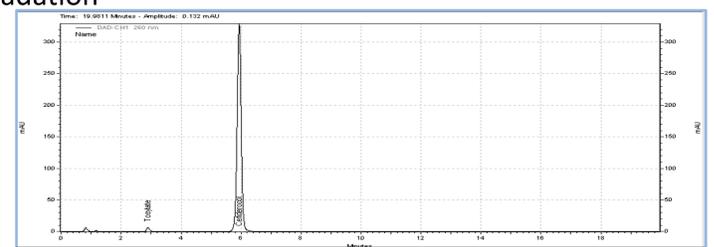
#### Céfidérol 25 mg/mL - G5%



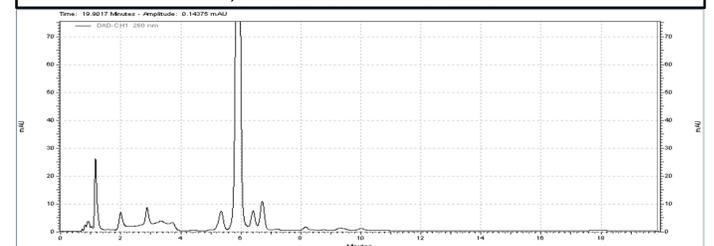
#### Evolution de la concentration en céfidérol (25 mg/mL) dans du glucose 5%.

### VALIDATION DE MÉTHODE

- Temps de rétention** : 5,95 min
- ✓ **Linéarité** : R<sup>2</sup> > 0,9999
- ✓ **Répétabilité et précision intermédiaire** : CV < 2%
- ✓ **Méthode indicatrice de stabilité** : détection des produits de dégradation



Chromatogramme d'une solution de céfidérol à 25 mg/mL dans du NaCl 0,9% en condition non stressée.



Chromatogramme d'une solution de céfidérol à 25 mg/mL dans du NaCl 0,9% chauffée à 40°C pendant 2h

### STABILITÉ PHYSIQUE

- Inspection visuelle** : absence de formation de précipité ou de bulle gazeuse. À 24h, léger jaunissement (NaCl 0,9% et G5%), à 48h, intensification du jaunissement.
- Inspection subvisuelle** : Au bout de 48h, dans le G5% ou dans le NaCl 0,9% les solutions étaient conformes aux recommandations.

## CONCLUSION

6 g/240 mL (25 mg/mL)

37°C

6 heures

🏠 **Céfidérol 6 g/240 mL présente une stabilité limitée à 6 heures, ne permettant pas une perfusion continue sur 24h à l'aide d'un diffuseur élastomérique au domicile du patient.**