

Polo C^{1*}, Vigneron J¹, D'Huart E¹, Charmillon A², Demoré B^{1,3}.

¹: CHRU de Nancy, Pharmacie, Hôpitaux de Brabois, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

²: Service de maladies infectieuses et tropicales, CHRU de Nancy, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France. ³: Université de Lorraine, APEMAC, Nancy, France.

Introduction

▪ Afin de **diminuer le nombre de prises journalières** ainsi que l'apport hydrique, l'administration de perfusions continues de solutions concentrées de cloxacilline doit être envisagée.

→ **Absence de données** de stabilité d'une solution de cloxacilline à **forte concentration en seringues polypropylène** ou **diffuseurs portables**.

→ Difficulté à dissoudre 1 gramme de cloxacilline dans 4 mL de NaCl 0,9% ou G5%.

Matériels et méthodes

Stabilité chimique

① Méthode analytique:

- CLHP détecteur à barrette de diode à 250 nm.
- **Phase stationnaire:** C18 LiChrospher® 12,5 cm, $\phi = 4$ mm, taille de particules = 5 μ m, température = 40°C.
- **Phase mobile:** 35% phase A* - 65% méthanol.
- *Phase A: 2 mL de triéthylamine + 16,98 g de tetrabutylammonium, qsp 1 litre d'eau ultrapure. Ajustement du pH à 6 avec du NaOH 1 M.
- **Débit:** 0,5 mL/min - **Volume d'injection:** 5 μ L.

② Validation de la méthode:

- **Dégradation forcée:** Basique (hydroxyde de sodium 0,1M – neutralisation instantanée), oxydative (H₂O₂: 3 mM), thermique (90°C – 2h30), photolytique (lampe UV à 254 nm – 1h).
- **Linéarité:** gamme étalon en 5 points: 1200 à 2800 μ g/mL.
- **Répétabilité, précision intermédiaire.**

Stabilité physique

- **Examen visuel:** changement de couleur, précipitation, dégagement gazeux.
- **Examen subsvisuel:** mesure des absorbances par spectrophotométrie UV à 350, 410 et 550 nm.

③ Mesure du pH.

➔ 3 seringues pour chaque condition (S1 – S2 – S3)

Analyse à 6, 24 et 48 heures

NaCl 0,9% : Chlorure de sodium à 0,9%
G5% : Glucose à 5%

EPPI : Eau pour préparation injectable

Objectifs

- ① Etude de la stabilité physico-chimique de solutions de **cloxacilline** diluées dans de l'**EPPI à 250 mg/mL en seringues polypropylène, non protégées de la lumière, à température ambiante pendant 48h.** (Osmolalité de 538 mOsmol/kg d'eau permettant une administration IV)
- ② Etudier la stabilité de solutions de **cloxacilline** diluées dans du **NaCl 0,9%** ou du **G5% à 50 et 100 mg/mL en diffuseurs portables à 37°C.**

Résultats

Validation de la méthode analytique - CLHP

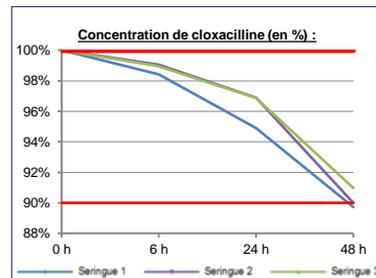
- **Capacité indicatrice de stabilité:** mise en évidence de produits de dégradation.
- **Répétabilité:** [0,33% - 1,81%], **Précision intermédiaire:** [1,25% - 1,95%]
- **Limite d'exclusion:** 27313, **stabilité échantillonneur:** 6h, **Linéarité:** R² > 0.999



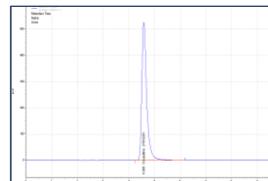
Stabilité physique

- **Examen subsvisuel:** ↗ des absorbances à 350 et 410 nm.
- **Examen visuel:**
 - **Diffuseurs pré-étude en tubes de verre à 37° C:** Apparition très précoce d'un précipité (10-12h) → **étude sur diffuseurs suspendue.**
 - **Seringues:** Coloration en jaune au fil du temps, puis précipitation à partir de J6 en seringues conservées après étude.

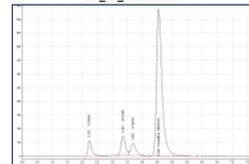
Stabilité chimique



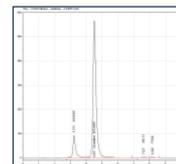
Chromatogramme d'une solution de cloxacilline à 250 mg/mL après préparation :



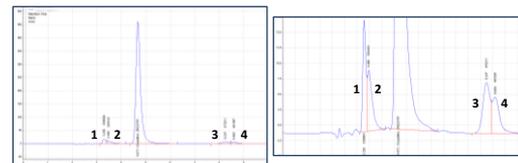
Chromatogramme d'une solution de cloxacilline à 250 mg/mL après dégradation oxydative (H₂O₂ 3 mM):



Chromatogramme d'une solution de cloxacilline à 250 mg/mL après dégradation thermique (90°C - 2h30):



Chromatogrammes d'une solution de cloxacilline à 250 mg/mL 48 heures après préparation :



- **Temps de rétention de la cloxacilline:** 4,54 min.
- **Produits de dégradation:** sur les chromatogrammes 1 = 3,35 min; 2 = 3,51 min; 3 = 8,20 min; 4 = 8,40 min.
- **pH:** ↘ de 0,31 (24h) et 0,86 (48h) unité

Conclusion

Stabilité de la cloxacilline à 250 mg/mL dans l'EPPI **limitée à 24h** à température ambiante. Stabilité en diffuseurs non étudiée suite à l'apparition précoce d'un précipité.