

Perfusion continue d'oxacilline en diffuseur portable élastomérique : quelle stabilité physico-chimique en pratique clinique ?

C. Dhelens, L-M Tall, J. Boisrame, A. Boibieux, C. Chidiac, F. Pirot, C. Pivot





Hôpital Edouard Herriot - Hospices Civils Lyon



Enjeux de l'antibiothérapie parentérale ambulatoire

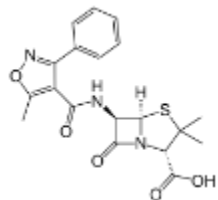
- ***Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT)***
 - Infections sévères – ATB prolongées
 - RAD précoce en continuité avec l'antibiothérapie hospitalière
 - Diminution des coûts et amélioration de la qualité de vie des patients
 - Abord vasculaire à haut risque
 - Formation de soignants à domicile
 - Nombre de passages IDE limité par jour
 - Modalités de préparation des anti-infectieux (hors AMM)
 - Concentrations non adéquates et/ou conservation prolongée
- **Prise en charge à domicile sur prescription médicale**

Dispositifs de perfusion – APA

Modalités de perfusion	Régularisation débit	Avantages	Inconvénients	Marges d'erreur
Perfuseur par gravité 	Gravité	Bon marché Simple d'utilisation	Pas de réglage précis du débit	20 - 40 %
Pousse seringue 	Programmable débit continu	Précision du débit	Volume dilution limité (48 mL) Encombrant	3 %
Pompe volumétrique 	Programmable Mode séquentiel Bolus possible	Grands volumes perfusion continues Précision du débit	Stabilité Encombrant	5 %
Diffuseur portable élastomérique 	Non programmable Débit continu	Grands volumes (240 mL) Perfusions continues Autonomie du patient	Stabilité Débit – viscosité (Loi de Poiseuille)	15 %

Problématique

- **Oxacilline (OXA) :**



- Pénicilline du groupe M
- Indications : Infections sévères à SAMS
- Posologie maximale : 12 g/24 h
- Prise en charge ambulatoire/24 h
 - Concentration cible maximale : OXA 50 mg/mL

- **Instabilité physico-chimique OXA ?**



- Retour des patients et IDEs : apparition d'un précipité jaune dans les dispositifs portables élastomériques (DPE) lors de la période estivale.



Apparition d'un précipité jaune
(solution OXA)

Stabilité Oxacilline

Stabforum

Sel(*)	La source(*)	Forme(*)	Réceptif(*)	Diluant(*)	Concentration(*)	Unité	-20 ° C	2-8 ° C	25 ° C	33 ° C	Cmt
Na.H2O	Bristol	Poudre	Intermate	D5W, NS	10 - 80	mg / ml	30 j	ou 10 j	ou 24 h		une 1
Na.H2O	Bristol	Poudre	Intermate	WFI	40	mg / ml		10 j			une 1

(*) Colonne triable: le tri peut augmenter le nombre de lignes affichées lorsque plusieurs éléments sont présents par ligne.

○ Limites :
ESSAI Na.H2O
 USP: 90,0-115,0% du montant initial -

○ Observations générales:
 Concentration exprimée en base

○ Commentaires de ligne (Cmt):

Nr	Commentaire donné
une	Durée de vie limitée par le plan de l'étude
b	Durée de vie limitée par la stabilité intrinsèque du médicament
1	Les données expérimentales ont été générées avec un protocole d'étude différent de la pratique actuelle (deux intervalles de temps et la concentration initiale mesurée uniquement dans un récipient en verre).

Longuet et al, 2016

CLOXACILLINE	50 mg/ml	G5	24h à 23°	2 passages/jour en l'absence de données au-delà de 23° en HAD	H
---------------------	----------	----	-----------	---	---

Objectif : Etudier la stabilité physico-chimique OXA en identifiant le/les facteurs d'instabilité :

- OXA à fortes doses (12 g/24 h)
- Solvants et de températures en conditions cliniques
- Administration continue IV en DPE

Matériel et méthodes



Protocole de stabilité OXA

Oxacilline - BRISTOPEN®

- Oxacilline sodique (1 g en Oxacilline « Base »)
- Excipients : EPPI (reconstitution du lyophilisat)

Conditionnement

- **Diffuseur portable élastomérique** en polyisoprène (BAXTER Infusor® LV10)

Concentration et solvants

- OXA 12 g/240 mL (50 mg/ml)
- NaCl 0,9 % - Glucose 5 %

Conditions de conservation

- 20° C ± 2° C
- 35° C ± 3° C

Durée de l'étude

- H0 – H8 – H12 – H24



Critères d'évaluation

OXA 50 mg/mL

- Aspect macroscopique de la solution
- pH
- Osmolalité (mOsm/kg)
- Dégradation OXA (%)
 - Dosage OXA par HPCL selon méthode analytique « stability indicating ICH »
- Identification OXA et ses produits de dégradation

Résultats OXA – NaCl 0,9%

OXA 50 mg/ml – NaCl 0,9 % - **H0**



20° C **35° C**
Solutions limpides et incolores

OXA 50 mg/ml – NaCl 0,9 % - **H12**



20° C **35° C**
Solutions limpides et incolores

OXA 50 mg/ml – NaCl 0,9 % - **H24**



20° C **35° C**
Solution limpide et incolore Solution légèrement opaque et jaunâtre

Résultats OXA – Glucose 5%

Oxacilline 50 mg/ml – Glucose 5 % - H24



20° C

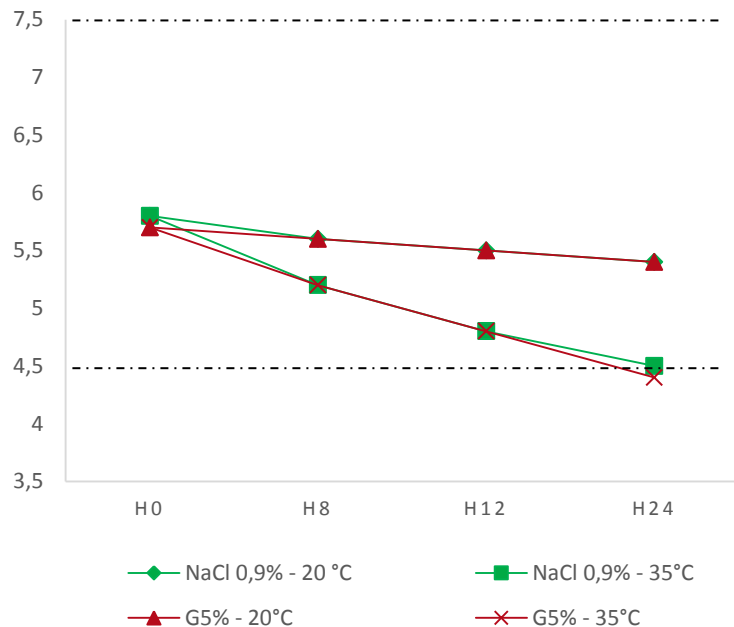
Solution limpide
et jaunâtre

35° C

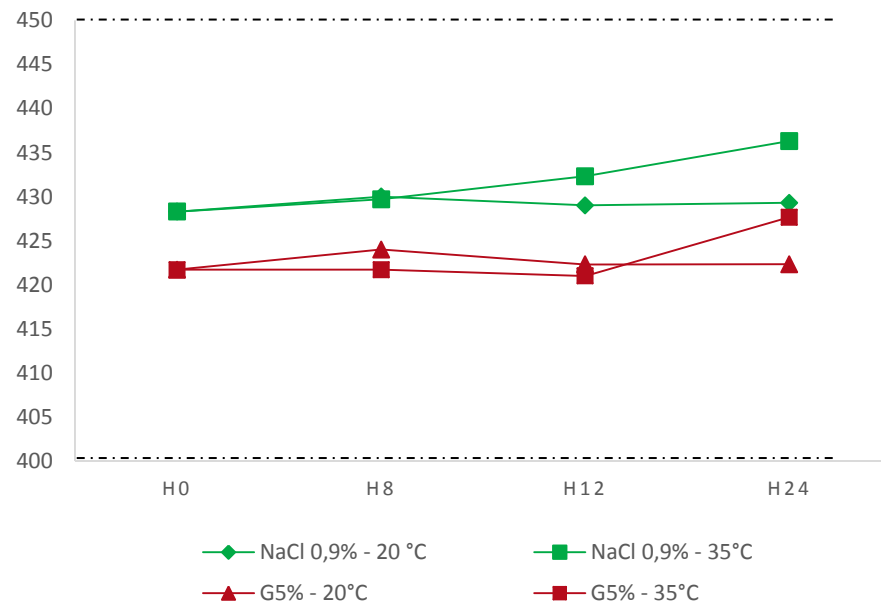
Précipitation jaunâtre

Résultats OXA 50 mg/mL

Evolution du pH

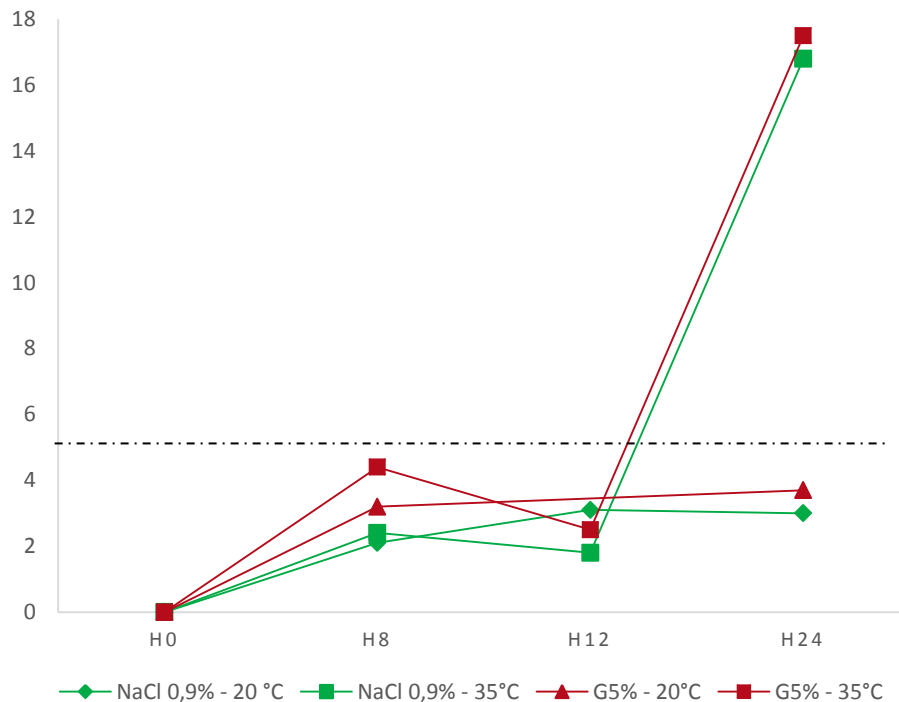


Evolution Osmolalité (mOsm/kg)

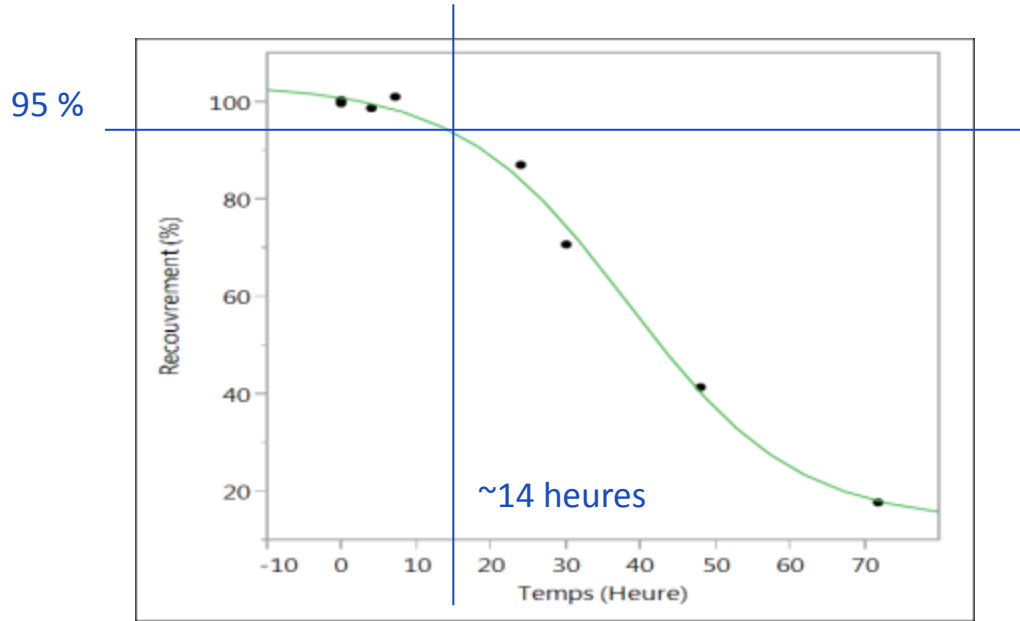


Résultats OXA 50 mg/mL

Evolution de la dégradation OXA (%)



Modélisation de la cinétique de dégradation OXA (GMP®)



Oxacilline base - 50 mg/ml - 35° C - NaCl 0,9 %
Flacons en verre

Modèle de prévision

$$c + \frac{[d - c]}{1 + \text{Exp}[-a * (\text{Temps (Heure)} - b)]}$$

a = Taux de croissance
b = Point d'inflexion
c = Asymptote inférieure
d = Asymptote supérieure

Conclusion

- **Effet température dépendant**
 - Facteur critique d'instabilité – NaCl 0,9 % et G5% +++
 - Précipitation OXA lors de l'exposition à une source de chaleur ou à de fortes températures pendant la période estivale
- **Stabilité physico-chimique OXA en dispositif portable élastomérique (poly-isoprène)**
 - OXA 50 mg/mL : 12 heures à $20^{\circ} \text{ C} \pm 2^{\circ} \text{ C}$
 - OXA 50 mg/mL : 12 heures à $35^{\circ} \text{ C} \pm 3^{\circ} \text{ C}$
- **Recommandations :**
 - Dilution de l'OXA et/ou réduction du temps de perfusion
 - Pour OXA 12 g/24 h : administration OXA 6 g/12 h dans 120 mL NaCl 0,9 %
 - 2 passages IDE/jour en HAD
 - Formation des soignants
 - Education du patient +++
- **Perspective :**
 - Evaluation clinique avec dosage des concentrations plasmatiques OXA en perfusion continue ?



Carole DHELENS

Pharmacie - Hôpital Edouard Herriot - Hospices Civils de Lyon

Carole.dhelens@chu-lyon.fr