

Ralitsa DONCHEVA, Interne en Pharmacie¹, Elise D'HUART, PharmD^{1,2}, Jean VIGNERON, PharmD^{1,2}, Béatrice DEMORE, PharmD^{1,2,3}
¹Service de Pharmacie, CHRU de Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

²Infostab, association à but non-lucratif, Heillecourt, France

³Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France

Introduction

Sufentanil citrate → pouvoir d'adsorption sur les contenants en polyvinylchloride (PVC) avec bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) ou polypropylène (PP).^{1,2}

À notre connaissance, il n'y a pas d'étude de stabilité du sufentanil citrate dans des contenants en **PVC sans DEHP**.

→ Quel est le pouvoir d'adsorption du sufentanil citrate dans des poches Rythmic™ en **PVC sans DEHP** ?

Matériels et Méthodes

Stabilité chimique

① Conditions :

▪ Concentrations = 1 et 10 µg/mL

▪ Contenants :

- poches en polyoléfine (Easyflex®, Freeflex®) =

- poches Rythmic™ (PVC sans DEHP) =

▪ Solvant = chlorure de sodium 0,9% (NaCl 0,9%); glucose 5% (G5%)

▪ Conservation = 20-25°C, à l'abri de la lumière

▪ Analyse = jours 0, 3 et 7

/ condition

② Méthode : CLHP-détecteur à barrettes de diodes à 238 nm

▪ Colonne : LiChrospher® 100 - RP-18, 12,5 cm, taille des particules = 5 µm

▪ Phase mobile : mode isocratique (solution tampon (eau ultrapure + acétate d'ammonium à 10 g/L ajusté à pH=7 avec NaOH 0,1M), méthanol, acétonitrile pour HPLC à 31/45/24)

▪ Débit : 1,5 mL/min

▪ Volume d'injection : 99 µL

▪ Temps d'analyse : 10 min

Critères d'acceptabilité

± 10% de la concentration initiale et absence de modification visuelle/subvisuelle ou de variation du pH significative

③ Validation de la méthode en accord avec les recommandations **ICH Q2(R1)**

▪ Dégradation forcée :

Acide	HCl 0,1M (4h, 90°C)
Basique	NaOH 0,1M (4h, 90°C)
Oxydative	H ₂ O ₂ 3%
Photolytique	UV (24h à 254 nm)
Thermique	8h à 90°C

▪ Linéarité : gamme étalon avec 5 points (0,5 - 20 µg/mL)
 ▪ Répétabilité et précision intermédiaire : mesure à 3 points (0,5, 10 and 20 µg/mL) pendant 3 jours différents
 ▪ Spécificité

③ Mesure de pH (CRISON pH25 pH-mètre) : jours 0, 3 et 7

Physical stability

① Examen visuel : changement de couleur, précipitation, formation de gaz

② Examen subvisuel : compteur de particules PAMAS



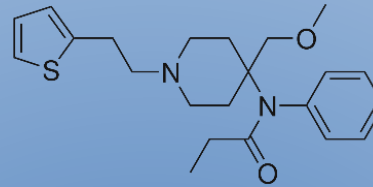
Acceptability criteria:
Ph. Eur. 2.9.19. «Particulate contamination: sub-visible particles»

Particles per mL	
≥ 10 µm	≥ 25 µm
25	3

Objectifs

① Etudier la **stabilité physicochimique du sufentanil citrate**

② Etudier le potentiel phénomène d'adsorption sur des poches Rythmic™ (PVC sans DEHP)

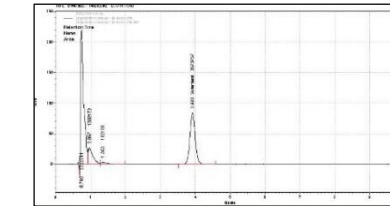


Résultats

① Validation : méthode HPLC

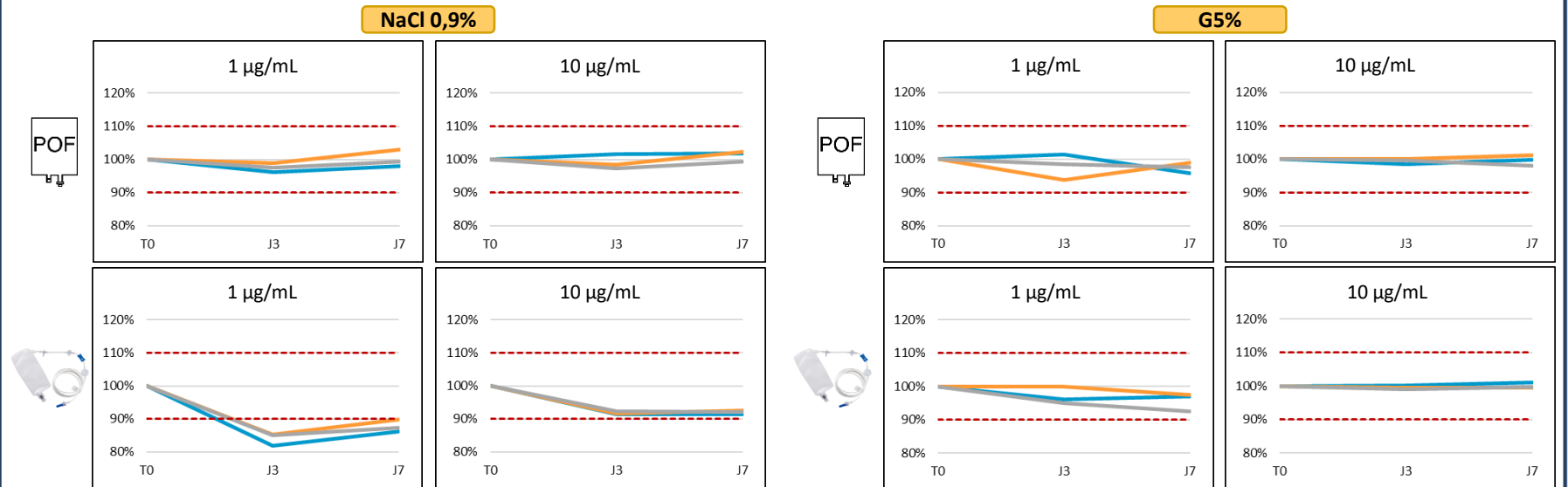
- Linéarité : R² > 0,999
- Répétabilité : < 2%
- Précision intermédiaire : < 4%
- Temps de rétention : 3,96 min

▪ Stability indicating capacity : dégradation jusqu'à 19%, produits de dégradation séparés du pic de sufentanil



Chromatogramme du sufentanil citrate à 10 µg/mL après dégradation en condition basique (NaOH 0,1 M, 4 heures, 90°C)

② Stabilité chimique – CLHP



Mesure de pH : variation maximale ± 0,22 unités de pH à J7

③ Stabilité physique

Examen visuel et subvisuel : absence de modification

Conclusion

✓ Solutions de sufentanil citrate → stable pendant 7 jours à 20-25°C

⚠ SAUF → solution à 1 µg/mL, NaCl 0,9%, Rythmic™

	sans DEHP	◆	1 µg/mL 10 µg/mL	20-25°C	7 jours
		▲	10 µg/mL		
		▲◆	1 µg/mL 10 µg/mL		

◆ G5% ▲ NaCl 0,9%

- Perte de concentration > 10% à J3, stable à J7
 - Impact du solvant
 - Importance du pH
 - Uniquement la faible concentration impactée
- Hypothèse d'un phénomène d'adsorption

¹ Westphal M, Hohage H, Buerkle H, Van Aken H, Ermert T, Brodner G. sorption of sufentanil to epidural filters and catheters

² Roos PJ, Glerum JH, Schroeders MJH. Effect of glucose 5% solution and bupivacaine hydrochloride on absorption of sufentanil citrate in a portable pump reservoir during storage and simulated infusion by an epidural catheter