

LOEUILLE Guillaume¹, VIGNERON Jean^{1,4}, D'HUART Elise^{1,4}, CHARMILLON Alexandre², DEMORE Béatrice^{1,3,4}

Poster
N° 237

1 Pharmacie, CHRU de Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

2 Service des maladies infectieuses, CHRU de Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

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

4 Infostab, association à but non lucratif, 54180 Heillecourt France

Contact: infostab@wanadoo.fr

INTRODUCTION

- La **témocilline** est un antibiotique de la famille des **β-lactamines**. La posologie est de **6 g/j** pour les infections sévères.
- L'intérêt de la **témocilline** est son utilisation comme alternative aux carbapénèmes face aux infections causées par les **EBLSE**.
- Stabilité** laboratoire : **24 h** à T° ambiante, 125 mg/mL dilué dans du **G5% / NaCl 0,9%**. (contenant : seringue en polypropylène).
- La **témocilline** est un mélange de **deux stéréo-isomères R et S**.
- Au mieux de notre connaissance, aucune étude de stabilité n'a été réalisée en diffuseur à haute température.

OBJECTIFS

- Etudier la **stabilité physicochimique** de la **témocilline** pour préparer un diffuseur élastomérique portable: **6 g par 24 h**
 - Concentration** : 25 mg/mL (3 g dans 120 mL)
 - Contenu** : diffuseur élastomérique polyisoprène (Baxter® Infusor LV10)
 - Solvant** : chlorure de sodium 0,9% (NaCl 0,9%) ou dans du glucose 5% (G5%)
 - Stockage** : 37°C, protégé de la lumière
 - Temps d'analyse** : T0, T24 et T48 heures

MATÉRIELS ET MÉTHODES

STABILITÉ CHIMIQUE

Méthode : CLHP en phase inverse, avec un détecteur DAD à 230 nm [1]

- C18 LiCrospher® 12,5 cm, taille particule = 5 µm
- Phase mobile** : isocratique: tampon phosphate (0,1M) / méthanol 93/7 (v/v), ajusté pH 7,0 avec du NaOH (1M)
- Débit** : 1mL/min **Volume d'injection** : 20 µL

→ **VALIDATION EN ACCORD AVEC LES ICH Q2(R1)**

- Dégradation forcée** : HCl 0.1M (45 min); NaOH 0.1 M (5 min); UV (45 min à 254 nm); chaleur (2h à 70°C); H₂O₂ 0,3% (45 min + 50°C)
- Linéarité** : droite d'étalonnage en 5 points: entre 50 à 250 µg/mL
- Répétabilité et précision intermédiaire** : 50, 150, 250 µg/mL
- Mesure pH** (Bioblock Scientific pH meter)

STABILITÉ PHYSIQUE

- Inspection visuelle** : recherche d'un changement de couleur, formation d'un précipité ou de gaz.
- Inspection subvisuelle** : mesure de la turbidimétrie par un spectrophotomètre à 350, 450 et 550 nm (Safas Monaco UV m²)

SCHEMA DE L'ETUDE



T0 H
T24 H
T48 H
x3

- Analyse par CLHP**: concentration et produits de dégradation (n=3 par diffuseur) (n=1 par seringue)
 - Mesure pH
 - Inspection visuelle
 - Turbidimétrie

Critères Stabilité:

- ± 10% de la concentration initiale
- ∅ changement significatif: pH, visuel, subvisuel
- taux **pyridine** < 100 mg/jour

NaCl 0,9% et G5%

- Réalisation d'une étude complémentaire en seringue (**données laboratoire** : stable 24h en seringue à 125 mg/mL dilué dans du NaCl 0,9% /G5%). **Analyse des produits de dégradations présent au bout de 24h** → comparaison avec les produits de dégradation en diffuseur.

ICH : International conference on harmonisation.

CLHP : Chromatographie liquide haute performance.

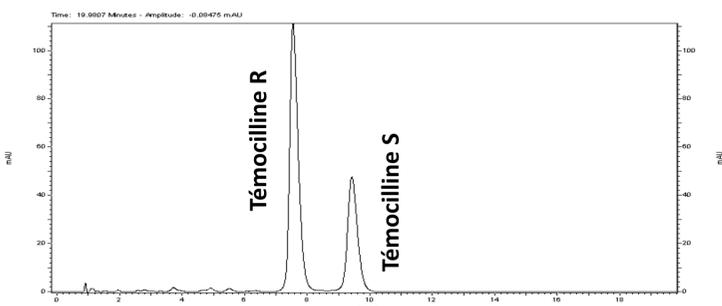
S : Seringue

D : Diffuseur

RÉSULTATS

VALIDATION DE MÉTHODE

- Linéarité** : R² > 0,9999
- Répétabilité et précision intermédiaire**: CV < 2%
- Temps de rétention**: 7,6 min (**stéréo-isomères R**) et 9,2 min (**stéréo-isomères S**)
- Méthode indicatrice de stabilité** : détection des produits de dégradation, sans interférences avec la **témocilline R et S**

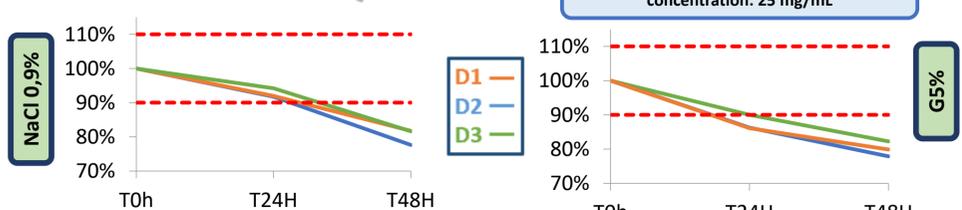


Chromatogramme d'une solution de **témocilline** à 25 mg/mL dans du NaCl 0,9% sans conditions de stress.

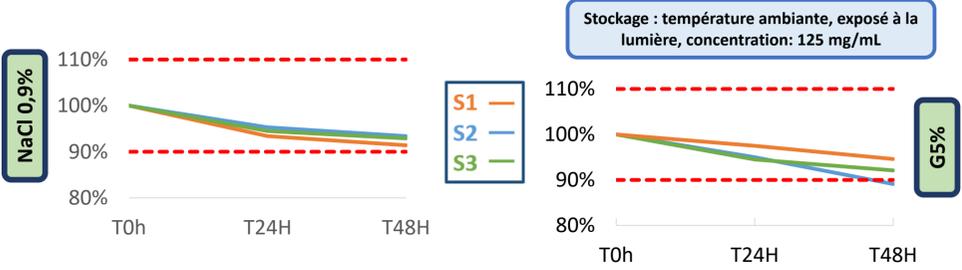
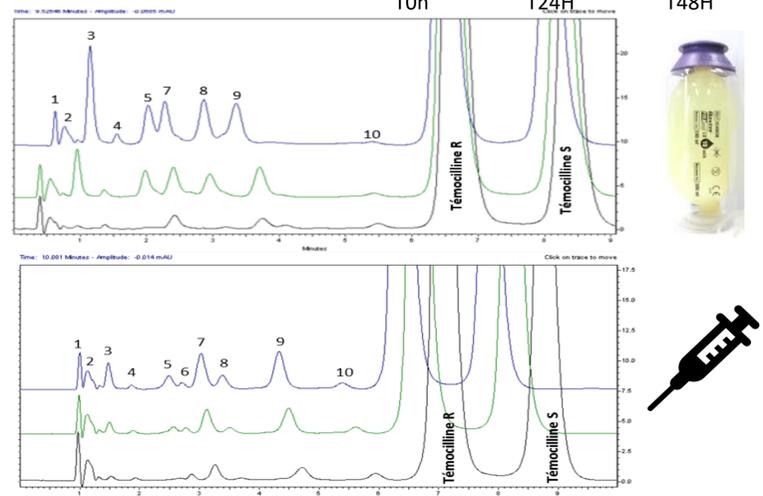
STABILITÉ PHYSIQUE

- Inspection visuelle**: absence de formation de précipité ou de gaz. À 24 h léger jaunissement, à 48h jaunissement ++ (NaCl 0,9% et G5%)
- Inspection subvisuelle**: pas de changement significatif à 550 nm; dans le NaCl 0,9% et le G5%, augmentation progressive de l'absorbance à 350 et 410 nm au bout de 24 et 48 heures.

STABILITÉ CHIMIQUE



Chromatogrammes d'une solution de **témocilline** à 25 mg/mL en diffuseur élastomérique (haut) et à 125 mg/mL dans une seringue en polypropylène (bas) diluée dans du NaCl 0,9% ; à T0, T24 et T48 heures; produits de dégradation (pic: 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10)



DISCUSSION

- Les **mêmes produits de dégradation** sont retrouvés dans l'étude en seringue et en diffuseur. (n° 3, 5, 7, 8, 9 retrouvés en quantité plus importante en diffuseur au bout de 24 h)
- Analyse des spectres** des produits de dégradation identique en diffuseur comme en seringue.
- Produit n° 2, 6 et 10 : **impuretés de fabrication** ?
- Temps de rétention des produits de dégradation et de la **témocilline**, difficilement reproductible → phase mobile en cause ?

CONCLUSION

- La **témocilline** est stable à **25 mg/mL** dans un **diffuseur élastomérique** dilué dans du **NaCl 0,9 %** à **37°C** pendant 24h. Cette nouvelle donnée permet **l'administration en perfusion continue** au domicile du patient.
- Dans le **G5%**, la **témocilline** présente une **instabilité chimique**