

Introduction

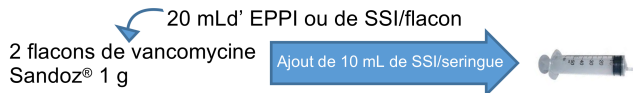
La vancomycine est majoritairement prescrite à 30mg/kg/jour (pour un adulte de 70 kg), en continu sur 24h, ce qui représente une concentration (C) de 40 mg/mL dans une seringue de 50 mL. Cependant, les seules données de stabilité concernent la vancomycine à 10 mg/mL⁽¹⁾.

Objectif

Etude de la stabilité de la vancomycine à 40 mg/mL lors d'une perfusion continue de 24h lorsqu'elle est reconstituée dans des seringues de 50 mL avec 1) de l'eau pour préparation injectable (REPI), préconisé par le résumé des caractéristiques du produit 2) du sérum salé isotonique (RSSI), comme pratiqué dans les services de soins.

Matériels et méthodes

Fabrication de solutions de vancomycine à 40 mg/mL



Perfusion

Pendant 24h à 20°C

Débit = 2mL/h
Prolongateurs en polyéthylène (Vygon, France)
(L=150 cm, diamètre interne= 1 mm)

Dosage : chromatographie liquide avec une détection UV⁽²⁾

Par une méthode indicatrice de stabilité après dégradation forcée⁽³⁾
Les résultats sont exprimés en :

- % de la C mesurée aux différents temps / C initiale (C₀)
 - Quantité cumulée sur les 24h (dose totale administrée au patient)
- comparaison par un test de Mann-Whitney (MW) (p=0,05)

Test microbiologique, mesure du pH et de l'osmolalité

La stabilité microbiologique est vérifiée selon la monographie 2.6.1 (Pharmacopée Européenne) à t0 et t24h. Le pH et l'osmolalité des solutions (n=3) sont mesurés à t0 et t24h. Les pH sont comparés par un test de MW (p=0,05).

Résultats

Dosage de la vancomycine

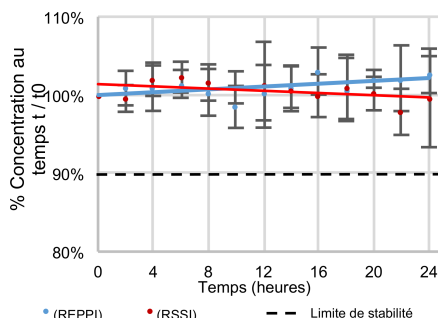


Figure : Profil de stabilité des solutions de vancomycine REPI et RSSI au cours de la perfusion

Test microbiologique, mesure du pH et de l'osmolalité

Les échantillons sont stables microbiologiquement. Les pH ne sont pas significativement différents. Les solutions REPI sont hypo-osmolaires. Les solutions RSSI sont légèrement hyper-osmolaires mais utilisables par voie intraveineuse (tableau).

	(REPI)		(RSSI)	
	t0	t24h	t0	t24h
pH	3,46±0,01	3,53±0,02	3,43±0,03	3,58±0,01
Osmolalité mOsmol/L	92±2	91±1	326±2	327±1

Tableau : Mesures du pH et de l'osmolalité des solutions REPI et RSSI

Pour une cible à 1,92 g, les quantités cumulées à 24 h sont de 1,70 ± 0,04 g (REPI) et 1,71 ± 0,04 g (RSSI) ➡ pas de différence significative

Le différentiel est de 11±2%. Il est observable dès le début de la perfusion et provient soit de la :

- reconstitution de la vancomycine lyophilisée
- teneur initiale de la vancomycine dans la spécialité

Conclusion

Les solutions de vancomycine à 40 mg/mL sont stables au cours d'une perfusion de 24 heures.

Toutefois se pose le problème de l'hypoosmolalité si la vancomycine reconstituée dans l'EPI est administrée seule.

(1) Khalfi F, et al. Int J Pharm. 1996.

(2) Jesús Valle MJ de, et al. J Pharm Biomed Anal. 2008

(3) Guide SFPC-GERPAC :

http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_de_stabilite_vf_avril2013