

INTRODUCTION

L'amoxicilline à forte dose (100-300 mg/kg/j) est recommandée dans la prise en charge de plusieurs infections sévères (endocardites, infections osseuses,...). Le PK-PD des β -lactamines, en particulier de l'amoxicilline, est en faveur d'une administration par perfusion continue. Dans ces conditions, la stabilité physico-chimique de l'amoxicilline est un pré-requis indispensable pour garantir son efficacité comme son innocuité. Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant cette stabilité et d'un faible niveau de preuve au regard notamment des méthodes analytiques proposées. Dans des précédents travaux (JNI 2016), nous avons montré que la stabilité de l'amoxicilline était concentration et température dépendante et dans des travaux en cours de publication (soumis à IJAA) nous avons déterminé les conditions optimales pour l'administration de l'amoxicilline à forte dose en perfusion continue. Cependant ces conditions nécessitent l'utilisation d'un diffuseur portable (20 ml/h, 240 ml) qui n'était jusque là pas disponible en France. Depuis peu la société Asept InMed propose une gamme de diffuseur (ANAPA®) dont la poussée nécessaire à la perfusion est générée par un dispositif innovant et sécurisé créant une pression de CO₂. Ce gaz inerte est produit pendant toute la perfusion afin d'assurer une poussée constante sur le piston du réservoir.

L'objectif de ce travail a été d'étudier la stabilité chimique de l'amoxicilline dans ce dispositif d'évaluer son débit de perfusion au cours du temps.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Préparation et conservation du diffuseur portable (ANAPA®, 250 ml/13h)

- Remplissage par reconstitution de 12 flacons d'amoxicilline 500 mg (Clamoxyl®) avec 10 ml d'eau PPI (Ecoflac®).
- Addition de 120ml de NaCl 0,9% (Ecoflac®) pour compléter à 240ml \Rightarrow concentration finale : 25mg/ml
- Le réservoir et la tubulure ont été maintenus à température ambiante (moyenne : 23,6°C \pm 0,6)
- Les filtres (air et particules) ainsi que le capillaire régulateur ont été maintenus à 32°C \pm 2°C (moyenne : 31,4°C)

Analyse HPLC-UV

- Chaîne HPLC-UV Elite La Chrom® VWR (Injecteur L-2130, Pompe L-220, Détecteur UV L-2400, logiciel Easystart)
- Colonne : Purospher STAR® RP-18 (150x4.6 mm, 5 μ m) Merck
- Phase mobile : méthanol/eau (20:80, v:v) débit = 1 ml/min
- Détection : λ = 225 nm
- Méthode indicatrice de stabilité, validée selon les recommandations internationales (ICH)

Mesure du débit de perfusion

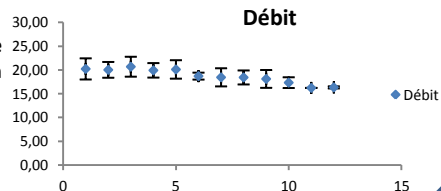
- Recueil du contenu de l'ANAPA pendant une heure de perfusion dans un bécher.
- Pesée du bécher à H0 (début de perfusion) et H+1. Différence de masse entre les deux pesées.
- Prise en compte de la densité pour déterminer le volume à partir de la masse recueillie.
- Prise en compte de l'évaporation à 32°C sur une heure. Différence de masse entre H+1 et H+2.



RÉSULTATS

Evolution de la concentration exprimée en pourcentage de la concentration initiale

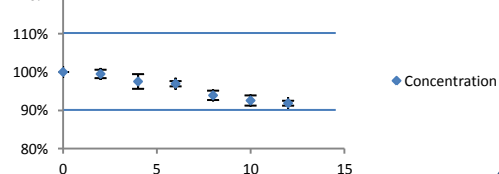
concentration initiale 25,4 \pm 0,3 mg/l (n=3)



Paramètres pris en compte dans la mesure du débit

- Mesure de la densité du mélange
 - Eau PPI / NaCl / Amoxicilline : 1,055
- Mesure de l'évaporation : 0,243 ml/h
- Débit moyen sur 12 h : 18,7 ml/h

Concentration



CONCLUSION

L'amoxicilline reconstituée à 25mg/ml est stable 12 h dans le dispositif ANAPA® dans des conditions de conservation simples (dispositif à température ambiante) et réalistes (site d'administration proche de la température corporelle). Par ailleurs, nos résultats montrent une bonne précision du débit de perfusion de l'ANAPA® tout au long de son utilisation. Dans le cadre d'une administration continue d'amoxicilline à forte dose (12g/24h), le diffuseur ANAPA® 250ml permet une administration simple, précise et sécuritaire compatible avec le traitement des patients à domicile. L'utilisation de ce diffuseur pourrait être élargie à d'autres molécules administrées en perfusion continue (anti infectieux, chimiothérapies, antalgiques...) sous réserve d'études de stabilité pour ces molécules.