

NISSE Yann-Eric¹, VIGNERON Jean¹, BLAISE Franck¹, D'HUART Elise¹, CHARMILLON Alexandre², DEMORE Béatrice^{1,3}

¹ Pharmacie, CHRU de Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy ; ² Infectiologie, CHRU de Nancy, Allée du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy ; ³ Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France.

y.nisse@chru-nancy.fr



Introduction

Aztréonam:

- Antibiotique utilisé en perfusion continue à des doses de 2 à 8 g/jour
- Données de stabilité existantes dans les diffuseurs :
 - 5 à 20 mg/mL dans du chlorure de sodium (NaCl 0,9%) ou du glucose 5% (G5%) pendant 24 h à 25°C et 4°C
 - 100 mg/mL dans de l'eau pour préparation injectable à 37°C

→ Absence de données à la concentration de 50 mg/mL à 37°C dans du G5% ou du NaCl 0,9%

Objectif

Etudier la stabilité physicochimique de solution d'aztréonam :

- A 50 mg/mL dilué dans du NaCl 0,9% ou du G5%
- Dans un diffuseur portable stocké à 37°C
- Non protégé de la lumière
- Temps d'analyse : 0h, 24h et 48h



Matériel et méthode

Stabilité chimique

Méthode validée selon l'International Conference on Harmonisation Q2(R1).

- Méthode : RP-HPLC avec détecteur DAD à 270 nm
- C18 LiChrospher® 12.5 cm, taille de particule = 5 µm
 - Phase mobile : Méthanol (10%) + tampon potassium phosphate (90%)
 - Débit : 1 mL/min
 - Volume d'injection : 20 µL
 - Dégradation forcée : HCl 5 M (2 h) ; NaOH 0,01 M (30 min) ; H₂O₂ 0,3 % ; UV (1 h à 254 nm) ; chaleur (16 h à 80 °C)
- Mesure du pH (Bioblock Scientific pH meter)

→ **Stabilité chimique** = conservation de plus de 95 % de la concentration initiale et absence de modification du pH

Stabilité physique

Inspection visuelle : couleur, précipitation et formation de gaz
 Inspection subvisuelle : mesure de la turbidimétrie (Engineered systems & designs)

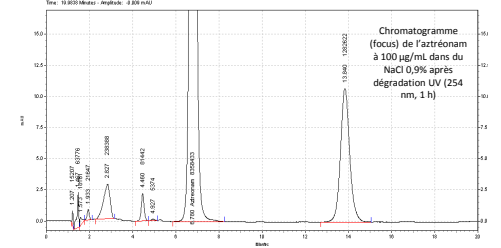
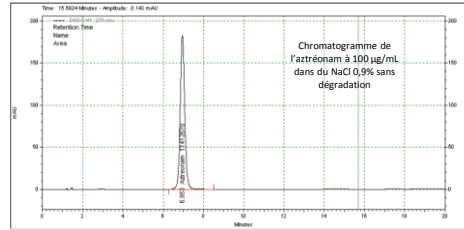
→ **Stabilité physique** = absence de modification visuelle et subvisuelle

→ Préparation de 3 diffuseurs pour chaque condition et analyse de 3 échantillons par diffuseur

Résultats

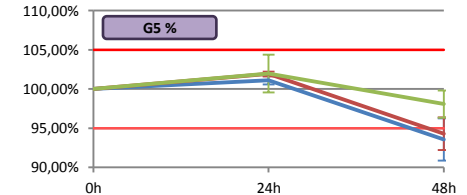
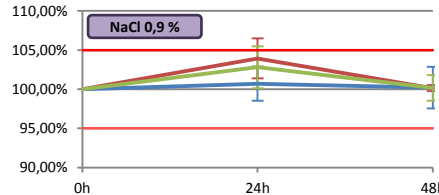
Validation : Méthode RP-CLHP

- Linearité : $r^2 > 0,999$ (courbe standard à 5 points : 50-150 µg/mL)
- Répétabilité et précision intermédiaire : CV < 2,5 %
- Temps de rétention : 6,9 min
- Capacité indicatrice de stabilité : validée par dégradation forcée avec HCl 5 M (2 h) ; NaOH 0,01 M (30 min) ; H₂O₂ 0,3 % ; UV (1 h à 254 nm) ; chaleur (16 h à 80 °C)



Stabilité chimique :

- CLHP : aztréonam à 50 mg/mL à 37°C en diffuseur portable non protégé de la lumière



- pH : modification de pH non significatives car inférieures à 1 unité de pH (entre 4,73 et 5,2)
- Produits de dégradation : faible dégradation de l'aztréonam en 48h → pas de pic de dégradation significatif observé

Stabilité physique :

- Modifications visuelles : pas de modification de couleur, pas de précipité, pas de formation de gaz
- Modifications subvisuelles : non significatives car inférieures à 0,5 NTU (turbidimétrie entre 0,14 et 0,32 NTU)

Conclusion

→ L'aztréonam est stable pendant 24h à 37°C dilué dans du G5% dans un diffuseur portable à 50 mg/mL.
 → L'aztréonam est stable pendant 48h à 37°C dilué dans du NaCl 0,9% dans un diffuseur portable à 50 mg/mL.



L'administration en continue grâce à un diffuseur portable est envisageable, ce qui permet un retour précoce des patients à domicile.