

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

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



Poster
N° 238

INTRODUCTION

- La **ceftazidime** est un antibiotique de la famille des β -lactamines. La posologie est de **6 g/j** pour les infections sévères.
- Antibiotique **temps-dépendant**: administration **en continu** permet une **meilleure efficacité thérapeutique**.
- La **pyridine** est l'un des produits de dégradation pouvant être toxique de la **ceftazidime**.
- Jones *et al* proposent dans leur revue de la littérature, une dose sécuritaire de **100 mg/j** de **pyridine**. (*Ceftazidime stability and pyridine toxicity during continuous I.V infusion; Am J Health-syst Pharm, 2019; 76(4): 200-205*)

OBJECTIFS

- Etudier la **stabilité physicochimique** de la **ceftazidime**

	NaCl 0,9% et G5%	125 mg/mL	20-25 °C	T 0h, 8h, 24h, 48h
		25 mg/mL	37 °C	

- Identifier en quantifier la **pyridine**.

(1) Diffuseur élastomérique en polyisoprène
Baxter Infusor® LV10

MATÉRIELS ET MÉTHODES

STABILITÉ CHIMIQUE

Méthode : CLHP en phase inverse, avec un détecteur DAD à 260 nm [2]; colonne: C18 LiCrospher® 25,0 cm, diamètre: 4,6 mm, taille particules = 5 μ m

- Phase mobile** : isocratique : acétate d'ammonium (0,1M) / acétonitrile 90/10 (v/v), ajusté pH 7,5 avec de l'ammoniac 28-30 %
- Débit** : 1 mL/min **Volume d'injection** : 20 μ L

→ VALIDATION EN ACCORD AVEC LES ICH Q2(R1)

- Dégradation forcée** : HCl 1M (10 min à 50°C); NaOH 0,01 M (5 min); UV (15 min à 254 nm); chaleur (1h à 75°C); H₂O₂ 0,3% (15 min à 50°C)
- Linéarité** : droite d'étalonnage en 5 points: entre 100 et 500 μ g/mL (**ceftazidime**) et entre 1 et 40 μ g/mL (**pyridine**)
- Répétabilité et précision intermédiaire** : 100, 300, 500 μ g/mL (**ceftazidime**) et 1, 20, 40 μ g/mL (**pyridine**)
- Mesure pH** (Bioblock Scientific pH meter)

SCHÉMA DE L'ÉTUDE



T0 H
T8 H
T24 H
T48 H

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

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

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)

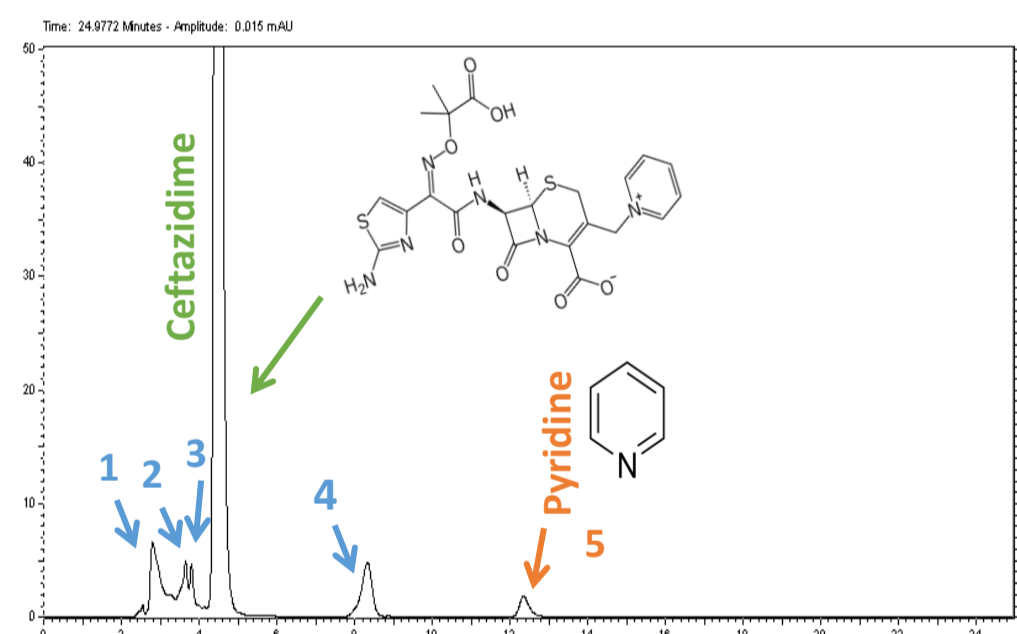
ICH : International conference on harmonisation.
CLHP : Chromatographie liquide haute performance.

RÉSULTATS

Cef : Ceftazidime S : Seringue
Pyr : Pyridine D : Diffuseur

VALIDATION DE MÉTHODE

- Linéarité** : R² > 0,9997 (**Cef**) R² > 0,9999 (**Pyr**)
- Répétabilité** : CV < 2% (**Cef**) et (**Pyr**)
- Précision intermédiaire**: CV < 2% (**Cef**) et (**Pyr**) sauf pour le point à 1 μ g/mL (CV < 5%).
- Temps de rétention**: 4,1min (**Cef**), 11,8 min (**Pyr**)
- Méthode indicatrice de stabilité**: détection (1, 2, 3, 4) et quantification (5) des produits de dégradations.



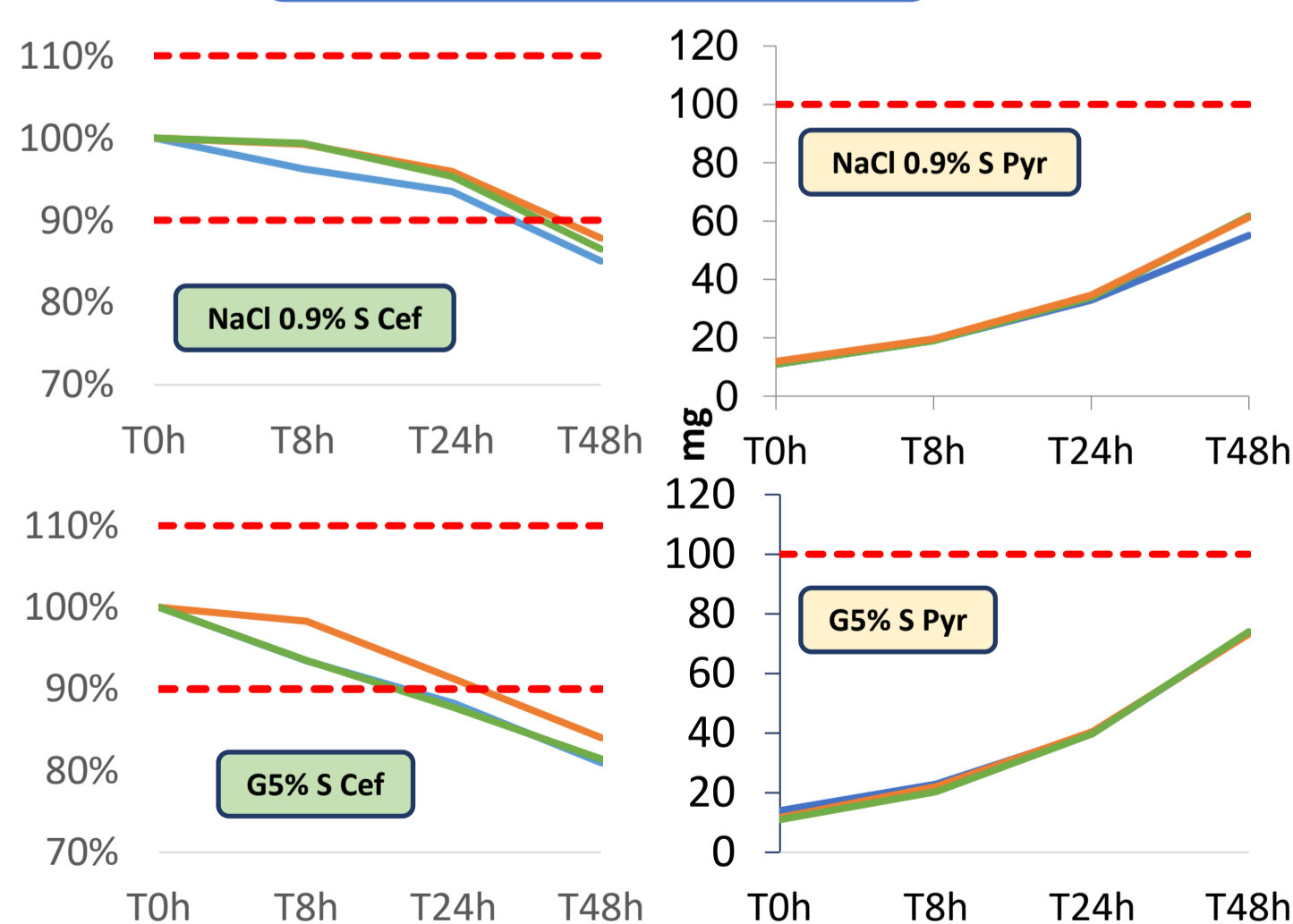
Chromatogramme d'une solution de **ceftazidime** à 125 mg/mL dilué dans du NaCl 0,9% (chauffé 1h à 75°C).

STABILITÉ PHYSIQUE

- Inspection visuelle**: absence de formation de précipité. À 48 h léger **jaunissement** (NaCl 0,9% et G5%). Formation de **gaz** à partir de 8 heures (NaCl 0,9% et G5%).
- Inspection subvisuelle**: Ø changement significatif à 350 et 410 nm; dans le NaCl 0,9% /G5%, augmentation progressive de l'absorbance à 550 nm au bout de 48 heures en seringue et 24h en diffuseur.

STABILITÉ CHIMIQUE

Stockage : T° ambiante, exposé à la lumière, concentration: 125 mg/mL



Variation pH:

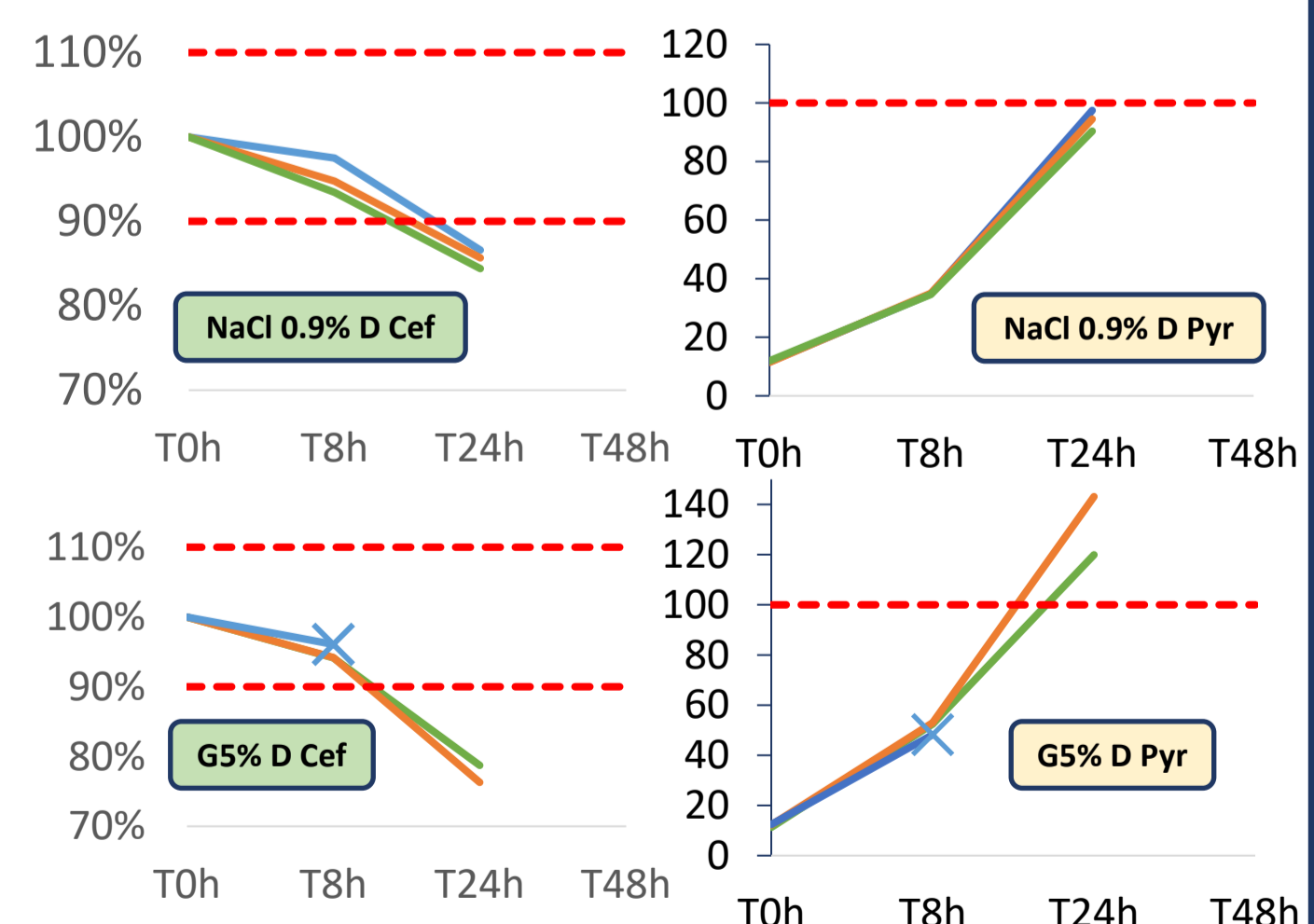
- Variation max en seringue: **0,65** (48h)
- Variation max en diffuseur: **0,66** (24h)



D1 —
D2 —
D3 —

× = problème technique (fuite du diffuseur 2 après T8 h)

Stockage : étuve 37 °C, à l'abri de la lumière, concentration: 25 mg/mL



DISCUSSION

- Apparition de **gaz** lors de l'étude: du à la présence de **carbonate de sodium** comme excipient.
- Taux de **pyridine** (100 mg) soit l'équivalent d' **1,3%** de la surface du pic de **ceftazidime**.
- Facteurs diminuant la stabilité**: solvant **G5%** et T°C + élevée (37°C)
- Projection**: stabilité possible de 12h en diffuseur dilué dans du NaCl 0,9% → étude complémentaire à réaliser.

CONCLUSION

- La **ceftazidime** est stable à **125 mg/mL** pendant **24 h** dans une **seringue polypropylène** dilué dans du **NaCl 0,9%**.
- La **ceftazidime** est stable à **25 mg/mL** pendant **8 h** à **37°C** dans un **diffuseur élastomérique** dilué dans du **NaCl 0,9%** ou dans du **G5%**.

[2] M.E.Abel-Hamid, FSQ spectrophotometric and HPLC analysis of some cephalosporins in the presence of their alkali-induced degradation products, Il Farmaco, 1998, 53 : 132-138

Contact: infostab@wanadoo.fr