

Contact: infostab@wanadoo.fr

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. Equipe transversale d'infectiologie, 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

INTRODUCTION

- La **pipéracilline/tazobactam** est un antibiotique (combinaison d'une uréidopénicilline et d'un inhibiteur de β -lactamase).
- La posologie recommandée varie de **12/1,5 à 16/2 g/j** pour les **infections graves**.
- Antibiotique temps-dépendant: une administration **en continu** permet une **meilleure efficacité thérapeutique**.
- Son intérêt à l'hôpital repose sur son très **large spectre**, étant actif sur des bactéries à **Gram +** et à **Gram -**.
- Des données de stabilité existent (en seringue et en diffuseur), toutefois ces études présentent le plus souvent un niveau de preuve peu élevé.

OBJECTIFS





Étudier la stabilité physicochimique de la pipéracilline/tazobactam .				
	NaCl 0,9% et G5%	6 g/0,75 g dans 48 mL <i>Soit 125,15,62 mg/mL</i>	20-25 °C 	T 0h, 8h, 24h, 48h
		16 g/2 g dans 240 mL <i>Soit 66,67/8,33 mg/mL</i>	37 °C 	

(1) Diffuseur élastomérique en polyisoprène Baxter Infusor® LV10

DISCUSSION

- 1^{ere} étude à notre connaissance à retrouver une augmentation de plus d'une unité pH pour les diffuseurs dilués avec du **NaCl 0,9%** conservé à 37°C.
- L' λ de l'absorbance à 350 nm observées dans toutes les conditions est sans doute due à un **produit de dégradation**, probablement le n°6 (analyse spectrale)
- Le **tazobactam** est bien plus stable chimiquement que la **pipéracilline**, en particulier avec l'exposition à la chaleur.
- Il faut réaliser une seringue de 48 mL, à **12 ou 16 g de pipéracilline** en raison d'un trop grand volume de reconstitution nécessaire (la poudre se dissout très difficilement).

CONCLUSION

	NaCl 0,9% Ou G5%	6 g/0,75 g dans 48 mL <i>Soit 125,15,62 mg/mL</i>	20-25 °C 	Stable 48 h
	G5%	16 g/2 g dans 240 mL <i>Soit 66,67/8,33 mg/mL</i>	37 °C 	Stable 24 h

MATÉRIEL ET MÉTHODES

STABILITÉ CHIMIQUE

- Méthode** : CLHP en phase inverse, avec un détecteur DAD à 210 nm [2], C18 LiCrospher® 12,5 cm, taille particule = 5 μ m
- Phase mobile** gradient: $\text{KH}_2\text{PO}_4(0,02\text{M})$ / acétonitrile de 92,5/7,5 à 70/30 (v/v), ajusté pH 2,5 avec de l'acide orthophosphorique.
- Débit** : 1,5 mL/min **Volume d'injection** : 10 μ L

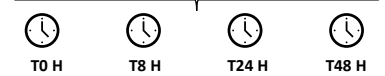
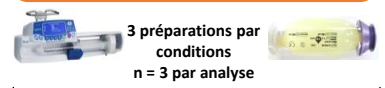
VALIDATION MÉTHODE selon les ICH Q2R1

Linéarité, répétabilité et précision intermédiaire

- Dégradation forcée** : HCl 0,01M (2h + 40°C); NaOH 0,01 M (10 min); UV (3h à 254 nm); thermique (2h à 75°C); H₂O₂ 0,03% (2h + 40°C)
- Mesure pH** (Bioblock Scientific pH meter)

SCHEMA DE L'ETUDE

- Critères de stabilité:**
- $\pm 10\%$ de la concentration initiale (**90-110%**) **pipéracilline et tazobactam**
 - \emptyset changement significatif: visuel et subvisuel
 - Variation max pH: 1 unité



STABILITÉ PHYSIQUE

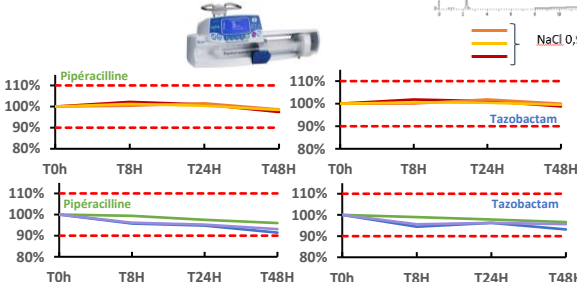
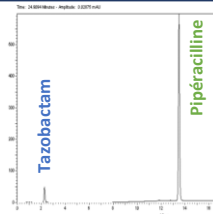
- Inspection visuelle** :
 - Recherche d'un changement de couleur, formation d'un précipité ou de gaz.
- Inspection subvisuelle** :
 - Comptage particulaire** (PAMAS SVSS)
 - Mesure de la **turbidimétrie** par un spectrophotomètre à 350, 450 et 550 nm (Safas Monaco UV m°)

ICH : International conference on harmonisation.
CLHP : Chromatographie liquide haute performance.
[2] Conor et al./ejhpharm-2020-002340

RÉSULTATS

STABILITÉ CHIMIQUE et VALIDATION MÉTHODE

- Linéarité**: $R^2 > 0,9999$ (**pipéracilline et tazobactam**)
- Répétabilité et précision intermédiaire** : CV < 2% (**pipéracilline et tazobactam**)
- Temps de rétention** : 2,2 min (**tazobactam**) et 13,5 min (**pipéracilline**)
- Variation pH** : variation de plus d'une unité de pH à partir de 24h dans les diffuseurs (NaCl 0,9%).



STABILITÉ PHYSIQUE

- Inspection visuelle**:
 - Aucun changement visuel détecté en seringue et en diffuseur
- Inspection subvisuelle**:
 - Pas de changement significatif à 410 et 550 nm
 - NaCl 0,9%/G5% : \nearrow progressive de l'absorbance à 350 nm en seringue et en diffuseur
- Comptage particulaire** \rightarrow conforme au test \checkmark

