

# ETUDES DE COMPATIBILITÉ EN SOLUTION ENTRE LA VANCOMYCINE ET UN AMINOSIDE : CAS DES MÉLANGES VANCOMYCINE/GENTAMICINE ET VANCOMYCINE/AMIKACINE

Emilie BELISSA<sup>1</sup>, Clément NINO<sup>1</sup>, Mélisande BERNARD<sup>1</sup>, Théo HENRIET<sup>1</sup>, Gaëtan BOCCADIFUOCO<sup>1</sup>, Véronique PLANAS<sup>1</sup>, François GUYON<sup>2</sup>, Bernard DO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Département Laboratoire, AGEPS, 7 rue du Fer à moulin, 75005 Paris

<sup>2</sup>: Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris, 7 rue du Fer à moulin, 75005 Paris

## INTRODUCTION

Les **conjunctivites bactérienne aiguës** sont les maladies oculaires les plus fréquemment rencontrées. Elles évoluent spontanément vers la guérison ou se compliquent en **kératites, endophtalmies** ou **abcès cornéens** qui requièrent une antibiothérapie d'urgence. L'utilisation d'**antimicrobiens topiques** permet d'éradiquer plus rapidement les germes responsables ce qui diminue la contagiosité du patient, accélère sa guérison et limite l'apparition de souches résistantes. La mise en place du traitement repose sur une **bithérapie ou trithérapie** à base de **solutions ophtalmiques à concentrations renforcées formulées séparément**. Un de ces traitements consiste en l'administration de **vancomycine** (50 mg/mL) dans le but de lutter contre les bactéries gram positives (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermitis*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus viridans*) associée notamment à un **aminoside** à spectre large (*Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactéries) comme la **gentamicine** (15 mg/mL) ou l'**amikacine** (30 mg/mL). En raison du faible nombre d'**études de compatibilité** entre ces antibiotiques et dans le but d'améliorer le confort et l'observance du patient, il était intéressant d'étudier la **stabilité des mélanges vancomycine/amikacine et vancomycine/gentamicine en solution**.

## MATERIELS & METHODE

Les solutions contenant un seul antibiotique et les mélanges vancomycine (16,6 mg/mL) - amikacine (10 mg/mL) et vancomycine (16,6 mg/mL) – gentamicine (5 mg/mL) sont préparés dans les mêmes conditions dans un tampon acétate (0.305 M, pH 5,2). La **stabilité intrinsèque** de chacun des antibiotiques et la **stabilité des mélanges** en fonction de la **température (+4°C versus +25°C)** et de la **durée de conservation (8 jours)** sont évaluées par des **méthodes combinées** :

- **CLHP-UV-MS<sup>2</sup>** : Détection en **mode IDA (Information Dependant Acquisition)** pour caractériser les produits de dégradation et en **mode MRM (Multiple Reactions Monitoring)** pour quantifier les principes actifs et leurs produits de dégradation.
- **Antibiogramme par la méthode de diffusion des disques** (Ph. Eur. 2.7.2) sur *Pseudomonas aeruginosa* pour le dosage de l'activité antibiotique des aminosides et sur *Enterococcus faecialis* pour le dosage de l'activité antibiotique de la vancomycine.

## RESULTATS & DISCUSSION

### Etude de l'influence réciproque des antibiotiques en fonction de la température, sur leur teneur respective

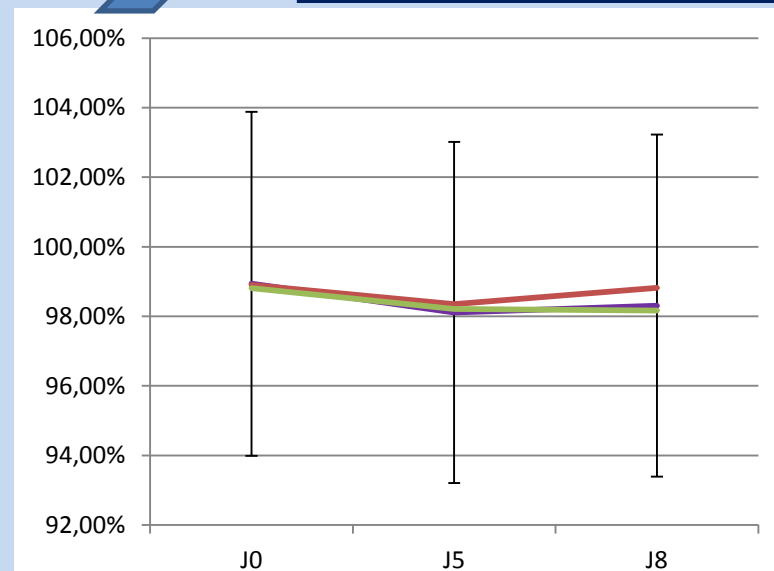


Figure 1a : Evolution de la teneur en vancomycine, seule ou en présence d'aminoside à +4°C

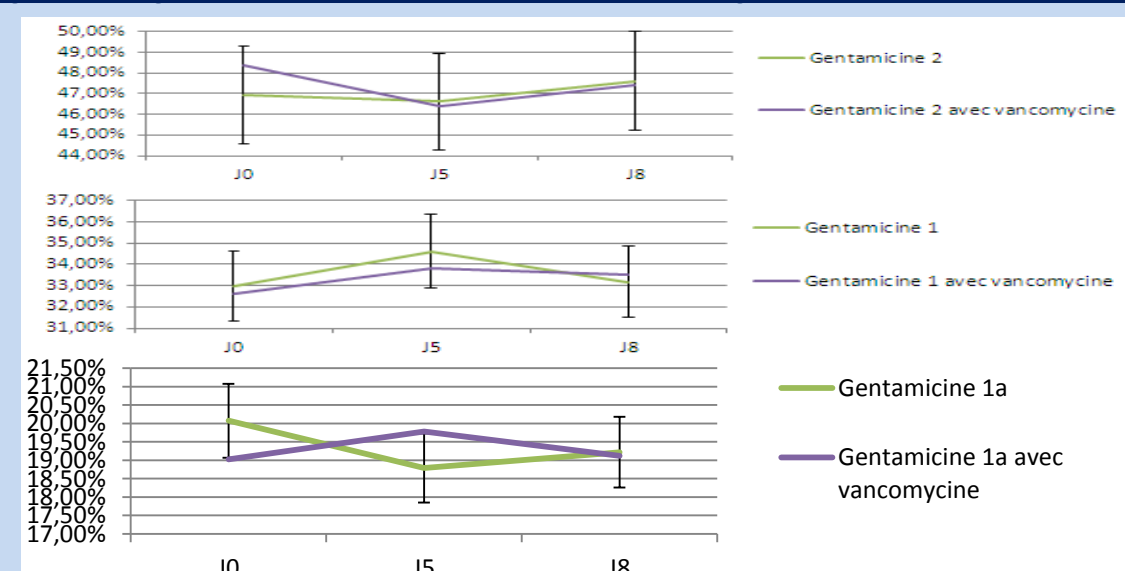


Figure 1c : Evolution de la teneur en gentamicine, seule ou en présence de vancomycine à +4°C

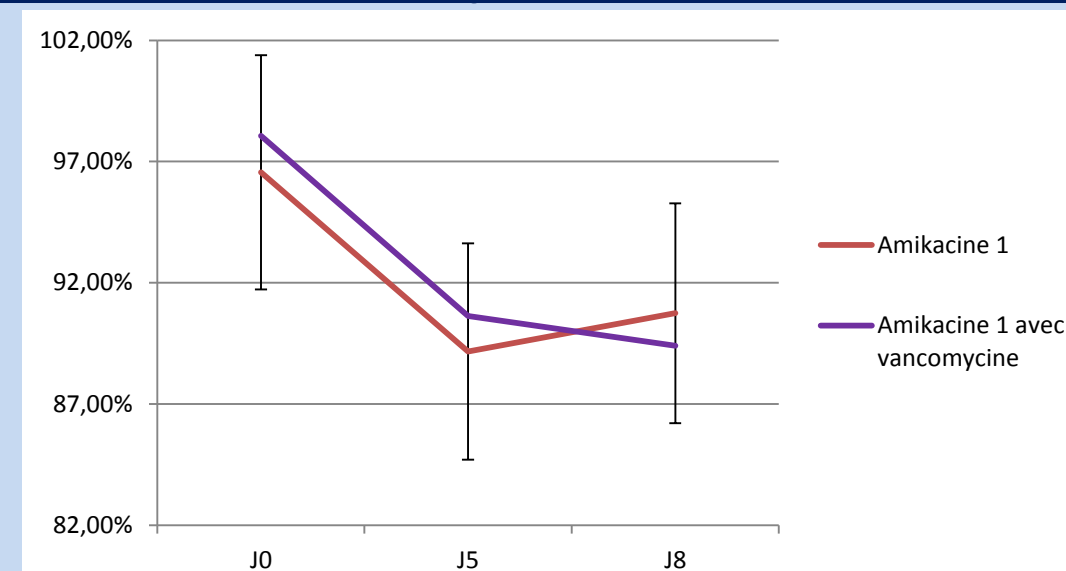


Figure 1e : Evolution de la teneur en amikacine, seule ou en présence de vancomycine à +4°C

#### Conservation 2-8 °C :

- Pas d'évolution significative de la teneur en vancomycine, même en présence des aminosides.
- Pas d'évolution significative de la teneur en gentamicine, même en présence de la vancomycine.
- Pas d'évolution significative de la teneur en amikacine, même en présence de la vancomycine. Néanmoins, il semble que la présence d'un anion organique en solution favoriserait sa stéréo-conversion.

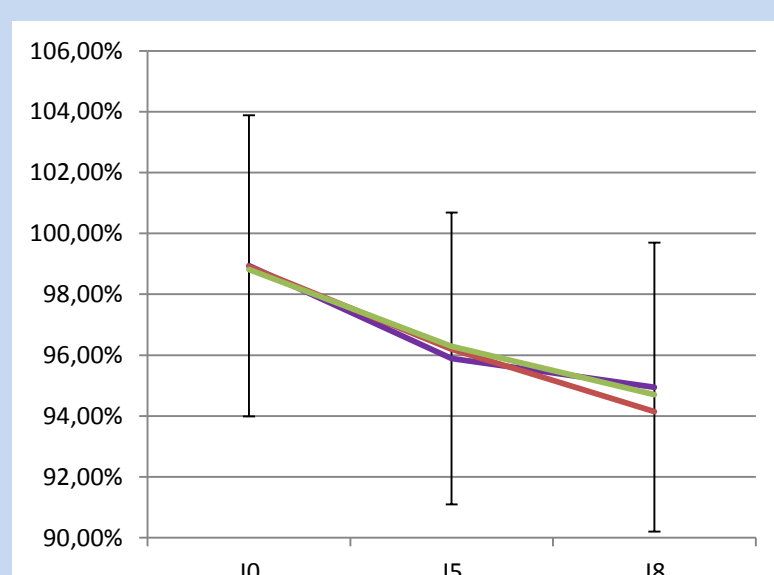


Figure 1b : Evolution de la teneur en vancomycine, seule ou en présence d'aminoside à +25°C

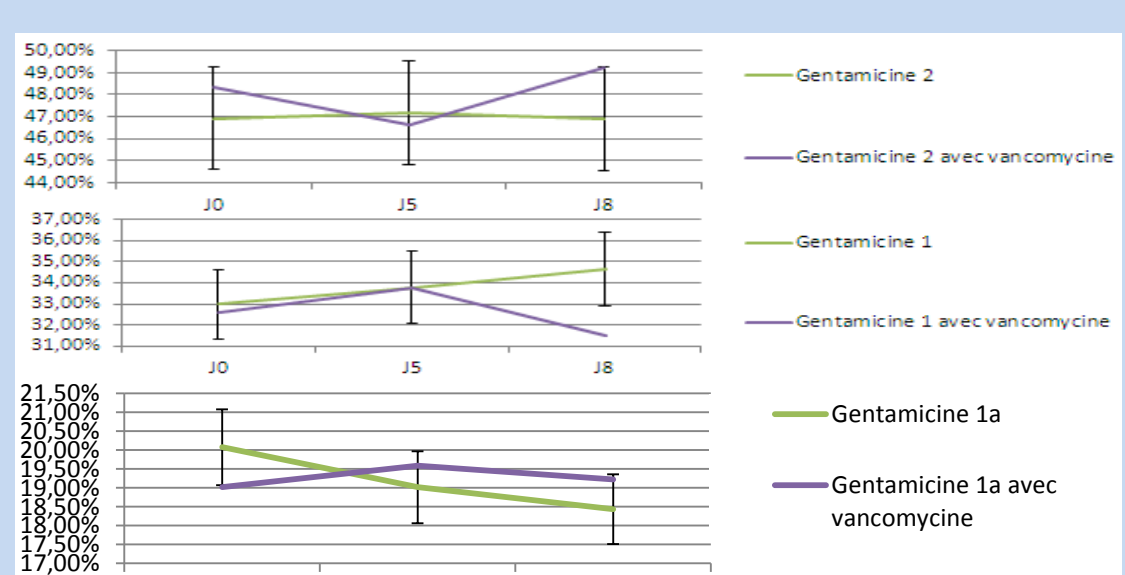


Figure 1d : Evolution de la teneur en gentamicine, seule ou en présence de vancomycine à +25°C

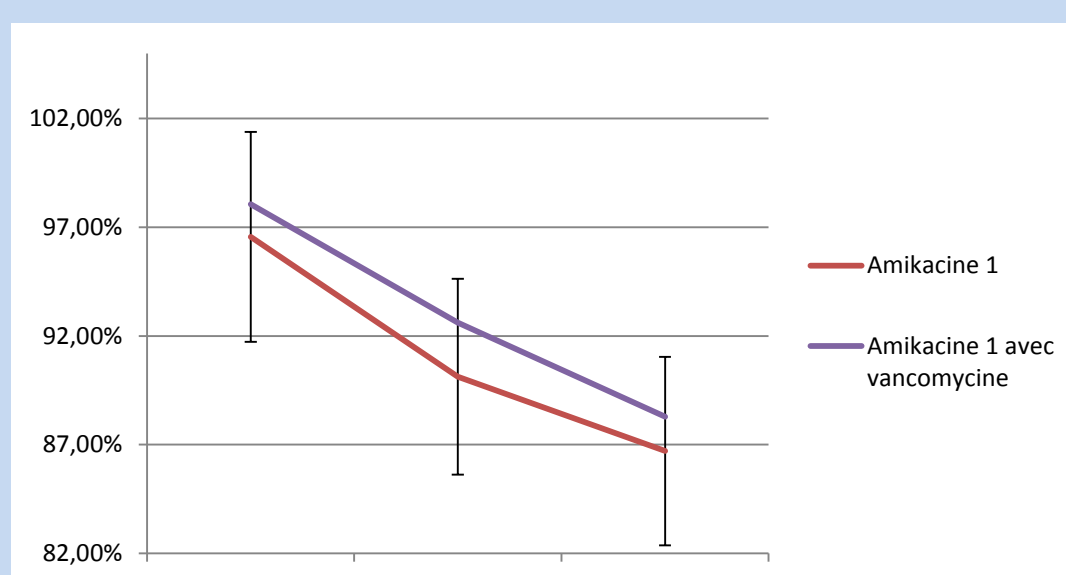


Figure 1f : Evolution de la teneur en amikacine, seule ou en présence de vancomycine à +25°C

#### Conservation 25 °C :

- Les aminosides restent stables quelles soient les conditions de l'étude.
- La teneur en vancomycine diminue, mais ce phénomène ne semble pas être potentialisé par la présence des aminosides.

### Etude de l'influence réciproque des antibiotiques en fonction de la température, sur les profils d'impuretés chromatographiques

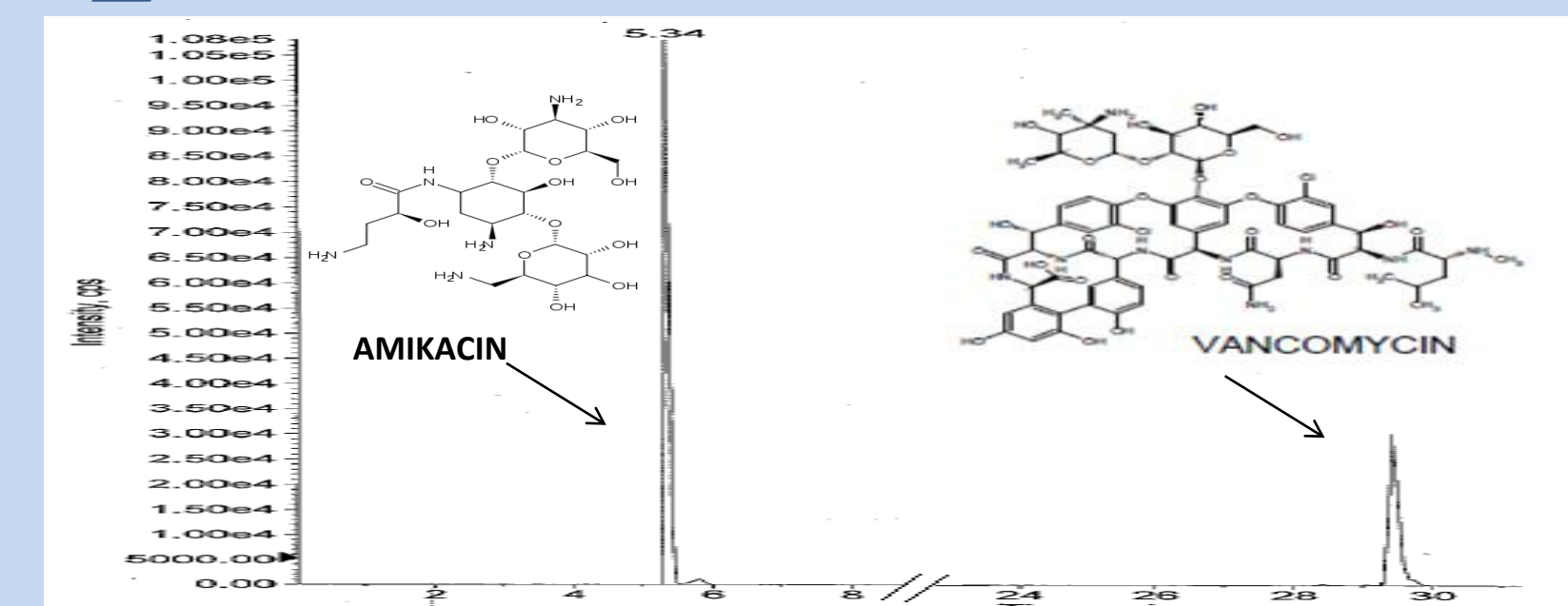


Figure 2a : Profils d'impuretés chromatographiques d'une solution de vancomycine/amikacine à J0 et à J8 conservée à température ambiante

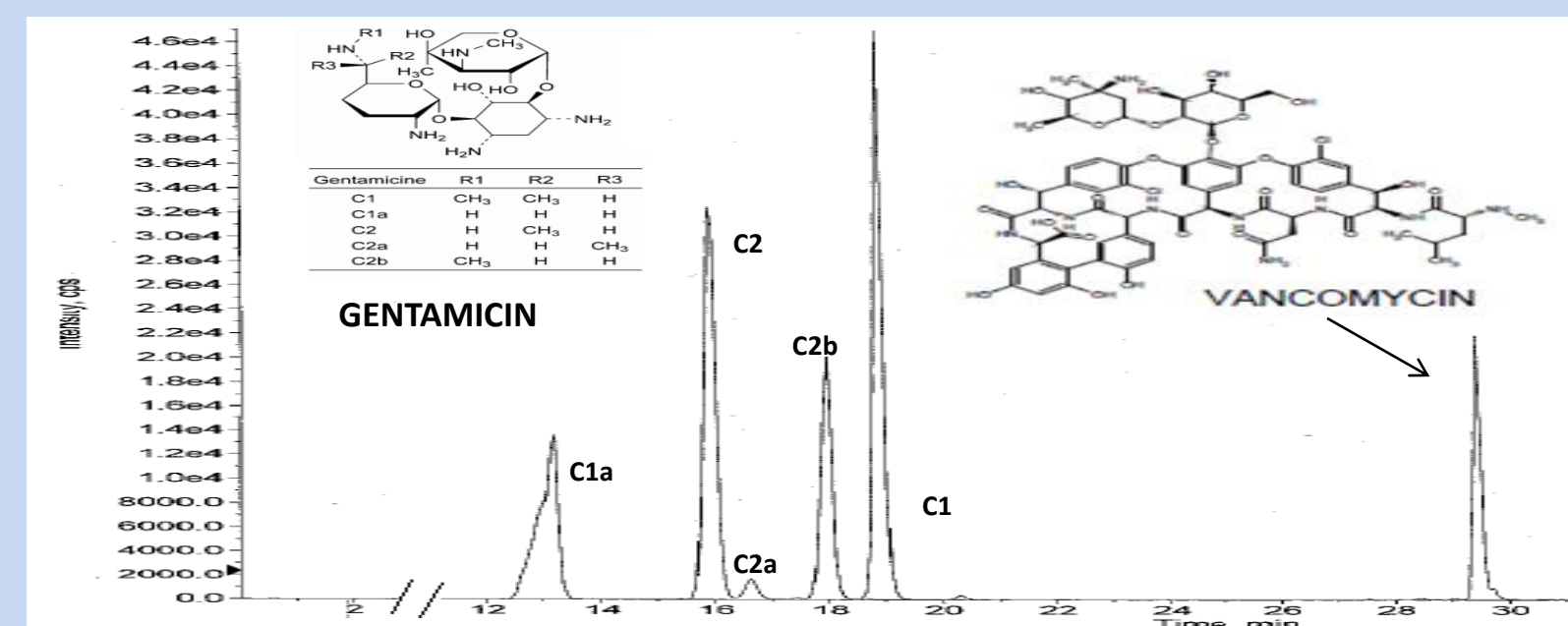


Figure 2b : Profils d'impuretés chromatographiques d'une solution de vancomycine/gentamicine à J0 et à J8 conservée à +4°C

La diminution de la teneur en vancomycine à 25 °C, est associée majoritairement à l'apparition d'un produit de dégradation, le **CDP1-M (Crystallisation Degradation Product 1 - Majoritaire)**, pharmacologiquement inactif, formé par l'hydrolyse d'un fonction amine et la rotation à 180° d'un cycle chloré.

En ce qui concerne les aminosides, aucun produit de dégradation n'a été retrouvé après 8 jours quelque soit la température de conservation.

### Etude de l'influence réciproque des antibiotiques en fonction de la température, sur leur activité antibiotique respective

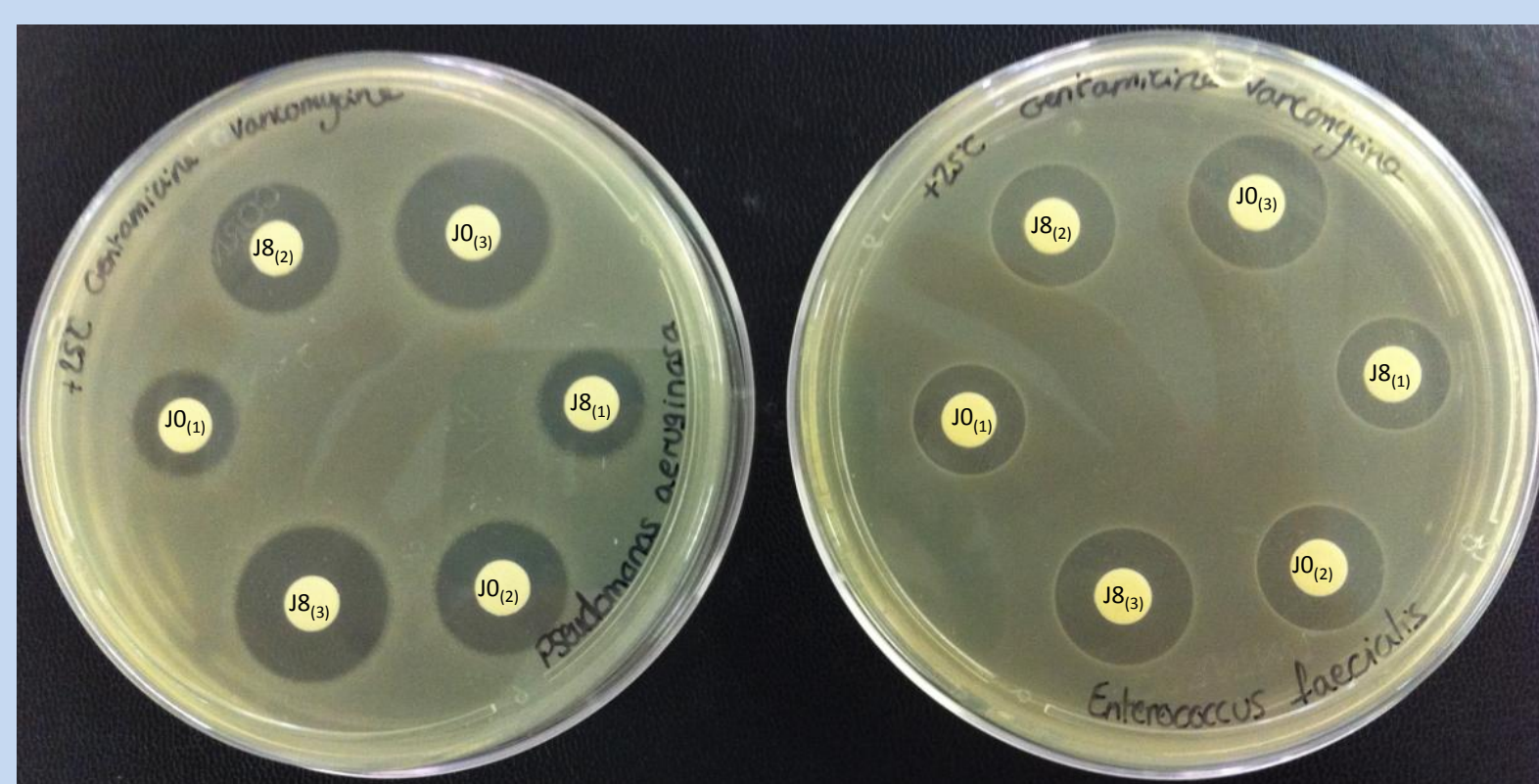


Figure 3a : Antibiogrammes de la solution Gentamicine/Vancomycine conservée à +25°C

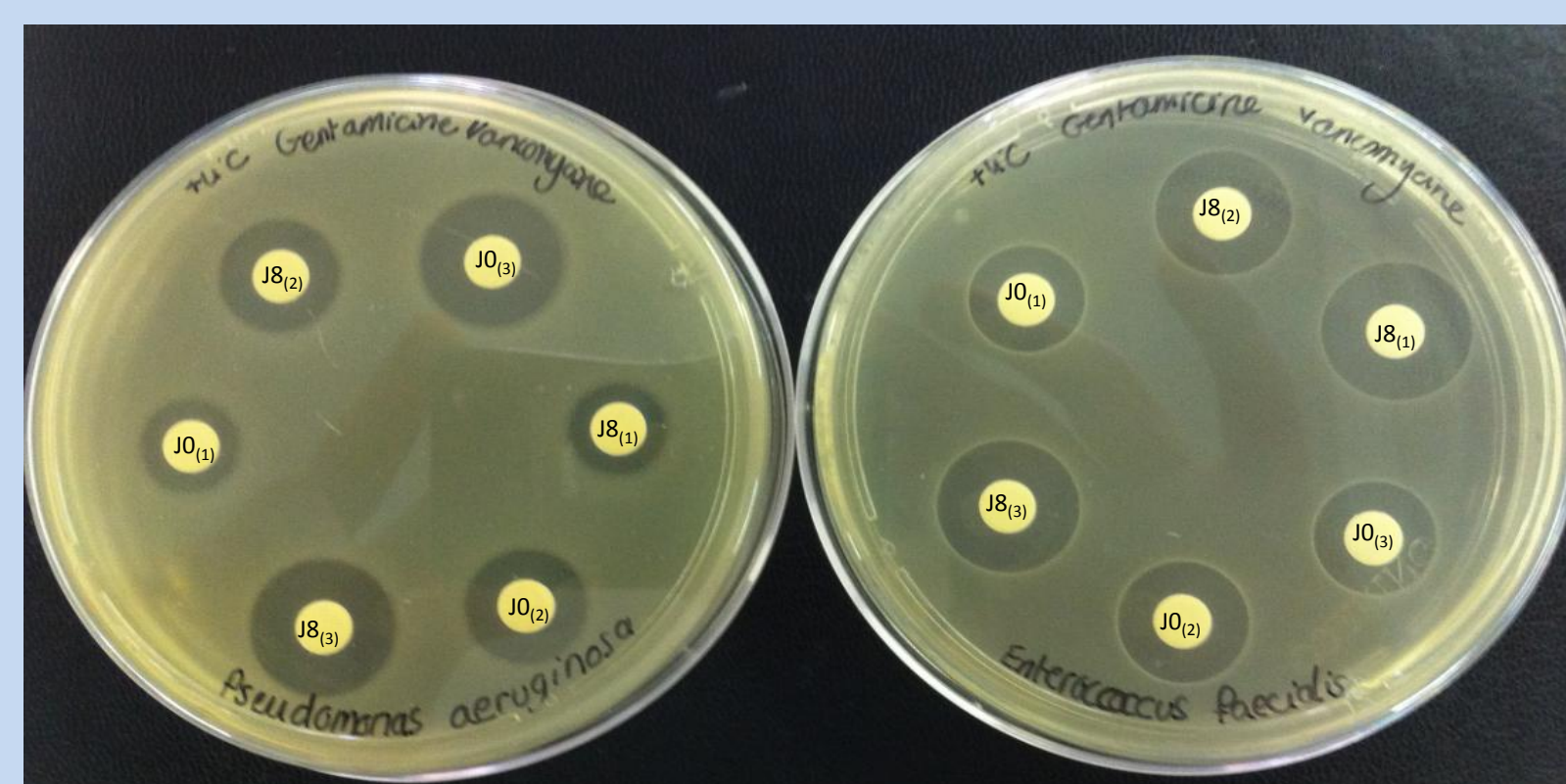


Figure 3b : Antibiogrammes de la solution Gentamicine/Vancomycine conservée à +4°C

- Résultats microbiologiques fortement corrélés à la variation de teneur obtenue en CLHP-UV-MS : variation de l'activité antibiotique des aminosides 100 ± 1 % ; variation de l'activité antibiotique de la vancomycine 100 ± 1 %
- Pas d'évolution significative de l'activité antibiotique de la vancomycine en présence des aminosides.
- Pas d'évolution significative de l'activité antibiotique des aminosides en présence de vancomycine.

## CONCLUSION

Les mélanges vancomycine/aminosides ne révèlent **pas d'incompatibilité physico-chimique et biologiques** dans les conditions testées. Le **phénomène de stéréoconversion** de l'**amikacine** n'étant pas accentué par la présence de la vancomycine et la **proportion des différents épimères de la gentamicine** ne dépend pas de la présence de la vancomycine dans le milieu. La **stabilité** d'un tel **mélange** est donc seulement **conditionnée** par la **stabilité intrinsèque** de l'antibiotique le moins stable des deux : la **vancomycine**. De tels résultats peuvent ouvrir la voie à de nombreuses **études de formulation** pour la solution ophtalmique retenue, susceptibles de faire **évoluer les pratiques** existantes dans ce domaine.

## MOTS CLES

Interactions physico-chimiques, Activité antibiotique, Stabilité, Vancomycine, Gentamicine, Amikacine, Solution ophtalmique