

Clément NINO¹, Émilie BELISSA¹, Théo HENRIET¹, Mélisande BERNARD¹, Estelle SURGET¹,
François GUYON², Véronique PLANAS¹, Bernard DO¹

¹: Département Laboratoire, AGEPS, 7 rue du Fer à Moulin, 75005 Paris

²: Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris, 7 rue du Fer à Moulin, 75005 Paris

INTRODUCTION

Les endophtalmies et abcès de cornée requièrent un traitement d'urgence par l'administration de solution ophtalmiques antibiotique à concentrations renforcées. Le traitement classique associe plusieurs antibiotiques topiques et systémiques formulés séparément. D'un point de vue scientifique, en raison d'un très faible nombre d'études de compatibilité entre antibiotiques à l'échelle du médicament, il était intéressant d'étudier les interactions potentielles de deux antibiotiques en solution, ticarcilline et vancomycine, couramment utilisés dans les collyres renforcés.

MATERIELS & METHODE

Des solutions de ticarcilline base à 2,33 mg/mL et de vancomycine base à 16,6 mg/mL sont préparées pour permettre d'évaluer la **stabilité intrinsèque** de chacun des antibiotiques et la **stabilité de ce mélange** en fonction de différents critères :

- La température (+ 4°C versus + 25°C)

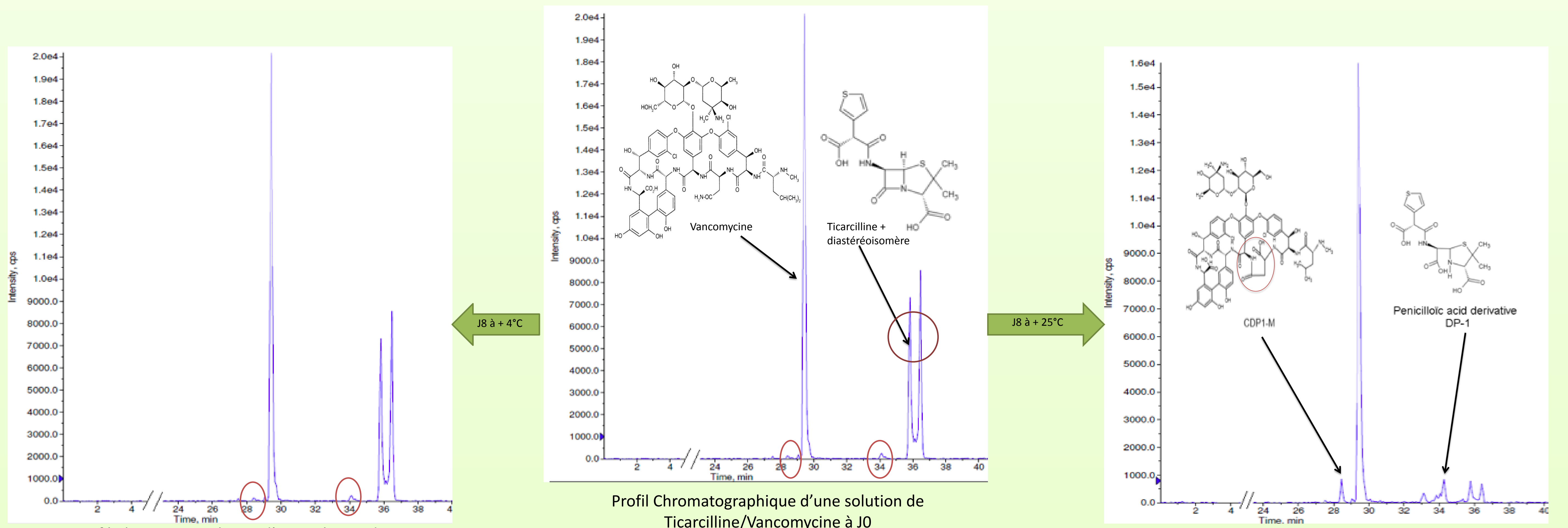
- La durée de conservation (jusqu'à 8 jours)

Ces études de stabilité sont évaluées par des **méthodes complémentaires** :

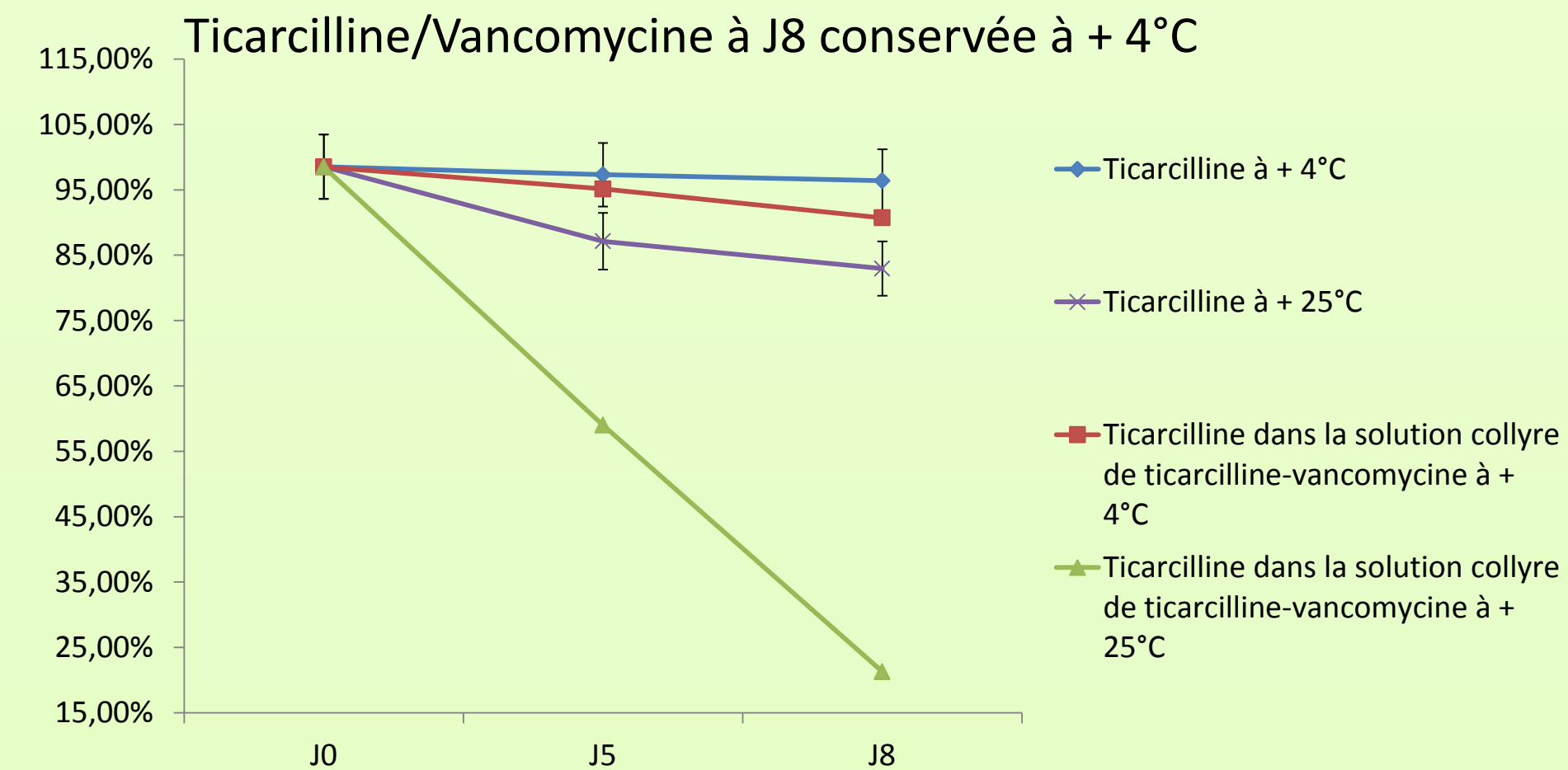
- **CLHP-UV-MS²** afin de permettre la séparation, la détection, et la quantification et caractérisation structurale des principes actifs et des substances apparentées.
- **Antibiogramme par la méthode de diffusion des disques** (Ph. Eur. 2.7.2) sur *Providencia stuartii* pour le dosage de l'activité antibiotique de la ticarcilline et sur *Enterococcus faecialis* pour le dosage de l'activité antibiotique de la vancomycine. Les souches ont été sélectionnées selon le profil d'activité des antibiotiques étudiés.

RESULTATS & DISCUSSION

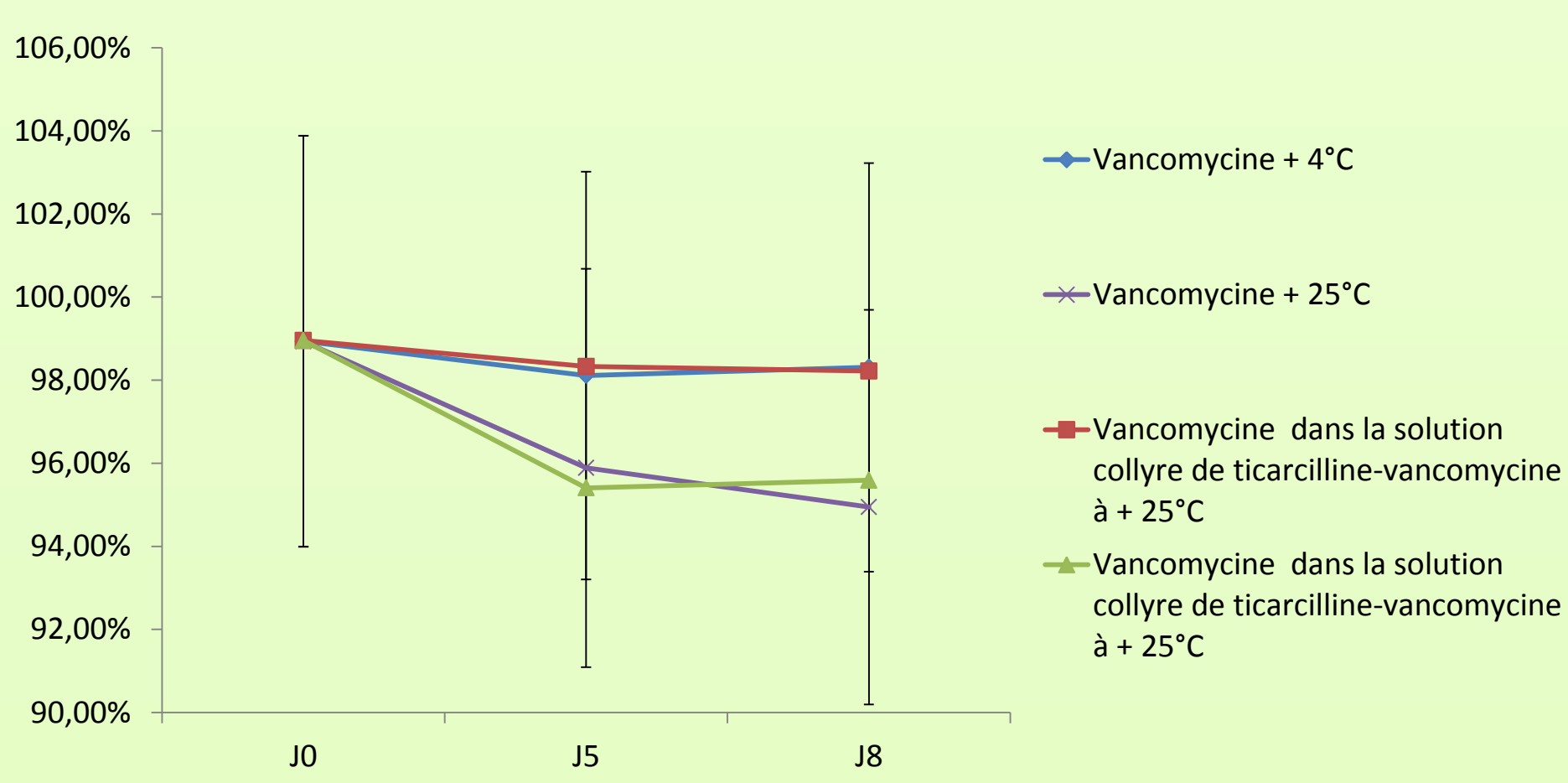
◆ Etude de l'influence réciproque des antibiotiques en solution en fonction de la température, résultats physico-chimique



Profil Chromatographique d'une solution de Ticarcilline/Vancomycine à J8 conservée à + 4°C

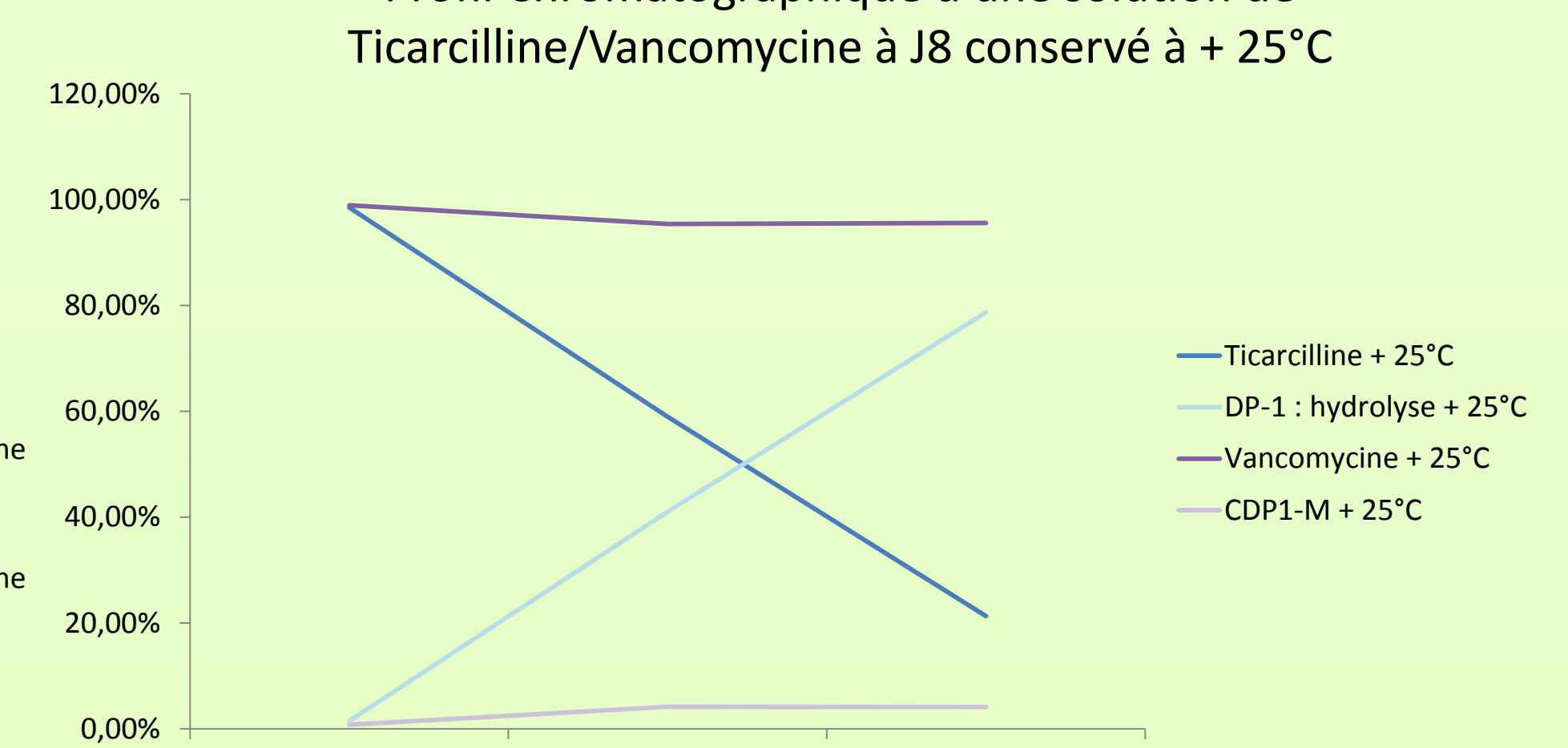


Evolution de la teneur en Ticarcilline, seule ou en présence de vancomycine à + 4°C et à + 25°C



Evolution de la teneur en Vancomycine, seule ou en présence de ticarcilline à + 4°C et à + 25°C

Profil Chromatographique d'une solution de Ticarcilline/Vancomycine à J8 conservé à + 25°C



Evolution des teneurs en vancomycine et en ticarcilline et leurs produits de dégradation à + 25°C

La vancomycine est principalement dégradée en CDP1-M (*Crystallisation Degradation Product 1- Majoritaire*). Ce produit de dégradation n'a pas d'action pharmacologique. Il est issu de la perte hydrolytique d'une fonction ammonium.

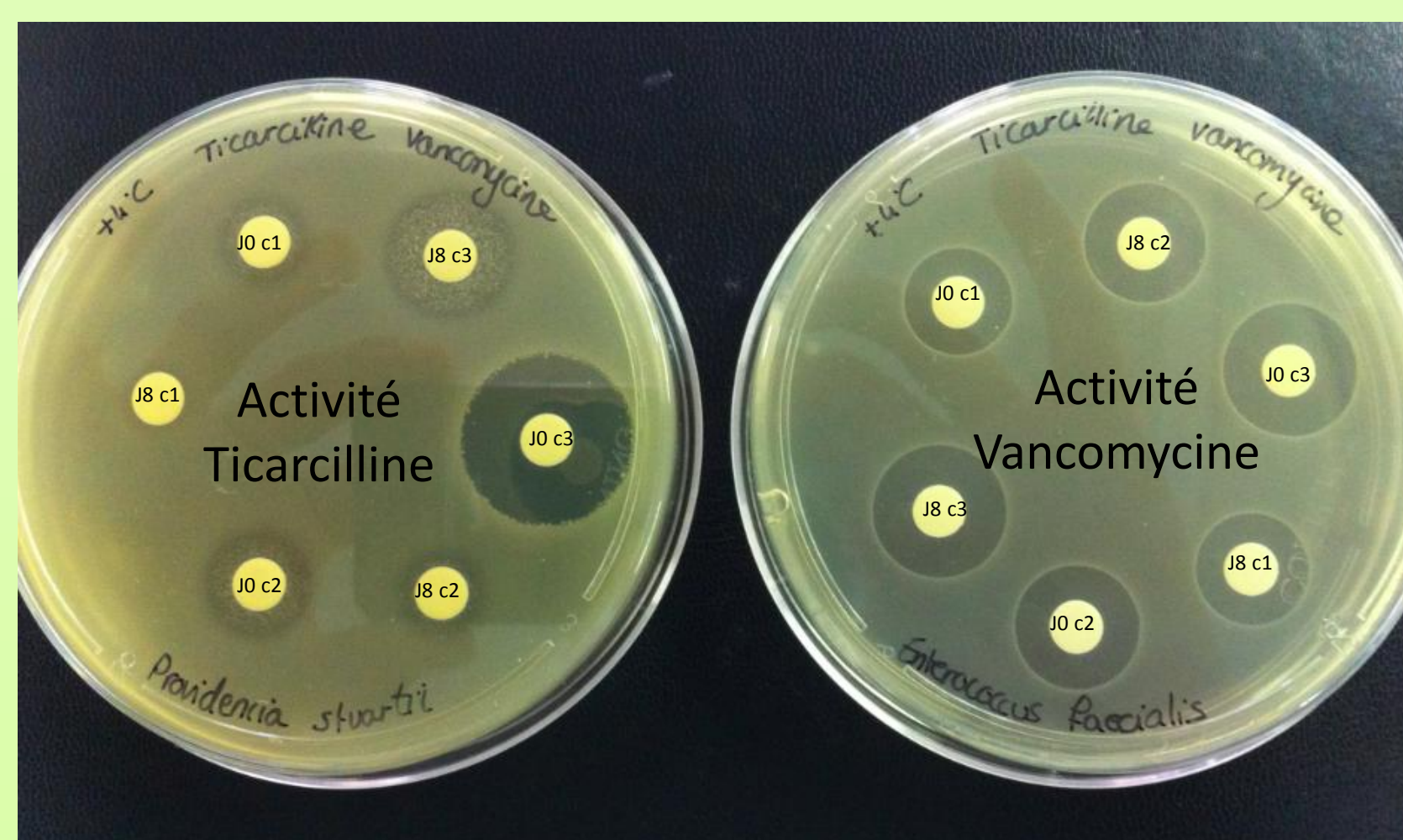
A température ambiante, la vancomycine est dégradée beaucoup plus rapidement qu'à + 4°C.

La présence de la ticarcilline n'a pas d'impact sur la stabilité de la vancomycine.

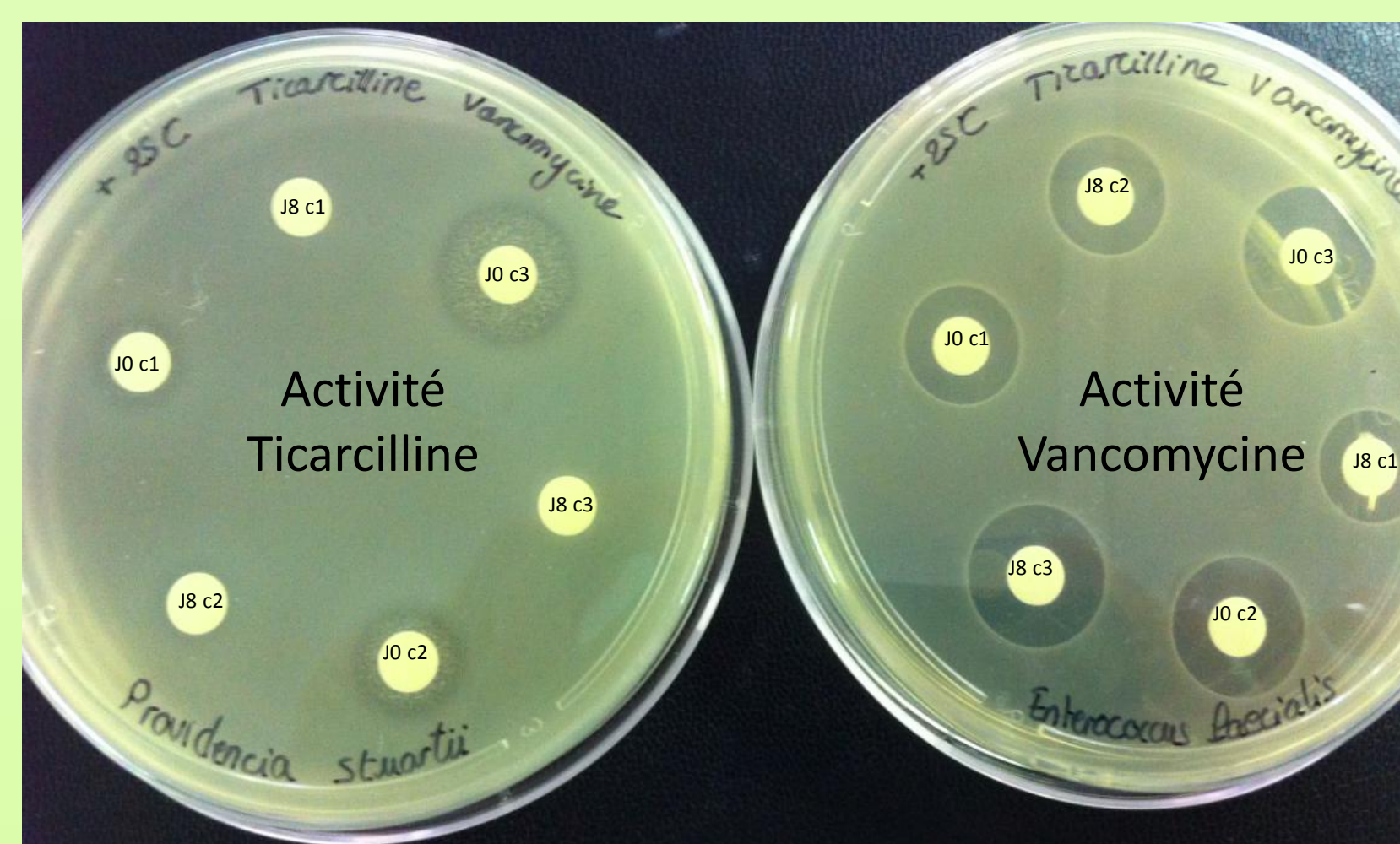
La ticarcilline est principalement dégradée en dérivé d'acide pénicillique (DP-1). Ce produit de dégradation n'a pas action pharmacologique. Il est issu de l'hydrolyse de la fonction amide du cycle beta-lactame. A température ambiante, la ticarcilline est dégradée beaucoup plus rapidement qu'à + 4°C.

La présence de la vancomycine dans la solution accélère la dégradation de la ticarcilline en DP-1.

◆ Etude de l'influence réciproque des antibiotiques en solution en fonction de la température, activité antibiotique respective



Antibiogramme Ticarcilline/vancomycine J0 versus J8 conservé à + 4°C



Antibiogramme Ticarcilline/vancomycine J0 versus J8 conservé à + 25°C

- **Ticarcilline:**
L'activité de la ticarcilline dans le mélange n'est pas détectable après 8 jours de conservation à température ambiante. L'activité de la ticarcilline dans le mélange diminue d'environ 15 % après 8 jours de conservation à + 4°C.
- **Vancomycine:**
L'activité de la vancomycine dans le mélange diminue légèrement plus rapidement dans la solution conservée à température ambiante par rapport à celle conservée à + 4°C. Néanmoins, cette baisse d'activité n'est pas significative quelle que soit la température de conservation, y compris après 8 jours de conservation.

CONCLUSION

Le mélange ticarcilline/vancomycine présente des incompatibilités physico-chimiques dans les conditions testées. Le phénomène d'hydrolyse de la ticarcilline est accentuée par la présence de vancomycine. La stabilité d'un tel mélange est donc conditionnée par les interactions physico-chimiques se produisant entre ces 2 antibiotiques. La mesure des activités antibiotiques confirme les résultats physico-chimiques. De tels résultats montrent l'existence d'une incompatibilité entre ces 2 antibiotiques, faiblement perceptible à 2-8 °C, mais significative à température ambiante.

MOTS CLES

Ticarcilline, Vancomycine, Compatibilité physicochimique, Stabilité, HPLC-UV-MS2, Transmittance UV-visible, Antibiogramme, Solution ophtalmique.