

Clément NINO<sup>1</sup>, Émilie BELISSA<sup>1</sup>, Théo HENRIET<sup>1</sup>, Mélisande BERNARD<sup>1</sup>, Estelle SURGET<sup>1</sup>,  
François GUYON<sup>2</sup>, Véronique PLANAS<sup>1</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 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)

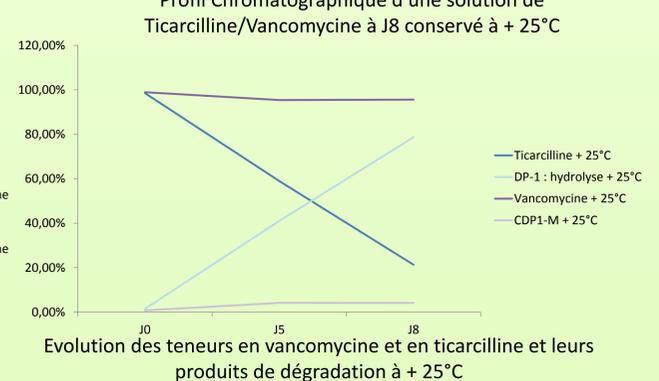
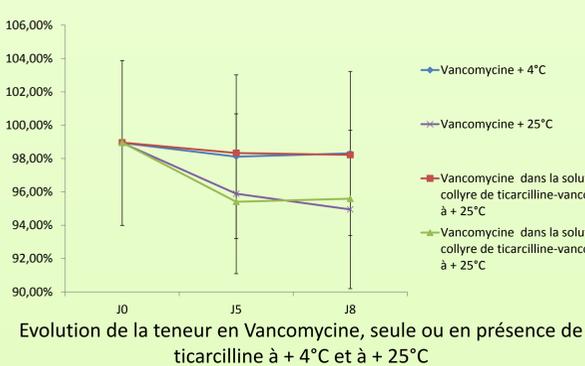
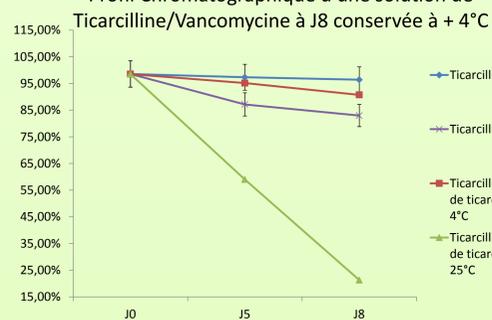
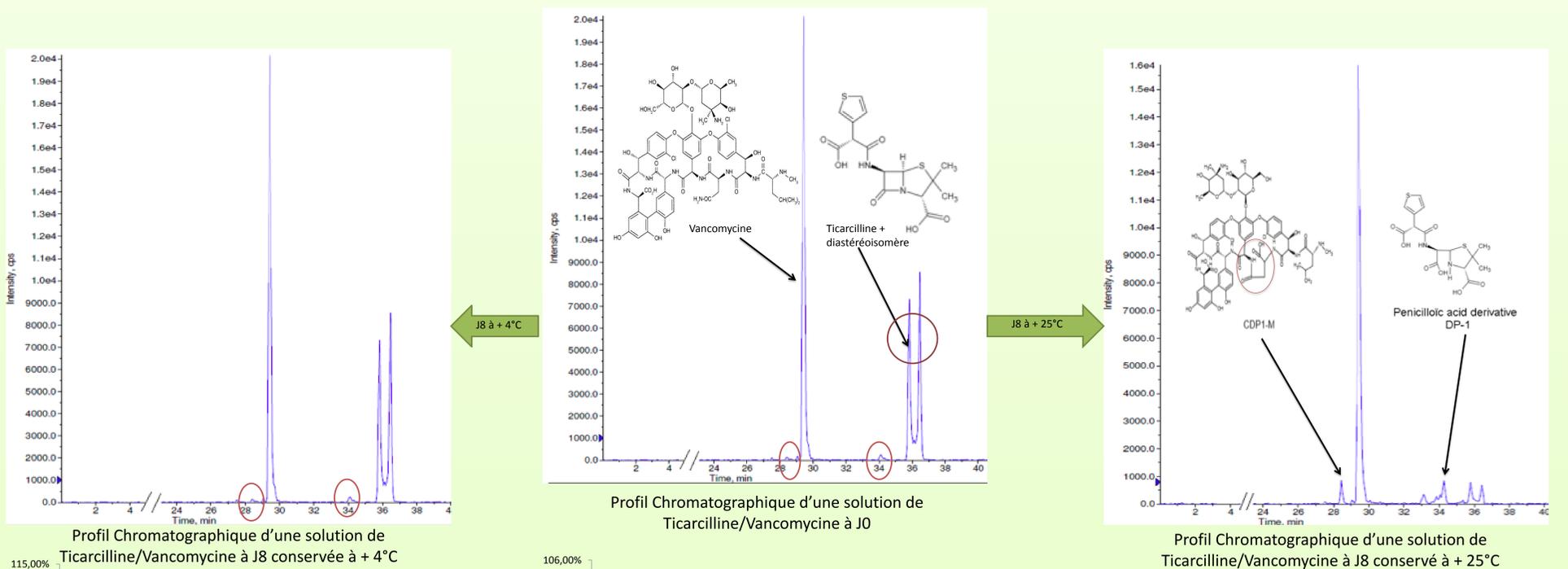
- La durée de conservation (jusqu'à 8 jours)

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

- **CLHP-UV-MS<sup>2</sup>** 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



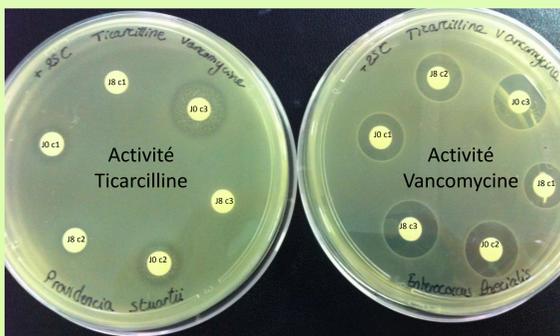
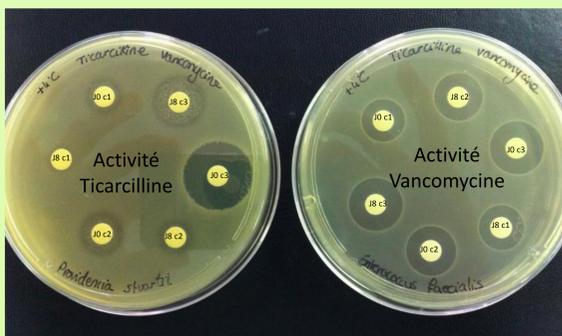
La vancomycine est principalement dégradée en CDP1-M (*Crystallisation Degradation Product 1- Majoritaire*). Ce produit de dégradation n'a pas d'action pharmacologique. Il est issu de la perte hydrolytique d'une fonction ammonium.

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



- **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.