

Stabilité de la ceftazidime administrée à l'aide d'un diffuseur portable chez les enfants atteints de mucoviscidose

C Rossire¹, L Berger², ER Di Paolo², S Lamon², G Hafen³, A Pannatier^{1,2}

¹ Section des sciences pharmaceutiques, université de Genève, université de Lausanne, Genève ;

² Service de Pharmacie ; ³ Unité de pneumologie pédiatrique, CHUV, Lausanne

INTRODUCTION

La ceftazidime (CEF) est un antibiotique fréquemment administré en perfusion continue sur 24h à l'aide de diffuseurs portables à la dose de 150 mg/kg/j chez les enfants atteints de mucoviscidose. Selon le fabricant, la CEF peut être conservée après reconstitution pendant 7j au frigo ou 18h à température (T) ambiante. Plusieurs études ont montré une dégradation de la CEF à T > 25°C avec une production de pyridine (PYR), potentiellement toxique pour les systèmes digestif et nerveux central, ainsi que pour le foie.

OBJECTIF

Evaluer la stabilité de la CEF dans un diffuseur élastomérique AutoSelector® (AS) :

- a) en condition de stockage à T = 25°C (= a1) et au frigo (= a2) avec administration simulée *in vitro*;
- b) en condition d'utilisation simulée chez des volontaires sains.

METHODE

Préparation des solutions

Pour a) et b), dissolution de 6 g de la CEF dans 100 ml de NaCl 0.9%, puis remplissage des AS avec 30 ml.

Stockage et prélèvements (P)

- a1) stockage des AS durant 24h à T = 25 ± 1°C avec P à t₀ et t_{24h};
- a2) stockage des AS durant 7j au frigo avec P de deux échantillons (e1 et e2) à t₀, t_{24h}, t_{48h} et t_{7j}. Congélation immédiate de e1. Mise de e2 à 35°C durant 24h (simulation de T extrême à l'administration) puis congélation;
- b) mise des AS dans une sacoche portée près du corps par 3 volontaires durant 24h. Enregistrement de T à l'aide d'un LogTag toutes les 30 minutes avec P à t₀ et t_{24h}.

Mesures

Décongélation des échantillons et dosage de la CEF et de la PYR par HPLC selon une méthode validée (e-noval). Mesure de la concentration en CEF et en PYR en % de la concentration initiale de CEF.

RESULTATS

Tableau 1 : Résultats des dosage de CEF et de PYR : valeur à t_{24h} pour a1 et b, moyenne entre t₀ et t_{7j} pour a2.

	24h à 25 ± 1°C (a1)	7j au frigo (a2 –e1)	7j au frigo + administration simulée <i>in vitro</i> à 35 ± 1°C sur 24h (a2-e2)	24h porté près du corps (b)
CEF [%]	92.9 ± 4.4	94.3 ± 4.3	74.3 ± 6.6	90.4 ± 2.0
PYR [%]	0.38 ± 0.003	0.13 ± 0.09	1.10 ± 0.15	0.55 ± 0.01

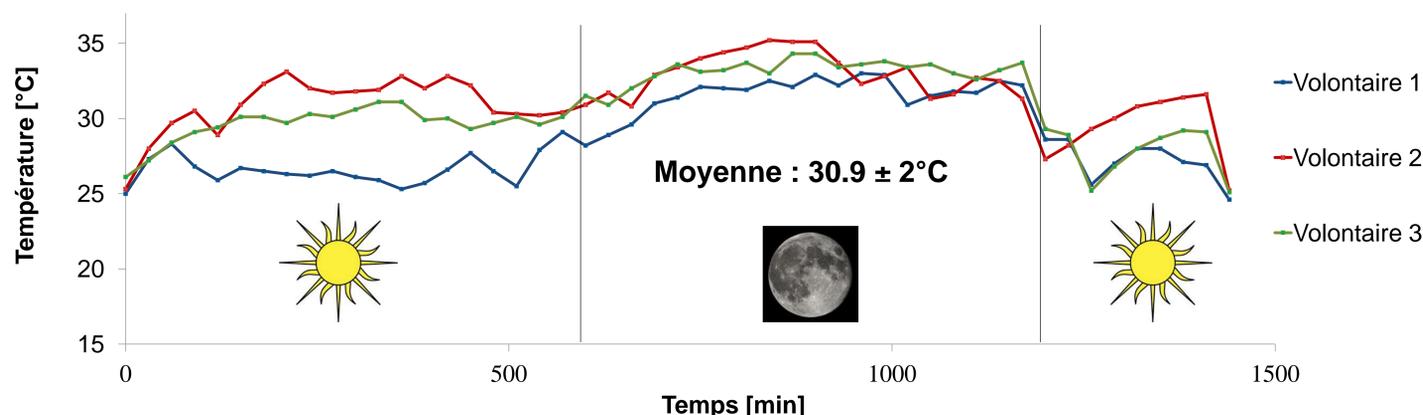


Figure 2 : Températures enregistrées pendant 24h toutes les 30min sur 3 volontaires sains

DISCUSSION - CONCLUSION

- La CEF était stable au maximum 24h à T = 25°C ou 7j au frigo avec une teneur en PYR inférieure à la limite autorisée (LA) par la USP 35 (PYR < 0.4%).
- A 35°C, la teneur en CEF n'était pas conforme et la quantité de PYR plus de deux fois supérieure à la LA.
- Chez les volontaires, la T moyenne enregistrée sur 24h au niveau du dispositif se situait en-dessus de 30°C et la teneur en PYR était supérieure à la LA. Ces valeurs ayant été confirmées dans des tests préliminaires chez deux patients pédiatriques, et sachant que la PYR est hépatotoxique, il est primordial d'améliorer les modalités d'administration de la CEF en continu afin d'éviter une T supérieure 25°C (Utilisation d'un cold pack).