

# VALIDATION DU PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DES COLLYRES FORTIFIÉS

ML. Tall<sup>1</sup>, P. Vasselon<sup>1</sup>, E. Diouf<sup>1</sup>, D. Salmon<sup>1</sup>, C. Pivot<sup>1</sup>, F. Pirot<sup>1,2</sup>

1: Service pharmaceutique, Groupement Hospitalier Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon

2: Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle, EA 4169, Faculté de Pharmacie de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1

## INTRODUCTION

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) réalisait 4 collyres fortifiés en préparation magistrale (vancomycine 50 mg/ml, ceftazidime 20 mg/ml, gentamicine 15 mg/ml et amphotéricine B 5 mg/ml). Ces collyres ont été préparés à partir des spécialités pharmaceutiques stériles sous hotte à flux laminaire. Pour répondre aux urgences ophtalmiques (endophtalmies et kératites microbiennes) et à l'augmentation croissante des besoins, la PUI a souhaité fabriquer ces collyres en préparation hospitalière.

**L'objectif de ce travail est de valider le procédé de préparation des collyres fortifiés du point de vue microbiologique, physico-chimique et endotoxinique au regard des recommandations des Bonnes Pratiques de Préparation 2007.**

## MATÉRIELS ET MÉTHODE

La validation microbiologique (VM) a été réalisée par le test de remplissage aseptique (Media Fill test) et a consisté à la simulation de toutes les étapes du procédé de préparation en substituant les produits par un milieu de culture (Bouillon de Trypcase Soja). Cette simulation a été effectuée sur 3 lots successifs et les unités remplies (14 flacons/lot) ont été incubées selon les recommandations de la Pharmacopée Européenne. La VM a été complétée par une validation physico-chimique et endotoxinique (VPCE) sur 3 lots différents de chaque collyre. La VPCE a consisté au dosage du principe actif, aux mesures de pH et d'osmolalité, au comptage des particules non visibles et enfin au dosage des endotoxines bactériennes.

## RÉSULTATS

Aucune croissance microbienne n'a été mise en évidence lors du Media Fill pendant 14 jours d'incubation et la VPCE a été conforme aux spécifications définies. Au regard de ces résultats, ce procédé peut être jugé conforme à la réglementation pharmaceutique relative aux préparations hospitalières stériles.

**Tableau I :** Résultats de la validation du procédé pour les 4 collyres

|   | Spécifications                       | Lot 1 - J1       | Lot 2 - J2 | Lot 3 - J3 | Moyenne |       |
|---|--------------------------------------|------------------|------------|------------|---------|-------|
| Vancomycine 50 mg/ml                            | Concentration (mg/ml)                | 50,0 ± 5,0       | 49,6       | 47,3       | 46,3    | 47,7  |
|   | pH                                   | 2,50 - 4,50      | 3,46       | 3,44       | 3,49    | 3,46  |
|   | Osmolalité (mOsm/kg)                 | 200 - 400        | 318        | 327        | 323     | 322,7 |
|   | Comptage des particules non visibles | ≥ 10 µm ≤ 600/mL | 23         | 33         | 40      | 32    |
|   | ≥ 25 µm ≤ 60/mL                      | 2                | 6          | 3          | 3,7     |       |
| Endotoxines bactériennes (UI/mL)                | < 0,25                               | < 0,25           | < 0,25     | < 0,25     | NA      |       |
| Ceftazidime 20 mg/ml                            | Concentration (mg/ml)                | 20,00 ± 2,00     | 20,18      | 19,58      | 19,21   | 19,7  |
|   | pH                                   | 5,50 - 6,50      | 5,97       | 5,89       | 5,76    | 5,87  |
|   | Osmolalité (mOsm/kg)                 | 200 - 400        | 366        | 366        | 366     | 366,0 |
|   | Comptage des particules non visibles | ≥ 10 µm ≤ 600/mL | 5          | 30         | 15      | 16,7  |
|   | ≥ 25 µm ≤ 60/mL                      | 1                | 2          | 2          | 1,7     |       |
| Endotoxines bactériennes (UI/mL)                | < 0,25                               | < 0,25           | < 0,25     | < 0,25     | NA      |       |
| Gentamicine sulfate 15 mg/ml                    | Concentration (mg/ml)                | 15,00 ± 1,50     | 15,28      | 14,75      | 16,19   | 15,4  |
|   | pH                                   | 3,90 - 4,10      | 4,09       | 4,02       | 3,92    | 4,01  |
|   | Osmolalité (mOsm/kg)                 | 200 - 400        | 224        | 221        | 223     | 222,7 |
|   | Comptage des particules non visibles | ≥ 10 µm ≤ 600/mL | 12         | 4          | 6       | 7,3   |
|   | ≥ 25 µm ≤ 60/mL                      | 1                | 1          | 1          | 1,0     |       |
| Endotoxines bactériennes (UI/mL)                | < 0,25                               | < 0,25           | < 0,25     | < 0,25     | NA      |       |
| Amphotéricine B 5 mg/ml                         | Concentration (mg/ml)                | 5,00 ± 0,50      | 5,15       | 5,29       | 5,15    | 5,2   |
|   | pH                                   | 7,00 - 8,00      | 7,42       | 7,47       | 7,52    | 7,5   |
|   | Osmolalité (mOsm/kg)                 | 200 - 300        | 353        | 352        | 352     | 352,3 |
|   | Comptage des particules non visibles | ≥ 10 µm ≤ 600/mL | 48         | 43         | 22      | 37,7  |
|   | ≥ 25 µm ≤ 60/mL                      | 2                | 3          | 1          | 2,0     |       |
| Endotoxines bactériennes (UI/mL)                | < 0,25                               | < 0,25           | < 0,25     | < 0,25     | NA      |       |
| Test de remplissage aseptique ou MEDIAFILL TEST | Stérile à J14                        | Stérile          | Stérile    | Stérile    | NA      |       |

\* NA : non applicable

\* Lot 1 – J1 : Premier lot réalisé le premier jour

**Tableau II:** Modèle d'une fiche de validation du procédé de préparation d'un collyre fortifié

| VALIDATION DU PROCEDE DE PREPARATION D'UN COLLYRE |  |                              |               |               |         |      |  |
|---|--|------------------------------|---------------|---------------|---------|------|--|
|   | Spécifications   | J1<br>Lot.....               | J2<br>Lot.... | J3<br>Lot.... | Moyenne | % CV | Conformité   |
| Concentration mg/ml                               |  |                              |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> OUI<br><input type="checkbox"/> NON |
| pH  |  |                              |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> OUI<br><input type="checkbox"/> NON |
| Osmolalité (mOsm/kg)                              |  |                              |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> OUI<br><input type="checkbox"/> NON |
| Comptages des particules non visibles             |  |                              |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> OUI<br><input type="checkbox"/> NON |
| Endotoxines (UI/ml)                               |  |                              |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> OUI<br><input type="checkbox"/> NON |
| Essai de stérilité                                | Validation selon Pharmacopée Européenne 6.0 – Monographie N° 2.6.1 |                              |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> OUI<br><input type="checkbox"/> NON |
| Matériels qualifiés                               |  | <input type="checkbox"/> OUI |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> NON                                 |
| Personnel formé                                   |  | <input type="checkbox"/> OUI |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> NON                                 |
| Mediafill test conforme                           |  | <input type="checkbox"/> OUI |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> NON                                 |
| Validation finale du procédé                      |  | <input type="checkbox"/> OUI |               |               |         |      | <input type="checkbox"/> NON                                 |



**Figure 1 :** Photo d'un collyre fortifié dans son conditionnement de 10 ml

## DISCUSSION ET CONCLUSION

La validation de ce procédé permet, d'une part de réduire considérablement les délais de mise à disposition de ces produits (stock disponible à la PUI) et d'autre part l'optimisation du temps personnel par la réalisation des séries hospitalières. Pour garantir la qualité de ces collyres, cette validation a été consolidée par la mise en place des analyses de routine (dosage, pH, osmolalité et l'essai de stérilité) sur chaque lot préparé.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES