

# 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 Lot.....	J2 Lot....	J3 Lot....	Moyenne	% CV	Conformité
Concentration mg/ml							<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
pH							<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Osmolalité (mOsm/kg)							<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Comptages des particules non visibles							<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Endotoxines (UI/ml)							<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Essai de stérilité	Validation selon Pharmacopée Européenne 6.0 – Monographie N° 2.6.1						<input type="checkbox"/> OUI <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