



Validation du procédé de préparation des collyres fortifiés

Mamadou-Lamine Tall, P. Vasselon, Elhadji Diouf, D. Salmon, Christine
Pivot, Fabrice Pirot

► To cite this version:

Mamadou-Lamine Tall, P. Vasselon, Elhadji Diouf, D. Salmon, Christine Pivot, et al.. Validation du procédé de préparation des collyres fortifiés. Hopipharm, May 2013, Lyon, France. 2013. <hal-00848068>

HAL Id: hal-00848068

<https://hal-hcl.archives-ouvertes.fr/hal-00848068>

Submitted on 20 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

VALIDATION DU PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DES COLLYRES FORTIFIÉS

ML. Tall¹, P. Vasselon¹, E. Diouf¹, D. Salmon¹, C. Pivot¹, F. Pirot^{1,2}

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