

Etude de stabilité physico-chimique et microbiologique d'un collyre fortifié de vancomycine à 25mg/mL conservé entre 2 et 8°C dans un flacon en polyéthylène basse densité (PEBD)

Clement GIRARDET^a, Mai Huong LE NGUYEN^a, Lydie LETHIER^b, Samuel LIMAT^{a,c}, Christine FAGNONI-LEGAT^a, Yves GUILLAUME^{a,b}

^aPôle pharmaceutique, CHRU Besançon, 3 Bd Alexandre Fleming, 25000 Besançon, France

^bUniversité Bourgogne Franche-Comté, INSERM, EFS BFC, UMR 1098, 25000 Besançon, France

^cPôle Chimie Analytique et Physique, EA 481 « Neurosciences Intégratives et Cliniques », UFR Santé, Université de Franche Comté, 25030 Besançon, France.

Introduction

La vancomycine est connue d'être efficace dans le traitement de la kératite bactérienne alors que cette molécule n'est pas disponible dans le commerce dans une formulation appropriée pour une administration ophtalmique. Par conséquent, la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'hôpital a été chargée de produire des préparations de collyre fortifié de vancomycine disponibles en cas de prescription urgente. Une stabilité a été démontrée dans la littérature pour un collyre de vancomycine à 50mg/mL conditionné dans un flacon verre est de 20 jours à 4°C et 15 jours à température ambiante alors qu'il manque des données sur la concentration à 25 mg/ml qui est également souvent prescrite par les ophtalmologues.

Material and Method

A partir d'une spécialité en poudre de vancomycine initialement commercialisée pour administration par voie parentérale, une solution à 25mg/mL de vancomycine a été préparée en reconstituant la poudre dans une solution stérile de chlorure de sodium 0,9%. Le préparateur devait ensuite transférer cette solution dans les flacons de 10ml au travers d'un filtre de 0,22µm afin de minimiser le risque d'infection. Une fois reconditionnés, les flacons ont été placés à une température comprise entre 2 et 8°C. L'étude a été menée sur deux types de flacons: « ouvert » et « fermé ».

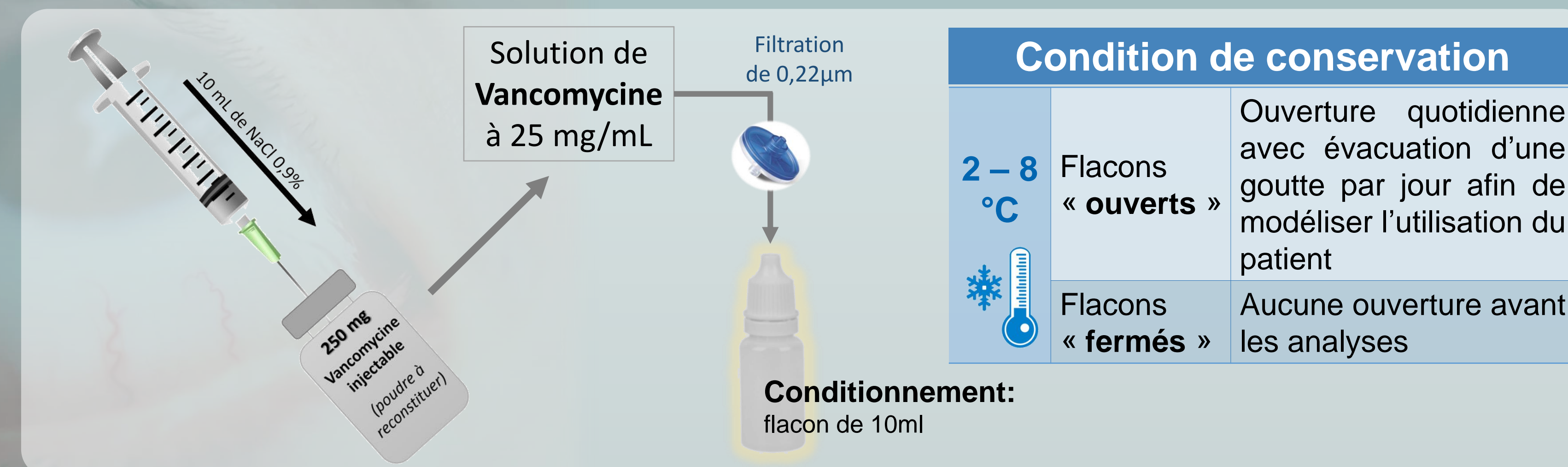
Les caractères physicochimiques et microbiologiques testés pour l'étude de stabilité :

Aspect macroscopique pH Osmolarité Stérilité Concentration (par CLHP*)

Schéma de test :

Condition de conservation	Jours de tests
Flacons "ouverts"	J0, J3, J7, J10, J14, J17, J21, J24, J28 et J31
Flacons "fermés"	J0, J21 et J31

*Chromatographie Liquide Haute Pression



Results

Les résultats macroscopiques sont satisfaisants : les solutions restaient lipidiques, incolores sans particule visible après 31 jours de conservation. Le pH varie au maximum de 3% et l'osmolarité reste stable avec une variation maximale de 4%. Les résultats bactériologiques montrent une stabilité microbiologique des prélèvements avec une stérilité des préparations conforme à la pharmacopée. La teneur en vancomycine reste conforme en ne variant pas de plus de 3%, quel que soit l'état d'ouverture du flacon pendant la durée de l'étude. Aucune dégradation n'est détectée dans l'analyse des échantillons.

Table 1 – Résultats des analyses physicochimiques et bactériologiques des collyres de Vancomycine à 25 mg/mL pendant l'étude

	Aspect macroscopique	pH	Osmolarité (mOsmol/L)	Stérilité	Vancomycine (mg/mL)
Spécifications	Limpide, incolore, absence de particule visible	3,0 – 4,0	293 ± 10%	Stérile	25,00 ± 10%
J0	Conforme	3,5	293	Stérile	24,95
J21 fl. ouvert	Conforme	3,6	305	Stérile	25,50
J21 fl. fermé	Conforme	3,6	305	Stérile	24,16
J31 fl. ouvert	Conforme	3,5	305	Stérile	25,10
J31 fl. fermé	Conforme	3,5	304	Stérile	24,79

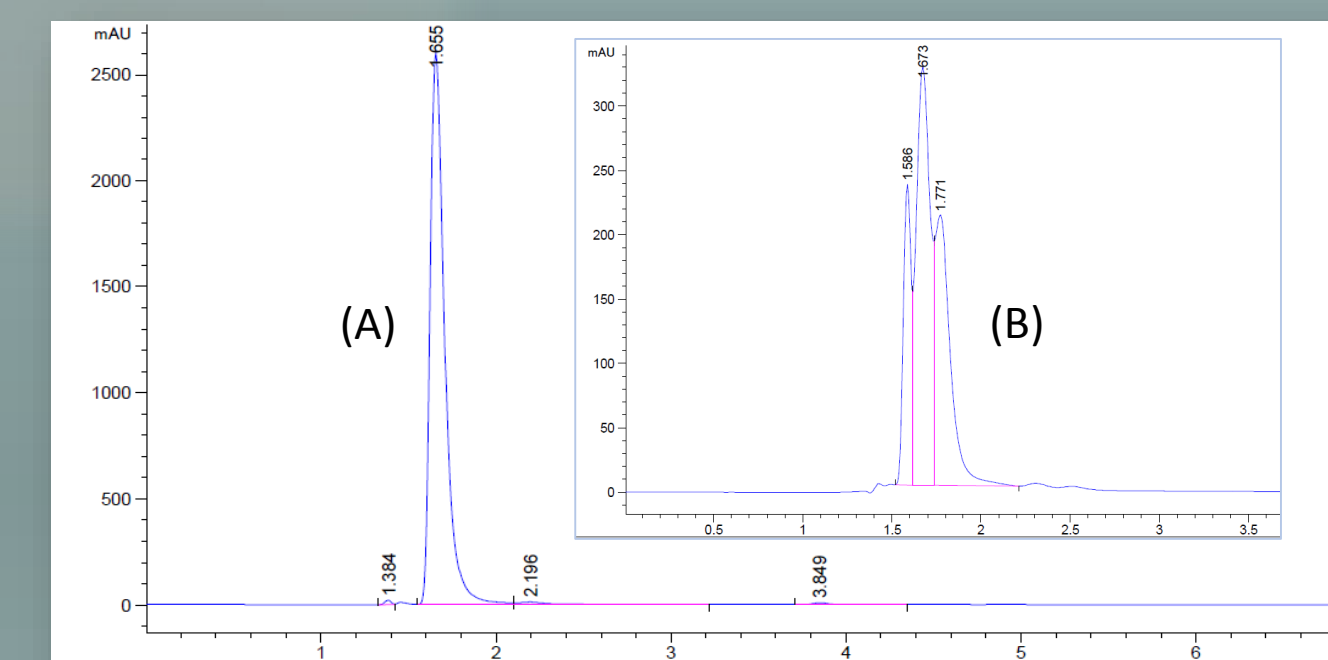


Figure 1 – Chromatographie de la vancomycine

La courbe (A) typique des dosages des flacons pendant l'étude montrant l'absence de dégradation ; en comparaison avec la courbe (B) d'un collyre de vancomycine stressé par la température et le pH. Deux pics de produits dégradés ont été observés dans la solution stressée.

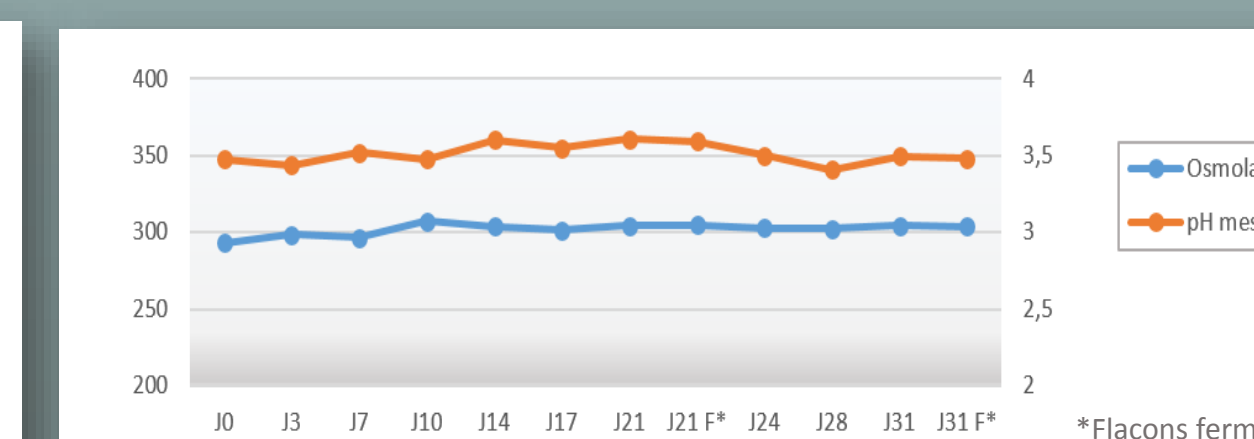


Figure 2 – Evolution de l'osmolarité et du pH pendant l'étude

Conclusion

Plusieurs études ont démontré une stabilité insatisfaisante de la solution de vancomycine à température ambiante^[1], c'est la raison pour laquelle nous n'avons pas conçu notre étude dans ces conditions de stockage. Pour conclure, les collyres de vancomycine 25 mg/ml étaient stables pendant un mois entre 2 et 8°C et pouvaient être utilisés dans les 31 jours après ouverture sans dépasser la DLUO.

[1] Curti C, Lamy E, Primas N, Fersing C, Jean C, Bertault-Peres P, et al. Stability studies of five anti-infectious eye drops under exhaustive storage conditions. Pharm. 1 déc 2017;72(12):741-6.