



# Etude de stabilité physicochimique 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)

C. GIRARDET<sup>1</sup>, M.H. LE NGUYEN<sup>1</sup>, L. LETHIER<sup>2</sup>, C. ANDRE<sup>2</sup>, S. LIMAT<sup>1,3</sup>, A-L. CLAIRET<sup>1</sup>, C. FAGNONI-LEGAT<sup>1</sup>, Y. GUILLAUME<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pôle pharmaceutique, CHRU Besançon, 3 Boulevard Alexandre Fleming, 25000 Besançon, France.

<sup>2</sup>Pôle Chimie Analytique et Physique, EA 481 « Neurosciences Intégratives et Cliniques », UFR Santé, Université de Franche Comté, 25030 Besançon, France.

<sup>3</sup>Université Bourgogne Franche-Comté, INSERM, EFS BFC, UMR 1098, 25030 Besançon Cedex, France.

## Introduction

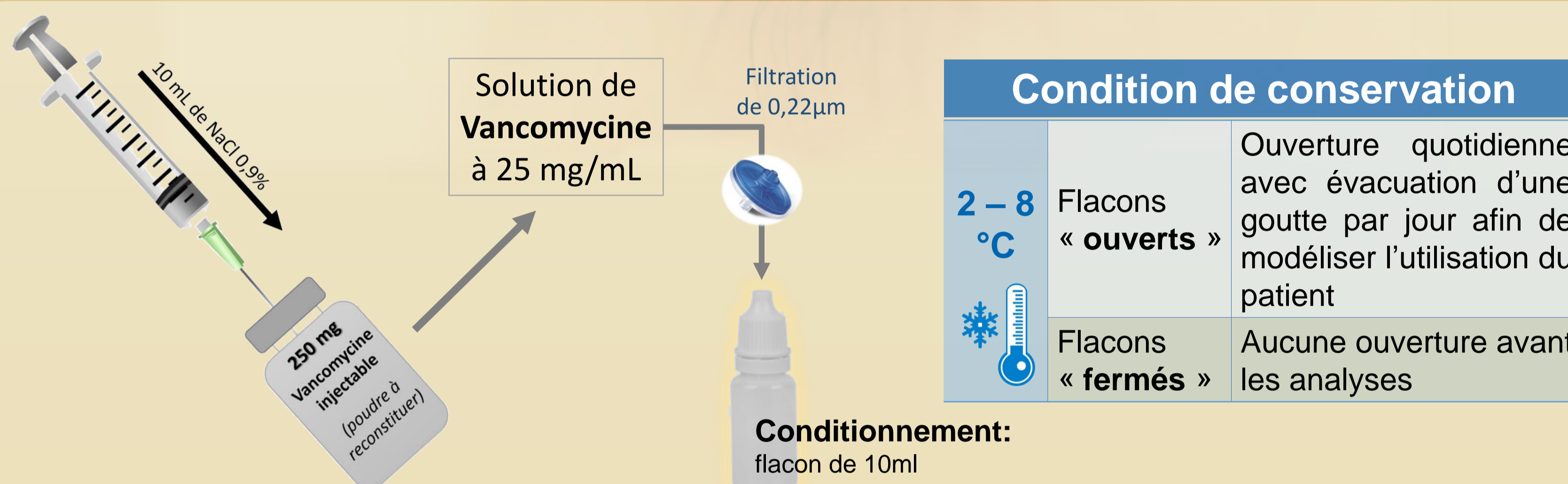
La mise à disposition par la pharmacie à usage intérieure de collyres fortifiés spécifiques est indispensable pour faire face aux urgences thérapeutiques dans le traitement des infections oculaires à germe atypique et multi-résistant. Il est dans ce contexte qu'une préparation hospitalière de collyre de vancomycine a été développée nécessitant d'étudier sa réalisation ainsi que ses conditions de conservation. Une stabilité de 20 jours à 4°C et 15 jours à température ambiante a été démontrée dans la littérature pour un collyre de vancomycine à 50mg/mL<sup>[1]</sup> conditionné dans un flacon verre. Pourtant, il existe peu de donnée pour la concentration de 25mg/mL.

## Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer la stabilité physico-chimique d'un collyre fortifié de vancomycine à 25mg/mL conservé entre 2 et 8°C dans un flacon à base de polyéthylène basse densité (PEBD) combiné d'un embout compte-goutte à base de polynaphtalate d'éthylène (PEN).

## Matériel et Méthode

Les collyres ont été préparés à partir d'une spécialité injectable de vancomycine en poudre reconstituée avec le chlorure de sodium 0,9% pour obtenir une solution de 25mg/mL. La solution a été ensuite transférée dans les flacons de 10ml au travers d'un filtre de 0,22µm afin de minimiser le risque de contamination. Une fois reconditionnés, les flacons ont été placés à une température comprise entre 2 et 8°C selon deux conditions de conservation : « ouvert » et « fermé ».



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

Aspect macroscopique

pH

Osmolarité

Stérilité

Concentration (par CLHP\*)

### Le schéma de tests :

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

## Résultats

Les résultats macroscopiques sont satisfaisants : les solutions restaient limpides, 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.

Tableau 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

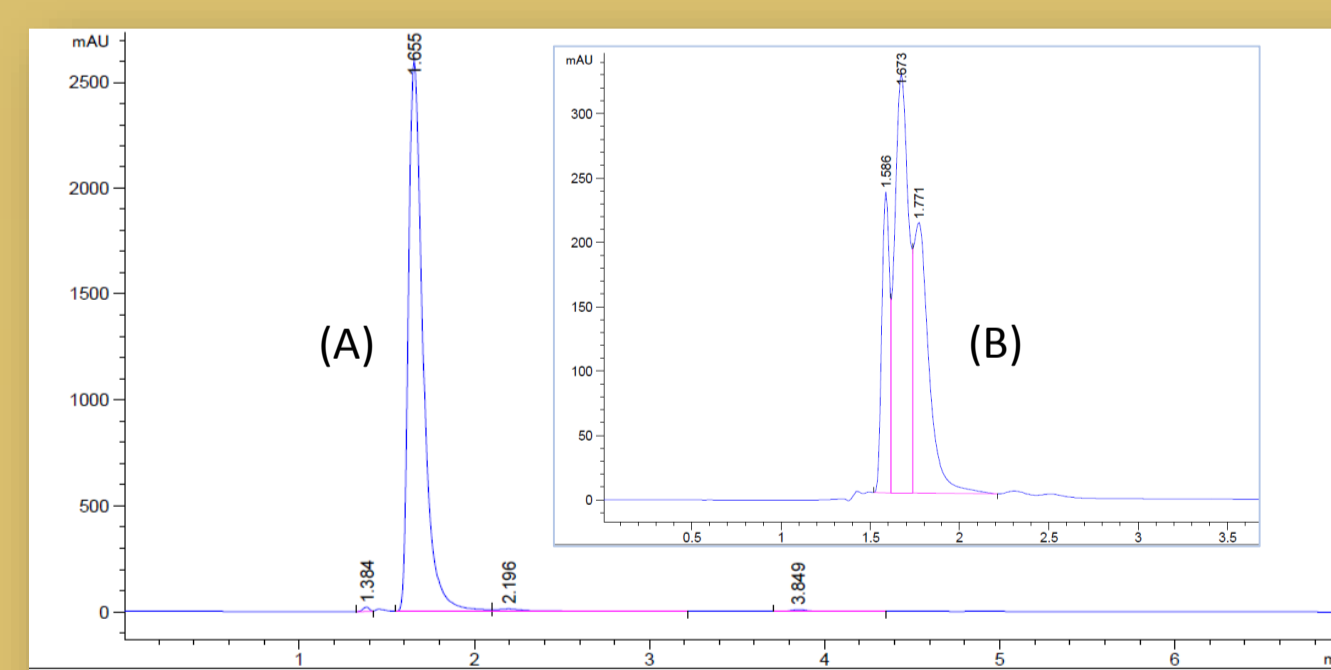


Figure 1 – Chromatographie de la vancomycine

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.

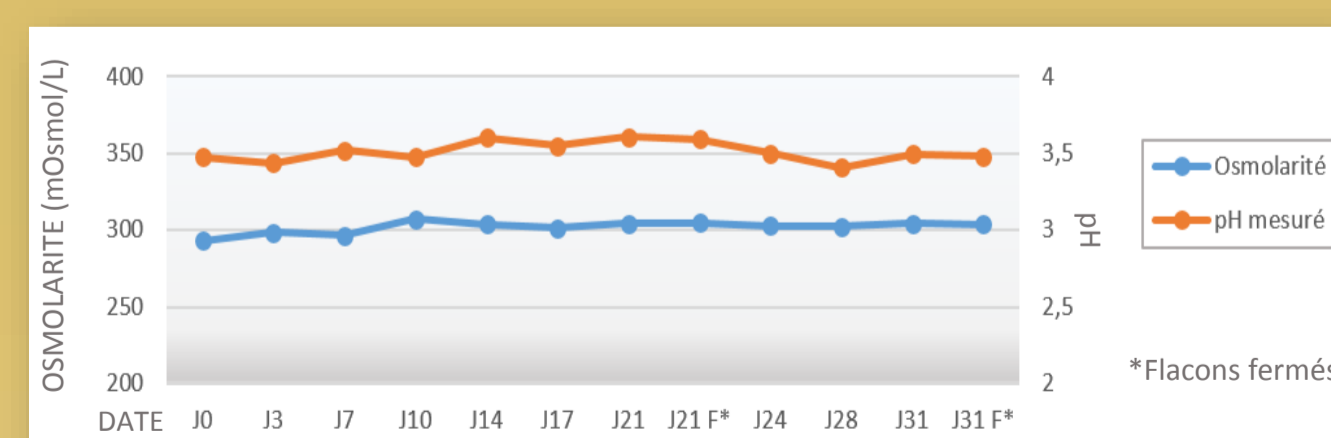


Figure 2 – Evolution de l'osmolarité et du pH pendant l'étude

\*Flacons fermés

## Conclusion

Les paramètres physico-chimiques mesurés sont restés conformes aux spécifications d'une préparation ophtalmique de la pharmacopée européenne. La stabilité du collyre fortifié de vancomycine à 25mg/mL conditionné dans un flacon multi-dose en PEBD, est donc d'un mois à température réfrigérée entre 2°C et 8°C. L'étude a permis de réduire la fréquence de préparation de ces collyres ainsi le nombre de déplacements des patients pour s'en approvisionner en rétrocession.