

ETUDE DE STABILITE DE SOLUTIONS INTRAVITREENNES DE VANCOMYCINE A 10 MG/ML

Maillot-Pyszczek V., Bourdeaux D., Sautou V., Chopineau J



VITTEL HOPIPHARM 2010

INTRODUCTION



(cliché Pr Chiambaretta)

**ENDOPHTALMIE
BACTÉRIENNE
=
URGENCE
THÉRAPEUTIQUE**



Pr Alain Bron

<http://www.snof.org>

SOLUTIONS INTRAVITRÉENNES A LA VANCOMYCINE 10 MG/ML

**PRÉPARATIONS
MAGISTRALES**

8 jours à 4°C



**LITTÉRATURE
INCOMPLETE**

**PRÉPARATIONS
HOSPITALIÈRES**

Stock congelé
Gestion de l'urgence

DOSAGE PAR CPL

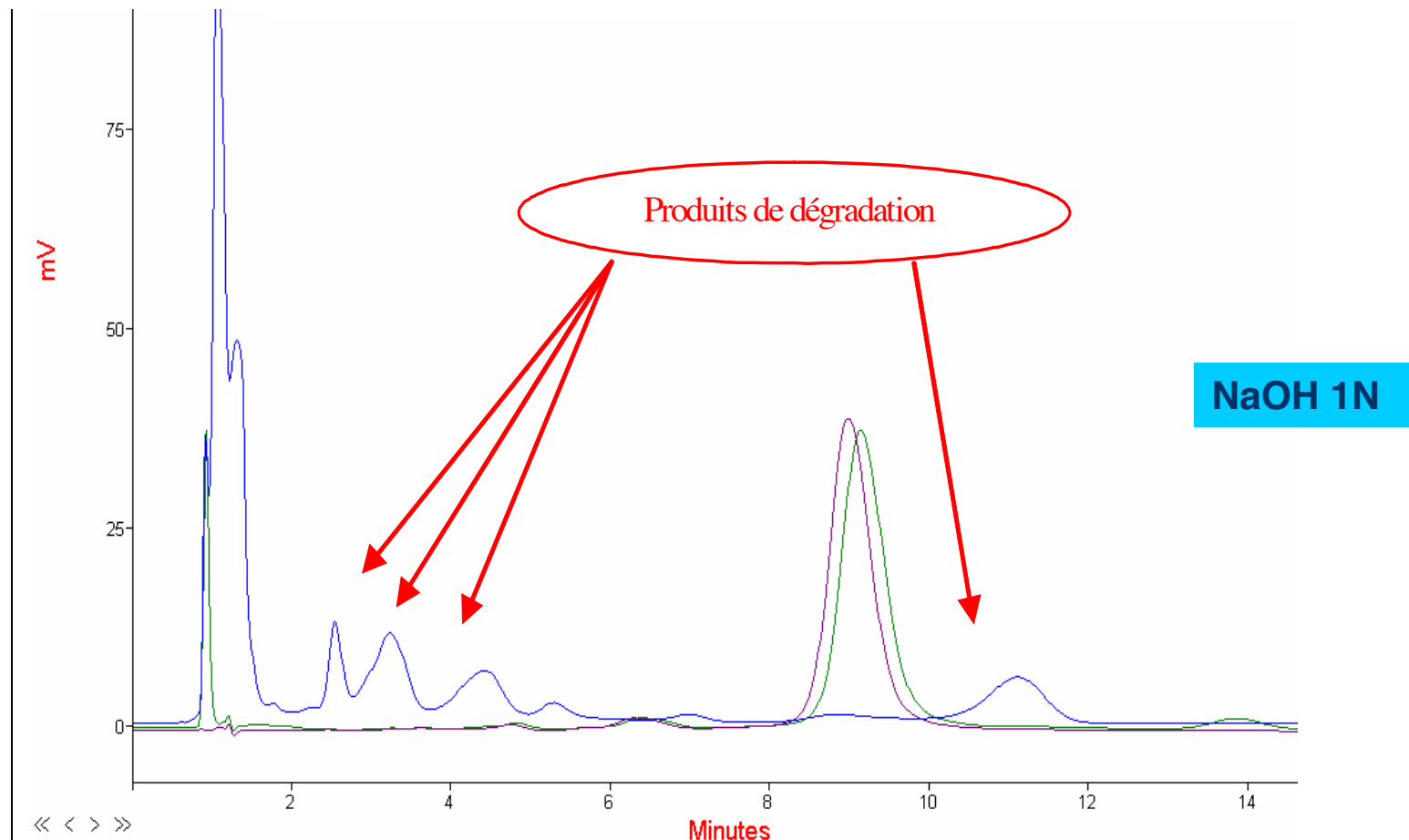
MISE AU POINT CHROMATOGRAPHIQUE

COLONNE	C18 Lichrospher® 100 RP 18,5 μ m CC 125*4.6mm (Macherey –Nagel).
PHASE MOBILE	8% acétonitrile + 92% tampon H ₂ KPO ₄ 0.1M (V/V) ajusté pH =3.5 avec HCL 1N
DÉBIT DE LA PHASE MOBILE	1.5 mL/min
LONGUEUR D'ONDE	220 nm
TEMPÉRATURE COLONNE	30°C
VOLUME INJECTÉ	10 μ L
SOLVANT DE DILUTION DES ÉCHANTILLONS	Eau pH 3

DOSAGE PAR CPL

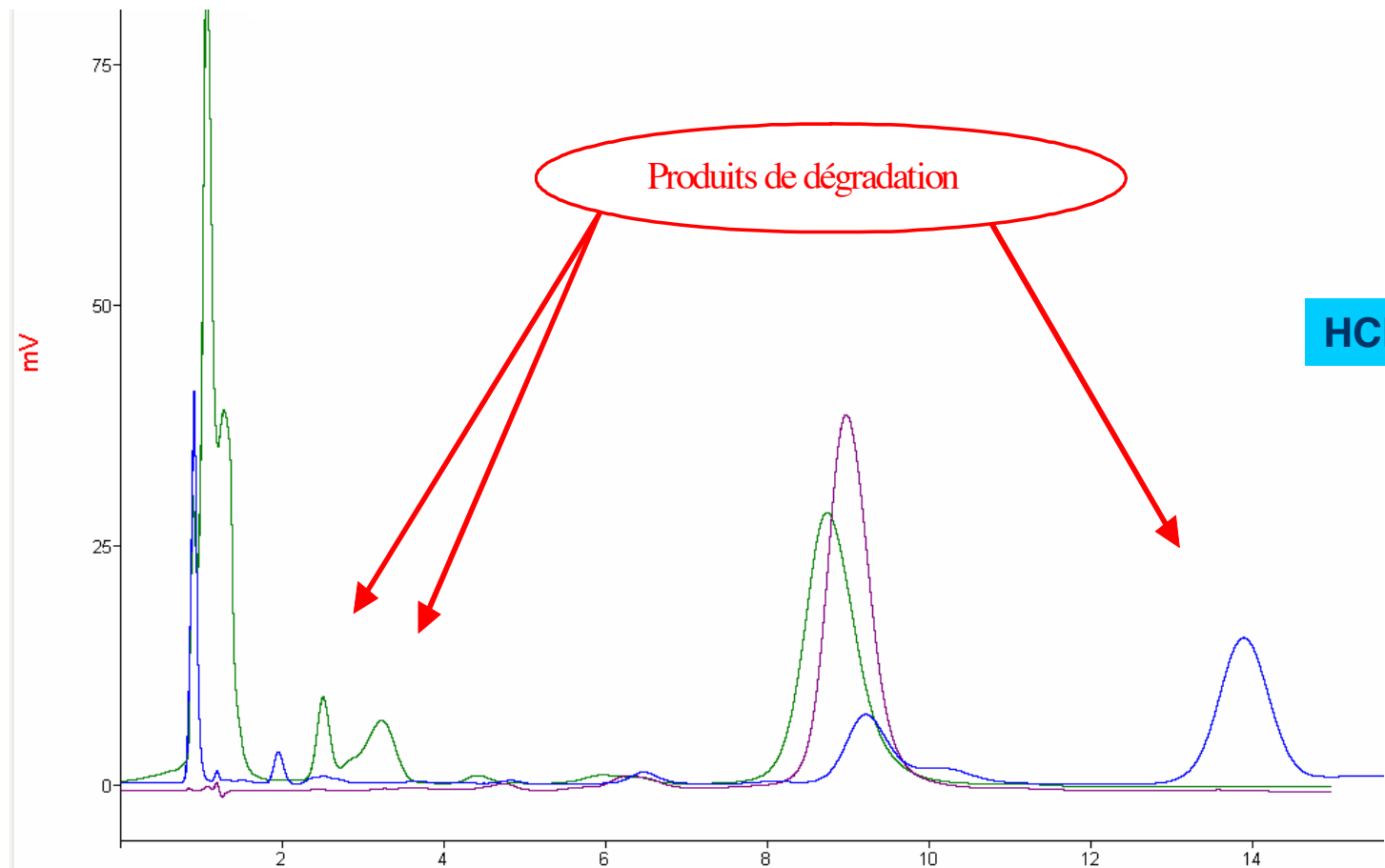
MISE AU POINT CHROMATOGRAPHIQUE

DEGRADATION INTENTIONNELLE DE LA VANCOMYCINE



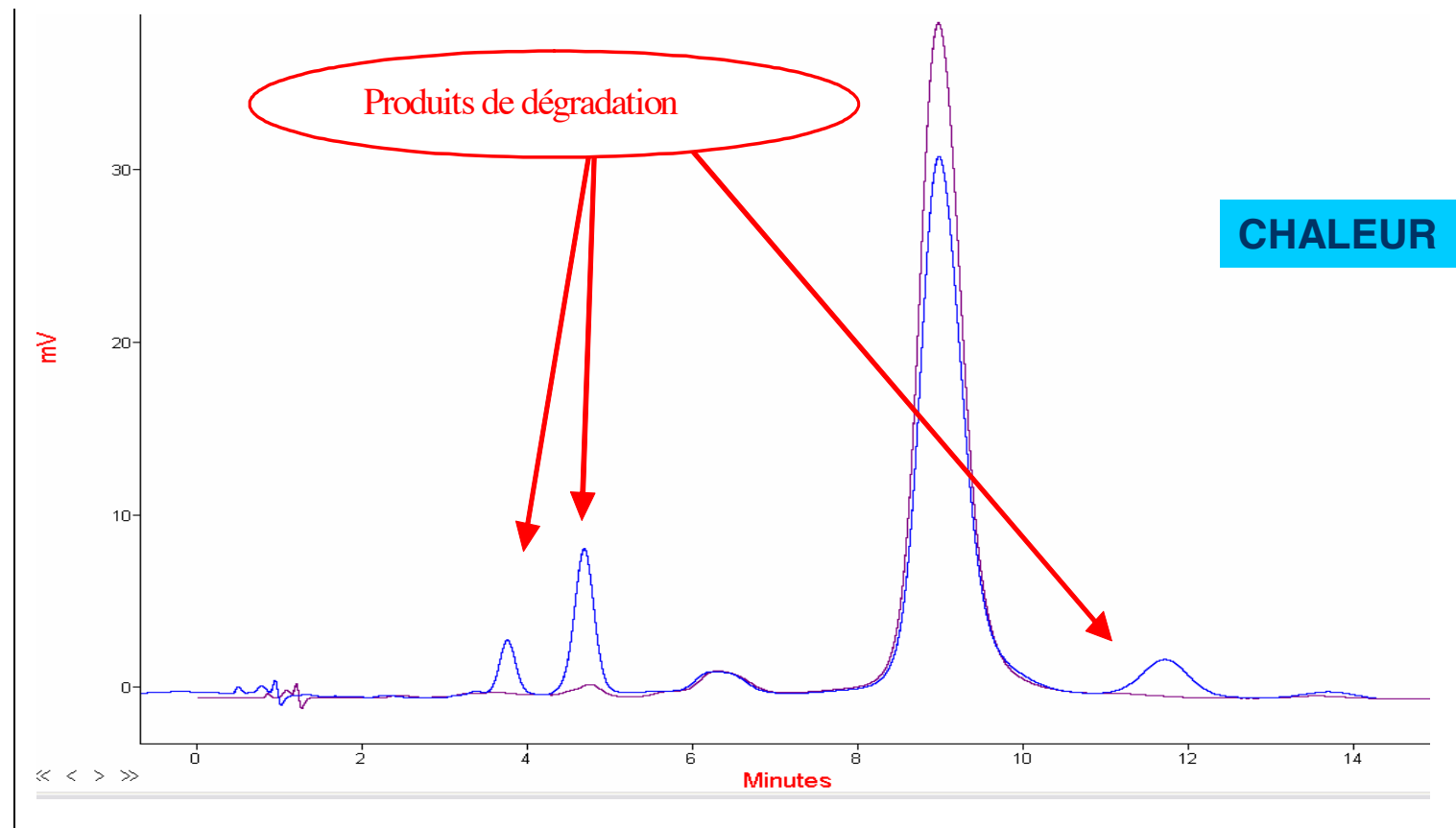
DOSAGE PAR CPL MISE AU POINT CHROMATOGRAPHIQUE

DEGRADATION INTENTIONNELLE DE LA VANCOMYCINE



DOSAGE PAR CPL MISE AU POINT CHROMATOGRAPHIQUE

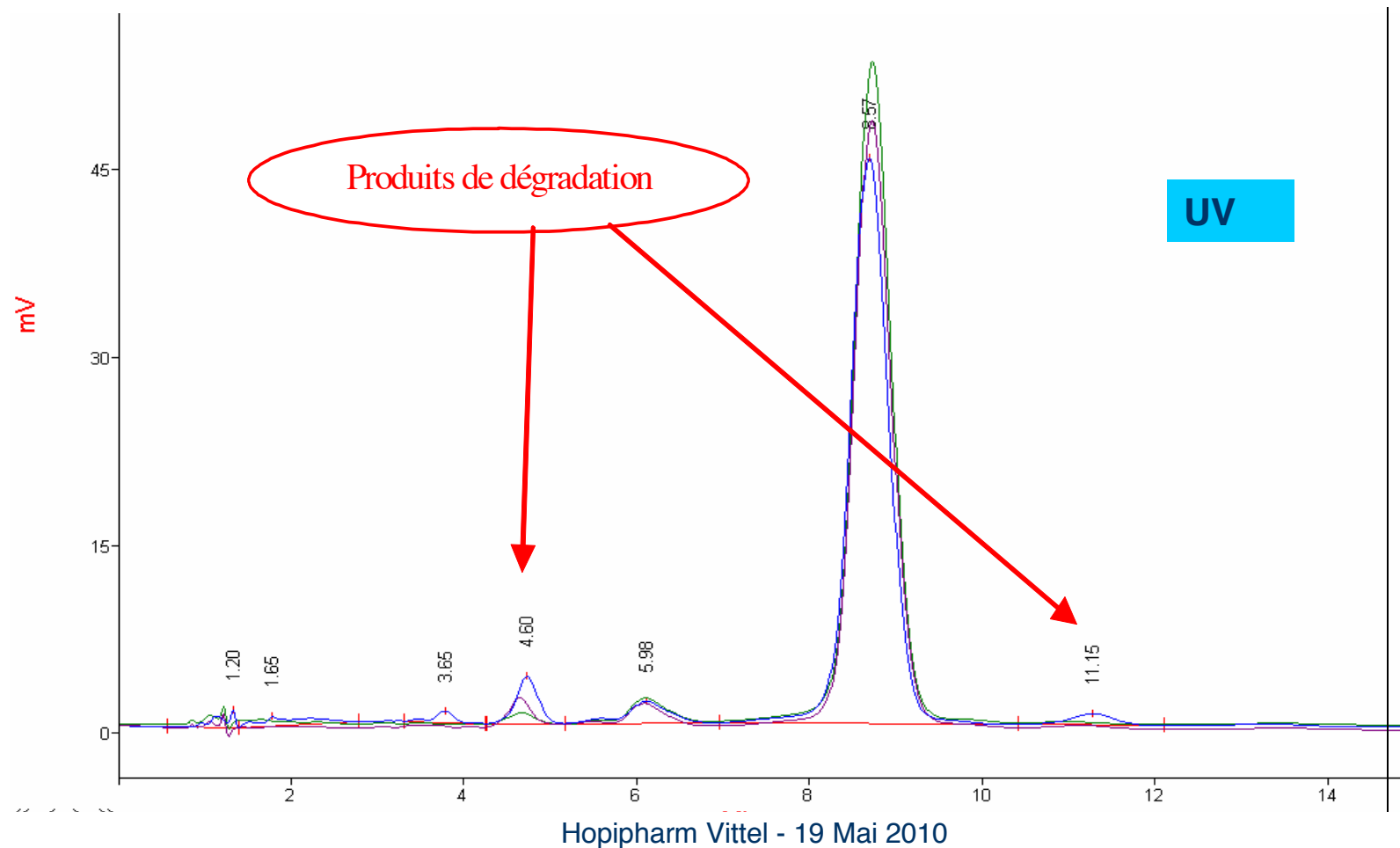
DEGRADATION INTENTIONNELLE DE LA VANCOMYCINE



DOSAGE PAR CPL

MISE AU POINT CHROMATOGRAPHIQUE

DEGRADATION INTENTIONNELLE DE LA VANCOMYCINE



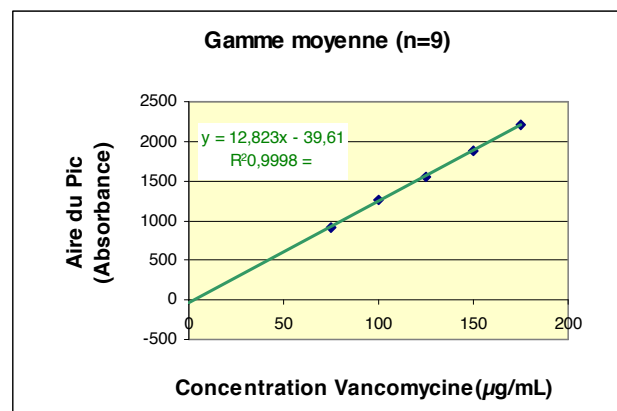
MISE AU POINT CHROMATOGRAPHIQUE

VALIDATION ANALYTIQUE

- Spécificité
- Linéarité

$$Y = 12.823X - 39.61,$$

$$r = 0,9999$$



- Précision
- Exactitude

C théorique µg/mL)	Reproductibilité			Exactitude (%)		Répétabilité	
	[c] moy (µg/mL)	écart-type	CV (%)	exactitude (%)	écart-type	CV (%)	écart-type
87.5	86.59	1.98	2.29	2.04	1.38	2.20	0.89
112.5	111.37	2.60	2.34	1.86	1.65	1.74	0.70
162.5	164.98	5.21	3.16	2.58	2.39	2.95	1.30

Méthode « stability indicating »

ETUDE DE STABILITE MATERIEL ET METHODE

PROTOCOLE DE L'ETUDE

T0

PRÉPARATION DES SOLUTIONS INTRAVITREENES 10MG/ML

↓
CONGELATION -20°C

↓
PRELEVEMENT A J7, J14, J21, J28, J63, J91

↓
DECONGELATION

Décongélation
eau chaude
(42°C - 45°C)
+
conservation 8 j
25°C

Décongélation
25°C
+
conservation 8 j
25°C

Décongélation
4°C
+
conservation 8 j
4°C

↓ ↓ ↓
ANALYSE DES ECHANTILLONS



ETUDE DE STABILITE MATERIEL ET METHODE

ANALYSE DES ÉCHANTILLONS

- Contrôle visuel
- Contrôle stérilité
- pH
- Osmolalité
- Analyse chromatographique (CPL) : dosage – produits de dégradation
- Recherche des particules non visibles

(90%-110%)

T0

*Référentiels
ICH - Pharmacopée - Trissel*

	T=0H	T=2H	T= 6H	T= 24H	T= 48H	T= 8 jours
Dosage	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X	X
Osmolalité	X	X	X	X	X	X
Stérilité	X			X		X
Contrôle visuel	X					X

ETUDE DE STABILITE RESULTATS - DISCUSSION

CONTRÔLE VISUEL

-Après décongélation

- 4°C ou 25°C : RAS
- Eau chaude 40-45°C : **précipité**

-8 jours pour toutes conditions: RAS

-S. Barbault : cristaux blanc après 7j à 4°C et 25°C
(mais 50 mg/ml + glucose)



COMPTAGE PARTICULAIRE

	T0	Ap congélation à -20°C
Nombre de particules supérieures ou égales à 10 μm par récipient (N < 6000)	230	120
Nombre de particules supérieures ou égales à 25 μm par récipient (N < 600)	4	3

**Conforme
Pharmacopée
Européenne**

CONTRÔLE STERILITE

Maintien stérilité préparation initiale

Conditionnement hermétiquement clos


Hopipharm Vittel - 19 Mai 2010



ETUDE DE STABILITE

RESULTATS - DISCUSSION

EVOLUTION PH

- 
- pH T0: pH = 3.7-3.8
 - Augmentation modérée en en 8j (max 0.2 unités pH)
 - Tolérance ? (solution irrigation intraoculaire: 7.4 ± 0.6)

ÉVOLUTION OSMOLALITÉ

- T0 : 294- 300 mOsm/kg
- Tolérance ? (solution irrigation intraoculaire: 310 ± 30 mOsmol/kg)

Extrêmement
stable

pH
OSMOLALITE
CONCENTRATION

(90% - 110%)

Stables
pour
toutes conditions

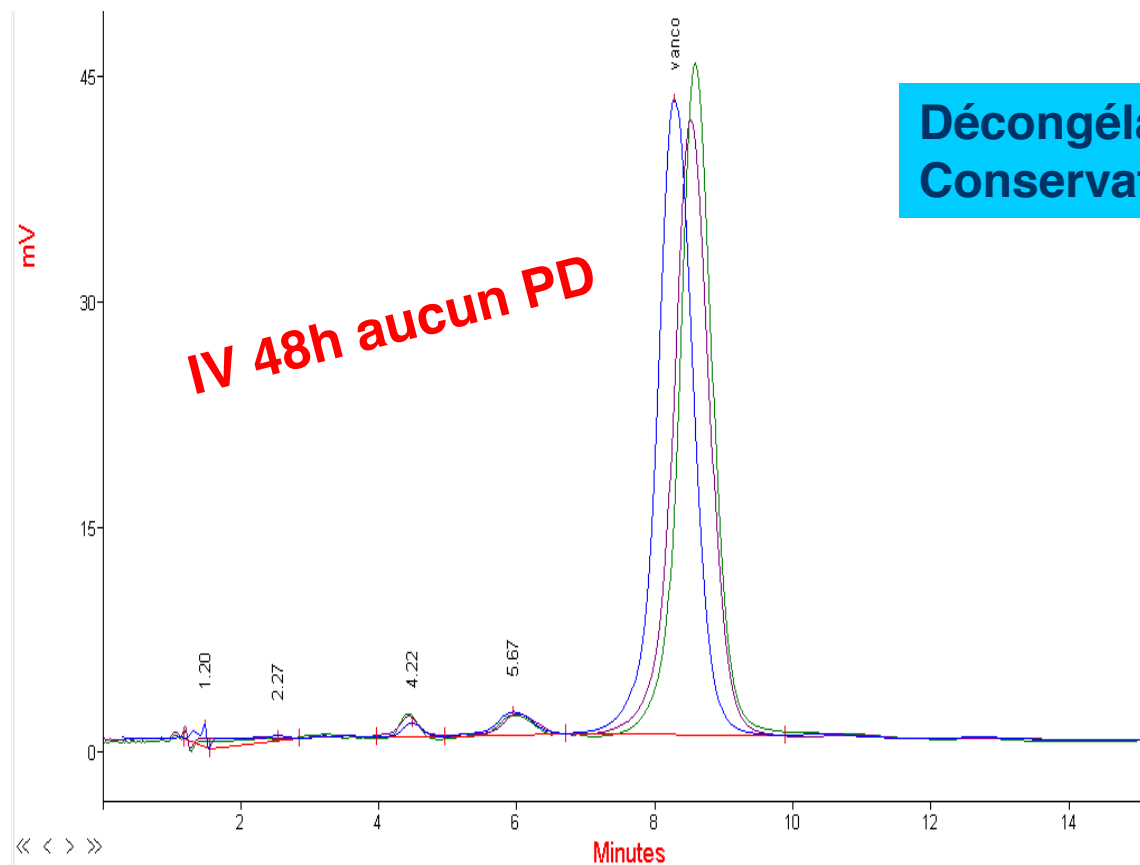
ÉVOLUTION CONCENTRATION VANCOMYCINE

- Plus grand écart = $102.72\% \pm 4.09\%$
- C° stable après 3 mois congélation à -20°C
Pour tout mode de décongélation (eau chaude, 25°C ou 4°C).
Complète études dans G 5% ou NaCl 0.9% mais 25 mg/ml ou 50 mg/mL, avec dosage
immédiat ap décongélation (max 48h à 4°C)
- Conservation après décongélation: C° stable 8 jours à 4°C ou 25°C

ETUDE DE STABILITE RESULTATS - DISCUSSION

RECHERCHE PRODUITS DE DEGRADATION

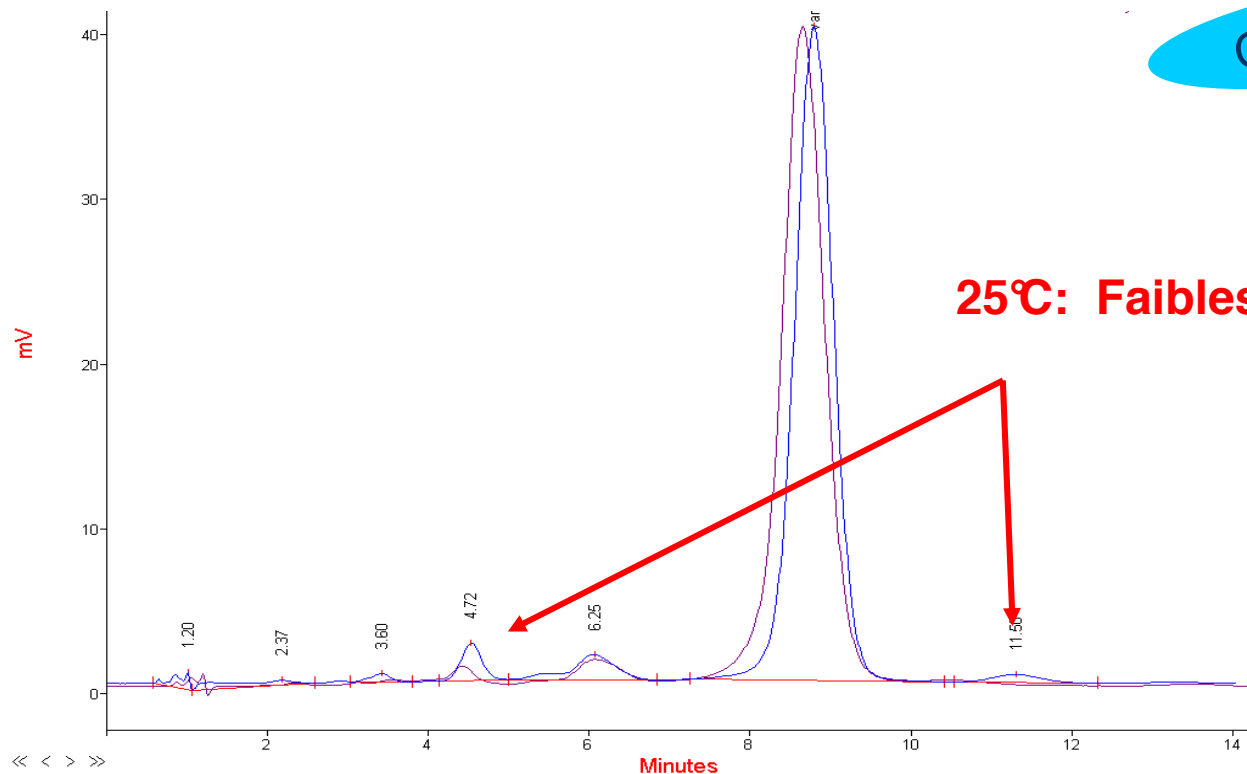
Solution intravitréennes conservées 48 heures



Décongélation : 45°C, 25°C, 4°C
Conservation 48h : 25°C, 4°C

ETUDE DE STABILITE RESULTATS - DISCUSSION

- Solution intravitréennes conservées 8 jours à 25°C



25°C: Faibles PD

- Solution intravitréennes conservées 8 jours à 4°C

Aucun PD

CONCLUSION

NOUVELLES DUREES DE PEREMPTION

CONGELATION	3 MOIS
CONSERVATION	48 heures à 25°C (après décongélation à 25°C ou eau chaude)
	8 jours à 4°C



PREPARATIONS HOSPITALIERES

- Lots importants, lissage activité
- Qualité validée à priori (Quarantaine pour contrôle microbiologie)
- Délivrance rapide des préparations même durant les gardes