

ÉTUDE DE STABILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE DU COLLYRE DE TÉTRACAÏNE 1%

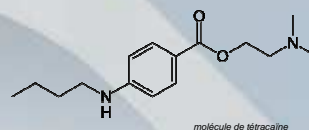
Michaël CHAUSSARD, Véronique BOUCHE, Laurence LABAT, Marie-Laure BRANDELY, Rui BATISTA, François CHAST

Service de Pharmacie-Pharmacologie-Toxicologie, Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04

OBJECTIFS:

La commercialisation du collyre de tétracaïne 1% a été interrompue entre juin 2009 et mars 2010 laissant les ophtalmologistes démunis. En effet, la tétracaïne permet une anesthésie locale puissante de la cornée et de la conjonctive utile lors de nombreux actes de chirurgie ophtalmologique. Proposé comme alternative par le fournisseur, le collyre d'oxybuprocaine 0,4% possède effectivement les mêmes indications que le collyre de tétracaïne 1% mais son efficacité est inférieure en terme de durée et de profondeur d'anesthésie. L'Unité de Préparations Stériles Ophtalmologiques et Oncologiques (UPSO₂) a donc repris la fabrication de ce collyre avec une formulation identique à celle de la spécialité et un conditionnement sous forme de flacon en polyéthylène rempli à 1mL (soit 10 gouttes) destinée à une administration unique.

Afin d'établir la date de péremption, nous avons réalisé une étude de stabilité physico-chimique de cette préparation.



MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Préparation de la solution mère par dissolution de 1 g de chlorhydrate de tétracaïne (Cooper) dans 100 mL de NaCl 0,9% ajusté à pH 6,3 (10 µL NaOH N)

Répartition aseptique en isolateur après filtration stérilisante en 10 flacons de 10 mL

Une **étude de dégradation** forcée (température : 80°C, pH acide, pH basique) a permis de mettre en évidence des produits de dégradation de la tétracaïne dont l'acide para-butylaminobenzoïque (Sigma)

Préparation du collyre



Protocole d'étude de la stabilité définit ci-dessous :



	Température	Luminosité	Durée
3 flacons	T. ambiante	oui	6 mois
3 flacons	T. ambiante	non	6 mois
3 flacons	+2 / +8°C	non	6 mois
1 flacon	-20 / -25°C	non	AQ

La durée de l'étude a été fixée à 6 mois.

Les dosages ont été réalisés à J0, J4, J7, J14, M1, M2, M3, M4, M5, M6

La concentration en tétracaïne a été mesurée par CLHP-UV :

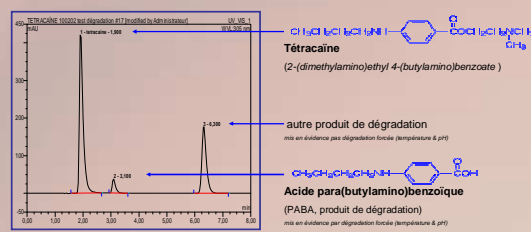
- **Phase stationnaire** : colonne Hypersil® ODS C18 (250 x 4,6 mm, 5µm)
- **Phase mobile** : eau-acétonitrile-méthanol (40/40/20, V/V)
+ H₂SO₄ 0,06%, Na₂SO₄ 0,5% et C₇H₁₅NaSO₃ 0,02%
- **Détection** : UV à 305 nm
- **Température** : 25°C
- **Débit** : 2mL/min

La méthode a été validée selon les normes de validation ICH

RÉSULTATS:

La méthode a été validée :

- Linéarité de 1 à 20 mg/mL
- Ldd = 9,39 10⁻⁵ mg/mL
- Ldq = 3,13 10⁻⁴ mg/mL
- Répétabilité : CV = 0,40% pour 5 mg/mL et CV = 0,42% pour 10 mg/mL
- Fidélité intermédiaire : CV = 1,38% pour 5 mg/mL et CV = 0,42% pour 10 mg/mL
- Justesse : 2,04% pour 5 mg/mL et 0,52% pour 10 mg/mL



Quelques soient les conditions de conservation, les concentrations en tétracaïne à 6 mois sont comprises entre 90% et 110% de la concentration initiale. Aucun produit de dégradation n'a été mis en évidence pendant la durée de l'étude.

Le pH (6,3 +/- 0,5) et l'osmolarité (333 mOsm/kg +/- 10%) de la solution de tétracaïne 1% sont compatibles avec une administration oculaire.

CONCLUSION:

Cette étude a permis de valider la stabilité du collyre de tétracaïne 1% à 6 mois, à température ambiante et à l'abri de la lumière. Actuellement, suite à la demande de l'AFSSaPS, le laboratoire Novartis a repris la commercialisation des monodoses de tétracaïne 1% et cette préparation n'est plus produite par l'UPSO₂. Néanmoins, cette étude nous permettra de reprendre immédiatement la fabrication en cas de rupture de stock ou d'autres épisodes d'arrêt de commercialisation assurant une prise en charge optimale pour l'anesthésie locale en ophtalmologie.

