

Stabilité à – 20 °C des collyres antibiotiques renforcés (amikacine, ceftazidime, vancomycine)

V. Chédru-Legros (1), M. Fines-Guyon (2), A. Chérel (1), A. Perdriel (1), F. Albessard (3), D. Debruyne (3), F. Mouriaux (4)

(1) Pharmacie Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire, Caen.

(2) Service de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire, Caen.

(3) Service de Pharmacologie, Centre Hospitalier Universitaire, Caen.

(4) Service d'Ophthalmologie, Centre Hospitalier Universitaire, Caen.

Correspondance : V. Chédru-Legros, Pharmacie Hospitalière, CHU de Caen, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen CEDEX. E-mail : chedru-v@chu-caen.fr
Reçu le 6 avril 2007. Accepté le 23 juillet 2007.

Fortified antibiotic (vancomycin, amikacin and ceftazidime) eye drop stability assessment at –20 °C

V. Chédru-Legros, M. Fines-Guyon, A. Chérel, A. Perdriel, F. Albessard, D. Debruyne, F. Mouriaux

J. Fr. Ophthalmol., 2007; 30, 8: 807-813

Introduction: Fortified antibiotic ophthalmic solutions are regularly administered as an immediate treatment for bacterial keratitis. Fortified antibiotics used to be self-prepared by nurses. To solve this problem, pharmacy staff studied the stability of three 5% solutions of vancomycin, amikacin, and ceftazidime prepared in aseptic conditions from parenteral antibiotic solutions.

Material and methods: Solutions were frozen at –20 °C. Each solution were examined before storage and over a 75-day period. Ceftazidime and amikacin were diluted in 0.9% sodium chloride and vancomycin in 5% dextrose. Over a 75-day period, physical and pharmacological (absorbance spectra) properties and the sterility of each stock solution were studied.

Results: The pH of amikacin (6.51), ceftazidime (6.47), and vancomycin (3.77) remained stable during the 75-day period. Osmolarities also remained stable (367, 488, and 351 mOsm/L, respectively). There were no significant differences in the concentration, osmolarity, and pH of the three antibiotic solutions before storage and after 75 days of freezing. Over a 75-day period, the stability of amikacin, ceftazidime, and vancomycin remained constant; no contamination was detected before storage and after 75 days.

Conclusion: Topical fortified antibiotic solutions can be stored for 75 days at –20 °C (15 days quarantine). After this time, these eye-drops should be stored at 4 °C and should be discarded after 3 days.

Key-words: Ophthalmic solution, antibiotics, pharmaceutical preparations, stability, freezing.

Stabilité à – 20 °C des collyres antibiotiques renforcés (amikacine, ceftazidime, vancomycine)

Introduction : La kératite bactérienne nécessite un traitement d'urgence par un ou des collyres antibiotiques renforcés. Cependant la disponibilité de ce type de collyre pose problème car ils sont habituellement préparés de façon extemporanée à la demande. Notre objectif est de mettre en place et de valider une fabrication de « masse » par la pharmacie, conforme aux Bonnes Pratiques de Préparations, et de limiter les contraintes organisationnelles.

Matériels et méthodes : Trois antibiotiques ont été retenus : ceftazidime à 5 % (50 mg/ml), amikacine à 5 % (50 mg/ml) et vancomycine à 5 % (50 mg/ml). Les collyres ont été préparés en salle blanche, puis stockés à – 20 °C pendant 75 jours. Durant cette période, des contrôles physico-chimiques, pharmacologiques et bactériologiques ont été réalisés.

Résultats : L'utilisation de ceftazidime à 5 % dans du chlorure de sodium à 0,9 %, de l'amikacine à 5 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % et de la vancomycine dans du glucose à 5 % permettent d'obtenir un pH respectivement de 6,47, de 6,51 et de 3,77 et une osmolalité respectivement de 488 mOsm/L, de 367 mOsm/L et de 351 mOsm/L, valeurs acceptables pour

INTRODUCTION

La kératite bactérienne (ou abcès de cornée) est une urgence thérapeutique. Une prise en charge précoce permet de limiter ou d'éviter la survenue de complications graves, sources de séquelles visuelles définitives. On dénombre environ 5 000 cas annuels en France [1]. L'utilisation très largement répandue des lentilles de contact explique la fréquence croissante des kératites bactériennes. Un très grand nombre de bactéries peuvent provoquer une kératite. Les staphylocoques, les streptocoques, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries sont à l'origine de 90 % des kératites bactériennes. L'analyse en lampe à fente permet de confirmer le diagnostic, voire d'orienter vers un germe spécifique, d'identifier les facteurs de risque en cause et d'apprécier la gravité de l'infection. Tous ces éléments sont à prendre en considération dans l'attitude thérapeutique. En cas de kératite bactérienne sans facteur de gravité, un traitement par une bithérapie topique empirique utilisant des collyres commerciaux suffit. En cas de kératite bactérienne avec des critères de gravité (taille supérieure à 3 mm, central, Tyndall +, précipités rétro-descémétiques...), une hospitalisation avec prescription de collyres renforcés est indispensable [2, 3]. Ces collyres sont fabriqués de façon extempora-

la tolérance oculaire. Au cours des 75 jours, aucune diminution significative des concentrations d'amikacine, de ceftazidime et de vancomycine à -20°C n'a été notée. Tous les collyres étaient stériles du jour de la fabrication jusqu'au 75^e jour.

Conclusion : Cette étude montre que la fabrication de « masse » de collyres renforcés congelés à -20°C sur une période de 75 jours est possible pour l'amikacine, la vancomycine et la ceftazidime. Après dispensation, ils doivent être stockés à 4°C et utilisés dans les trois jours.

Mots-clés : Collyre, antibiotique, préparation pharmaceutique, stabilité, congélation.

née, en zone à atmosphère contrôlée, sur prescription nominative, par les pharmacies hospitalières à partir des antibiotiques destinés à l'usage systémique. Leur conservation est en moyenne de 3 à 4 jours à 4°C , car dans bien d'autres hôpitaux, les conservations peuvent aller de 7 à plus de 30 jours selon les excipients utilisés, notamment pour la vancomycine.

En pratique nous sommes confrontés à l'impossibilité de produire ces collyres le soir et le week-end, et à des difficultés organisationnelles. Nous avons donc cherché à mettre en place un système garantissant une disponibilité permanente des collyres. Une production de masse des collyres renforcés suivie d'une congélation à -20°C nous semble opportune. Les objectifs de ce travail sont de mettre en place et de valider une fabrication conforme aux « Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital » de collyres renforcés congelés stables et efficaces pendant une période de 75 jours [4], cette durée correspondant à une péremption de deux mois après la levée de la quarantaine (mise à l'écart de 15 jours, dans l'attente des résultats des contrôles de stabilité).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Choix des collyres renforcés

L'analyse des 71 cas de kératite bactérienne hospitalisés dans le service d'ophtalmologie sur une période de 2 ans (octobre 2004 à octobre 2006) et pour lesquelles nous disposions d'un antibiogramme, a montré la prépondérance nette des cocci à Gram + (44 cas), suivis des bacilles à Gram – (21 cas), des cocci à Gram – (4 cas), et d'autres divers germes (3 cas). Au vu des antibiogrammes, nous avons choisi pour notre étude trois antibiotiques renforcés : la vancomycine, active sur les bactéries à Gram +, la ceftazidime active sur les entérobactéries et sur *Pseudomonas aeruginosa*, et l'amikacine, aminoside à large spectre, active notamment sur les bacilles à Gram +. La concentration à 50 mg/ml pour chaque antibiotique est conforme au dosage proposé par d'autres équipes [3, 5, 6].

Procédé de fabrication

Les collyres renforcés ont été préparés sous hotte à flux d'air laminaire horizontale (classe ISO 5) dans une salle blanche. Les spécialités injectables ont été mises en solution : Amiklin[®] 500 mg poudre injectable (Bristol-Myers Squibb), Fortum[®] 1 000 mg poudre injectable

(GlaxoSmithKline) et Vancomycine[®] 500 mg poudre injectable (Dakota Pharm) dans une poche de solvant (Ecoflac[®] de chlorure de sodium 0,9 % ou de glucose 5 % (BBraun)). Les solutions ont fait l'objet d'une filtration stérilisante (filtre Millipore[®] 0,22 μm). Les spécialités injectables ont été utilisées plutôt que les matières premières en poudre car ces dernières sont vendues non stériles. Aucun conservateur n'a été ajouté car, d'une part, la Pharmacopée européenne n'y oblige pas si le principe actif est doté d'activité antimicrobienne et, d'autre part, il a été montré qu'il n'y avait pas de contamination après 4 semaines de stockage à 4°C de collyres antibiotiques renforcés sans conservateur [5]. Les conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium ou encore le thiomersal peuvent provoquer des réactions allergiques parfois intenses [7]. Leur présence fréquente dans les préparations ophtalmiques actuelles augmente le risque de sensibilisation et en cas d'allergie avérée à l'un de ces composants, les choix thérapeutiques sont alors amoindris. De plus, de nombreuses études montrent la toxicité de tels conservateurs pour la surface oculaire : ils risquent en effet à terme de favoriser des érosions de la cornée [8]. Il a été démontré que les collyres sans conservateur permettent une réduction significative des effets indésirables oculaires [9]. Les collyres ont été conditionnés en flacons en verre blanc de type I (verre « neutre » car il est sans influence sur le pH des liquides en contact) de 20 ml munis d'un bouchon souple compte-gouttes (Verrerie Flaconnage Agussol), puis stockés au congélateur à -20°C , pendant 75 jours à l'abri de la lumière. Ils ont été décongelés au fur et à mesure de l'étude par mise à température ambiante pendant 30 minutes.

Étude de stabilité

Durant cette période, les contrôles de stabilité physique, chimique (dosages en antibiotique) et un test de stérilité ont été réalisés sur les collyres antibiotiques renforcés à intervalles réguliers et en trois points statistiques : à J0, J7, J14, J28, J45, J60 et J75 (sauf pour les contrôles physiques qui n'ont été réalisés qu'à J0 et J75). Les collyres ont été testés à l'abri de la lumière car la lumière augmente le risque de dégradation des principes actifs. Toutes les analyses ont été réalisées en triplicate, et l'analyse de variance a permis de vérifier si les valeurs obtenues aux différents temps étaient statistiquement différentes (limite de significativité 5 %).

L'étude de stabilité physique a évalué les propriétés physiques initiales telles que l'aspect de la solution, son

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4025496>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4025496>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)