

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 mai 2020

Par Aasfa KHAN

Née le 13 octobre 1991 à Arès (33)

**Etude de stabilité d'un collyre antifongique au voriconazole 1%
(10 mg/mL)**

Thèse dirigée par
le Docteur Arnaud VENET

Examineurs :

Mme le Professeur Marylène VIANA
Mme le Professeur Sylvie CRAUSTE-MANCIET
M. le Docteur Vincent SERVANT
M. le Docteur Arnaud VENET

Président
Juge
Juge
Directeur de thèse





Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 mai 2020

Par Aasfa KHAN

Née le 13 octobre 1991 à Arès

Etude de stabilité d'un collyre antifongique au voriconazole 1% (10 mg/mL)

Thèse dirigée par
le Docteur Arnaud VENET

Examineurs :

Mme le Professeur Marylène VIANA

Mme le Professeur Sylvie CRAUSTE-MANCIET

M. le Docteur Vincent SERVANT

M. le Docteur Arnaud VENET

Président

Juge

Juge

Directeur de thèse



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2019

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE



BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01/09/2018 au 31/08/2020)

MARCHAND Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01/09/2019 au 31/08/2020)

PROFESSEURS EMERITES :

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 31/03/2020)

Remerciements

Aux membres du jury,

A Madame la Professeur Marylène Viana,

Par l'honneur que vous me faites de présider ce jury, soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Madame la Professeur Sylvie Crauste-Manciet,

Je vous remercie pour votre encadrement et votre bienveillance tout au long de l'internat et ce depuis le premier semestre. Je vous remercie de m'avoir fait découvrir le domaine de la pharmacotechnie. Soyez assurée de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Vincent Servant,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre encadrement et votre disponibilité.

A Monsieur de Docteur Arnaud Venet,

Je te remercie pour disponibilité et ton investissement tout au long de ce projet et de m'avoir proposé ce sujet de thèse. Merci pour tes conseils, et les réponses à toutes mes questions. Ta gentillesse et ta disponibilité sont de véritables exemples pour moi. Je te suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail.

A toutes les personnes qui ont rendu ce projet possible,

Sylvie, Charlotte, merci pour votre disponibilité et votre aide lors de mes nombreuses visites dans le service d'hygiène.

A l'équipe du Laboratoire de contrôle, Laurence, Simon, Mickaël

Je vous remercie du temps passé à réaliser les dosages.

A l'équipe de pharmacotechnie de Pellegrin,

Merci d'avoir assuré la fabrication des collyres.

A Jean-Marc,

Je te remercie pour ton investissement, et surtout de ton aide pour la réalisation des dosages. Merci de m'avoir aidé même lorsque j'arrivais au labo avec mes santiags.

A toutes les équipes avec lesquelles j'ai travaillé tout au long de l'internat.

A l'équipe des préparateurs de Haut Lévêque, Pellegrin et Saint-André,

Je ne peux pas tous vous citer, merci pour votre gentillesse et votre accueil.

A l'équipe des pharmaciens du CHU de Bordeaux,

Au Dr Aude Berroneau, merci de m'avoir accompagnée tout au long de l'internat. Je vous remercie pour votre investissement notamment lors de l'année de master, j'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous en suis reconnaissante. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A Benjamin et Caroline, la team des essais cliniques, merci pour ce semestre passé à vos côtés. J'ai découvert grâce à vous le côté sportif des essais cliniques (l'escalier, la chambre froide, la fameuse excursion de température, les visites « surprises » de monitos, les réceptions démesurées, la clim sélective...) !

Monsieur S et Bénédicte, merci pour le semestre passé à vos côtés à l'URC de Pellegrin. Vincent, merci pour vos nombreuses imitations ! Bénédicte merci de nous avoir appris ce qu'était le raspage !

A Aimée, Sophie, Stéphane, merci de votre accueil à Saint-André.

A l'équipe de la PUI du CH DAX,

Merci à l'équipe pour leur accueil.

A l'équipe de la stérilisation : Cécile et Béa (les supers IBODES de la sté), Made, Marticoco, Patoche, Djodjo, Marie-Ange, Pauline, Cathy, Corine, Maguy, Valérie, Alexandra Antoine, Franck, (les supers AS de la sté). Merci de votre gentillesse. C'est un réel plaisir d'avoir passé ce semestre avec vous (qui n'est pas encore fini), toujours dans la bonne humeur ! Béa, Cécile, Made, j'ai enfin fini cette thèse !

Merci également aux IBODE-douanières, Claire (Michoco de la cave...) Sandrine, et Nathalie, aux AS de la douane Caro et Lucie pour leur gentillesse.

Myriam, merci de m'avoir si bien accueillie et intégrée au sein de la PUI, merci pour ta sympathie et ta bonne humeur. Un grand merci pour ta précieuse relecture !

Aux pharmaciens du CH de DAX,

Fabienne, Josselin, Florence.

Sophie (toujours sur ton vélo hyper efficace) et Camille merci pour votre sympathie et votre relecture finale ! (« Il manque le t !!! » MERCI CAMILLE !)

Au Dr Anne Rucheton, je te remercie pour ton accompagnement et ta bienveillance tout au long du stage, merci de m'avoir fait découvrir la sté (même si parfois j'ai beaucoup trop de questions). Merci de m'avoir si bien intégrée à l'équipe. Ta gentillesse, ta disponibilité, et ton professionnalisme sont de véritables exemples pour moi.

Au Dr Fabrice Vidal, merci pour votre accueil et pour l'intégration au sein de l'équipe. Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous portez à la formation des internes. Votre investissement et votre professionnalisme sont de véritables exemples pour moi.

Aux amis de la fac et co-internes devenus amis,

Chloé, Elise, les amies du bassin rencontrées en PACES, merci de votre amitié.

Laura, Chloé, Emilie, Jess (Miaouuuu !), les premières co-internes. Merci de votre présence tout au long de l'internat, j'ai toujours pu compter sur vous et je vous en remercie.

Aurélié CK, ma fabuleuse externe aux essais, merci de ton amitié.

Bérangère, Chacha Vert, Barbara, merci pour ce semestre passé à vos coté à l'URC de Pellegrin dans la joie, et la bonne humeur !

Manon, je te remercie pour tes conseils et pour ton aide au cours de cette l'année de master.

Chloé, merci de ta présence, ton amitié et de tes conseils mode ! Je ne serai malheureusement pas présente...le jour de ta thèse...

Thomas, merci pour ta disponibilité, ta bonne humeur et ton amitié. J'ai toujours pu compter sur toi et je t'en remercie.

Aux co-internes de l'année de master,

Amélie, Romain, Julien, Clémence, Justine, Marin vous avez été des co-internes très sympathiques !

Maité, la co-master et co-soutien lors de cette année de master, merci !

Pauline, merci également pour ta présence et ta bonne humeur, tu as élaboré différents projets plus ou moins viables tout au long du semestre, j'espère que le Food Truck avec la MV se fera un jour !

Pierre, merci pour ta présence lors de cette année, pour les nombreuses fois où tu es venu m'aider : les experts Pessac au labo, le fameux sarcophage, l'œil expert, les moments « Powerpoint pour les nuls », et les très nombreuses fois où je venais juste me plaindre.

Aude, Caro, Pierre, n'oublions pas ce fameux Monsieur Un !

A ma famille et amis,

A mes parents, merci de votre soutien pendant toutes ses années d'études, vous avez toujours été présents. J'espère vous rendre fier, même si ce que je fais reste pour vous parfois assez obscure...

A ma grande sœur Sanowber, merci pour ta présence, ton soutien lors des études, même si tu as tenté sur moi diverses expériences et essayé de te débarrasser de moi plus jeune !

A mon petit frère Ahmer, tu es parti loin pour suivre les traces du Dr KHAN, j'espère que tu reviendras parmi nous bientôt ! Merci pout ton soutien également.

A Nadia, pharmacien et future médecin ! Merci de ta présence ton soutien lors de ses années de pharma. Je me rappelle du premier jour où tu es venu me voir, lors de cette fameuse pré-rentree de PACES, tu fais maintenant partie de la famille des « KHAN » ! Ton courage et ta détermination sont des exemples, je te souhaite le meilleur dans ta vie personnelle et professionnelle.

Merci à tous.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Abréviations	16
Introduction	17
I. Généralités	19
I.1. Kératites	19
I.1.1. Rappels anatomiques de l'œil	19
I.1.2. Les kératites fongiques.....	21
I.1.2.1. Définition.....	21
I.1.2.2. Physiopathologie.....	22
I.1.2.3. Epidémiologie et facteurs de risques.....	22
I.1.2.4. Diagnostic	22
I.1.2.5. Traitements et place des traitements topiques dans la stratégie thérapeutique.	23
I.2. Exigences des préparations ophtalmiques	25
I.2.1. Les préparations ophtalmiques et collyres.....	25
I.2.2. Limpidité.....	25
I.2.3. pH	25
I.2.4. Osmolarité.....	26
I.2.5. Teneur.....	26
I.2.6. Stérilité	26
I.3. Préparation des collyres de voriconazole	27
I.3.1. Voriconazole.....	27
I.3.2. Organisation de la production au CHU de Bordeaux	28
I.3.3. Contrôles.....	29
I.3.4. Dispensation et bonnes pratiques d'utilisation des collyres.....	29
II. Matériels et méthodes	30
II.1. Profil général de l'étude	30
II.2. Intérêt de l'étude	31
II.3. Préparation des collyres.....	31
II.4. Conditionnement.....	32
II.5. Stabilité physico-chimique.....	33
II.5.1. Détermination de la concentration par méthode CLHP-UV	33
II.5.1.1. Conditions chromatographiques.....	33
II.5.1.2. Validation de la méthode CLHP-UV	33
II.5.1.2.1. Linéarité.....	33
II.5.1.2.2. Exactitude.....	34
II.5.1.2.3. Fidélité.....	34
II.5.1.2.4. Limite de détection	35
II.5.1.2.5. Limite de quantification	35
II.5.1.3. Validation de la nature indicatrice de stabilité de la méthode.	35
II.5.1.4. Etude préalable.....	35
II.5.1.5. Dosages.....	36
II.5.2. Osmolarité.....	36
II.5.3. pH	36
II.5.4. Contrôle de la contamination particulaire visible et non visible.....	37

II.6. Stabilité microbiologique	37
II.6.1. Mise en place des Sterisure®	38
II.6.2. Méthode de filtration	39
II.6.3. Remplissage et incubation des dispositifs	39
II.6.4. Essai de fertilité	39
II.6.5. Validation de la méthode	40
II.6.6. Essai d'applicabilité	40
II.6.7. Essai de stérilité	41
III. Résultats	44
III.1. Stabilité physico-chimique.....	44
III.1.1. Détermination de la concentration par méthode CHLP-UV	44
III.1.1.1. Validation de la méthode analytique de dosage	44
III.1.1.2. Etude de dégradation forcée	46
III.1.1.3. Dosages.....	47
III.1.1.3.1. Solution de référence.....	47
III.1.1.3.2. Résultats des dosages CLHP des flacons CAT®	47
III.1.1.3.3. Résultats des dosages CHLP des flacons Novelia®	50
III.1.2. Osmolarité	51
III.1.3. pH.	52
III.1.4. Essai de comptage particulaire.....	52
III.2. Stabilité microbiologique	53
III.2.1. Essai de fertilité	53
III.2.2. Validation de la méthode de filtration sur membrane	53
III.2.3. Essai d'applicabilité	54
III.2.4. Essai de stérilité	54
IV. Discussion	56
IV.1. Choix des conditions de conservation.....	56
IV.2. Stabilité physico-chimique	56
IV.3. Stabilité microbiologique	56
IV.4. Etudes d'efficacité	57
IV.5. Choix du conditionnement	57
V. Conclusion	58
Références bibliographiques	59
Annexes	62
Serment De Galien.....	75

Table des illustrations

Figure 1 : Anatomie de l'œil.....	19
Figure 2 : Schéma du globe oculaire	20
Figure 3 : Schéma de la représentation de l'appareil postérieur	21
Figure 4 : Représentation des différentes formes de kératite.....	21
Figure 5 : Structure du voriconazole	27
Figure 6 : Mécanisme d'action des azolés.	27
Figure 7 : Poste de sécurité microbiologique de type II.....	31
Figure 8 : Flacon CAT en HDPE.....	32
Figure 9 : Flacon Novelia® en HDPE	32
Figure 10 : Le fonctionnement des flacons Novelia®.....	33
Figure 11 : Osmomètre cryoscopique Löser type 15	36
Figure 12 : Montage réalisé pour la filtration sous vide.	37
Figure 13 : Les dispositifs Sterisure®.	38
Figure 14 : Dispositif de filtration sur membrane.....	38
Figure 15 : Principe de l'essai de stérilité.....	41
Figure 16 : Etapes de l'essai de stérilité à J0 et J90.	42
Figure 17 : Etapes de l'essai de stérilité à J+15 après simulation utilisation	43
Figure 18 : Chromatogrammes de l'étude de dégradation	46
Figure 19 : Evolution de la concentration du voriconazole dans les flacons CAT® au cours du temps	48
Figure 20 : Chromatogramme de l'étude de stabilité à J0 [A], J30 [B], J60 [C], J90 [D] pour les flacons CAT® conservés entre +2°C et +8°C.....	49
Figure 21 : Evolution de la concentration de voriconazole conservé entre 20-25°C dans les flacons CAT®.....	50
Figure 22 : Chromatogrammes de l'étude de stabilité pour les flacons Novelia® à J0[A] et J90[B] conservés entre +2°C et +8°C.....	51
Figure 23 : Variations de pH de la solution de voriconazole 1% dans les flacons CAT®	52
Figure 24 : Résultats de l'essai de stérilité des flacons CAT® après simulation d'utilisation. .	55
Figure 25 : Résultats de l'essai de stérilité des flacons Novelia® après simulation d'utilisation.	55

Table des tableaux

Tableau 1 : Traitement des kératites fongiques (7).....	24
Tableau 2 : Nombre de préparations magistrales de collyre au voriconazole 1% réalisées au CHU de Bordeaux.	28
Tableau 3 : Tableau résumé de l'étude.....	30
Tableau 4 : Tableau résumé de l'étude réalisée avec du VFEND®.	30
Tableau 5 : Résultats des paramètres de validation de la méthode.	44
Tableau 6 : Résultats de la répétabilité inter journalière.	45
Tableau 7 : Résultats de l'étude de dégradation forcée.	47
Tableau 8 : Résultats des dosages du voriconazole 1% dans les flacons CAT® conservés entre +2 et +8°C.....	48
Tableau 9 : Résultats des dosages des flacons CAT® stockés entre +20°C et +25°C	50
Tableau 10 : Résultats des dosages CLHP pour les flacons Novelia®	50
Tableau 11 : Résultats de l'osmolarité sur 90 jours pour les flacons CAT®	51
Tableau 12 : Résultats de l'osmolarité pour les flacons Novelia®	51
Tableau 13 : Résultats du pH pour les flacons CAT®	52
Tableau 14: Résultats du pH pour les flacons Novelia®	52
Tableau 15 : Résultats de l'essai de fertilité.....	53
Tableau 16 : Résultats de la validation de méthode.	53
Tableau 17 : Résultats de l'essai d'applicabilité avec 1 mL de voriconazole filtré.	54
Tableau 18 : Résultats de l'essai d'applicabilité avec 5 mL de voriconazole filtré	54
Tableau 19 : Résultats de l'essai de stérilité sur les flacons CAT® et Novelia®.....	55

Abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASC : Aire sous la courbe

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CGV : Céftazidime-gentamycine-vancomycine

CHG : Centres hospitaliers généraux

CHLP : Chromatographie liquide haute performance

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMI : Concentration minimale inhibitrice

EPPI : Eau pour préparation injectable

GHT : Groupement hospitalier territoriale

HDPE : Polyéthylène haute densité

IV : Intraveineux

PE : Pharmacopée Européenne

PUI : Pharmacie à usage intérieure

Qc : Contrôle qualité

TN : Témoin négatif

Tr : Temps de rétention

TSB : Trypticase soy broth

URC : Unité de reconstitution centralisée

Introduction

En France le nombre de kératites d'origine bactérienne ou fongique, sont en constante augmentation, dues à l'utilisation des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des lentilles de contact. Dans les pays émergents, elles représentent une des causes majeures de cécité (1), et surviennent principalement après un traumatisme oculaire d'origine végétale. L'incidence et la prévalence de ces infections sont peu connues en France mais représentent un véritable enjeu de santé publique. En général, ces infections sont de mauvais pronostic, dû à la virulence du microorganisme associée à un retard de diagnostic et de prise en charge (1).

La mise à disposition de nouveaux traitements a permis d'améliorer la prise en charge des kératites. En effet, ces dernières années, on note une augmentation des prescriptions des traitements topiques anti-infectieux tels que les collyres d'antibiotiques fortifiés (Ceftazidime-Gentamycine-Vancomycine), et des collyres d'antifongiques (voriconazole, caspofungine, l'amphotéricine B). A l'heure actuelle, il n'existe pas de collyres antifongiques topiques industriels en France, hormis le NATACYN 5%® (disponible sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU)). Pour répondre aux besoins, des préparations magistrales sont réalisées au sein de la pharmacie à usage intérieure (PUI) à partir de la poudre à usage systémique.

Cette augmentation des prescriptions et l'urgence du traitement impactent sur l'activité des unités de reconstitution centralisée (URC). En effet, les collyres doivent être disponibles 24 heures sur 24 pour permettre une administration rapide aux patients.

Actuellement, au CHU de Bordeaux les collyres de voriconazole sont réalisés sous forme de préparation magistrale. La première préparation réalisée date de 2016. Depuis le nombre de prescriptions et donc de préparations ne cessent d'augmenter. D'autre part, dans le cadre du groupement hospitalier de territoire (GHT) de nombreuses demandes de sous traitance ont été formulé par les centres hospitaliers généraux (CHG) qui ne disposent pas des équipements nécessaires pour assurer la préparation des collyres.

Ainsi, pour assurer une disponibilité permanente et répondre aux demandes tout en garantissant la qualité du produit fini, la réalisation d'une préparation hospitalière est envisagée. Pour cela, une étude de stabilité de 3 mois a été menée. L'objectif étant de s'assurer que dans nos conditions de préparation, les collyres de voriconazole 1% sont stables, d'un point de vue physico-chimique et microbiologique, et que la stérilité des collyres dispensés aux patients est maintenue, 15 jours après ouverture. Cette étude de stabilité est réalisée dans deux contenants différents : les flacons CAT® et les flacons Novelia® (Nemera).

Dans une première partie, nous présenterons l'anatomie de l'œil, la physiopathologie et l'épidémiologie des kératites. Nous aborderons ensuite les contraintes réglementaires des

préparations pharmaceutiques ophtalmiques, dans le contexte de production hospitalière au CHU de Bordeaux. Puis, nous exposerons la méthodologie et les différentes étapes de l'étude réalisée. Enfin nous terminerons par l'analyse critique des résultats obtenus.

I. Généralités

I.1. Kératites

I.1.1. Rappels anatomiques de l'œil

Le globe oculaire est l'organe récepteur de la vision. Il a comme rôle de générer des influx jusqu'au centre de la vision située dans le cerveau, où s'effectue la perception visuelle (Figure 1). Dérivé de l'encéphale, le bulbe oculaire a la forme d'une sphère, avec un diamètre de 25 mm et un poids de 7 à 8 grammes, on distingue une partie antérieure et une partie postérieure, séparées par le cristallin (2).

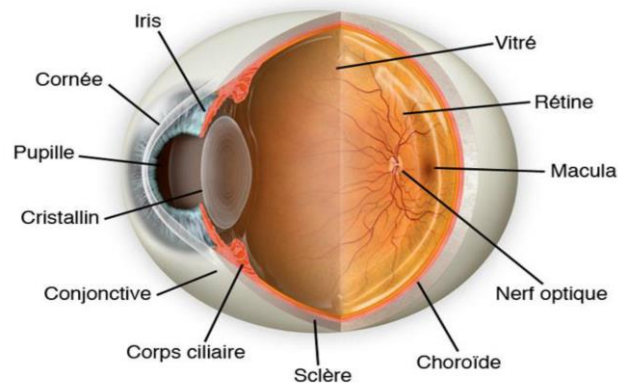


Figure 1 : Anatomie de l'œil.

L'appareil antérieur est rempli d'humeur aqueuse (Figure 2) et se compose :

- De la cornée : transparente à la lumière, parfaitement lisse et ronde, séparée du cristallin par l'iris.
- De l'iris : c'est un organe musculaire dont la contraction détermine la taille de la pupille. L'iris permet à l'œil de s'adapter à la luminosité ambiante. Il est pigmenté et donne la couleur de l'œil.
- Du cristallin : il est au contact de la face postérieure de l'iris, et est fixé en périphérie par un système ligamentaire appelé zone ciliaire.

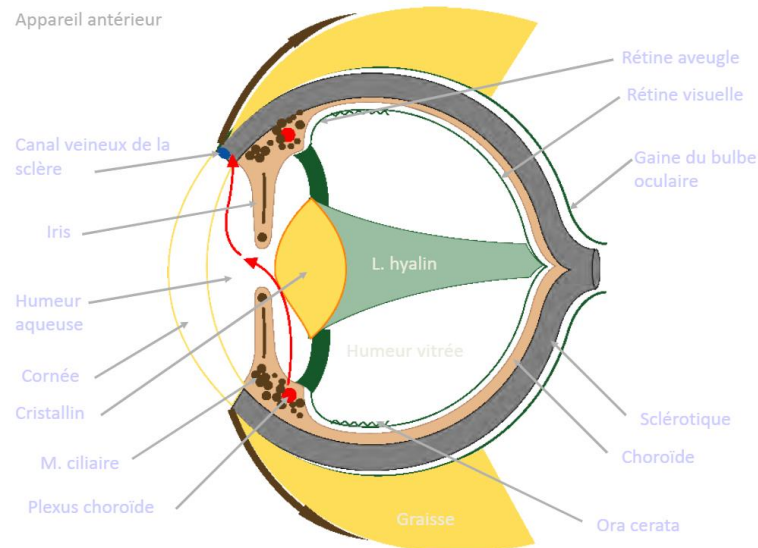


Figure 2 : Schéma du globe oculaire
(D'après CAIX 2007).

L'appareil postérieur se situe en arrière du cristallin et comprend l'appareil sensoriel. Le bulbe oculaire présente trois parois, de la surface vers la profondeur on retrouve (Figure 3) :

- La sclère : capsule épaisse non dilatable.
- L'uvée : comprenant à l'avant l'iris et les corps ciliaire et à l'arrière la choroïde qui correspond à une tunique musculo-vasculaire.
- La rétine : tunique nerveuse, non adhérente à la choroïde, qui comprend deux parties :

- L'une aveugle, antérieure
- L'autre visuelle, postérieure

La rétine comprend trois parties visibles sur le fond d'œil :

- une périphérique
- une centrée sur la macula, siège de la vision précise
- une tache aveugle, correspondant à l'origine du nerf optique (3)

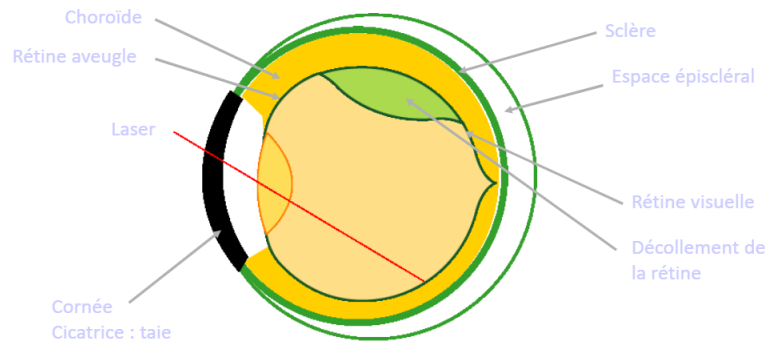


Figure 3 : Schéma de la représentation de l'appareil postérieur (D'après CAIX 2007).

I.1.2. Les kératites fongiques

I.1.2.1. Définition

La kératite est une atteinte cornéenne qui s'accompagne d'ulcérations superficielles pouvant avoir différentes formes (Figure 4). Il s'agit souvent de la surinfection d'une ulcération traumatique, (coup d'ongle, branche d'arbre, etc...) ou microbienne (le plus souvent sous une lentille de contact) qui peut évoluer vers un abcès de la cornée. L'évolution peut être défavorable et donner des endophtalmies ou des perforations cornéennes. A distance de l'infection, un tissu cicatriciel peut se former, entraînant une baisse d'acuité visuelle définitive.

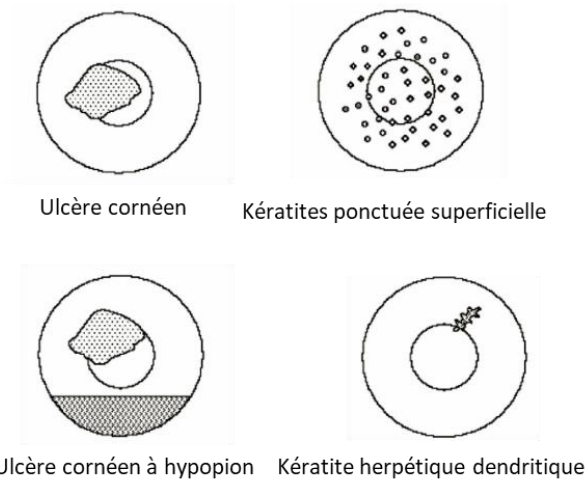


Figure 4 : Représentation des différentes formes de kératite.

I.1.2.2. Physiopathologie

La physiopathologie des kératites s'explique par la capacité d'adhésion des germes, elle est permise grâce à la présence des protéines de surface, les adhésines, se situant au niveau des pili (4). La pénétration des germes est généralement due à une rupture de l'intégrité de l'épithélium cornéen (5).

I.1.2.3. Epidémiologie et facteurs de risques

Les kératites fongiques sont rares en comparaison aux kératites bactériennes. Si leur incidence est faible en Europe (< 1% des infections cornéennes), les kératites fongiques pourraient constituer de 6 à 53 % des kératites dans certaines zones géographiques (6). Les facteurs favorisants sont différents selon l'âge. Chez le sujet jeune, le port de lentilles de contact est la principale cause. Chez le sujet âgé, la sécheresse oculaire, les anomalies palpébrales et les pathologies cornéennes chroniques sont en cause. Enfin, les chirurgies cornéennes, l'immunodéficience ainsi que l'utilisation inappropriée de collyres de corticoïdes, peuvent en être la cause (7).

Plus de 70 espèces de champignons filamenteux et de levures peuvent être à l'origine de kératites fongiques (8). Parmi les plus fréquents, on retrouve l'*Aspergillus*, le *Fusarium* (champignons filamenteux) et *Candida* (levure). Les infections cornéennes à champignons filamenteux sont dues au port de lentilles de contact (solutions d'entretien contaminées, mésusage du porteur) ou à un traumatisme d'origine végétale notamment dans les pays où le climat est chaud et humide. Les infections à levure quant à elles, surviennent fréquemment sur des cornées immunodéficientes (pathologies chroniques de surface oculaire ; corticothérapies longues durées) (8).

I.1.2.4. Diagnostic

Les kératites se manifestent en général par :

- une baisse d'acuité visuelle,
- des douleurs oculaires superficielles importantes,
- un larmoiement,
- une photophobie,
- un blépharospasme (dystonie des muscles de la paupière)

Elles sont caractérisées par la présence d'une plage blanchâtre au niveau de la cornée pouvant avoir différentes formes.

A l'examen clinique, réalisé à la lampe à fente, on retrouve des érosions et des ulcérations de la cornée, ainsi qu'une diminution de la transparence de celle-ci, souvent localisée au niveau de l'ulcération. Les symptômes sont moins intenses que ceux des kératites bactériennes et sont d'évolution lente. La kératite fongique doit être évoquée chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque, mais également devant une infection cornéenne résistante aux antibiotiques ou s'aggravant sous corticoïdes (9).

La confirmation du diagnostic repose sur un grattage cornéen qui s'effectue aux berges de l'infiltrat cornéen, avant tout traitement et après rinçage de la surface oculaire avec du sérum physiologique (chlorure de sodium (NaCl) 0,9% stérile). Un examen direct après coloration ainsi qu'une culture dans un milieu spécifique type Sabouraud, sont réalisés ce qui permet d'identifier le germe au bout de plusieurs semaines (7).

I.1.2.5. Traitements et place des traitements topiques dans la stratégie thérapeutique.

En l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque, le traitement est empirique et comprend une association de collyres antibiotiques disponibles en ville. Le choix dépend des caractéristiques pharmacocinétiques et toxicologiques de la molécule. La biodisponibilité de l'antibiotique doit être corrélée à l'atteinte.

Pour les kératites microbiennes graves, les collyres fortifiés ont été développés à la fin des années 70 et sont préparés par les PUI pour obtenir des concentrations supérieures des collyres à des concentrations supérieures. L'indication dépend de la gravité et prend en compte la taille des lésions et l'atteinte stromale. Les collyres doivent être débutés le plus tôt possible après la réalisation du prélèvement.

L'utilisation de collyres d'antibiotiques fortifiés permet une augmentation significative des concentrations stromales et cornéennes d'antibiotiques. L'administration est réalisée sous forme de bi ou trithérapies synergiques à large spectre avec des instillations répétées (toutes les 5 à 10 minutes la première heure) pour obtenir rapidement des concentrations cornéennes satisfaisantes. Les collyres sont ensuite prescrits à la posologie d'une goutte par heure pendant 48 heures puis la posologie est diminuée. La durée de traitement est de 4 à 6 semaines

Ils existent différentes associations possibles utilisées pour couvrir le large spectre bactérien des kératites (10) :

- céftazidime - gentamicine - vancomycine (CGV)
- ticarcilline – gentamicine - vancomycine (TGV)
- céfazoline – amikacine

En fonction de l'évolution clinique et des résultats des examens microbiologiques, le traitement est réévalué. Il n'existe pas de consensus international sur la molécule ou l'association de molécules à utiliser (11).

Si l'espèce identifiée est un champignon filamenteux ou une levure, des collyres antifongiques sont débutés. Le tableau 1 résume les différents protocoles pouvant être utilisés dans la prise en charge des kératites fongiques (Tableau 1).

Tableau 1 : Traitement des kératites fongiques (7).

	Levure identifiée : Amphotéricine B ± Fluconazole
Kératomycose débutante au stade épithélial =	Filament identifié : Amphotéricine B + Voriconazole
Traitement local par collyre uniquement	Filament identifié : Voriconazole per os (VFEND®)
En cas d'atteinte cornéenne profonde =	Levure identifiée : Fluconazole per os (TRIFLUCAN®)
Traitement général à ajouter	Sauf <i>Candida Krusei</i> , <i>C. Glabrata</i> : Voriconazole (VFEND®)

Sous forme de collyre, l'amphotéricine B a une activité antifongique à large spectre sur les levures et variable sur les filaments. Il est peu soluble dans l'eau pour préparation injectable (EPPI) et instable ce qui lui confère une faible capacité de diffusion cornéenne et provoque de nombreux effets indésirables. Le collyre à l'amphotéricine B à 0,15% ou 0,25 % (1,5 à 2,5 mg/mL) représente le meilleur compromis efficacité/tolérance.

La natamycine est active sur les champignons filamenteux ainsi que sur les levures. Elle peut être obtenue en France sous ATU nominative. Ses principaux effets indésirables sont une hyperhémie conjonctivale, des follicules, des ulcérations épithéliales. Elle est généralement utilisée lors d'atteinte peu sévère.

Le groupe des azolés est dominé par les triazolés, moins toxiques et au spectre d'activité plus large. Ils sont efficaces sur les champignons filamenteux (itraconazole – SPORANOX®, voriconazole – VFEND®) et les levures (fluconazole – TRIFLUCAN®). L'itraconazole et le fluconazole sont disponibles sous forme de collyres à respectivement 1 % (10mg/mL) et 0,3 % (3mg/mL), préparés par les PUI. Le voriconazole (VFEND®) a un spectre étendu. Il peut être administré par voie orale (biodisponibilité excellente) ou intraveineuse (IV). Un collyre est disponible dans certaines pharmacies hospitalières à la concentration de 10 mg/mL (1 %).

La caspofungine (CANCIDAS®) est active sur les *Aspergillus* et les *Candida*. Elle peut être utilisée par voie veineuse ou sous forme de collyre à 0,1 mg/ml fabriqué par les PUI (7).

Quel que soit la spécialité prescrite, le traitement est administré à raison d'une goutte toutes les 5 minutes la première heure, puis une goutte par heure y compris la nuit pendant 48 heures. La durée minimale de traitement recommandée est comprise entre 6 semaines (en cas d'atteinte épithéliale) et plusieurs mois (en cas d'atteinte stromale).

Aucun collyre d'antifongique n'est disponible en pharmacie d'officine en France, à l'exception de la natamycine (NATACYN®) qui est sous ATU. Les collyres antifongiques sont préparés par les pharmacies hospitalières à partir des spécialités pharmaceutiques destinées à la voie intraveineuse (IV). En pratique, le traitement est fonction de l'identification

du champignon pathogène, des concentrations minimales inhibitrices (CMI) et de l'aspect clinique initial. Il n'existe pas de consensus international sur la molécule ou l'association de molécules à utiliser.

I.2. Exigences des préparations ophtalmiques

I.2.1. Les préparations ophtalmiques et collyres

La Pharmacopée Européenne (P.E.) définit les préparations ophtalmiques comme des préparations liquides, semi-solides ou solides, stériles, destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives ou à être introduites dans le sac conjonctival. Plusieurs catégories de préparations ophtalmiques peuvent être distinguées : les collyres, les solutions pour le lavage oculaire, les poudres pour collyres ou pour lavage ophtalmique, les préparations ophtalmiques semi-solides et les inserts ophtalmiques.

Les collyres sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances actives, destinées à l'instillation oculaire (12). Les préparations ophtalmiques destinées à la voie intra-oculaire satisfont quant à elles aux exigences des préparations pour usage parentéral. Ainsi elles doivent répondre aux critères suivants : limpidité, pH, osmolarité, teneur et stérilité.

I.2.2. Limpidité

En effet selon la P.E., les collyres sous forme de solutions, examinés dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et exempts de particule. La détermination de la taille particulaire est exigée uniquement pour les collyres sous forme de suspensions (12). On distingue deux tailles de particules : supérieures à 50 μm (visibles) et supérieures à 10 et 25 μm non visibles. L'intérêt d'évaluer la limpidité d'une solution lors d'étude de stabilité est de vérifier l'absence de contamination particulaire issue d'un relargage du contenant, de la précipitation ou de la sédimentation au cours du temps (13).

I.2.3. pH

Le pH correspond à la concentration d'une solution aqueuse en ions oxonium en solution (H_3O^+) et permet de connaître le degré d'acidité ou de basicité d'une solution (14).

La détermination du pH est essentielle selon la voie d'administration choisie, certaines voies comme la voie oculaire requièrent un pH compris aux alentours de 7. L'œil peut supporter une variation de pH entre 3,5 et 8. La variation du pH au cours du temps peut être le témoin d'une dégradation du principe actif ou d'un excipient mais aussi peut mettre en évidence l'existence d'une interaction contenant-contenu ou d'une contamination microbienne.

I.2.4. Osmolarité

L'osmolarité est définie comme la concentration de molécules osmotiquement actives par unité de masse (mOsm/kg) (15). En pratique, l'osmolarité tolérée pour l'œil est comprise entre 225 et 482 mOsm/kg. Le suivi de l'osmolarité durant les études de stabilité permet de confirmer la stabilité chimique de la solution (13).

I.2.5. Teneur

La teneur se définit par le rapport de la quantité de principe actif présent dans la solution et du volume de la solution et est exprimée en mg/mL. Lors des études de stabilité, la variation maximale de principe actif doit être de $\pm 10\%$ de la valeur attendue et comprise dans l'intervalle de confiance à 95% autour de cette valeur selon le guide SFPC-Gerpac (13).

I.2.6. Stérilité

La stérilité d'une préparation se définit par l'absence de croissance microbienne de microorganisme dans la préparation. La fabrication de préparations stériles se fait à partir soit de matières premières à usage pharmaceutique soit à partir de spécialités stériles. La stérilité de la préparation peut être obtenue soit par stérilisation terminale, par filtration stérilisante, ou par préparation aseptique (16). Les préparations ophtalmiques comme les collyres, sont préparées de manière aseptique, une filtration stérilisante terminale est réalisée, ce qui permet de garantir la stérilité. Les deux principales sources de contamination des collyres, peuvent avoir lieu lors de la préparation ou lors de l'administration.

I.3. Préparation des collyres de voriconazole

I.3.1. Voriconazole

Le voriconazole appartient à la famille des triazolés, c'est un fongistatique, de formule chimique $C_{16}H_{16}F_3N_5O$ (Figure 5) dont l'aspect est celle d'une poudre blanche (17).

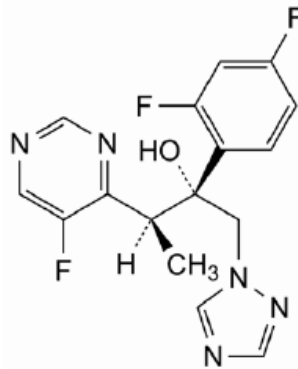


Figure 5 : Structure du voriconazole (19).

Il inhibe le cytochrome P51 (CYP51) qui permet la déméthylation du lanostérol, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. Cette inhibition entraîne une accumulation de 14- α -méthylstérol associée à une diminution de l'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique, ce qui conduit à une inhibition de la croissance fongique (Figure 6) (18).

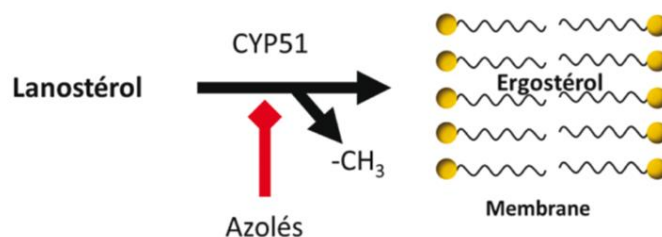


Figure 6 : Mécanisme d'action des azolés. (20).

Le voriconazole est indiqué dans les traitements prophylactiques et curatifs des infections fongiques à levures ou filamenteuses. Par voie systémique, il a une bonne diffusion oculaire, mais présente de nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses (21) (22). C'est un antifongique à large spectre avec une faible concentration minimale inhibitrice (CMI).

Administré sous forme de collyre à 1%, c'est le candidat idéal pour l'utilisation dans le traitement des kératites fongiques. En effet la formulation du voriconazole à usage systémique contient un excipient, une cyclodextrine (ex : le sulfobutylether- β -cyclodextrine dans la formulation du VFEND®) qui permet d'améliorer la solubilité du voriconazole. Une étude a montré qu'il n'y avait pas de différence de concentration cornéenne, lorsque l'on administre le voriconazole concentré à 1% ou 2% (23).

I.3.2. Organisation de la production au CHU de Bordeaux

Les préparations magistrales de collyres de voriconazole 1% sont réalisées dès réception de l'ordonnance pour les patients hospitalisés au moment de l'initiation du traitement et pour les patients venant chercher la suite de leur traitement à la rétrocession.

Les collyres au voriconazole 1% sont préparés de la manière suivantes : sous hotte à flux laminaire à partir de l'une des spécialités pour injection IV (Voriconazole 200mg Arrow ou Vfend® 200 mg Pfizer). Elles se présentent sous forme d'une poudre blanche lyophilisée. Un flacon est reconstitué avec 19mL d'eau pour préparation injectable (EPPI). On obtient un volume de 20 mL d'une solution limpide à 10mg/mL, dû au phénomène d'expansion volumique. Après dissolution 20mL de voriconazole sont prélevés et filtrés à travers un filtre stérilisant toupie de 0,2 micromètre (Pall®) composé d'une membrane en polyéthersulfone, 9 mL sont injectés dans chaque flacon collyre multidoses CAT® de 10 mL en polyéthylène haute densité (HDPE). Les flacons sont ensuite bouchés étiquetés et mis en quarantaine, en attente des contrôles libératoires. La péremption des préparations est fixée à 1 mois avant ouverture. La fiche de fabrication des collyres se trouve en Annexe 1.

L'augmentation des prescriptions des collyres au voriconazole au CHU de Bordeaux depuis 2016, engage la réflexion d'une production en lot. Le tableau 2 montre l'évolution du nombre de préparations de collyres au voriconazole au CHU de Bordeaux (Tableau 2).

Tableau 2 : Nombre de préparations magistrales de collyre au voriconazole 1% réalisées au CHU de Bordeaux.

Année	Nombre de préparations réalisées au CHU de Bordeaux
2016	12
2017	32
2018	48
2019	56

I.3.3. Contrôles

A l'heure actuelle, les contrôles sont réalisés au laboratoire de contrôle au moment de la fabrication, sur un échantillon de 1 mL de solution prélevé au moment de la fabrication. L'identification, le dosage, la mesure du pH et de l'osmolarité de la solution sont réalisés. Après la validation pharmaceutique des résultats, les collyres sont libérés.

I.3.4. Dispensation et bonnes pratiques d'utilisation des collyres.

Les collyres sont dispensés pour 1 mois, ainsi 2 flacons collyres sont délivrés. Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les 15 jours et être stocké entre +2°C et +8°C. La posologie pour le traitement d'attaque est de 1 à 8 gouttes par jour pendant 48h puis est réévaluée en fonction de la réponse clinique. Le traitement est en général administré pendant 6 à 8 semaines.

Lors de la dispensation il est nécessaire de rappeler les bonnes pratiques d'instillation oculaire, aux patients mais également dans les unités de soins. Elles sont issues des bonnes pratiques d'administration des médicaments dans les unités de soins recommandées pour la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) (24) et sont les suivantes :

- Si l'œil présente un écoulement, le nettoyer avec des compresses stériles et du sérum physiologique stérile en unidose en commençant par le tour de l'œil, l'angle interne de la paupière vers l'angle externe (changer la compresse à chaque passage, et à chaque œil).
- Se laver les mains (lavage simple) ou réaliser une désinfection par friction hydro-alcoolique.
- Ouvrir le flacon en prenant soin de ne pas contaminer le bouchon.
- Instiller le collyre dans le cul de sac conjonctival.
- Enlever l'excès de collyre sur la joue avec une compresse stérile. Ne pas essuyer l'œil.
- Reboucher soigneusement le flacon si usage multiple.
- Se laver les mains (lavage simple) ou réaliser une désinfection par friction hydro-alcoolique.

II. Matériels et méthodes

II.1. Profil général de l'étude

L'objectif de l'étude est d'évaluer :

- la stabilité physico-chimique et microbiologique des collyres de voriconazole à 1% conservés durant 90 jours entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière et dans deux contenants différents (flacons CAT® et Novelia®).
- la stabilité chimique des collyres conservés 90 jours à +25°C dans les flacons CAT®.
- la stabilité microbiologique pendant 15 jours de simulation d'utilisation dans 2 contenants différents : les flacons CAT® et les flacons Novelia® conservés entre +2°C et +8°C.

Les deux conditionnements utilisés sont en polyéthylène haute densité (HDPE) :

- les flacons CAT® que nous utilisons actuellement. .
- les flacons Novelia® (Nemera) qui sont des flacons innovants contenant un système de valve anti-retour pour empêcher la contamination microbienne.

Les tableaux ci-dessous résument l'ensemble de l'étude (Tableau 3 et 4).

Tableau 3 : Tableau résumé de l'étude.

Stabilité	Spécialité utilisée	Type de flacons	Nombre de flacons utilisés	Jours de dosage	Conservation	Méthode
Physique		CAT®	3	J0, J7, J30, J60 and J90	2 et 8°C	observation visuel, pH, osmolarité, comptage particulaire*
		Novelia®	3	J0 J90		
Chimique	voriconazole Arrow	CAT®	12	J0, J90	2 et 8°C	HPLC UV-vis
		Novelia®	3	J0 et J90		
Microbiologique		CAT®	3	J0 J90 and J+15 après utilisation	2 et 8°C	Filtration sur membrane
		Novelia®	3			

* réalisé à J0 et J90 sur 12 flacons CAT® et 6 flacons Novelia®

Tableau 4 : Tableau résumé de l'étude réalisée avec du VFEND®.

	Spécialité utilisée	Type de flacons	Nombre de flacons utilisés	Jours de dosage	Conservation	Méthode
Chimique	Vfend®Pfizer	CAT®	3	J0 J7, J30, J60 and J90	2 et 8°C	HPLC UV-vis
			3	J0 J7, J30, J60 and J90	25°C	

II.2. Intérêt de l'étude

Il existe des données partielles sur la stabilité des collyres à -20°C et à 4°C (25,26). Les conditions de conservation de ces études ne sont pas celles que nous testons. D'autre part aucune étude de stabilité microbiologique utilisant la méthode de filtration sur membrane n'a été réalisée. Notre étude comporte également une étude de stabilité microbiologique de la solution de voriconazole 1%, en simulant les conditions réelles d'utilisation chez le patient.

II.3. Préparation des collyres

Les collyres de voriconazole à 1% sont préparés selon les Bonnes pratiques de préparation (BPP) (16), de manière aseptique sous un poste de sécurité microbiologique de type II (PSM II) (Figure 7) en classe A dans un environnement immédiat de classe B, pour l'ensemble de l'étude.



Figure 7 :Poste de sécurité microbiologique de type II.
(27).

Les collyres de voriconazole sont préparés à partir des flacons de la poudre pour injection IV (Voriconazole 200 mg Arrow et VFEND®). Chaque flacon est reconstitué avec 19mL EPPI, pour obtenir une solution à 10mg/mL. Ceci est permis par l'expansion volumique qui se produit lors de la dissolution de la poudre (28,29). Le contenu de chaque flacon reconstitué est transféré dans une poche mère. Un volume de 10 mL est filtré à travers un filtre toupie de 0,22 µm contenant une membrane en polyéthersulfone (Pall®) dans un flacon compte-goutte stérile CAT® ou Novelia® (Nemera). Puis le compte-goutte et le bouchon sont adaptés sur le flacon.

Chaque flacon est étiqueté puis stocké dans des locaux avec enregistrement de température entre +2°C et +8°C ou entre +20°C et +25°C.

II.4. Conditionnement

Les deux conditionnements testés dans notre étude sont :

- **les flacons CAT[®]** (Figure 8) : flacons stériles en HDPE, d'un volume de 10 mL avec un système de fermeture qui comporte un insert compte goutte et un bouchon avec collier de sécurité.
- **les flacons Novelia[®]** (Figure 9) : flacons stériles en HDPE d'un volume de 10 mL également en HDPE qui comporte un insert compte goutte innovant et un bouchon avec collier de sécurité.

Ce sont des flacons, qui comportent dans leur insert un système de valve anti-retour et une technologie innovante nommée PureFlow[®] qui empêche toute contamination ce qui permet de s'affranchir de l'utilisation de conservateurs anti-microbiens (Figure 10). Ces flacons sont fournis par la société Nemera[®] pour notre étude.



Figure 8 : Flacon CAT en HDPE.



Figure 9 : Flacon Novelia[®] en HDPE (30).

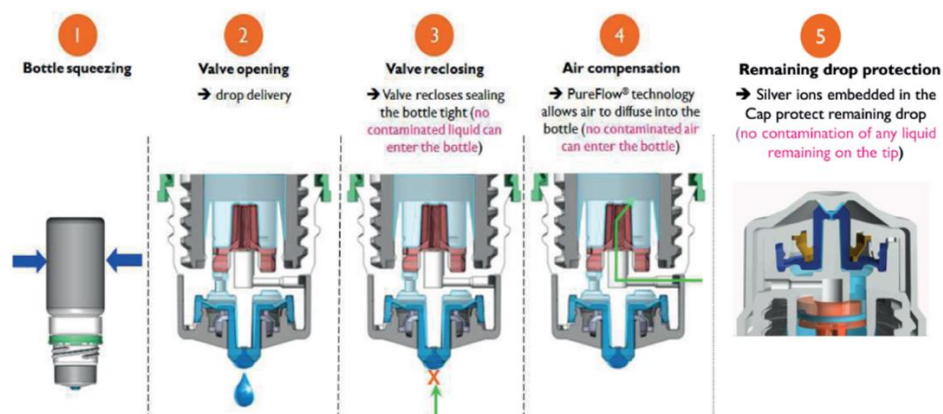


Figure 10 : Le fonctionnement des flacons Novelia® (31).

II.5. Stabilité physico-chimique

II.5.1. Détermination de la concentration par méthode CLHP-UV

II.5.1.1. Conditions chromatographiques

Les conditions chromatographiques ont été adaptées des spécifications de la monographie de la Pharmacopée Européenne du voriconazole (19) et des conditions décrites dans l'étude de Khetre *et al.* (32) portant sur la mise au point d'une méthode indicatrice de stabilité pour le dosage du voriconazole.

La stabilité chimique des collyres de voriconazole est donc analysée par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) (Thermo Fischer Ultimate 3000®) couplé à un détecteur UV-VIS à barrette de diodes (DAD-3000), au moyen d'une colonne C18 Xbridge® (3 µm, 250 mm x 4.6mm). Après une revue de la littérature (25,32–35) l'analyse est effectuée à une longueur d'onde de 230 nm avec une phase mobile Eau / ACN 60/40 V/V et à un débit de 1,1mL/min, la température de la colonne est réglée à 25°C. Le temps d'analyse est de 11 minutes.

II.5.1.2. Validation de la méthode CLHP-UV

La méthode est validée selon les recommandations de l'International Conference of harmonisation Q2(R1) (ICH). Un ensemble de paramètres doit être évalué pour valider un résultat d'analyse : linéarité, exactitude, fidélité, limite de détection, limite de quantification.

II.5.1.2.1. Linéarité

La linéarité de la méthode est sa capacité à donner des résultats directement proportionnels à la quantité de principe actif contenu dans l'échantillon à l'intérieur d'un intervalle de dosage donné ou gamme d'étalonnage. La gamme d'étalonnage est l'intervalle de concentration d'analyte pour lequel la technique est applicable sans modification des conditions chromatographiques. Sur l'ensemble du domaine d'analyse, la méthode doit être linéaire.

La gamme d'étalonnage doit être réalisée à partir d'une substance de référence. Ne disposant pas de la substance de référence, elle a été réalisée à partir de flacons poolés de la spécialité pharmaceutique voriconazole Arrow® pour injection IV.

Pour la réalisation de la gamme d'étalonnage, les normes ICH recommandent de réaliser 5 points répartis entre 60% et 140% de la concentration cible. Nous avons réalisé pour la gamme 10 points de concentration compris entre 20% et 200% de la concentration cible qui est de 10mg/mL. Chaque point de concentration est analysé sur 2 échantillons différents (20 analyses par jours) pendant 3 jours. Au total, 60 analyses sont obtenues.

La linéarité de la gamme d'étalonnage est validée en déterminant :

- L'équation de la droite de régression de la forme $y = ax + b$
- Le coefficient de régression r^2 qui doit être proche de 1.
- Le test de comparaison de l'ordonnée à l'origine.
- L'intervalle de confiance de la pente.

II.5.1.2.2. Exactitude

L'exactitude correspond à l'étroitesse de l'accord entre la valeur trouvée et la valeur acceptée comme vraie (valeur de référence). Elle se définit par le taux de recouvrement exprimé en pourcentage (TR%) qui correspond à la quantité dosée rapportée à la quantité théorique.

$$\text{Taux de recouvrement} = (\text{quantité dosée} / \text{quantité théorique}) \times 100$$

II.5.1.2.3. Fidélité

La fidélité correspond à l'étroitesse de l'accord des mesures réalisées sur un même échantillon et dans des conditions déterminées. La fidélité mesure les erreurs aléatoires c'est-à-dire dues au hasard. Elle est définie par la variance, l'écart type et le coefficient de variation. Ce dernier doit être compris entre 2% et 5%. On définit deux niveaux de fidélité :

- Répétabilité : permet d'évaluer la dispersion des valeurs obtenues par la méthode d'analyse lorsqu'on dose plusieurs fois, à intervalle très court le même prélèvement réalisé par le même opérateur.
- Reproductibilité : permet d'évaluer la dispersion des valeurs obtenues par la méthode d'analyse lorsqu'on modifie les conditions de dosages (ex : jours différents, opérateurs différents)

L'exactitude et la fidélité sont déterminées par 5 points de contrôle qualité (Qc) (3, 7, 10.2, 13, 17 mg/mL), chaque Qc est dosé 6 fois par jour pendant 3 jours.

II.5.1.2.4. Limite de détection

La limite de détection (LD) correspond à la plus petite quantité d'analyte qui peut être détectée mais pas quantifiée.

$$LD = 3,3x (Sb/a)$$

Sb = écart type de l'ordonnée à l'origine ; a : coefficient de l'équation de la droite de régression

II.5.1.2.5. Limite de quantification

La limite de quantification (LQ) correspond à la quantité la plus faible d'analyte qui peut être détectée avec une fidélité et une exactitude définie.

$$LQ = 3,3 \times LD$$

II.5.1.3. Validation de la nature indicatrice de stabilité de la méthode.

La capacité indicatrice de stabilité de la méthode est évaluée par l'étude des produits de dégradation. Les dégradations ont été réalisées selon les recommandations de l'ICH (36) et du guide SFPC-Gerpac (13). Les solutions de voriconazole sont exposées à :

- la chaleur sèche pendant 48H à 70°C.
- une solution acide à une concentration 1N pendant 1 h à 80°C.
- une solution basique à une concentration 1N pendant 1 h à 80°C.
- une solution de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) à 30% pendant 3 h à 100°C.
- la lumière UV durant 48 h.

L'objectif est de montrer que notre méthode permet d'identifier les produits de dégradation du voriconazole.

II.5.1.4. Etude préalable

Un étalon de voriconazole en poudre pure n'étant pas disponible au moment de l'étude, nous avons fait le choix comme solution de référence de partir d'une solution de voriconazole stockée à -80°C pendant toute la durée de l'étude. Préalablement, la stabilité du voriconazole stocké à -80°C a été évaluée sur 3 mois. Puis à chaque jour de dosage un échantillon est décongelé, puis dosé et sert de solution de référence.

II.5.1.5. Dosages

La stabilité chimique des collyres de voriconazole est donc évaluée par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) sur des flacons stockés entre +2°C et +8°C ou entre +20°C et +25°C à l'abri de la lumière durant 90 jours. Les dosages sont réalisés sur des collyres préparés à partir 3 numéros de lot de Voriconazole Arrow® (3 flacons pour chaque numéro de lot soit 9 flacons au total) comme recommandé par la norme ICH Q1A(R2) (37) et également sur un numéro de lot de Voriconazole VFEND® (soit 3 flacons). L'aire sous la courbe (ASC) à chaque point de dosage permet de déterminer les variations de concentration. On considère que la solution est stable si la variation de concentration n'excède pas plus de : 10% de la concentration initiale sur toute la durée de l'étude comme défini dans les normes ICH Q2 (R1)(36)(38) et le guide stabilité SFPC-Gerpac (13). Au total les dosages sont effectués à J0, J7, J30, J60, et J90 sur 12 flacons stockés entre +2°C et +8°C, et 12 flacons stockés entre +20°C et +25°C. Les concentrations obtenues sont comparées à la concentration de la solution de référence.

II.5.2. Osmolarité

La mesure de l'osmolarité est calculée d'après la mesure du point de congélation, à l'aide d'un osmomètre cryoscopique Löser® type 15 (Figure 11) avec un échantillon de 100 µL pour chaque analyse. Les mesures sont réalisées à J0, J7, J30, J60, et J90 pour les 3 flacons CAT® et J0 et J90 pour les flacons Novelia® stockés entre +2°C et +8°C.



Figure 11 : Osmomètre cryoscopique Löser type 15 (39).

II.5.3. pH

Le pH est mesuré sur 3 flacons CAT® à J0, J7, J30, J60, et J90 et sur 3 flacons Novelia® à J0 et J90, à l'aide d'un pH mètre CG 818 - Schott Geräte préalablement calibré. Un volume minimal de 2 mL est nécessaire.

II.5.4. Contrôle de la contamination particulaire visible et non visible

Dans les études de stabilité, le contrôle de la contamination particulaire a pour objectif de vérifier la limpidité de la solution en recherchant la formation d'un précipité dans la solution, et d'un éventuel relargage du contenant dans la solution.

Les particules visibles sont recherchées à J0, J7, J30, J60 et J90 par l'examen de 1mL de solution à la lumière du jour.

Pour la recherche de particules non visibles, un essai de comptage particulaire est réalisé selon la méthode 2 d'essai de comptage particulaire de la P.E. (40) par microscopie optique à J0 et J90 pour les deux contenants. Une observation par microscopie à contraste de phase est également réalisée.

A J0, l'équivalent de 10 flacons de collyre soit 100mL de solution voriconazole 1% sont filtrés immédiatement après la reconstitution. A J90, 10 flacons CAT[®] et 6 flacons Novelia[®] sont filtrés. La filtration est réalisée sous vide, à travers un filtre quadrillé de 0,45 µm (Micropore[®]) sous hotte à flux laminaire. La verrerie est préalablement nettoyée à l'EPPI pour éviter toute contamination extérieure. Un témoin négatif est effectué à J0 et J90 en filtrant 100 mL d'EPPI (Figure 12).

Les filtres sont ensuite séchés à l'aire libre sous hotte puis observés entre lame et lamelle au microscope optique Zeiss axio scope A1[®] grossissement (x40) ainsi qu'au microscope optique à contraste de phase Zeiss axio observer Z1[®] au grossissement (x10).

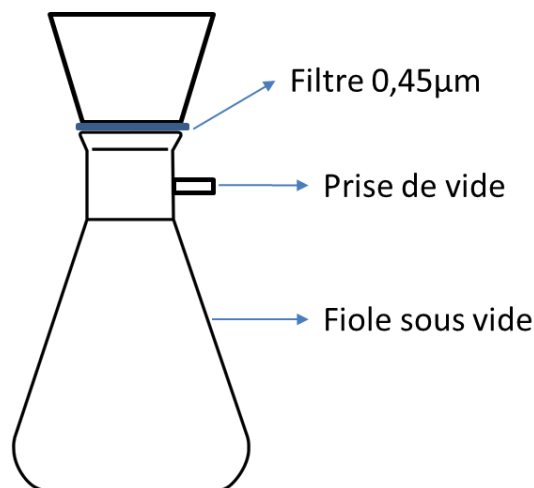


Figure 12 : Montage réalisé pour la filtration sous vide.

II.6. Stabilité microbiologique

Pour évaluer la stabilité microbiologique des collyres, un essai de stérilité par filtration sur membrane est réalisé selon les recommandations du chapitre 2.6.1 de la P.E. portant sur la stérilité (41). L'intérêt de cette méthode est qu'elle permet de s'affranchir de l'effet inhibiteur de croissance du voriconazole. La filtration sur membrane est réalisée grâce aux

dispositifs de filtration Sterisure® qui contiennent au niveau de leur embase une membrane filtrante en PVDF (Polyvinylidène Fluoride) de 0,45 µm de diamètre (Figure 13).

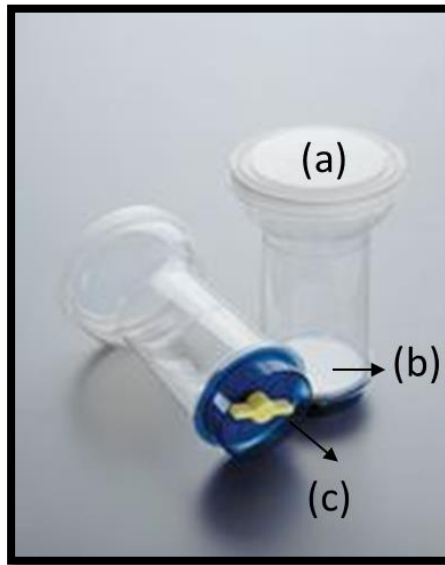


Figure 13 :Les dispositifs Sterisure®. couvercle (a), membrane filtrante (b), bouchon de fermeture de l'embase (c)(42).

II.6.1. Mise en place des Sterisure®

La rampe de filtration stérile est reliée à la pompe à vide (Sartorius®) dont l'évacuation est reliée à un flacon poubelle. Les Sterisure® sont ouverts sous la hotte à flux laminaire, et disposés sur les 3 entonnoirs de la rampe, qui sont chacun équipés d'une vanne permettant le contrôle individuel du vide (Figure 14).

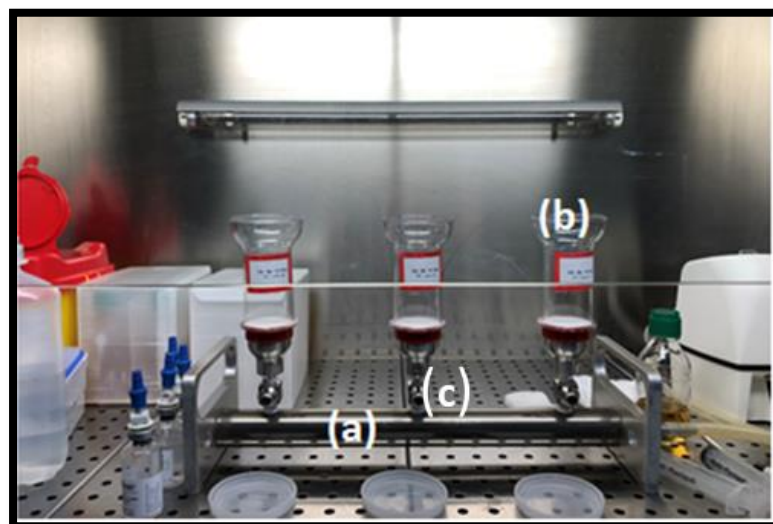


Figure 14 :Dispositif de filtration sur membrane. rampe de filtration (a) ; Sterisure® (b) ; vanne de contrôle du vide (c).

II.6.2. Méthode de filtration

Les Sterisure® sont ouverts et remplis avec 25 mL de solution de rinçage stérile (VERSYLENE®). Le vide est appliqué pour filtrer la solution de rinçage. Cette étape permet d'humidifier et de fixer le filtre.

Les vannes du vide sont refermées, et le produit déposé sur la membrane du filtre. Si la quantité de produit est faible, 25 mL de la solution de rinçage est ajouté. Les vannes sont réouvertes et le vide est appliqué.

L'étape du rinçage est réalisé avec le solvant approprié, (eau stérile (VERSYLENE®)). en remplissant en plusieurs fois les dispositifs puis en appliquant le vide.

II.6.3. Remplissage et incubation des dispositifs

Les dispositifs Sterisure® sont remplis avec 50mL de milieu de culture en condition aseptique. Le milieu de culture choisi est un milieu TSB (Biomérieux®). Il correspond à un milieu d'hydrolysate de caséine et de soja, qui est un milieu recommandé par la PE pour la réalisation de l'essai de stérilité.

Préalablement à la réalisation de l'essai de stérilité, un essai de fertilité du milieu de culture, une validation de la méthode ainsi qu'un essai d'applicabilité doivent être réalisés selon les recommandations de la P.E. (41).

II.6.4. Essai de fertilité

L'essai de fertilité consiste à déterminer si le milieu de culture sélectionné permet la croissance des germes.

Pour la réalisation de l'essai de fertilité du milieu, 50 unités formant colonie (UFC) des 6 germes de la P.E. ont été inoculées dans 100mL de milieu de culture TSB (trypticase soy broth) qui sont mis à incuber à +36°C pour les bactéries et +25°C pour les champignons. Un milieu de culture non inoculé sert de contrôle négatif.

Les 6 germes de la P.E. utilisés sont :

- *Staphylococcus aureus* (ATC 6538)
- *Bacillus subtilis* (CCM 1999)
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATC 9027)
- *Clostridium sporogenes* (CIP 7939) ;
- *Candida albicans* (ATCC10 231)
- *Aspergillus niger* (ATCC16 404)

E.coli (NCTC 13167) a été ajouté car c'est un germe fréquemment retrouvé dans le milieu naturel.

Au total, 7 souches ont été testées.

La fertilité du milieu est validée, si après 3 jours d'incubation pour les bactéries et 5 jours d'incubation pour les champignons, une croissance microbienne est observée pour chacun des microorganismes.

II.6.5. Validation de la méthode

La validation de la méthode a pour objectif de déterminer si la membrane de filtration permet de retenir les micro-organismes.

Pour cela, 50 UFC des 6 souches sont filtrées à travers les dispositifs Sterisure® (Merck Millipore®). La membrane du dispositif est ensuite rincée sous vide avec 1L d'eau stérile. Les dispositifs sont ensuite remplis avec 50mL de TSB puis incubés pendant 14 jours à +36°C ou à +25°C. Les témoins négatifs sont des Sterisure® remplis avec 50 mL de TSB.

La méthode est validée si au terme des 14 jours d'incubation, on observe une croissance microbienne pour chacun des 6 micro-organismes, ce qui signifie que la membrane les retient bien.

Pour chaque micro-organisme l'essai est réalisé en triplicat. Au total, 24 Sterisure® sont mis à l'étuve parmi lesquels 6 sont des témoins négatifs.

II.6.6. Essai d'applicabilité

L'objectif de l'essai d'applicabilité est de démontrer l'absence de propriétés inhibitrices du milieu (solution de collyre voriconazole 1%), une fois filtrée et rincée. Le principe est de filtrer la solution à analyser, de rincer la membrane avec le volume de solvant approprié, puis d'ajouter un inoculum contenant 50 UFC au volume final du diluant stérile utilisé pour rincer le filtre. L'objectif est de montrer que dans les conditions choisies, le milieu filtré après rinçage n'inhibe pas la croissance des microorganismes.

Pour cela, il est nécessaire de déterminer :

- le volume de la solution de collyre de voriconazole à filtrer.
- le volume de la solution de rinçage nécessaire pour éliminer le voriconazole de la surface du filtre.

La PE recommande de filtrer pas moins de 1mL pour des volumes compris entre 1 et 40 mL. Ainsi deux volumes de solution de collyre sont testés : 1 mL et 5 mL.

La solution de rinçage utilisée est de l'eau stérile, un seul volume de 1L est testé.

Pour chaque volume de solution de collyre, 50 UFC d'inoculum des 5 souches de la P.E. ayant satisfait l'essai de fertilité et *E.coli* sont ajoutées au volume final de diluant stérile utilisé pour rincer le filtre.

Les témoins négatifs sont des Sterisure® dans lesquels seule la solution de collyre a été filtrée puis rincée avec 1L d'eau stérile.

Au totale 42 Sterisure® sont mis à l'étuve (6 sont des TN, 3 Sterisure® ou 1 ml de voriconazole a été filtrés et 3 Sterisure® ou 5mL ont été filtrés), une lecture quotidienne est réalisée à la recherche d'une croissance microbienne.

II.6.7. Essai de stérilité

L'objectif de l'essai est de montrer la stérilité des collyres de voriconazole à 1% immédiatement après la préparation, après 90 jours de stockage entre +2°C et +8°C et 15 jours après simulation d'utilisation par le patient.

L'essai de stérilité se déroule sous PSM II, dans des conditions aseptiques, pour éviter toutes contaminations extérieures, notamment celles liées à la manipulation. Le dispositif à usage unique, Sterisure® (Merck®), associé à une filtration sous vide est utilisé dans les conditions validées au paragraphe II.6.3 et schématisées Figure 15.

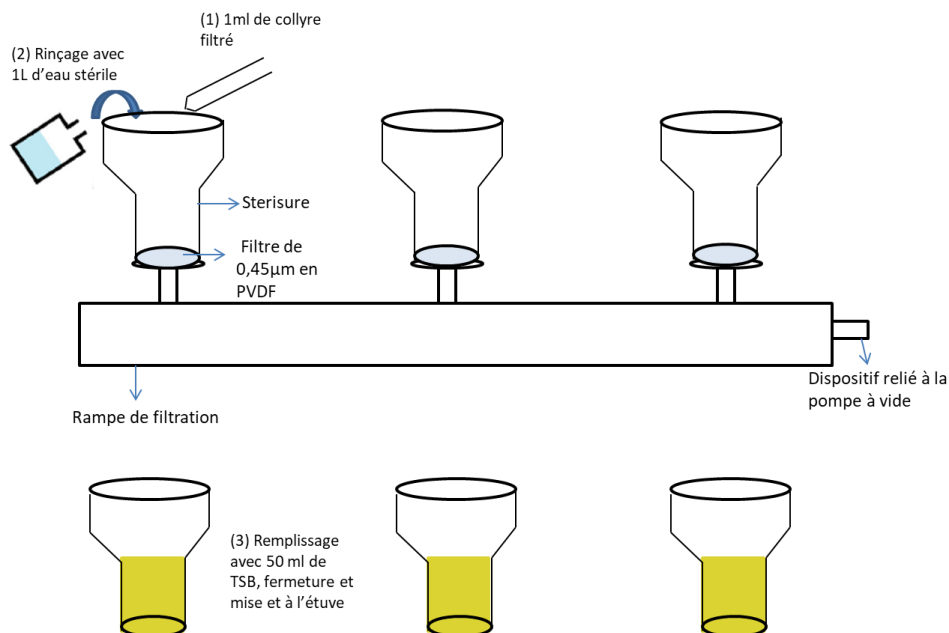


Figure 15 : Principe de l'essai de stérilité.

L'essai de stérilité est réalisé sur :

- 3 flacons CAT® et 3 flacons Novelia® à J0 et à J90 pour les flacons stockés entre +2°C et +8°C,
- ces mêmes 3 flacons CAT® et 3 flacons Novelia® avec lesquels nous avons simulé les conditions réelles d'utilisation pendant 15 jours

Il est effectué conformément aux recommandations de la PE 9.0 et en respectant le mode opératoire suivant : 1mL d'un flacon de collyre de voriconazole à 1% est filtré sur un dispositif Stérisure®. La membrane est ensuite rincée, sous vide, avec 1L d'eau stérile. Puis

le dispositif Stérisure® est rempli avec 50mL de TSB et mis à incubation à +36°C ou +25°C pendant 14 jours.

Afin de détecter une éventuelle contamination au cours de la manipulation, six témoins négatifs sont réalisés à chaque jour d'analyse, c'est-à-dire à J0 et J90 après fabrication et 15 jours après ouverture. Trois témoins négatifs sont mis à incuber à +36°C et les 3 autres à +25°C.

Au total, le jour de la préparation et 90 jours après, 9 Sterisure® sont incubés à +36°C et 9 le sont à +25°C pendant 14 jours (Figure 16).

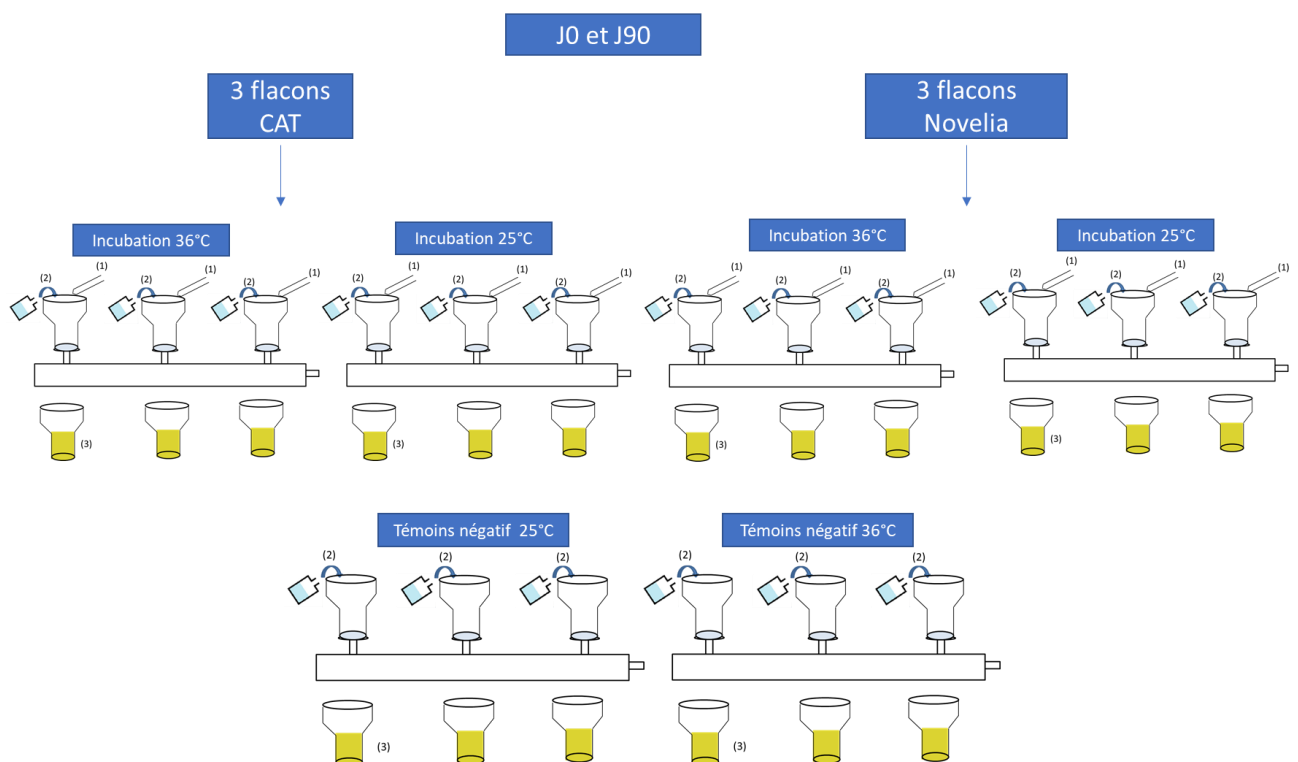


Figure 16 : Etapes de l'essai de stérilité à J0 et J90.

Filtration de 1ml de collyre (1) ; Rinçage de la membrane avec 1L d'eau stérile ; Remplissage des dispositifs avec 50mL de TSB (3) puis incubation.

Pour les flacons en simulation d'utilisation, pour les flacons CAT®, 3 Sterisure® sont incubés à +36°C pendant 14 jours puis transféré à +25°C pendant 14 jours Pour les flacons Novelia®, 3 Sterisure® sont incubés à +36°C et 3 le sont à +25°C pendant 14 jours. Six témoins négatifs sont réalisés en parallèle, 3 sont incubés à +36°C et 3 à +25°C (Figure 17).

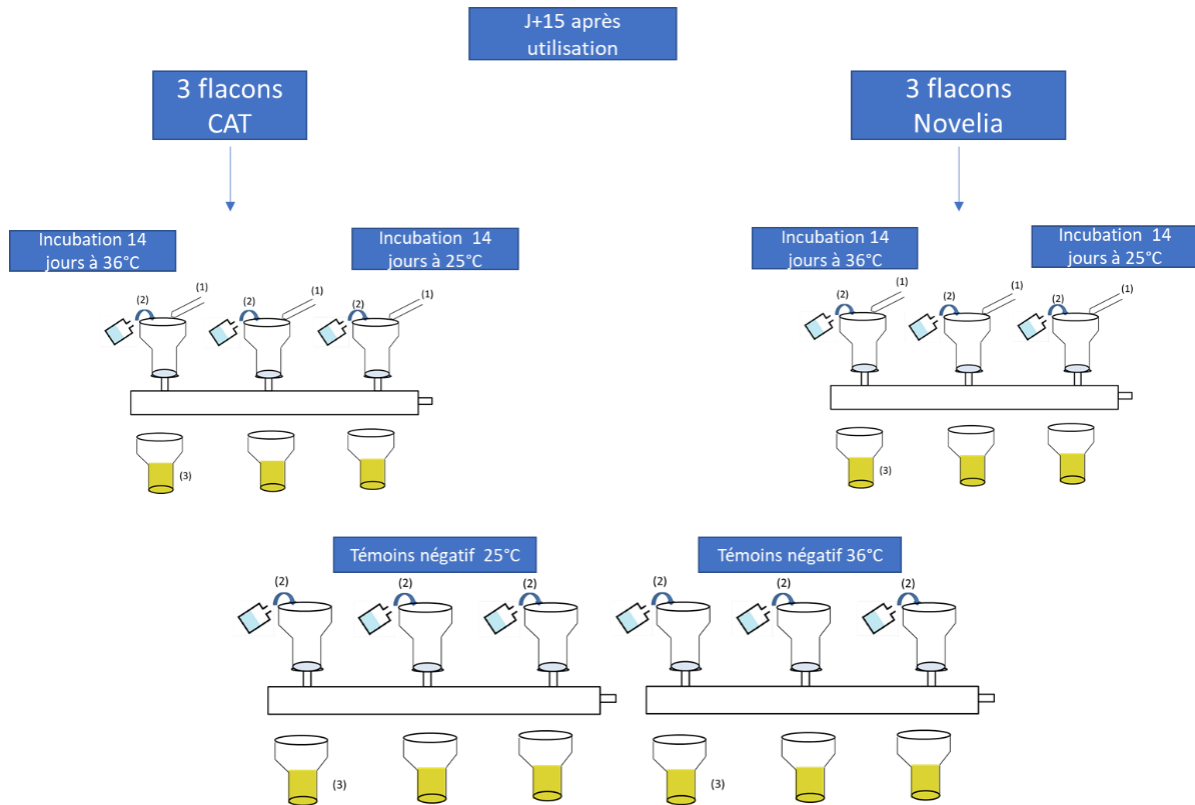


Figure 17 : Etapes de l'essai de stérilité à J+15 après simulation utilisation
Filtration de 1mL de collyre (1) ; rinçage de la membrane avec 1L d'eau stérile (2) ; remplissage des dispositifs avec 50mL de TSB (3) puis incubation

III. Résultats

III.1. Stabilité physico-chimique

III.1.1. Détermination de la concentration par méthode CHLP-UV

III.1.1.1. Validation de la méthode analytique de dosage

La gamme d'étalonnage est réalisée en 10 points de concentration compris entre 20% et 200% de la concentration cible (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 mg/mL). Les résultats sont en annexe 2 et ont permis de déterminer les paramètres suivants :

- L'équation de la droite de régression est : $y=25,282x + 1,1118$.
- Le coefficient $r^2 > 0,99$.
- La pente de la droite de régression est différente de 0.
- L'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0.

L'exactitude et la fidélité sont déterminées à partir des 5 Qc (Tableau 5 et Tableau 6).

- L'exactitude est comprise entre 100.26% et 100.84% et la précision entre 0,237% et 0,523%.
- Le répétabilité inter journalière, exprimée par le coefficient de variation (CV) ou déviation standard relative (RSD), est inférieure à 2%.

Les valeurs de RSD% sont conformes aux valeurs des recommandations ICH, qui requierent une RSD inférieure à 2% et une exactitude comprise entre 98% et 100%.

Tableau 5 : Résultats des paramètres de validation de la méthode.

	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5
Concentration théorique (mg/mL)	3	7	10,2	13	17
Moyenne (mg/mL)	3,02	7,03	10,28	13,10	17,04
Déviatión standard (SD)	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04
RSD %	0,51	0,40	0,27	0,30	0,23
Exactitude %	100,64	100,45	100,83	100,74	100,26

Tableau 6 : Résultats de la répétabilité inter journalière.

Paramètres	Résultats
Linéarité exprimée par le coefficient de corrélation (r^2)	1,00
Précision exprimé par le %RSD (déviatiion standard relative)	<2%
Exactitude (exprimé par le % de recouvrement)	100,26-100,83
Equation de la régression linéaire	$y = 25,282x + 1,1118$
Limite de détection (mg/mL)	0,07
Limite de quantification (mg/mL)	0,23

Les paramètres de la méthode de dosage sont conformes aux exigences, elle est donc validée.

III.1.1.2. Etude de dégradation forcée.

Les produits de dégradation sont observés pour la dégradation en milieu acide, basique mais aussi en condition oxydante avec du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) concentré à 30%. Les temps de rétention (Tr) des produits de dégradation sont de 4,3 et 4,5 minutes, celui du voriconazole est de 8,3 minutes (Figure 18). Aucune dégradation n' a été observée après exposition à la lumière. Ces résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus par Khetre *et al.* dans leur étude de stabilité.

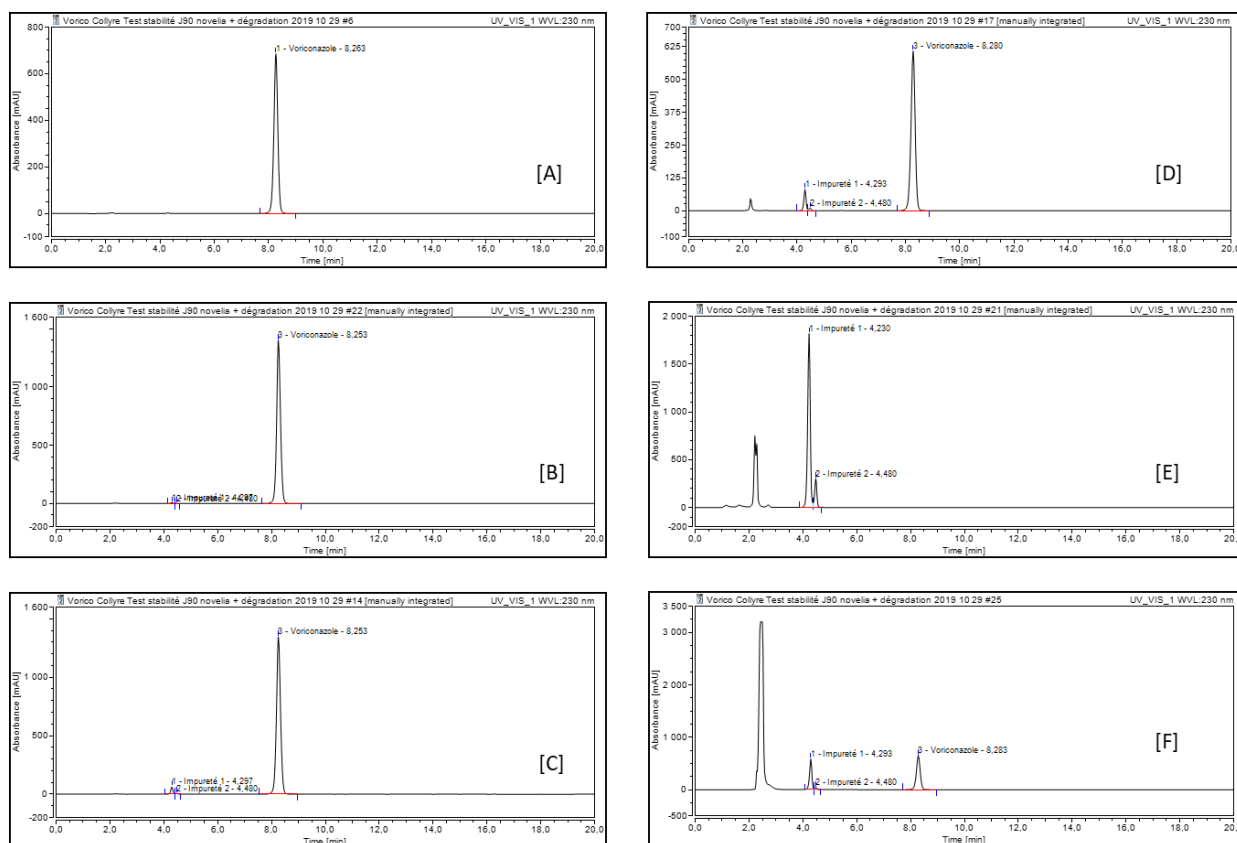


Figure 18 : Chromatogrammes de l'étude de dégradation
Reference [A], UV[B], chaleur sèche [C], acide [D], base [E], H2O2 [F].

A la chaleur sèche, 3% du voriconazole s'est dégradé, 7% lors de l'exposition à un milieu acide, 100% dans des conditions basiques, et 36% en conditions oxydantes. Le tableau 7 reprend les résultats obtenus (Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats de l'étude de dégradation forcée.

	Référence voriconazole	Chaleur sèche 70°C 1h	Acide 1N à 80°C durant 1h	Basic 1N à 80°C durant 1h	H2O2 30% 3h à 100°C	UV 48h
AUC 1	0,00	5,89	15,23	204,53	118,27	0,78
AUC 2	0,00	0,71	1,90	27,93	7,03	0,08
AUC voriconazole	234,14	237,76	220,56	NA	219,74	234,17
AUC totale	234,14	244,36	237,70	232,46	345,04	235,04
% dégradation	0	3	7	100	36	0

Les produits de dégradation ne co-éluent pas avec le voriconazole. Leurs temps de rétention sont différents, de celui du voriconazole. Notre méthode est donc capable de repérer les produits de dégradation au décours de l'étude de stabilité. Nous pouvons grâce à ces résultats valider la nature indicatrice de stabilité de notre méthode.

III.1.1.3. Dosages

III.1.1.3.1. Solution de référence.

La concentration moyenne du voriconazole conservé dans ces conditions est de 10,02 mg/mL. Aucun produit de dégradation n'est mis en évidence. Les résultats sont présentés en annexe 3. La solution est stable pendant 90 jours. Nous utiliserons donc comme solution de référence du voriconazole 10mg/mL préparé à partir de la spécialité voriconazole Arrow et conservé à -80°C.

III.1.1.3.2. Résultats des dosages CLHP des flacons CAT®

La concentration mesurée à J0 est considérée comme étant de 100%. Les résultats des dosages sont corrigés par rapport aux résultats de notre solution de référence.

Entre +2°C et +8°C, la concentration moyenne des flacons préparés à partir du voriconazole Arrow est de $9,93 \pm 0,19$ mg/mL. Pour les collyres préparés à partir du VFEND® elle est de $10,09 \pm 0,03$ mg/mL (Tableau 8).

Tableau 8 : Résultats des dosages du voriconazole 1% dans les flacons CAT® conservés entre +2 et +8°C.

		Moyenne ± SD (n=3)				
		J0	J7	J30	J60	D90
Concentration (mg/mL)	Voriconazole Arrow®	10 ±0,00	9,88 ±0,093	9,87± 0,59	9,88 ±0,61	10,09 ±0,06
		10 ±0,00	9,87 ±0,10	9,89 ±0,12	9,86 ±0,12	10,08 ±0,10
		10 ±0,00	9,81 ±0,13	9,81 ±0,13	9,84 ±0,12	10,03 ±0,09
	Voriconazole Vfend®	10 ±0,00	10,32 ±0,28	10,06 ±0,035	10,03 ±0,033	10,28 ±0,04

Les concentrations sont comprises entre 98,07% et 102,79% de la concentration de référence ce qui est conforme à l'intervalle de 90-110% admis (Figure 19).

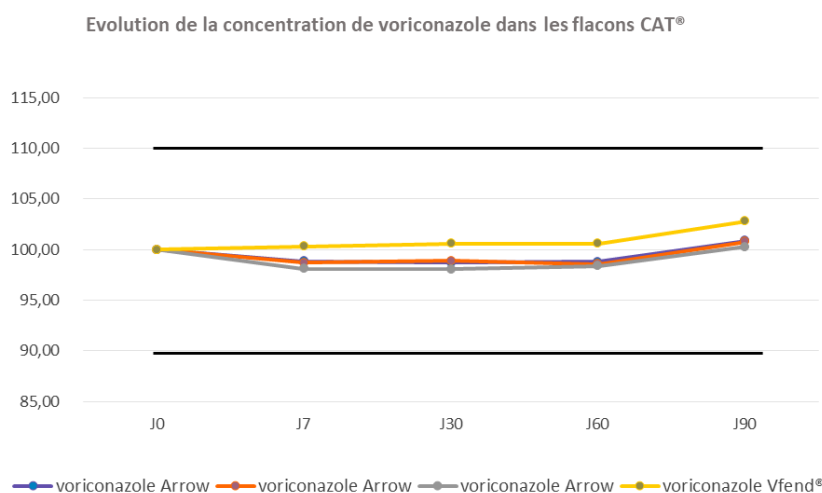


Figure 19 : Evolution de la concentration du voriconazole dans les flacons CAT® au cours du temps

Les résultats détaillés pour chaque lot se trouvent en annexe 4 sous forme de tableau pour les flacons CAT® conservés entre +2°C et +8°C.

Les chromatogrammes obtenus à J0, J7, J30, J60 et J90 pour le voriconazole Arrow (lot 21801) montrent qu'aucun produit de dégradation n'apparaît au cours du temps (Figure 20). Les chromatogrammes des autres lots sont identiques. Le temps de rétention du voriconazole est de 8,3 minutes. La concentration est restée stable durant 90 jours entre +2°C et +8°C pour les 12 flacons collyres (9 fabriqués à partir du voriconazole Arrow et 3 à partir du voriconazole VFEND®).

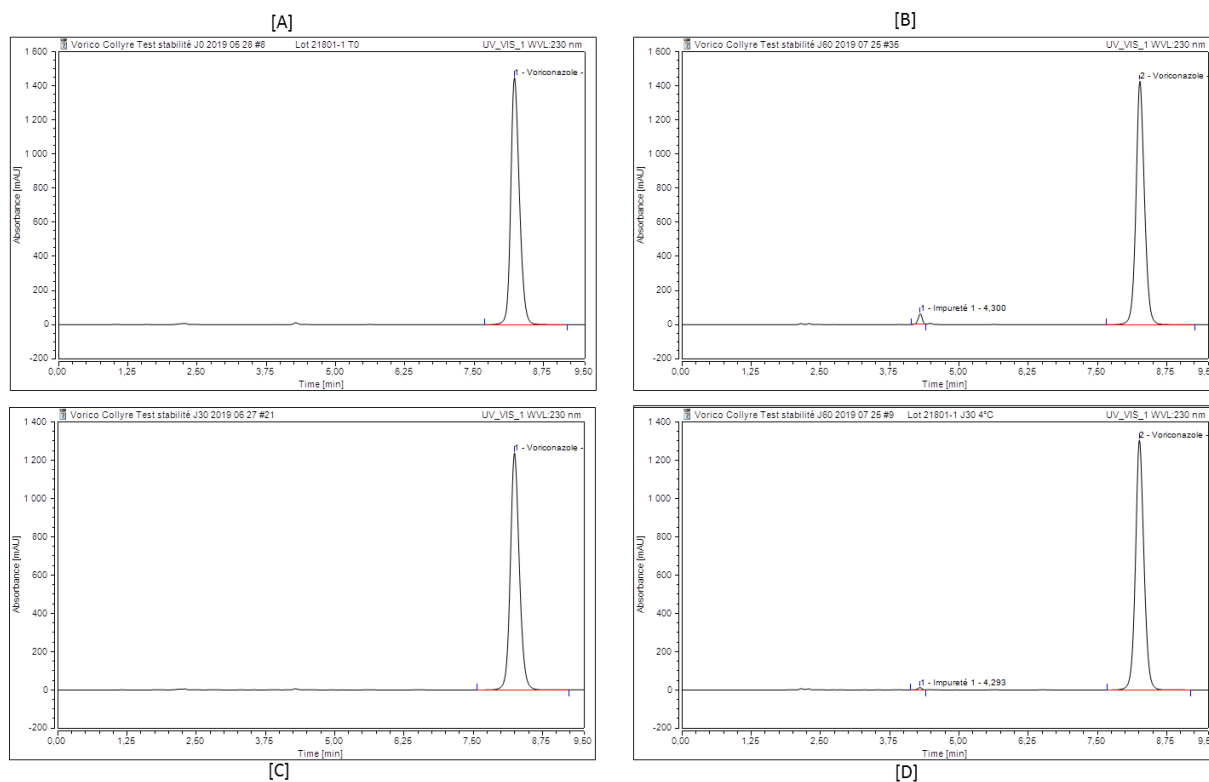


Figure 20 : Chromatogramme de l'étude de stabilité à J0 [A], J30 [B], J60 [C], J90 [D] pour les flacons CAT[®] conservés entre +2°C et +8°C.

Entre +20°C et +25°C les concentrations moyennes sont $10,10 \pm 0,34$ mg/mL pour les collyres fabriqués à partir du voriconazole Arrow et de $10,16 \pm 0,41$ mg/mL pour les collyres préparés à partir du VFEND[®] (Tableau 9). Les concentrations sont comprises entre 99,68% et 102,41% de la concentration de référence (Figure 21). Les résultats sont présentés en Annexe 5.

Les chromatogrammes obtenus ne montrent pas l'apparition de produit de dégradation quel que soit la spécialité utilisée.

Tableau 9 : Résultats des dosages des flacons CAT[®] stockés entre +20°C et +25°C

		Moyenne ± SD (n=3)				
		J0	J7	J30	J60	D90
Concentration (mg/mL)	Voriconazole Arrow [®]	10 ±0,00	10,45 ±0,037	10,48±0,36	10,03 ±0,27	10,09 ±0,06
		10 ±0,00	10,04± 0,34	9,91 ±0,38	10,02 ±0,46	10,08 ±0,10
	Voriconazole Vfend [®]	10 ±0,00	10,15± 2,33	10,22±0,34	9,97 ±0,33	10,03 ±0,09
		10 ±0,00	10,21 ±0,35	10,24± 1,03	10,18 ±0,22	10,17 ±0,46

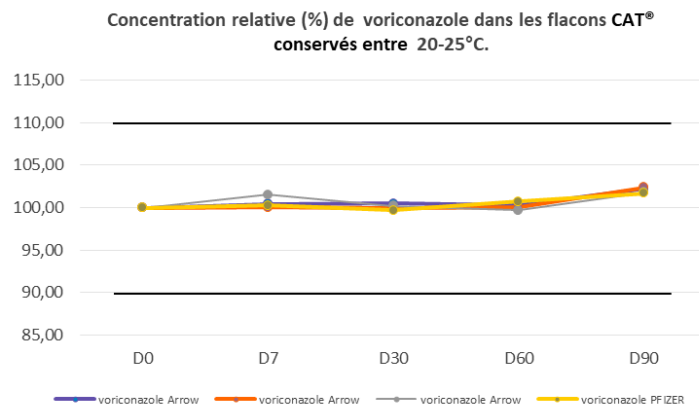


Figure 21 : Evolution de la concentration de voriconazole conservé entre 20-25°C dans les flacons CAT[®].

Les résultats détaillés se trouvent dans l'annexe 5 sous forme de tableau pour la conservation entre +20°C et +25°C.

La solution de voriconazole 1% est chimiquement stable entre +2°C et +8°C et entre 20°C et 25°C quel que soit la spécialité utilisée.

III.1.1.3.3. Résultats des dosages CHLP des flacons Novelia[®]

Pour les flacons Novelia[®] conservés entre +2°C et +8°C, la concentration à J90 est de 9,97 ± 1,19 mg/mL (Tableau 10).

		Novelia
Concentration (mg/ mL)	J0	10±0,00
	J90	9,97±1,19

Tableau 10 : Résultats des dosages CLHP pour les flacons Novelia[®]

La figure 22 montre les chromatogrammes obtenus pour le dosage d'un flacon Novelia® à J0 et J90. A J0 et J90, le Tr est identique. Aucun produit de dégradation n'a été observé au cours de l'étude (Figure 22).

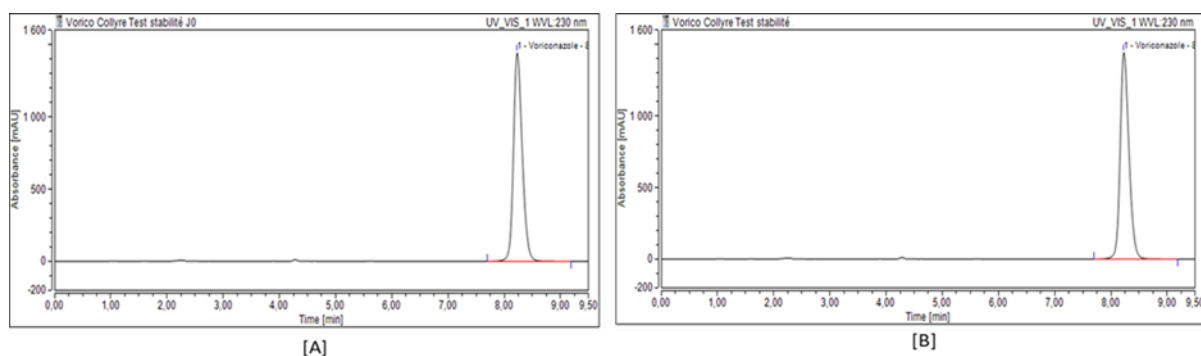


Figure 22 : Chromatogrammes de l'étude de stabilité pour les flacons Novelia® à J0[A] et J90[B] conservés entre +2°C et +8°C.

La solution de voriconazole 1% est stable chimiquement pendant 90 jours entre +2°C et +8°C dans les flacons Novelia®

III.1.2. Osmolarité

Pour les flacons CAT® l'osmolarité reste stable, elle est de $549 \pm 5,06$ mOsm/kg durant 90 jours (Tableau 11). Il en est de même pour les flacons Novelia®, l'osmolarité est de $543 \pm 8,25$ mOsm/kg à J0 et de $534 \pm 6,02$ mOsm/kg à J90 (Tableau 12).

Tableau 11 : Résultats de l'osmolarité sur 90 jours pour les flacons CAT®.

	Moyenne \pm SD (n=3)				
	J0	J7	J30	J60	J90
Osmolarité (mOsm/kg)	$549 \pm 4,44$	$551 \pm 5,84$	$552 \pm 3,16$	$552 \pm 5,59$	$541 \pm 3,83$

Tableau 12 : Résultats de l'osmolarité pour les flacons Novelia®

	Moyenne \pm SD Novelia (n=3)	
osmolarity (mOsm/kg)	J0	$543 \pm 8,25$
	J90	$534 \pm 6,02$

L'osmolarité des collyres est comprise entre 521 et 552 mOsm/kg ce qui correspond aux valeurs acceptables pour des solutions collyres qui est de 240-555.mOsm/kg.

III.1.3. pH.

Le pH pour les flacons CAT® est de $6,17 \pm 0,1$ sur l'ensemble de l'étude (Figure 23) (Tableau 13). Pour Novelia® à J0 le pH est de $6,16 \pm 0,10$ et de $6,46 \pm 0,11$ à J90 (Tableau 14). L'œil peut supporter des pH compris entre 3 et 10. Le pH reste dans les normes acceptables tout au long de l'étude.

Tableau 13 : Résultats du pH pour les flacons CAT®

		Moyenne \pm SD (n=3)				
		J0	J7	J30	J60	J90
pH		$6,11 \pm 0,06$	$6,13 \pm 0,06$	$6,25 \pm 0,05$	$6,17 \pm 0,10$	$6,21 \pm 0,18$

Tableau 14: Résultats du pH pour les flacons Novelia®.

		Moyenne \pm SD Novelia (n=3)
pH	D0	$6,16 \pm 0,10$
	D90	$6,46 \pm 0,11$

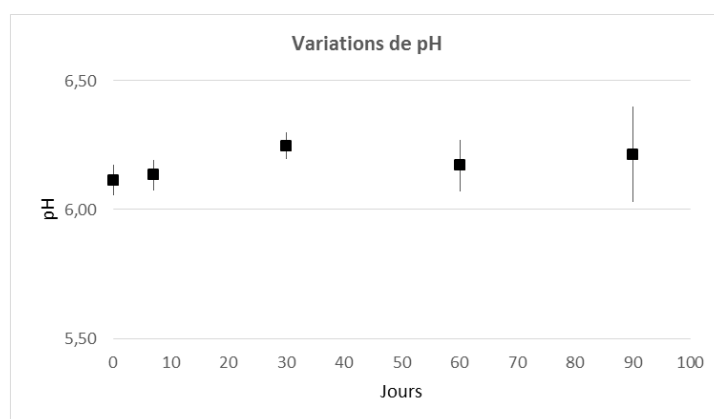


Figure 23 : Variations de pH de la solution de voriconazole 1% dans les flacons CAT®

III.1.4. Essai de comptage particulaire

Après inspection visuelle la solution est claire et limpide durant toute la durée de l'étude. Aucune variation de couleurs n'est observée.

Aucune particule n'a été mise en évidence par l'observation au microscope optique. L'observation au microscope n'a pas mis en évidence de particules. Les observations au microscope optique à contraste de phase au grossissement fois 10 donnent des résultats similaires.

III.2. Stabilité microbiologique

III.2.1. Essai de fertilité

Aucune croissance microbienne n'a été retrouvée pour les témoins négatifs. Pour les milieux de culture ensemencés, une turbidité, signe de croissance microbienne, a été observée à :

- 24h pour *B.subtilis*
- 72h *S.aureus*, *P.aeruginosa* et *E.coli*
- 7 jours pour *A.brasiliensis*, *C.albicans*.

Pour le milieu de culture inoculé par *C.sporogenes*, aucune croissance microbienne n'a été observée. Les résultats sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Résultats de l'essai de fertilité

Interprétation visuelle	Contrôle négatif	B.subtilis	S.aureus	P.aeruginosa	E.coli	C.sporogenes	A.niger	C.albicans
J+24H	-	+	-	-	-	-	-	-
J+72H	-	+	+	+	+	-	-	-
J7	-	+	+	+	+	-	+	+
J14	-	+	+	+	+	-	+	+

Le milieu TSB peut donc être utilisé pour la suite de l'étude.

Les photographies des observations de l'essai de fertilité se trouvent en Annexe 6.

III.2.2. Validation de la méthode de filtration sur membrane

Tous les microorganismes ont satisfait à la validation de la méthode de filtration au moyen des dispositifs Sterisure[®]. Une croissance microbienne est observée après :

- 24h d'incubation pour *B.subtilis*
- 72H d'incubation pour *E.coli*, *P.aeruginosa* et *S.aureus*,
- 7 jours d'incubation pour *A.brasiliensis* et *C.albicans* (Tableau 16).

La validation de la méthode n'est pas réalisée pour *C.sporogenes*.

Tableau 16 : Résultats de la validation de méthode.

Interprétation visuelle	Contrôle négatif	B.subtilis	S.aureus	P.aeruginosa	E.coli	A.niger	C.albicans
J+24H	-	+	-	-	-	-	-
J+72H	-	+	+	+	+	-	-
J7	-	+	+	+	+	+	+
J14	-	+	+	+	+	+	+

III.2.3. Essai d'applicabilité

Quel que soit le volume 1 mL ou 5 mL, on observe une croissance microbienne pour les 5 microorganismes exigés par la P.E ainsi que pour *E.coli*. *C.sporogenes* n'a pas été testé.

La croissance microbienne est observée après :

- 24h d'incubation pour *B.subtilis* et *P. aeruginosa*
- 3 jours pour *E coli*
- 7 jours d'incubation pour *A. niger* et *C. albicans*
- 14 jours d'incubation pour *S. aureus*. (Tableau 17 et Tableau 18)
- Le témoin négatif reste négatif pendant toute la durée de l'incubation.

Tableau 17 : Résultats de l'essai d'applicabilité avec 1 mL de voriconazole filtré.

1mL de voriconazole et 1L de solution de rinçage	Contrôles négatifs	B.Subtilis	S.aureus	P.aeruginosa	E.coli	A.niger	C.albicans
J+24H	-	+	-	+	-	-	-
J+72H	-	+	-	+	+	-	-
J7	-	+	-	+	+	+	+
J14	-	+	+	+	+	+	+

Tableau 18 : Résultats de l'essai d'applicabilité avec 5 mL de voriconazole filtré

5 mL de voriconazole et 1L de solution de rinçage	Contrôles négatifs	B.Subtilis	S.aureus	P.aeruginosa	E.coli	A.niger	C.albicans
J+24H	-	+	-	+	-	-	-
J+72H	-	+	-	+	+	-	-
J7	-	+	-	+	+	+	+
J14	-	+	+	+	+	+	+

On n'observe donc pas de différences significatives entre les 2 volumes. La P.E recommande de filtrer au moins 1 mL lors de l'essai de stérilité pour des volumes entre 1 mL et 40 mL. Devant ces éléments nous validons l'utilisation d'une prise d'essai de 1 mL pour réaliser l'essai de stérilité.

III.2.4. Essai de stérilité

Quel que soit les flacons, à J0 aucune croissance microbienne n'est observée. Il n'y a donc pas de contamination au cours la fabrication. Après 3 mois de conservation entre +2°C et +8°C, la stérilité est maintenue pour les deux contenants. Les résultats sont en annexes pour les flacons CAT® (Annexe 7) et flacons Novelia® (Annexe 8).

L'essai de stérilité réalisé sur le reliquat contenu dans les flacons après 15 jours d'utilisation montre une contamination pour un des trois flacons CAT® après incubation de 14 jours à 36°C (Figure 24). L'identification n'a pas été effectuée.

Pour l'essai de stérilité réalisé sur les flacons Novelia®, aucune croissance microbienne n'est observée au bout de 28 jours d'incubation (14 jours à 25°C, 14 jours à 36°C). Ils sont donc considérés comme stériles (Figure 25) (Tableau 19).

Tableau 19 : Résultats de l'essai de stérilité sur les flacons CAT® et Novelia®.

		J0			J90			J+15 après utilisation		
	Température d'incubation	1	2	3	1	2	3	1	2	3
CAT®	22°C	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	36°C	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Novelia®	22°C	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	36°C	-	-	-	-	-	-	-	-	-

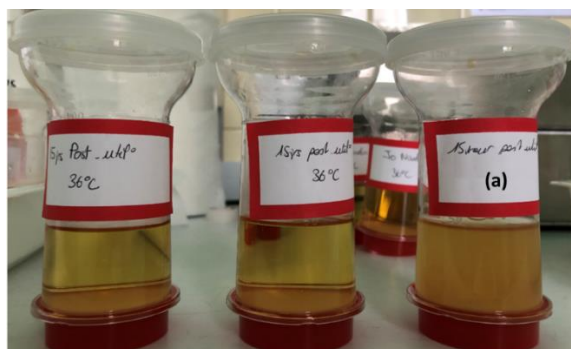


Figure 24 : Résultats de l'essai de stérilité des flacons CAT® après simulation d'utilisation.



Figure 25 : Résultats de l'essai de stérilité des flacons Novelia® après simulation d'utilisation.

IV. Discussion

IV.1. Choix des conditions de conservation

Jusqu'en 2019 les conditions de conservation imposées une stabilité réduite ou contraignante. En effet plusieurs travaux sur la stabilité des collyres de voriconazole ont été publiés (25,26,34), et nos résultats de stabilité sont similaires aux leurs mais leurs conditions de conservation sont différentes de celle de notre étude. Amoros-Rebredo et al (25) et Roch et al (26) ont réalisé leurs études avec une conservation des collyres à -20°C. L'avantage de notre étude et qu'elle est réalisée à température ambiante et entre +2°C et +8°C ce qui facilite la conservation après la production, et la gestion de la conservation des collyres pour le patient à son domicile.

IV.2. Stabilité physico-chimique

Concernant la stabilité physico-chimique, nos méthodes et résultats sont comparables à Al Badriyeh *et al* (34), Leur étude sont réalisés dans les mêmes conditions que les nôtres (conservation entre +2°C et +8°C dans des flacons en HDPE à l'abri de la lumière) en utilisant une technique de dosage similaire, par CLHP. Nous avons également étudié la stabilité physico-chimique des collyres dans les flacons Novelia® ce qui a récemment été fait par Roche *et al* (26), mais pour des flacons conservés à -20°C. Dans leur étude, la stabilité chimique est également évaluée par CLHP et montrent que le voriconazole est stable dans ces conditions de conservation. Nos résultats sont semblables aux leurs et montrent que dans ces deux types de flacons la stabilité physico-chimique est maintenue, qu'ils soient conservés à -20°C ou entre +2°C et +8°C.

IV.3. Stabilité microbiologique

L'essai de stérilité utilisant la méthode de filtration sur membrane a été réalisé selon les recommandations de la PE sur la stérilité (41). Cette méthode permet de s'affranchir de l'effet fongistatique du voriconazole en rinçant la membrane à l'eau stérile et permet d'éviter l'inhibition de la croissance fongique.

Aucune contamination microbiologique n'a été mise en évidence dans les flacons collyres CAT® et Novelia® après 90 jours de conservation entre +2°C et +8°C. En effet, notre processus de fabrication comprend une filtration terminale à travers un filtre stérilisant de 0,22 µm au moment du conditionnement dans les flacons stériles multidoses ce qui permet de réduire le risque.

Une étude de stérilité après simulation d'utilisation a également été réalisée pour comparer la stérilité des flacons CAT® et Novelia® après ouverture.

En effet, les solutions de collyres sont généralement contaminées au moment du contact avec les cils, la conjonctive, la cornée et les mains, d'où l'intérêt de son évaluation en

condition d'utilisation. Dans notre étude une contamination microbiologique est mise en évidence pour un des flacons CAT®. Ces résultats sont similaires à d'autres études portant sur la contamination des flacons collyres multidoses. Elles ont montré une contamination du contenu restant après l'utilisation, mais également du bouchon et de l'embout compte-goutte (43). Une autre étude a montré l'existence d'une contamination microbiologique dans des solutions ophtalmiques contenant des conservateurs antimicrobiens (44). Cela montre qu'une contamination durant l'utilisation peut survenir malgré la présence de conservateurs. Il est donc important de rappeler aux patients les bonnes pratiques d'instillation des collyres, lors d'un entretien pharmaceutique au moment de la dispensation. Nous avons mis au point pour cela au sein du CHU d'une plaquette d'information pour rappeler ces bonnes pratiques aux patients (Annexe 9).

IV.4. Etudes d'efficacité

Lors des études, la stabilité microbiologique est rarement étudiée. Des études complémentaires sur des molécules simples comme les antifongiques peuvent être réalisées. Par exemple, l'évaluation de l'activité antifongique par la détermination de la CMI après conservation qui a été réalisée dans l'étude de stabilité de Amoros-Rebredo *et al* (25). Elle montre que l'activité antifongique est maintenue après conservation 90 jours à -20°C. Roche *et al* ont étudié à l'aide de la chromatographie chirale, l'apparition de la forme énantiomérique inactif du voriconazole, qui correspond à l'impureté D dans la P.E. Leurs résultats n'ont pas permis de mettre en évidence une racémisation du voriconazole après 90 jours de conservation à -20°C. L'activité du voriconazole est donc conservée. Nous n'avons pas réalisé cette technique car nous ne disposons pas de ce type d'équipement. En effet, une étude de l'activité du voriconazole aurait été un plus à notre étude.

IV.5. Choix du conditionnement

L'ensemble des résultats de l'étude de stabilité physico-chimique et microbiologique ainsi que l'étude de simulation d'utilisation, tendent à privilégier l'utilisation des flacons multidoses contenant un insert innovant comme ceux présents sur les flacons Novelia®. Cette nouvelle technologie permettrait de fabriquer des collyres multidoses sans conservateurs.

En effet, les conservateurs sont reconnus comme responsables d'effets secondaires lors d'utilisation chronique, d'autant plus que l'œil est un organe sensible. Selon les données de la littérature, la présence de conservateurs comme le chlorure de benzalkonium dans certains collyres est responsable de dommage sur la cornée (45) (46). Son utilisation à court terme et à faible concentration n'est pas délétère, cependant son utilisation lors de traitement au long court sur des yeux présentant des lésions ne semble pas être sans effets (46). L'alternative aux conservateurs anti-microbiens est l'utilisation des flacons comportant une valve anti-retour comme les flacons Novelia®. Ils permettraient de garantir la stérilité tout au long de l'utilisation, mais cette innovation à un coût non négligeable (environ 6 fois le prix d'un flacon avec compte-goutte traditionnel.)

V. Conclusion

Notre étude montre que les collyres de voriconazole à 1% sont stables pendant 90 jours entre +2°C et +8°C et entre +20°C et +25°C dans deux contenants en HDPE, CAT® et Novelia®. Nous avons montré que les flacons Novelia® permettent d'éviter la contamination microbiologique lors de l'utilisation, car ils sont dotés d'un système de valve anti-retour.

Ces résultats nous permettent d'envisager la production des collyres en lot tous les 3 mois de collyres au voriconazole avec une stabilité de 3 mois et une conservation entre +2°C et +8°C. La production en lot permet une meilleure organisation de l'activité au sein de l'unité de production, mais aussi au laboratoire de contrôle qui réalise le contrôle libérateur. Cette extension de péremption permet d'envisager de tester la stérilité du lot, qui nécessite une mise en quarantaine du lot de 14 jours. Ceci permet une amélioration continue de l'ensemble du process, de la fabrication jusqu'à la libération et permet une disponibilité immédiate du traitement. Mais ce changement de mode de production, notamment avec la gestion des périmés à un impact en termes de coût et d'organisationnel.

Les kératites fongiques sont rares mais sévères, les préparations hospitalières de collyres de voriconazole permettraient de mieux organiser la production de ces collyres et d'avoir une mise à disposition immédiate du traitement.

De plus, cela permettrait dans le cadre du GHT de répondre à des demandes de sous-traitance de la part des centres hospitaliers CHG pour lesquels le délai de mise à disposition d'un tel traitement est de plus de 24 heures. Ainsi nos conditions de conservation faciliteraient le transport et le stockage dans ces établissements.

Références bibliographiques

1. Dethorey G, Daruich A, Hay A, Renard G, Bourges JL.
Severe bacterial keratitis referred to ophthalmology emergency departments: a retrospective study of 268 cases. *J Fr Ophtalmol*. 2013 Feb;36(2):129-37.
2. Polycopié nationale du collège des ophtalmologistes universitaires de France. 2010.
En ligne. https://www.sfo.asso.fr/files/files//Polycopies_MAJ_2010%5B1%5D.pdf [consulté le 19 janvier 2020].
3. Abrégés connaissances et pratique. Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF). Edition Masson 2010.
4. Bactériologie-Niveau DCEM1. En ligne.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.1.2.5.html> [consulté le 19 janvier 2020].
5. Robert PY, Adenis JP.
Les kératites bactériennes [Bacterial keratitis]. *J Fr Ophtalmol*. 1999;22(10):1104–1109.
6. Kaswin G, Labetoulle M. Mycoses oculaires : quand faut-il y penser ? En ligne.
<https://antony-ophtalmologie.fr/wp-content/uploads/2014/05/mycoses-oculaires.pdf> [consulté le 19 janvier 2020].
7. Bourcier T, Sauer A, Letscher-bru V.
Fungal keratitis. *J Fr Ophtalmol*. 2017 Nov;40(9):e307-e313.
8. Thomas PA.
Fungal infections of the cornea. Vol. 17, Eye. Royal College of Ophthalmologists; 2003. p. 852–62.
9. Gabrielle Gomart, Arnaud Sauer et Tristan Bourcier.
Quand évoquer et comment confirmer une kératite fongique ou amibienne ? *Réflexions ophtalmologie*. Numéro 226 juin 2019.
10. Chiquet C, Romanet JP.
Prescrire les collyres fortifiés. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30(4):423– 30.
11. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire. En ligne.
<https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/9782294745638.pdf> [consulté le 19 janvier 2020].
12. Contamination particulaire sub-visible. Section 2.9.19. Pharmacopée européenne 9ème édition.
13. Sautou V, Brossard D, Crauste-Manciet S, Fleury-Souverain S, Lagarce F, Odou P, et al.
Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. 2013.
14. pH approximatif des solutions. Section 2.2.4. Pharmacopée européenne 9ème édition.
15. Section 2.2.36 Concentration ionique. Pharmacopée européenne 9ème édition.
16. AFSSAPS. Bonnes pratiques de préparation. Vol. 33. p. 1–79.
17. Fiche Thériaque Voriconazole. En ligne. [consulté le 19 janvier 2020].



18. VIDAL - Voriconazole. En ligne. <https://www.vidal.fr/substances/21915/voriconazole/> [consulté le 19 janvier 2020].
19. Monographie du Voriconazole. Pharmacopée européenne 9ème édition.
20. Antifongiques azolés : Pharmacologie. En ligne. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/antifongiques-azoles-pharmacologie> [consulté le 19 janvier 2020].
21. Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, Sponsel WE, Graybill JR. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections : a review of current literature. Br J Ophthalmol. 2008.
22. Lau D, Fedinands M, Leung L, Fullinfaw R, Kong D, Davies G, et al. Penetration of voriconazole, 1%, eyedrops into human aqueous humor: A prospective open-label study. Arch Ophthalmol. 2008 Mar;126(3):343-6.
23. Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, Kong DCM. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. Clin Ophthalmol. 2010;4(1):391–405.
24. Préparation et administration des médicaments dans les unités de soins. Bonne pratique d'hygiène. CCLIN. Edition 2006. En ligne. <https://www.cpias-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/2017/06/prep-medicaments.pdf> [consulté le 19 janvier 2020].
25. Amorós-Reboredo P, Bastida-Fernandez C, Guerrero-Molina L, Soy-Muner D, López-Cabezas C. Stability of frozen 1% voriconazole ophthalmic solution. Am J Health Syst Pharm. 2015 Mar 15;72(6):479-82.
26. Roche M, Lannoy D, Bourdon F, Danel C, Labalette P, Berneron C, Simon N , Odou P. Stability of frozen 1% voriconazole eye-drops in both glass and innovative containers. Eur J Pharm Sci. 2020 Jan 1;141:105102.
27. Thermo Scientific™ Postes de sécurité microbiologique de classe II MSC-Advantage™. En ligne. <https://www.fishersci.fr/shop/products/msc-advantage-class-ii-biological-safety-cabinets/10795194> [consulté le 19 janvier 2020].
28. ANSM. Voriconazole ARROW Résumé des Caractéristiques du Produit. En ligne. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278886.htm> [consulté le 19 janvier 2020].
29. EMA. Résumé des caractéristiques du produit. VFEND En ligne. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vfend-epar-product-information_fr.pdf [consulté le 19 janvier 2020].
30. Novelia PF eyedropper: 0% preservatives, 100% eye protection. En ligne. <https://www.nemera.net/products/ophthalmic/novelias/> [consulté le 19 janvier 2020].
31. NOVELIA, NEMERA. En ligne. <https://www.ondrugdelivery.com/fanny-sellier-nemera/> [consulté le 19 janvier 2020].
32. Damle M, Mehendre R, Khetre A, Sinha P. Development and validation of stability indicating RP-HPLC method for voriconazole. Indian J Pharm Sci. 2009;71(5):509.

33. Ibrahim A, Eldin B, Ibrahim A, Eldin B, Shalaby A.
Determination of Voriconazole and its Degradation products in Pharmaceutical formulations using High Performance Liquid Chromatography with Ultra-Violet Detection. *Eurasian J Anal Chem.* 2010;5(3):254–64.
34. Al-Badriyeh D1, Li J, Stewart K, Kong DC, Leung L, Davies GE FR.
Stability of extemporaneously prepared voriconazole ophthalmic solution. *Am J Heal Pharm.* 2009 Aug 15;66(16):1478-83.
35. Dupuis A, Tournier N, Moal L, Venisse N.
Preparation and Stability of Voriconazole Eye Drop Solution. 2009 Feb;53(2):798-9.
36. ICH Harmonised tripartite guideline, 2004. Stability testing of new drug substances and products Q1A (R2). En ligne.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf [consulté le 19 janvier 2020].
37. ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2005, Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2 R1. En ligne.
https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1__Guideline.pdf [consulté le 19 janvier 2020].
38. EMA. Note For Guidance On Evaluation Of Stability Data. En ligne.
<http://www.ema.europa.eu/ema/> [consulté le 19 janvier 2020].
39. Osmometers Model: Type 15. Fisher Scientific. En ligne.
<https://www.fishersci.fr/shop/products/osmometers-2/11900557>. [consulté le 19 janvier 2020].
40. Contamination particulaire visible Section 2.9.19. Pharmacopée européenne 9ème édition.
41. Stérilité. Section 2.6.1. Pharmacopée européenne 8ème édition.
42. Merck Millipore Sterisure™ Filter Device, Fisher Scientific . En ligne.
<https://www.fishersci.fr/shop/products/sterisure-filter-device-mce-0-45-m/10414287> [consulté le 19 janvier 2020].
43. P. Bachewar N, Deshmukh D, Choudhari SR, Joshi RS.
Evaluation of used eye drop containers for microbial contamination in outpatient department of tertiary care teaching hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2018;7(5):895.
44. Fegghi M, Mahmoudabadi AZ, Mehdinejad M.
Evaluation of fungal and bacterial contaminations of patient-used ocular drops. *Med Mycol.* 2008;46(1):17–21.
45. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A.
Preservatives in eyedrops : The good , the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010 Jul;29(4):312-34.
46. Pflugfelder C. Ophthalmic preservatives: the past, present, and future. 2008 En ligne.
<https://static1.squarespace.com/static/54934e57e4b0a75bf4c1c07e/t/54d2944ae4b05f7dfea65428/1423086666013/Preservatives-FINwss.pdf> [consulté le 19 janvier 2020].

Annexes


Annexe 1. Fiche de fabrication CHIMIO du voriconazole collyre.	63
Annexe 2. Résultats de la validation de méthode de dosage analytique	64
Annexe 3. Résultats de la stabilité du voriconazole à -80°C.....	68
Annexe 4. Résultats de la stabilité des collyres conservés entre +2°C et +8°C pour les flacons CAT®.	69
Annexe 5. Résultats de la stabilité des collyres conservés entre +20°C et +25 °C pour les flacons CAT®	70
Annexe 6. Résultats de l'essai de fertilité	71
Annexe 7. Résultats de l'essai de stérilité sur les flacons CAT® à J0 et J90.	72
Annexe 8. Résultats de l'essai de stérilité sur les flacons Novelia® à J0 et J90.....	73
Annexe 9. Notice d'utilisation remis aux patients au CHU de Bordeaux.	74

Annexe 1. Fiche de fabrication CHIMIO du voriconazole collyre.

PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX		PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX	
Serv. : - Adm. le : J-1 -		Serv. : - Adm. le : J-1 -	
voriconazole OPH Hospit 100 mg Flacon 10ml usage oph Eau PPI (Vol. : 10 ml)		voriconazole OPH Hospit 100 mg Flacon 10ml usage oph Eau PPI (Vol. : 10 ml)	
Conservation à 4° C Péremp. le 11/04/2020 à 10:34	 N° Ord.: 100 116	Conservation à 4° C Péremp. le 11/04/2020 à 10:34	 N° Ord.: 100 116
Liste I - RESPECTER LES DOSES PRESCRITES		Liste I - RESPECTER LES DOSES PRESCRITES	

PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX	N° Ord.: 100 116	PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX	N° Ord.: 100 116
Serv. : - Adm. le : J-1 -		Serv. : - Adm. le : J-1 -	
voriconazole OPH Hospit 100 mg Flacon 10ml usage oph Eau PPI (Vol. : 10 ml) en		voriconazole OPH Hospit 100 mg Flacon 10ml usage oph Eau PPI (Vol. : 10 ml) en	
Péremp. le 11/04/2020 à 10:34 / à 4° C		Péremp. le 11/04/2020 à 10:34 / à 4° C	

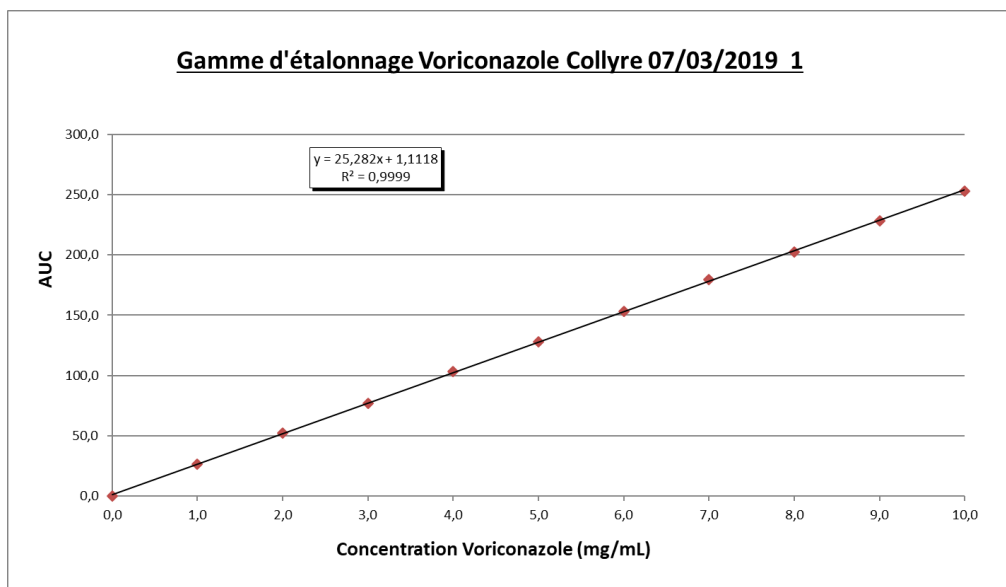
C.H.U. DE BORDEAUX Pellegrin	FICHE DE FABRICATION	UF :					
Reconstitution le 12/03/20 à 10:34	N° ordonnancier : 100 116	Prescripteur :					
Patient :	N.I.P. :	Né(e) le __/__/__					
Poids : 0 kg - Taille : 0 cm - S.C. : 0 m ² - Créat. : 0 µmol/l	Administration le à 00:00						
Dose prescrite : 100,00 mg (0.00 /J) sur 0 Jour(s)							
DCI : voriconazole OPH Hospit							
Protocole : ()	Sas :	Cycle 0 Jour -1					
Spécialité	Dosag	Nb	Vol. (ml)	Solvant	Vol à prélever (ml)	Dose utilis	N° lot
VORICONAZOLE ARROW 200mg inj OPH pour Hospit	200,0	1	19,00	Eau P.P.I.	10,00 ml	100,00	19J073
Stab : 26/03/20 à 10:34 + 4 °C	V. Tot.	19,00	Total		10,00 ml	100,00	

Dispositif : Flacon 10ml usage oph	N° lot :
Véhicule utilisé Eau PPI	
Volume Final : 10.00 ml à 10.00 mg/ml	Péremp. : 11/04/2020 à : 10:34
Voie adm. :	 Conservation à +4° C
Val. Pharm. :	Val. Fiche :
	Manip. :

<p>Mode opératoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - p_ prép standard voriconazole collyre : - Reconstituer le flacon de voriconazole 200mg comme indiqué sur la fiche de fab après avoir vérifier que le flacon correspond à celui noté sur la fiche de fab - Injecter ce volume d'EPPI dans le flacon de voriconazole - Prélever la totalité avec une seringue - Adapter le filtre toupie sur la seringue - Injecter 9ml par flacon de collyre (PP blanc) - Conserver la seringue contenant le reliquat de preparation et la boucher - Identifier chacun des 2 flacons de collyres avec les étiquettes CHIMIO en attribuant un numéro d'ordonnancier par flacon - Identifier la seringue avec une étiquette CHIMIO pour acheminement des 2 flacons et de la seringue vers le laboratoire de controle 	Matériel nécessaire :
--	-----------------------

Annexe 2. Résultats de la validation de méthode de dosage analytique

Validation intra et interjournalière Voriconazole collyre J1 07/03/2019											
Données J1:											
Points	C1	C2	C3	C4	C5	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5	
Conc mg/ml	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	1,5	3,5	5,1	6,5	8,5	
Points	C6	C7	C8	C9	C10						
Conc mg/ml	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0						
J1	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5			a	25,282		
AUC 1	38,995	90,179	130,865	166,830	216,151			b	1,1118		
AUC 2	38,999	89,872	130,557	166,390	216,604						
AUC 3	39,053	90,055	130,796	166,502	216,514						
AUC 4	39,040	89,788	130,631	166,691	215,755						
AUC 5	39,029	89,584	130,821	166,827	215,787						
AUC 6	39,156	90,059	130,810	167,095	215,596						
07/03/2019	Visa:BJM										
J1	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5						
Conc Théorique	1,5	3,5	5,1	6,5	8,5						
1	1,498	3,523	5,132	6,555	8,506						
2	1,499	3,511	5,120	6,537	8,524						
3	1,501	3,518	5,129	6,542	8,520						
4	1,500	3,507	5,123	6,510	8,490						
5	1,500	3,499	5,131	6,555	8,491						
6	1,505	3,518	5,130	6,565	8,484						
Moyenne	1,50	3,51	5,13	6,54	8,50						
Ecartype	0,0023	0,0086	0,0049	0,0195	0,0167						
CV%	0,15	0,25	0,09	0,30	0,20						
Exactitude	100,0	100,4	100,5	100,7	100,0						
Date: 07/02/2019	Visa: BJM										
J1 gamme	Blanc	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Concentration (mg/mL)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AUC (mAU/min)	0	26,20	52,17	76,77	103,05	127,89	153,13	179,43	202,56	228,52	253,04
Tr (min)	0	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
hauteur (mAU)	0	160,52	319,16	467,15	626,41	772,38	920,40	1073,94	1206,51	1352,43	1488,98



Validation intra et interjournalière Voriconazole collyre J2 11/03/2019

Données J2:

Points	C1	C2	C3	C4	C5	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5
Conc mg/ml	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	1,5	3,5	5,1	6,5	8,5

Points	C6	C7	C8	C9	C10
Conc mg/ml	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0

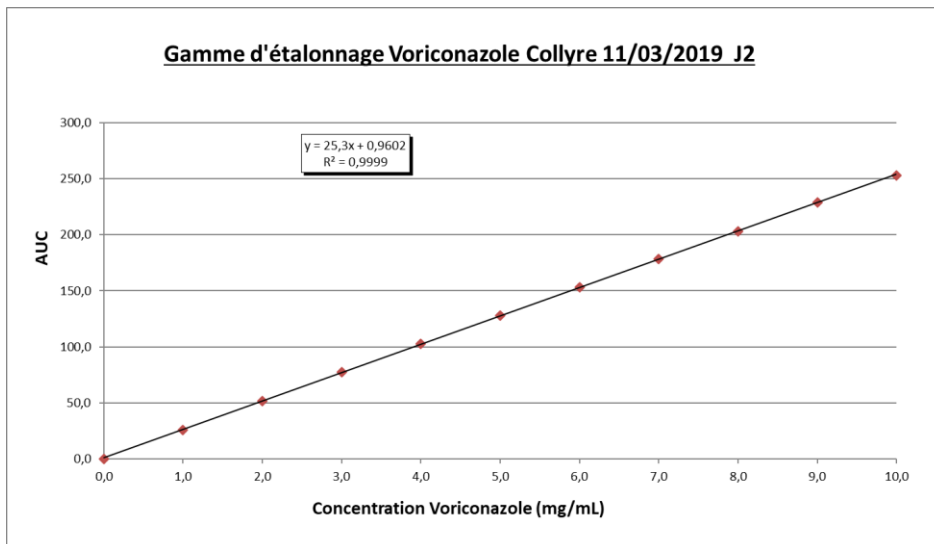
J2	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5
AUC 1	39,474	90,295	131,083	166,476	216,497
AUC 2	39,373	90,614	131,163	166,503	216,253
AUC 3	39,317	89,709	131,500	166,717	216,831
AUC 4	39,295	90,330	130,817	166,564	217,080
AUC 5	39,413	90,369	131,204	167,038	216,652
AUC 6	39,412	90,185	130,864	166,524	216,624

a	25,3
b	0,9602

11/03/2019 Visa:BJM

J2	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5
Conc Théorique	1,5	3,5	5,1	6,5	8,5
1	1,522	3,531	5,143	6,542	8,519
2	1,518	3,544	5,146	6,543	8,510
3	1,516	3,508	5,160	6,552	8,532
4	1,515	3,532	5,133	6,546	8,542
5	1,520	3,534	5,148	6,564	8,525
6	1,520	3,527	5,135	6,544	8,524
Moyenne	1,52	3,53	5,14	6,55	8,53
Ecartype	0,0026	0,0119	0,0099	0,0085	0,0112
CV%	0,17	0,34	0,19	0,13	0,13
Exactitude	101,2	100,8	100,9	100,7	100,3

Date: 11/03/2019	Visa: BJM										
J2 gamme	Blanc	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Concentration (mg/mL)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AUC (mAU/min)	0	26,07	51,55	77,20	102,71	127,85	153,42	178,55	203,15	228,84	252,73
Tr (min)	0	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
hauteur (mAU)	0	157,61	312,55	464,70	612,75	764,54	910,12	1057,41	1200,37	1335,73	1451,21



Validation intra et interjournalière Voriconazole collyre J3 19/03/2019

Données J3:

Points	C1	C2	C3	C4	C5	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5
Conc mg/ml	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	1,5	3,5	5,1	6,5	8,5

Points	C6	C7	C8	C9	C10
Conc mg/ml	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0

J3	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5
AUC 1	39,166	89,833	131,571	167,039	217,293
AUC 2	39,215	89,509	131,493	166,643	217,093
AUC 3	39,136	90,083	131,559	167,572	216,407
AUC 4	39,154	89,520	130,990	166,748	216,588
AUC 5	39,121	89,370	131,424	166,960	217,274
AUC 6	39,176	89,471	131,384	165,323	217,114

a	25,318
b	0,9012

19/03/2019

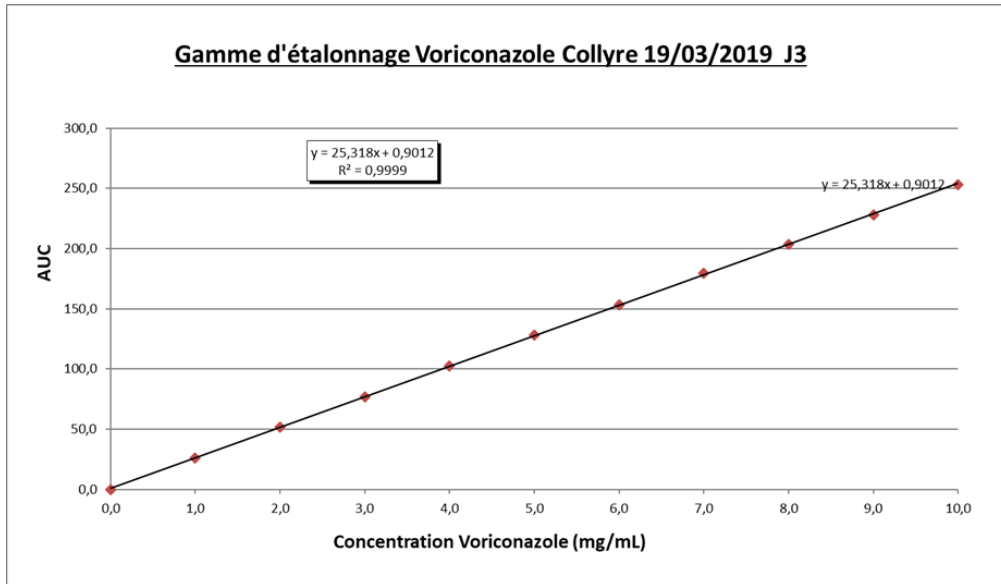
Visa:BJM

J3	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5
Conc Théorique	1,5	3,5	5,1	6,5	8,5
1	1,510	3,513	5,162	6,564	8,551
2	1,512	3,500	5,159	6,549	8,543
3	1,509	3,523	5,162	6,585	8,516
4	1,510	3,500	5,140	6,553	8,523
5	1,508	3,494	5,157	6,561	8,550
6	1,511	3,498	5,155	6,497	8,544
Moyenne	1,51	3,50	5,16	6,55	8,54
Ecartype	0,0013	0,0107	0,0085	0,0298	0,0147
CV%	0,09	0,31	0,17	0,45	0,17
Exactitude	100,7	100,1	101,1	100,8	100,4

Date: 19/03/2019

Visa: BJM

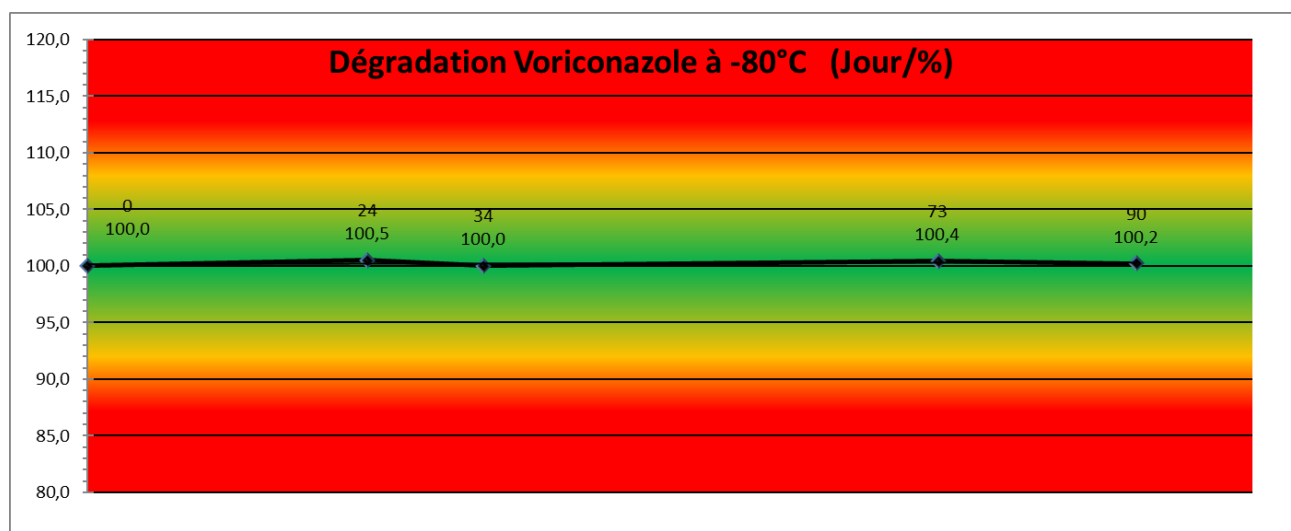
J3 gamme	Blanc	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Concentration (mg/mL)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AUC (mAU/min)	0	26,07	51,72	76,63	102,60	128,19	153,23	179,32	203,43	228,05	253,19
Tr (min)	0	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
hauteur (mAU)	0	150,08	295,97	439,20	578,27	717,11	850,76	1004,55	1113,21	1248,63	1357,80



Validation Inter J Voriconazole Collyre					
InterJ	QC1	QC2	QC3	QC4	QC5
Théorie	1,5	3,5	5,1	6,5	8,5
1	1,498	3,523	5,132	6,555	8,506
2	1,499	3,511	5,120	6,537	8,524
3	1,501	3,518	5,129	6,542	8,520
4	1,500	3,507	5,123	6,510	8,490
5	1,500	3,499	5,131	6,555	8,491
6	1,505	3,518	5,130	6,565	8,484
7	1,522	3,531	5,143	6,542	8,519
8	1,518	3,544	5,146	6,543	8,510
9	1,516	3,508	5,160	6,552	8,532
10	1,515	3,532	5,133	6,546	8,542
11	1,520	3,534	5,148	6,564	8,525
12	1,520	3,527	5,135	6,544	8,524
13	1,510	3,513	5,162	6,564	8,551
14	1,512	3,500	5,159	6,549	8,543
15	1,509	3,523	5,162	6,585	8,516
16	1,510	3,500	5,140	6,553	8,523
17	1,508	3,494	5,157	6,561	8,550
18	1,511	3,498	5,155	6,497	8,544
Moyenne	1,510	3,516	5,142	6,548	8,522
Ecartype	0,008	0,014	0,014	0,020	0,020
CV%	0,523	0,409	0,275	0,307	0,237
Exactitude%	100,643	100,446	100,833	100,738	100,257
Conclusion: Méthode Validée					
Visa BJM					
Date 20/03/2019					

Annexe 3. Résultats de la stabilité du voriconazole à -80°C

Test Congélation Voriconazole à 10 mg/mL H2O à - 80°C				
	Date	Tr	AUC	Hauteur
	05/02/2019	8,273	243,496	1537,642
	05/02/2019	8,270	243,289	1537,236
	01/03/2019	8,220	245,409	1282,431
	01/03/2019	8,223	244,311	1279,832
	01/03/2019	8,223	244,229	1293,027
	11/03/2019	8,250	244,015	1383,853
	11/03/2019	8,253	242,791	1379,217
	19/04/2019	8,230	242,872	1398,425
	19/04/2019	8,230	244,012	1394,312
	19/04/2019	8,247	245,246	1252,647
	19/04/2019	8,253	245,413	1238,261
	06/05/2019	8,230	242,852	1398,425
	06/05/2019	8,230	243,013	1394,312
	06/05/2019	8,247	244,255	1252,647
	06/05/2019	8,253	245,402	1238,261
	Date dosage	Moy	%/ 1er jour	Jours
	05/02/19	243,393	100,0	0
	01/03/19	244,649	100,5	24
	11/03/19	243,403	100,0	34
	19/04/2019	244,386	100,4	73
	06/05/19	243,880	100,2	90



Annexe 4. Résultats de la stabilité des collyres conservés entre +2°C et +8°C pour les

flacons CAT®.	J0	J9	J30	J60	J90
REF : voriconazole -80°C	232,40	231,93	227,46	224,94	219,63
	231,05	231,22	228,19	224,57	219,85
	231,83	231,97	228,39	225,08	219,85
	231,76	231,71	228,01	224,86	219,78
	232,14	231,73	227,86	224,37	220,35
	232,77	232,26	228,50	225,18	220,07
Moyenne Ref du jour	231,99	231,80	228,07	224,83	219,92
	J0	J9	J30	J60	J90
Lot 21801-1 T0 4°C	260,92	260,98	237,05	232,64	233,71
Arrow	260,17	259,42	236,87	233,98	234,07
	245,69	242,56	237,30	235,15	233,63
	248,10	242,54	237,91	234,27	234,26
	245,68	241,38	256,05	252,35	251,06
	246,63	241,79	255,83	252,62	252,99
Moy 4°C	251,20	248,11	243,50	240,17	239,95
écart type	7,30	9,39	9,64	9,57	9,37
Ratio/réf 4°C	1,08	1,07	1,07	1,07	1,09
ratio 4°C %/ J0	100,00	98,85	98,60	98,65	100,77
	J0	J9	J30	J60	J90
Lot 19B170-1 4°C	243,88	244,41	240,81	236,70	235,52
Arrow	244,35	243,13	241,11	236,86	236,85
	249,03	243,64	241,03	235,68	236,75
	250,11	243,88	240,47	236,92	236,09
	248,77	244,22	239,71	235,22	236,11
	247,99	244,15	239,69	236,47	236,33
Moy 4°C	247,36	243,91	240,47	236,31	236,27
écart type	2,60	0,47	0,64	0,70	0,49
Ratio/réf 4°C	1,07	1,05	1,05	1,05	1,07
ratio 4°C %/ J0	100,00	98,69	98,89	98,58	100,76
	J0	J9	J30	J60	J90
Lot 18J327-1 4°C	239,28	238,25	233,44	230,55	230,05
Arrow	238,40	237,67	233,42	231,22	228,95
	244,59	236,94	232,07	230,96	231,37
	244,44	236,71	232,46	230,49	231,46
	244,63	238,37	234,93	231,42	230,15
	243,86	238,51	236,63	232,47	231,41
Moy 4°C	242,53	237,74	233,82	231,18	230,56
écart type	2,89	0,77	1,69	0,73	1,02
Ratio/réf 4°C	1,05	1,03	1,03	1,03	1,05
ratio 4°C %/ J0	100,00	98,11	98,07	98,36	100,28
	J0	J9	J30	J60	J90
Lot Z550909 4°C	254,00	254,01	250,44	246,78	246,07
VFEND Pfizer®	253,73	254,44	251,24	246,64	247,81
	255,67	255,26	251,42	248,68	249,02
	254,53	255,19	252,44	248,27	249,54
	253,77	255,42	251,46	248,13	247,34
	254,39	255,31	252,27	249,12	247,22
Moy 4°C	254,35	254,94	251,55	247,94	247,83
écart type	0,72	0,58	0,73	1,01	1,27
Ratio/réf 4°C	1,10	1,10	1,10	1,10	1,13
ratio 4°C %/ J0	100,00	100,31	100,60	100,58	102,79

Annexe 5. Résultats de la stabilité des collyres conservés entre +20°C et +25 °C pour les flacons CAT®

	J0	J9	J30	J60	J90
Lot 21801-1 T0 20°C	260,92	261,09	258,28	253,70	251,89
Arrow	260,17	261,16	257,36	253,49	251,99
	245,69	247,56	244,00	239,87	238,83
	248,10	247,67	244,43	240,44	239,24
	245,68	247,48	242,29	238,65	238,42
	246,63	247,76	242,53	239,38	239,66
Moy20°C	251,20	252,12	248,15	244,25	243,34
écart type	7,30	6,98	7,55	7,26	6,68
Ratio/réf 4°C	1,08	1,09	1,09	1,09	1,11
ratio 20°C %/ J1	100,00	100,45	100,04	100,33	102,19

	J0	J9	J30	J60	J90
Lot 19B170 20°C	243,88	243,84	240,04	236,28	239,17
Arrow	244,35	243,92	240,37	236,26	240,60
	249,03	248,42	244,54	240,84	239,42
	250,11	249,04	244,01	241,05	240,46
	248,77	248,98	243,99	242,73	240,75
	247,99	249,35	244,67	241,40	240,29
Moy20°C	247,36	247,26	242,94	239,76	240,12
écart type	2,60	2,63	2,14	2,78	0,66
Ratio/réf 4°C	1,07	1,07	1,07	1,07	1,09
ratio 20°C %/ J1	100,00	100,04	99,90	100,02	102,40

	J0	J9	J30	J60	J90
Lot 18J327 20°C	239,28	238,72	234,72	231,02	231,29
Arrow	238,40	239,21	235,41	231,54	230,33
	244,59	243,94	241,02	236,32	235,67
	244,44	244,21	239,98	235,80	235,30
	244,63	255,46	241,21	235,33	235,72
	243,86	254,60	241,38	236,18	236,02
Moy20°C	242,53	246,02	238,95	234,36	234,06
écart type	2,89	7,35	3,06	2,42	2,54
Ratio/réf 4°C	1,05	1,06	1,05	1,04	1,06
ratio 20°C %/ J1	100,00	101,52	100,22	99,71	101,80

	J0	J9	J30	J60	J90
Lot Z550909 20°C	254,00	255,17	250,97	246,84	246,21
VFEND Pfizer®	253,73	254,21	250,66	246,94	243,55
	255,67	255,16	248,76	247,08	244,81
	254,53	255,51	247,05	247,12	245,70
	253,77	255,23	249,32	246,55	245,28
	254,39	253,34	248,75	255,30	245,47
Moy20°C	254,35	254,77	249,25	248,30	245,17
écart type	0,72	0,83	1,43	3,43	0,92
Ratio/réf 4°C	1,10	1,10	1,09	1,10	1,11
ratio 20°C %/ J1	100,00	100,25	99,68	100,73	101,68

Annexe 6. Résultats de l'essai de fertilité



(a)

(b)

(c)

(d)

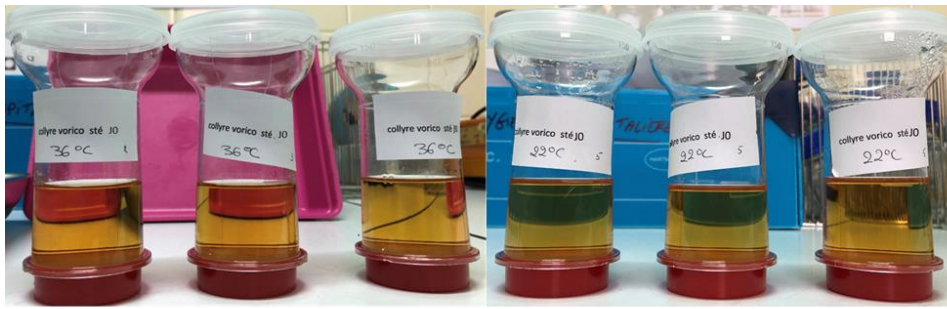
(e)

(f)

(g)

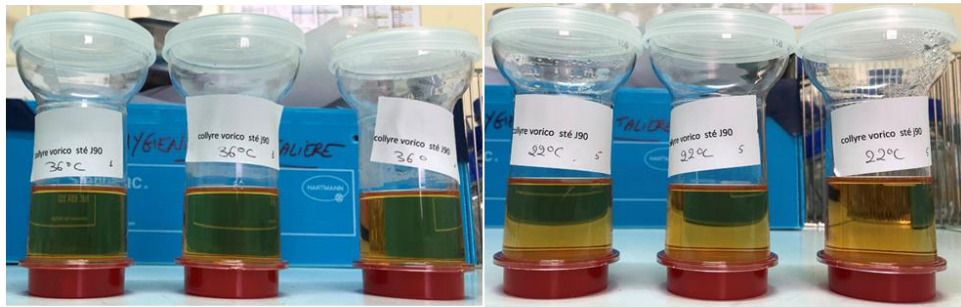
B. subtilis (a) ; *P. aeruginosa* (b) ; *S. aureus* (c) ; *C. sporogenes* (d) ; *E. coli* (e) ; *A. niger* (f) ; *C. albicans* (g)

Annexe 7. Résultats de l'essai de stérilité sur les flacons CAT® à J0 et J90.



(a)

(b)

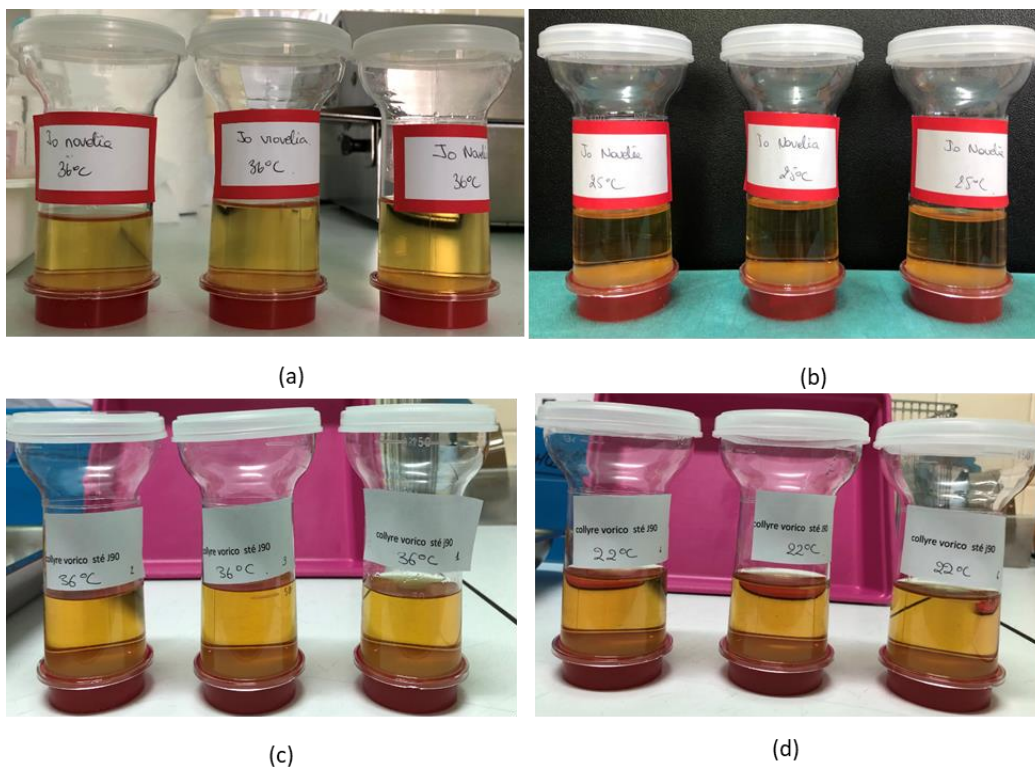


(c)

(d)

Résultats de l'essai de stérilité à J0 et J90 sur les flacons CAT. J0 après 14 jours d'incubation à 36°C (a) ; J0 après 14 jours d'incubation à 22-25°C (b) ; J90 après 14 jours d'incubation à 36°C (c) ; J0 après 14 jours d'incubation à 22-25°C (d)

Annexe 8. Résultats de l'essai de stérilité sur les flacons Novelia® à J0 et J90



Résultats de l'essai de stérilité à J0 et J90 sur les flacons Novelia®. J0 après 14 jours d'incubation à 36°C (a) ; J0 après 14 jours d'incubation à 22-25°C (b) ; J90 après 14 jours d'incubation à 36°C (c) ; J0 après 14 jours d'incubation à 22-25°C (d)

Annexe 9. Notice d'utilisation remis aux patients au CHU de Bordeaux.

Précaution

et mise en garde

- Respecter la posologie prescrite par votre ophtalmologiste.
- En cas d'aggravation de l'infection, d'intolérance au produit, ou de gêne lors de l'utilisation, consultez immédiatement votre ophtalmologiste.
- Attendre environ 5 min avant l'instillation éventuelle d'un autre collyre ou d'une pommade ophtalmologique.
- Ne pas utiliser le collyre au-delà de sa péremption.
- Ne pas porter de lentilles de contact pendant votre traitement.
- Tenir ce médicament hors de portée et de la vue des enfants.

Renseignements administratifs

Prix pour 1 flacon de 10 ml : 45.20 €
Taux de remboursement : 100 %

Composition

Pour 1 flacon de 10 ml :
Voriconazole.....100mg
Eau pour préparation injectable.....10ml

Indication

Le collyre au voriconazole est utilisé lors d'infection oculaire en association avec d'autres collyres antibiotiques ou antifongiques.

Posologie

Veillez respecter rigoureusement la prescription de votre médecin.

Etiquetage du collyre

PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX	N° Ord.: 81 102
Serv.: PELOPH - FXM - 0A - Adm. le 08/06/2018 : J1 - Dr VIGNAU	
voriconazole OPH Retro 100 mg	
Flacon 10ml usage ophE au PPI (Vol. : 10 ml) en COLL	
Péremp. le 08/07/2018 à 09:58 / à 4° C	

NB: La date de péremption de l'étiquetage est la date de péremption **AVANT** ouverture

Service Pharmacie
Groupe hospitalier Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux cedex

Pour la délivrance du collyre

Service de rétrocession
du lundi au vendredi de 9h00 à 18h00
le samedi de 8h30 à 16h00
Tél. 05 56 79 49 10

Veillez-vous munir de votre ordonnance et de votre carte Vitale (ou une attestation de sécurité sociale à jour) et de votre carte de mutuelle si vous en possédez une

Un délai de 48 heures est nécessaire pour préparer votre collyre : pensez à nous contacter avant votre venue à l'hôpital.

Vos prochaines venues à l'hôpital

-
-
-
-
-

COMESTTE® - Produits de la coopération Régionale - Régions de Bordeaux



Pôle produits de santé
Pharmacie Pellegrin

Notice d'utilisation

COLLYRE au VORICONAZOLE 10mg/ml

Voriconazole 100 mg
Flacon de 10ml

Cette notice contient toutes les informations nécessaires au bon usage de votre traitement, lisez la attentivement avant d'utiliser votre collyre.

www.chu-bordeaux.fr

Mode d'administration

Lors de l'utilisation du collyre au voriconazole, veuillez suivre les étapes suivantes :

- Se laver soigneusement les mains
- Vérifier la péremption du produit
- Faire couler une première goutte (photo 3)
- Tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas et regarder en haut (photo 4)
- Exercer une pression douce et progressive sur le flacon pour instiller la ou les gouttes dans le coin intérieur de l'œil (photo 5)
- Eviter le contact de l'embout avec l'œil ou la paupière
- Fermer ensuite la paupière, cligner des yeux pour répartir le collyre tout en appuyant avec un doigt dans l'angle interne de l'œil (photos 6 et 7)
- Refermer soigneusement le flacon de collyre (photo 1 et 2)

Respecter les conditions de conservation indiquées sur cette plaquette et l'étiquetage du flacon.

Conservation

Conservez votre collyre entre +2° C et +8° C au réfrigérateur :

Avant ouverture, se référer à la date figurant sur l'étiquette,

Après ouverture, se conserve 14 jours entre +4° C et +8° C au réfrigérateur, sans dépasser la date figurant sur l'étiquette

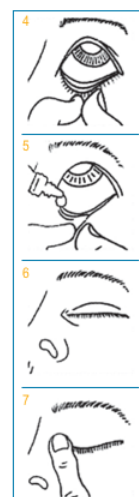
Photo 1



Photo 2



Photo 3



Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Etude de stabilité d'un collyre antifongique au voriconazole 1% (10 mg/mL).

Les collyres antifongiques au voriconazole sont préparés extemporanément à partir de la spécialité destinée à l'administration par voie IV, devant l'absence de spécialité disponible et adaptée. Les objectifs de ce travail sont : d'évaluer les stabilités physico-chimique et microbiologique des collyres au voriconazole 1% après 90 jours de conservation et d'évaluer la stabilité microbiologique après 15 jours de simulation d'utilisation. Les études ont été réalisées entre +2°C et +8°C avec deux contenants différents en polyéthylène haute densité : les flacons CAT® et les flacons Novelia® (Nemera®) et selon les recommandations de la SFPC-Gerpac. La stabilité chimique des collyres dans les flacons CAT® a été évaluée pour des conditions de conservation entre +20°C et +25°C. Après 90 jours entre +2°C et +8°C, la stabilité physico-chimique pour les deux contenants est conforme aux recommandations de l'International Conference of Harmonization. Aucune croissance microbienne n'a été détectée. Cependant, 15 jours après ouverture, une pousse a été observée dans l'un des flacons CAT®. A l'inverse la stérilité est maintenue pour les flacons Novelia® dans les mêmes conditions de conservation.

Mots-clés : kératites fongiques, collyres au voriconazole, stabilité physico-chimique, stabilité microbiologique.

Stability study of voriconazole 1% (w/v) ophthalmic solution.

Antifungal like voriconazole are compounded extemporaneously by using powder for IV, in the absence of adapted speciality. The aims of the study are, to assess the physico-chemical and microbiological stability of voriconazole 1% eye drop solution after 90 days of conservation and to assess microbiological stability after 15 days of simulation of use. The studies were performed between +2°C and +8°C in two different high-density polyethylene contents: CAT® bottles and Novelia® (Nemera®) bottles, according to SFPC-Gerpac recommendations. Chemical stability was also assessed between +20°C and +25°C. After 90 days between +2°C and +8°C, the physical-chemical stability for both contents is in accordance with the recommendations of the International Conference of Harmonization. No microbial growth was detected. However, 15 days after opening, a growth was observed in one of the CAT® vials, whereas sterility is maintained for Novelia® bottles under the same storage conditions.

Keywords: fungal keratitis, voriconazole eye drop, physico-chemical stability, microbiological stability

