

## SECTION V

## ITEM 55.3

# Formes destinées à la voie oculaire : préparations ophtalmiques

## GÉNÉRALITÉS

Ces formes sont destinées à agir en surface de l'œil (anti-infectieux) ou au niveau des structures internes de l'œil (figure 55.3.1). Plusieurs sites d'administration sont possibles, selon la forme : la cornée (figure 55.3.1.A), la conjonctive et le cul-de-sac conjonctival (figure 55.3.1.B), la sclérotique (figure 55.3.1.C), en intracatéculaire dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure de l'œil (figure 55.3.1.D) et en intravitréen (figure 55.3.1.E).

Les différentes formes galéniques définies par la *Pharmacopée européenne* sont les suivantes :

- ▶ collyres;
- ▶ solutions pour lavage ophtalmique;
- ▶ poudres pour collyres et poudres pour lavage ophtalmique;
- ▶ préparations ophtalmiques semi-solides;
- ▶ inserts ophtalmiques.

## COLLYRES

Ces préparations destinées à l'instillation oculaire peuvent se présenter sous la forme de :

- ▶ solutions;
- ▶ émulsions;
- ▶ suspensions.

Elles peuvent être aqueuses ou huileuses, et contiennent une ou plusieurs substances actives. Il s'agit de la forme galénique la plus utilisée pour l'administration par voie oculaire.

### Principaux avantages :

- instillation topique aisée (facilité d'emploi);
- mise en œuvre et stérilisation généralement simples;
- utilisation possible avec un grand nombre de principes actifs.

▶ *Inconvénient principal* : temps de résidence à la surface oculaire restreint.

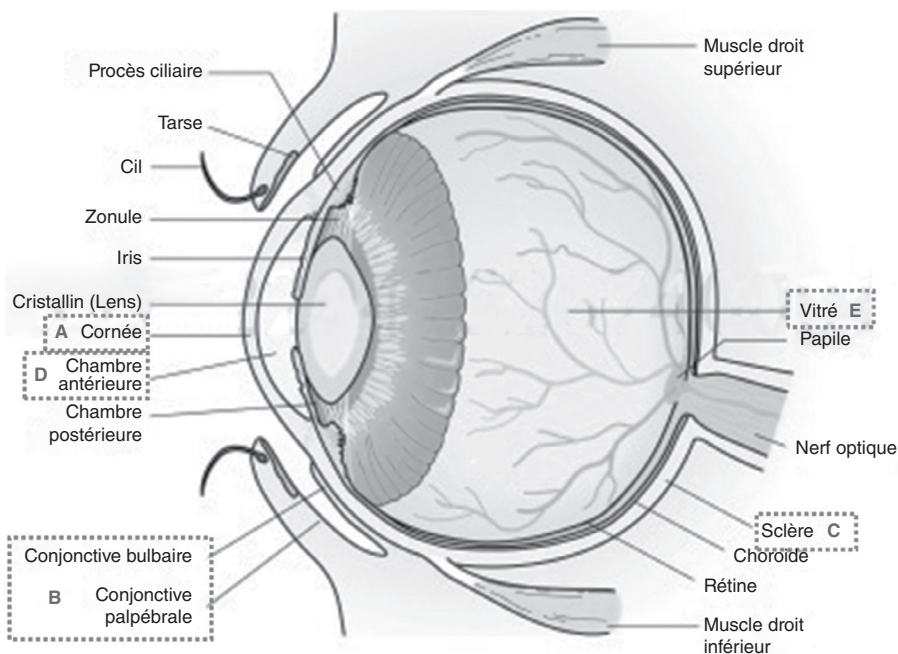
Exemples de conditions physiologiques limitant le temps de résidence des collyres avec la cornée, la conjonctive et/ou la sclérotique :

- ▶ renouvellement du volume de liquide lacrymal de 7  $\mu\text{L}$  toutes les 5 minutes avec un maximum en cas d'irritation de l'œil de 400  $\mu\text{L}/\text{min}$ ;
- ▶ clignement palpébral d'une fréquence moyenne de 20 par minute mais avec très grande variabilité interindividuelle.

## FORMULATION

▶ Les excipients utilisés doivent :

- permettre la bonne solubilisation ou la mise en suspension du ou des principes actifs;
- posséder une bonne tolérance locale au niveau de l'œil.



**Figure 55.3.1 Anatomie de l'œil et sites d'administrations des formes destinées à la voie oculaire**

A : instillation cornéenne; B : insertion dans le cul-de-sac conjonctival; C : sous-conjonctivale; D : intracatéculaire; E : intravitréen.

Source : Nougier V, Horrut T, Multon F, Delamarche P. *STAPS : anatomie, physiologie, neurosciences et biomécanique et Neurosciences*. 1st Ed. Elsevier; 2018.

► Les collyres étant principalement des solutions aqueuses, l'eau purifiée est le véhicule le plus couramment utilisé. D'autres excipients couramment utilisés sont présentés dans le [tableau 55.3.1](#).

**Tableau 55.3.1** Excipients couramment utilisés pour les formes collyres en solution.

Rôle	Exemple d'excipients
Cosolvants	Éthanol, propylène glycol
Agent de solubilisation/tensioactifs	Polysorbates, huile de ricin polyoxyéthylénée
Isotonisants	Chlorure de sodium
Tampon pH	Sels sodiques de phosphate ou de citrate, sels de borate
Antioxydants	Pour préparations aqueuses : acide ascorbique, métabisulfite de sodium Pour préparations huileuses : alpha-tocophérol
Conservateur antimicrobien	Chlorure de benzalkonium

Les collyres peuvent aussi dans certains cas (notamment les suspensions) contenir certains agents épaississants pour prévenir la sédimentation des particules.

Les collyres en suspension ou en émulsion possèdent de plus des spécificités complémentaires :

► l'utilisation d'émulsions peut être adaptée en cas de problèmes de solubilité du principe actif en milieu aqueux. Dans le cas général d'une émulsion huile dans eau, le principe actif est dissous dans une phase huileuse (ex. : de triglycérides à chaînes moyennes) puis agité vigoureusement après ajout de la phase aqueuse, de façon à obtenir un mélange uniforme de petites gouttelettes de petite taille d'huile dans l'eau. De nouvelles formes dérivées des émulsions sont actuellement en développement (ex : lipoplexes, polymersomes, dérivés pullulanes et nanoparticules lipidiques);

► en cas d'impossibilité de formulation sous forme de collyre en solution ou en émulsion, une suspension peut être préconisée. Les collyres en suspension contiennent de très fines particules solides (souvent < 10 µm pour limiter l'irritation oculaire) contenant le principe actif non dissous. Après instillation, ces particules s'accumuleront dans le cul-de-sac conjonctival puis se solubiliseront ou libéreront lentement le(s) principe(s) actif(s).

### SOLUTIONS POUR LAVAGE OPHTALMIQUE

Ce sont des solutions aqueuses stériles destinées à rincer ou à laver les yeux ou à imbiber des compresses oculaires. Elles sont très semblables aux collyres en termes de formulation, mais différent de ces derniers notamment par leur volume plus important, pouvant aller jusqu'à 200 mL.

### POUDRES POUR COLLYRES ET POUDRES POUR SOLUTIONS POUR LAVAGE OPHTALMIQUE

Ces formes sèches à dissoudre ou à disperser sont utilisées si le principe actif d'un collyre est instable en solution. Après dissolution ou mise en suspension, la préparation satisfait, selon le cas, aux exigences concernant les collyres ou les solutions pour lavage ophtalmique.

### PRÉPARATIONS OPHTALMIQUES SEMI-SOLIDES

Ces préparations peuvent se présenter sous la forme de :

- gel;
- pommade;
- crème.

Les préparations ophtalmiques semi-solides sont généralement moins bien tolérées par les patients, et ce, du fait de :

- difficultés d'administration;
- impact possible sur la vision;
- sensation « d'œil collé ».

Les principaux intérêts des préparations ophtalmiques semi-solides sont :

- augmentation du temps de résidence oculaire;
- libération contrôlée du principe actif au cours du temps;
- diminution possible de l'absorption systémique et de la dose administrée;
- possible effet lubrifiant.

Exemple : dans le cas du traitement du glaucome, nécessité de deux administrations par jour avec un collyre contre une seule administration par jour pour un gel.

### APPLICATION

Ces préparations sont à appliquer sur la cornée, dans le sac conjonctival ou possiblement injectées pour les gels, dans le corps vitré de l'œil (injection intravitréenne).

### FORMULATION (TABLEAU 55.3.2)

**Tableau 55.3.2** Excipients couramment utilisés pour les préparations ophtalmiques semi-solides.

Préparations ophtalmiques	Principaux excipients
Pommades	Vaseline, paraffine liquide
Gels	Dérivés cellulose (HPMC, HEC...), carbomères (Carbopol® 974), hyaluronate de sodium, gomme gellane, alginate de sodium

HEC : hydroxyéthylcellulose ; HPMC : hydroxypropylméthylcellulose.

D'une manière générale, les excipients utilisés doivent plus particulièrement permettre, pour ces préparations ophtalmiques semi-solides :

- une fluidité suffisante pour permettre un étalement facile par simple clignement palpébral;
- une bonne tolérance pour l'œil;
- une stérilisation aisée.

## FORMES POUR INJECTION INTRAOCULAIRE

Ce sont des préparations liquides stériles injectables.

- **Administration :**
  - injection intracaméculaire;
  - injection intravitréenne (dans l'humeur vitrée).
- **Intérêt :** pour pallier les problèmes de perméabilité pouvant entraîner des difficultés d'absorption et de passage du principe actif vers l'intérieur de l'œil, en amenant directement le principe actif là où il doit agir.

### FORMULATION

Ces formes sont principalement des solutions. Elles ne contiennent pas de conservateur antimicrobien et sont injectées en faible volume.

## INSERTS OPHTALMIQUES

Ces préparations stériles peuvent se présenter sous la forme de préparations solides comme :

- inserts hydrosolubles (présentation la mieux tolérée);
- inserts insolubles :
  - inserts réservoirs (forme munie d'une membrane semi-perméable permettant de moduler la libération de la substance active pharmaceutique généralement par un mécanisme de diffusion continue),
  - inserts matriciels (minicomprimés, lentilles imprégnées...).

### APPLICATION

Ces préparations sont à appliquer dans le sac conjonctival ou possiblement injectées (ex. : dispositif R-PDS, qui est un système de réservoir implanté chirurgicalement au niveau de la sclère permettant une diffusion passive continue de la substance active pharmaceutique au niveau de la cavité vitréenne). Les principaux *intérêts* des inserts ophtalmiques sont :

- augmentation du temps de résidence oculaire;
- libération contrôlée du principe actif au cours du temps et sur de longues durées (> 30 mois);
- présentation sous forme solide sèche améliorant la stabilité physico-chimique et bactériologique;
- diminution de l'absorption systémique;
- absence de conservateur antimicrobien.

### FORMULATION (TABLEAU 55.3.3)

Les inserts sont mal tolérés par les patients, et ce, du fait de :

- difficultés d'administration (car pouvant nécessiter un dispositif d'administration spécifique, voire l'intervention d'un professionnel de santé formé);
- sensation de gêne.

**Tableau 55.3.3** Excipients couramment utilisés pour les inserts ophtalmiques.

Inserts ophtalmiques	Principaux excipients
Inserts hydrosolubles	Collagène, dérivés celluloseux (HPC), alcool polyvinylique, hyaluronate de sodium
Inserts réservoirs	Membranes à base d'un copolymère d'EVA, silicone
Inserts matriciels	Dérivés méthacryliques, éthylcellulose

EVA : éthylène et acétate de vinyle; HPC : hydroxypropylcellulose.

## PRINCIPALES QUALITÉS ATTENDUES POUR TOUTE FORME DESTINÉE À LA VOIE OCULAIRE (HORS INSERTS)

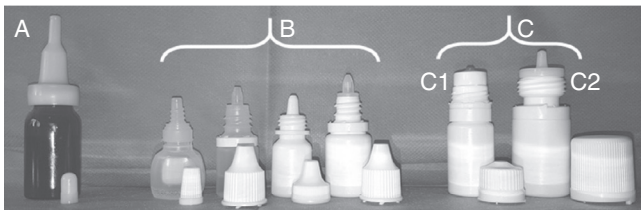
- **Tolérance** clinique : celle-ci est impactée notamment par les éléments suivants :
    - osmolalité : elle doit être la plus proche possible de celle des larmes (iso-osmolaire), c'est-à-dire autour de 300 mOsm/kg. L'œil peut cependant tolérer de grandes plages d'osmolalité (170 à 1700 mOsm/kg, même si l'hypo-osmolalité est généralement mieux tolérée que l'hyperosmolalité);
    - pH : celui-ci doit être proche du pH physiologique des larmes (pH = 7,4). L'œil peut tolérer des produits sur une plage de valeurs de pH d'environ 3 à environ 8,6 en fonction de la capacité tampon de la formulation;
    - présence ou non de composés pouvant être irritants ou allergisants pour l'œil, comme des tensioactifs, pouvant entraîner une rupture du film lipidique protecteur à la surface de la cornée;
    - viscosité : les formes ayant une viscosité plus élevée peuvent provoquer une sensation d'irritation ou de gêne car les paupières doivent exercer une plus grande force lors du clignement;
    - la contamination particulaire (visible et non visible) : les particules pouvant entraîner une irritation oculaire, la contamination particulaire doit être maîtrisée et la plus faible possible, selon la forme galénique. Pour les formes collyres sous forme de solution, la conformité à la monographie 2.9.53 « Contamination particulaire : particules non visibles dans les préparations liquides non injectables » de la *Pharmacopée européenne* doit être prouvée. Les particules non visibles évaluées sont de taille  $\geq 10 \mu\text{m}$  et de taille  $\geq 25 \mu\text{m}$ .
  - **Stérilité** : les formes destinées à la voie oculaire doivent être stériles et doivent répondre à la monographie 2.6.1 « Essai de stérilité » de la *Pharmacopée européenne*. Ces formes doivent aussi rester stériles tout au long de leur utilisation après ouverture, même dans le cas de conditionnement multidose.
  - Les solutions pour administration intraoculaire doivent répondre aux caractéristiques des formes injectables, notamment à la monographie 2.9.19 « Contamination particulaire : particules non visibles » de la *Pharmacopée européenne*. Comme pour les formes non injectables, les particules non visibles évaluées sont celles de tailles supérieure ou égale à  $10 \mu\text{m}$  et supérieure ou égale à  $25 \mu\text{m}$ , mais les limites maximales sont plus faibles.
- Les contrôles des formes ophtalmiques doivent permettre de vérifier ces qualités.

**CONDITIONNEMENT**

Les formes ophtalmiques doivent être conditionnées de façon adaptée. Les principaux articles de conditionnement utilisés pour les collyres et formes semi-solides sont les suivants :

► **flacon multidose** : le même flacon permet l'administration du traitement pendant toute sa durée. Il peut être avec un système de maintien de la stérilité après ouverture (ex. : en filtrant l'air entrant pour compenser la sortie du médicament) ou sans (auquel cas le médicament devra contenir un conservateur antimicrobien, voir exemples sur la [figure 55.3.2](#)). Certaines formes semi-solides peuvent être conditionnées en tube;

► **dosette unidose** : chaque dosette ne contient que 500 à 1 500  $\mu\text{L}$  en général, permettant uniquement l'administration d'une dose journalière. La dosette ne doit pas être gardée après utilisation. Son remplissage est concomitant de sa fabrication.



**Figure 55.3.2 Exemples de quelques conditionnements multidoses utilisés : flacons de collyre**

A : corps en verre et compte-gouttes en PVC; B : corps et compte-gouttes en polyéthylène, sans système de préservation de la stérilité; C : corps en polyéthylène (PE), compte-gouttes avec système de préservation de la stérilité (C1 : système Novelia®, C2 : système ABAK®).

*Illustration courtoisie Yoann Le Basle.*

L'implantation des inserts et l'administration des solutions ophtalmiques injectables nécessitant une injection avec une aiguille doivent être réalisées par un professionnel de santé formé.

**Exercices****QCM 1**

Parmi les propositions suivantes concernant les collyres, laquelle (lesquelles) est (sont) juste(s) ?

- A Ils s'administrent par instillation topique vitréenne
- B Ils peuvent être préparés si besoin sous forme de suspensions
- C Ils doivent être stériles et totalement exempts de particules
- D L'utilisation d'un isotonisant comme le chlorure de benzalkonium permet d'ajuster l'osmolalité
- E Leur temps de résidence à la surface oculaire est important

**QCM 2**

Parmi les propositions suivantes concernant les formes destinées à la voie oculaire, laquelle (lesquelles) est (sont) juste(s) ?

- A Les formes pour injection intraoculaire doivent contenir un conservateur antimicrobien
- B Les tensioactifs comme les polysorbates utilisés comme agents de solubilisation du principe actif peuvent être irritants pour l'œil
- C Les collyres doivent posséder si possible un pH proche de celui des larmes, mais une tolérance de plusieurs unités pH existe
- D Les poudres pour collyres n'ont pas besoin d'être dissoutes ou dispersées avant utilisation
- E Des antioxydants peuvent être utilisés comme excipients des formes collyres

**QCM 3**

Parmi les propositions suivantes concernant les préparations ophtalmiques semi-solides, laquelle (lesquelles) est (sont) juste(s) ?

- A Elles permettent d'augmenter le temps de résidence oculaire
- B Elles ne sont pas forcément stériles
- C Elles présentent possiblement l'avantage de diminuer le nombre d'administrations
- D Elles ne peuvent être administrées que par un professionnel de santé
- E Elles peuvent occasionner possiblement un trouble de la vision

**QCM 4**

Parmi les propositions suivantes concernant les inserts ophtalmiques, laquelle (lesquelles) est (sont) juste(s) ?

- A Ils peuvent être injectés
- B Ils peuvent être mal tolérés par les patients
- C Ils ne sont pas forcément stériles
- D Ils permettent d'obtenir des libérations contrôlées sur de longues durées
- E Ils nécessitent obligatoirement un recours à l'utilisation de conservateurs antimicrobiens

Voir les réponses dans l'encadré Corrigés des entraînements, p. 108