

The slide features a large teal rectangle on the left containing the title 'VOIE ET FORMES OPHTALMIQUES' in white, bold, sans-serif font. Below the title, the author's name 'Dr Nolwenn Brandhonneur' and the year '2022 / 2023' are written in a smaller, lighter font. On the right side, there is a grey vertical bar containing the logos of 'UNIVERSITÉ DE RENNES 1' and 'Faculté de Pharmacie Rennes'.

# VOIE ET FORMES OPHTALMIQUES

Dr Nolwenn Brandhonneur  
2022 / 2023

UNIVERSITÉ DE  
RENNES 1

Faculté de Pharmacie  
Rennes

1

The slide has a teal vertical bar on the left and a grey vertical bar on the right. The title 'SOMMAIRE' is centered at the top. Below it is a list of five main topics, with the fourth topic having four sub-topics. At the bottom center, the text 'PASS - LASS / Pharmacie' is displayed.

## SOMMAIRE

- 1- Introduction générale
- 2- Anatomie et physiologie
- 3- Aspects biopharmaceutiques
- 4- Les différentes formes
  - 4-1- Les collyres
  - 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique
  - 4-3- Les inserts ophtalmiques
  - 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- 5- Les contrôles

PASS - LASS / Pharmacie

2

## SOMMAIRE

- 1- Introduction générale
- 2- Anatomie et physiologie
- 3- Aspects biopharmaceutiques
- 4- Les différentes formes
  - 4-1- Les collyres
  - 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique
  - 4-3- Les inserts ophtalmiques
  - 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- 5- Les contrôles

PASS - LASS / Pharmacie

3

## 1- Introduction générale

### ■ Définition

- Les préparations ophtalmiques sont 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

PASS - LASS / Pharmacie

4

## 1- Introduction générale

### ■ Classification

- Les collyres
- Les solutions pour lavage ophtalmique
- Les poudres pour collyres et les poudres pour les solutions pour lavage ophtalmique
- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- Les inserts ophtalmiques

PASS - LASS / Pharmacie

5

## 1- Introduction générale

### ■ Généralités

- Selon les pathologies oculaires à traiter, action :
  - A l'extérieur de l'œil -> action topique du PA
    - ✓ Infection, inflammation ...
  - A l'intérieur de l'œil -> passage transmembranaire du PA
    - ✓ Glaucome ...

PASS - LASS / Pharmacie

6

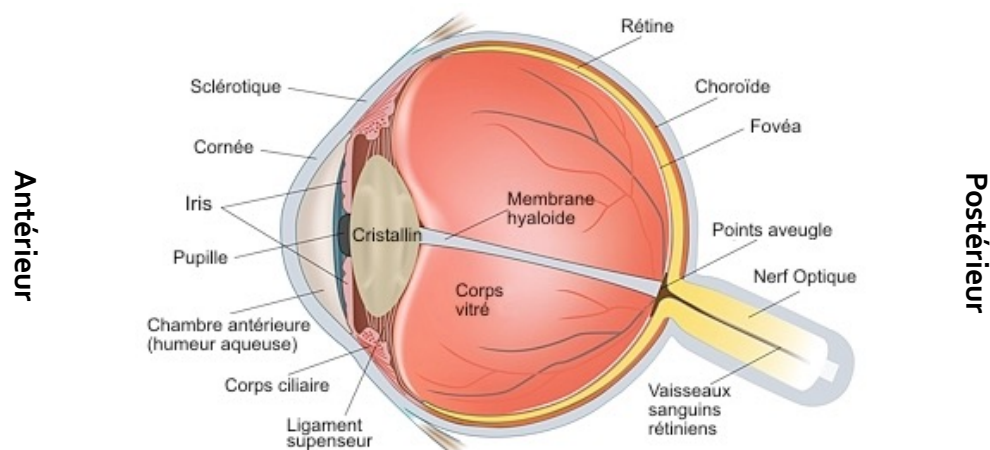
## SOMMAIRE

- 1- Introduction générale
- 2- Anatomie et physiologie
- 3- Aspects biopharmaceutiques
- 4- Les différentes formes
  - 4-1- Les collyres
  - 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique
  - 4-3- Les inserts ophtalmiques
  - 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- 5- Les contrôles

PASS - LASS / Pharmacie

7

## 2- Anatomie et physiologie



8

## 2- Anatomie et physiologie

### ■ La cornée

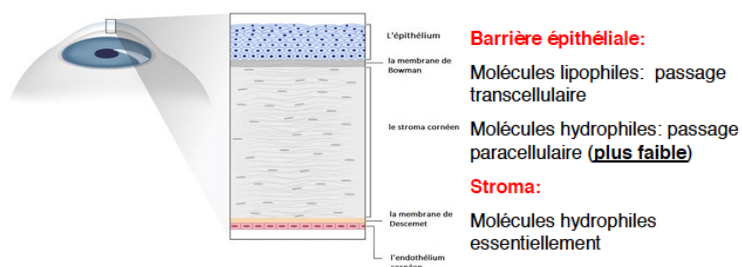
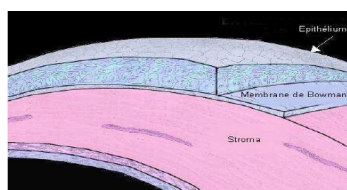
- Non vascularisée, surface # 1 cm<sup>2</sup>
  - Très innervée (réflexe cornéen)
- La structure
  - Epithélium lipophile
  - Membrane de Bowman
  - Stroma hydrophile (lamelle de collagène)
  - Membrane de Descemet
  - Endothélium
- Passage dans l'humeur aqueuse : équilibre entre lipophilie et hydrophilie des PA

PASS - LASS / Pharmacie

9

## 2- Anatomie et physiologie

### ■ La cornée



10

## 2- Anatomie et physiologie

### ■ La conjonctive

- Membrane muqueuse transparente
- Très vascularisée
- Surface # 16 - 18 cm<sup>2</sup>

### ■ L'humeur aqueuse

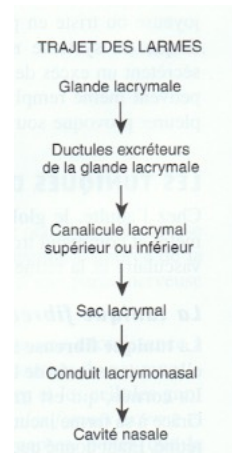
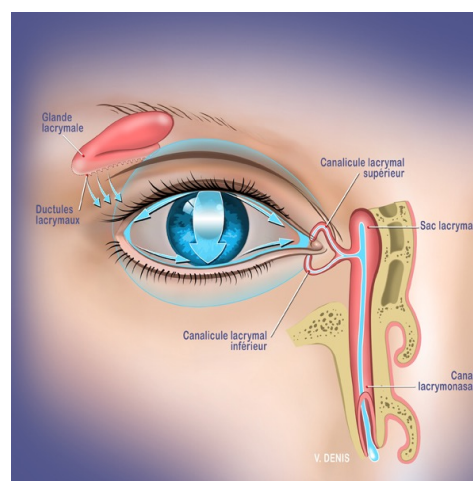
- Liquide transparent de faible viscosité
- Drainée par le canal de Schlemm (à proximité des muscles ciliaires et du trabeculum)
- Rôle nourricier et régulateur de la pression intra-oculaire

PASS - LASS / Pharmacie

11

## 2- Anatomie et physiologie

### ■ Le système lacrymal



12

## 2- Anatomie et physiologie

### ▪ Le système lacrymal

#### - Le film lacrymal pré cornéen

##### • Caractéristiques

- ✓ Volume 7 à 10  $\mu$ l
- ✓ pH 6,9 à 7,5
- ✓ Osmolarité 295 à 334 mOsm / L
- ✓ Tension superficielle 43,6 à 46,6 dynes / cm (plus élevé pour des yeux secs)
- ✓ Température 30 à 35 °C

PASS - LASS / Pharmacie

13

## 2- Anatomie et physiologie

### ▪ Le système lacrymal

#### - Le film lacrymal pré cornéen

##### • Rôle

- ✓ Humidification et protection de l'épithélium cornéen
- ✓ Protection mécanique de la cornée
- ✓ Apport d'éléments nutritifs à la cornée
- ✓ Rôle optique
- ✓ Lubrifiant pour les paupières
- ✓ Renouvellement du film lacrymal à chaque clignement de paupière

PASS - LASS / Pharmacie

14

## SOMMAIRE

- 1- Introduction générale
- 2- Anatomie et physiologie
- 3- Aspects biopharmaceutiques
- 4- Les différentes formes
  - 4-1- Les collyres
  - 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique
  - 4-3- Les inserts ophtalmiques
  - 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- 5- Les contrôles

PASS - LASS / Pharmacie

15

## 3- Aspects biopharmaceutiques

### ■ Considérations générales

- Surface de l'œil peu favorable à l'administration des médicaments
  - Sécrétion et écoulement des larmes
    - ✓ 90% dilués et éliminés par drainage lacrymal
    - ✓ Temps de contact très court (1 à 2 min) entre le médicament et la surface de l'œil
    - ✓ Faible biodisponibilité pour les formes liquides (1 à 3%)

PASS - LASS / Pharmacie

16



### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Absorption des principes actifs

- Trois voies possibles
  - Voie trans-cornéenne
  - Voie trans-conjonctivale
  - Voie lacrymale

PASS - LASS / Pharmacie

17

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Absorption des principes actifs

- Voie trans-cornéenne
  - Recherchée lors de l'administration
  - Diffusion passive des principes actifs à travers la cornée (fonction des propriétés physico-chimiques du PA : influence du log P, ionisation, PM ...)
  - Humeur aqueuse puis dans canal de Schlemm
    - ✓ Biodisponibilité intra-oculaire possible
  - Passage dans la circulation systémique (connexion de CS avec les veines épisclérales)

PASS - LASS / Pharmacie

18

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Absorption des principes actifs

##### - Voie trans-cornéenne

- Deux possibilités de passage
  - ✓ Voie trans-cellulaire (la plus importante quantitativement)
    - A travers les pores membranaires pour les molécules hydrophiles
    - A travers la couche phospholipidique pour les produits lipophiles
  - ✓ Voie para-cellulaire pour les petites molécules hydrosolubles

PASS - LASS / Pharmacie

19

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Absorption des principes actifs

##### - Voie trans-conjonctivale

- Absorption systémique rapide
- Effet pharmacologie systémique possible du PA
- Très supérieure à l'absorption trans-cornéenne (+intense + rapide)
  - ✓ 16 à 18 cm<sup>2</sup> de conjonctive
  - ✓ 1 cm<sup>2</sup> de cornée

PASS - LASS / Pharmacie

20

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Absorption des principes actifs

- Voie lacrymale
  - Drainage par le canal naso-lacrymal
  - 1 clignement de paupière, 30  $\mu$ l étalé en surface de l'œil sans élimination par le canal
  - Une goutte de collyre (50  $\mu$ l) donc 40 % éliminés par le canal
    - ✓ Perte importante du PA dans les minutes après l'instillation d'un collyre

PASS - LASS / Pharmacie

21

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Diffusion intra-oculaire des principes actifs

- Pénétration à travers la cornée
- Dilution dans l'humeur aqueuse (biodisponibilité faible (< 5 % de la dose))
- Distribution dans les tissus voisins (iris, corps ciliaires, cristallin, vitré)

PASS - LASS / Pharmacie

22

## 3- Aspects biopharmaceutiques

### ■ Métabolisme oculaire

- Présence d'enzymes de biotransformation → inactivation possible
  - Catéchol-o-méthyl transférases
  - Monoamines – oxydases
  - Peptidases
  - Estérases ...

PASS - LASS / Pharmacie

23

## 3- Aspects biopharmaceutiques

### ■ Elimination oculaire

- Par voie systémique
  - Demi-vie d'élimination de 0,7 à 3 h selon les principes actifs

PASS - LASS / Pharmacie

24

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

##### - Facteurs physiologiques

- Etat et fonctionnement de la cornée et de la conjonctive
- Lésions épithéliales → augmentation de la perméabilité et de la vitesse d'absorption
- Lésions conjonctivales → augmentation du passage systémique
- Lésions cornéennes → augmentation du passage intra-oculaire
- Liaisons aux protéines lacrymales et de l'humeur aqueuse → grande perte d'activité

PASS - LASS / Pharmacie

25

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

##### - Facteurs physico-chimiques

- Influencent la tolérance au produit
  - ✓ Peuvent occasionner un larmoiement
- Influencent la perméabilité cornéenne
- 5 paramètres
  - ✓ Osmolarité
  - ✓ pH
  - ✓ Etat de dilution
  - ✓ Viscosité
  - ✓ Présence d'agents de surface

PASS - LASS / Pharmacie

26

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

##### - Facteurs physico-chimiques

##### • Osmolarité de la préparation

##### ✓ Rappel sur les caractéristiques des larmes

- Iso-osmotique au plasma
- Zone de tolérance : 0,7 à 1,4 % NaCl
- Influence le niveau de sécrétion lacrymal
- Meilleure tolérance des solutions hypertoniques, retour à la normale après 1 à 2 minutes

PASS - LASS / Pharmacie

27

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

##### - Facteurs physico-chimiques

##### • Osmolarité de la préparation

##### ✓ Conséquences sur la formulation

- Dissolution des principes actifs dans des solutions à 0,8 ou 0,9 % d'agent isotonsant (NaCl) → Hypertonie limitée

PASS - LASS / Pharmacie

28

## 3- Aspects biopharmaceutiques

### ▪ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

#### - Facteurs physico-chimiques

##### • pH

#### ✓ Rappels sur les caractéristiques des larmes

- pH 6,9 à 7,5
- Plus acide au réveil
- Plus acide chez les porteurs de lentilles
- Plus alcalin chez les nouveaux nés et les patients atteints d'affections oculaires
- Douleur en fonction du pH, du volume instillé, du pouvoir tampon de la solution et de la durée de contact
- Neutralisation après 20 minutes

PASS - LASS / Pharmacie

29

## 3- Aspects biopharmaceutiques

### ▪ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

#### - Facteurs physico-chimiques

##### • pH

#### ✓ Conséquences sur la formulation

- pH idéal 7,4 à 7,7 rarement compatible avec la stabilité et/ou la dissolution du principe actif
- Choix du pH guidé par des critères
  - De stabilité
  - De tolérance
  - D'efficacité
- Influence le niveau de sécrétion lacrymal
- Utilisation de mélanges tampon

**Le pH de stabilité  
prime toujours  
sur le pH de  
tolérance**

PASS - LASS / Pharmacie

30

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

##### - Facteurs physico-chimiques

##### • Etat de dilution

##### ✓ Absorption par diffusion passive (Loi de Fick)

- Influence de  $C_1$ - $C_2$  (concentration de part et d'autre de la cornée)
- Une goutte de collyre = 50  $\mu$ l
- Volume de larmes à la surface de la cornée = 10  $\mu$ l

Faible intervention de la dilution sauf en cas d'irritation (larmes plus abondantes)

PASS - LASS / Pharmacie

31

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ■ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

##### - Facteurs physico-chimiques

##### • Viscosité

##### ✓ Rappels sur les caractéristiques des larmes

- Viscosité des larmes humaines à 20 °C = 6,5 mPa.s
- Diminution à 1,5 mPa.s lors du clignement
- Force exercée par les paupières = 0,2 N

##### ✓ Conséquences sur la formulation

- Augmente le temps de contact avec les épithéliums
- Action topique (cornée ou conjonctive)

PASS - LASS / Pharmacie

32



### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ▪ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

##### - Facteurs physico-chimiques

##### • Agent de surface

##### ✓ Rappels sur les caractéristiques des larmes

- Tension superficielle des larmes = 45 mN / m
- Un agent tensioactif
  - Augmente la miscibilité avec le film lacrymal
  - Favorise l'étalement et le contact de la solution avec la surface de l'œil MAIS
  - Attention au risque de rupture du film lacrymal en cas d'utilisation d'agent de surface et solubilisation de la couche lipidique → Évaporation de la phase aqueuse et apparition de points secs (douleurs intense)

PASS - LASS / Pharmacie

33

### 3- Aspects biopharmaceutiques

#### ▪ Facteurs modifiant la biodisponibilité des principes actifs

##### - Facteurs physico-chimiques

##### • Agent de surface

##### ✓ Rappels sur les caractéristiques des larmes

- Utilisation d'agent de surface en faible quantité
- Choix des agents de surface les moins irritants (non ioniques, mieux tolérés que les anioniques et les cationiques)

PASS - LASS / Pharmacie

34

## SOMMAIRE

- 1- Introduction générale
- 2- Anatomie et physiologie
- 3- Aspects biopharmaceutiques
- 4- Les différentes formes
  - 4-1- Les collyres
  - 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique
  - 4-3- Les inserts ophtalmiques
  - 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- 5- Les contrôles

PASS - LASS / Pharmacie

35

## 4-1- Les collyres

### ■ Définition

« Les collyres sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles aqueuses ou huileuses contenant une ou plusieurs substances actives et destinées à l'instillation oculaire »



### - Composition

- PA : un ou plusieurs (corticoïdes / ATB / antiseptiques / vasoconstricteur)
- Véhicule aqueux (eau purifiée) ou huile (qualité injectable)

PASS - LASS / Pharmacie

36

## 4-1- Les collyres

### ▪ Qualités

- Stérilité
- Tolérance

PASS - LASS / Pharmacie

37

## 4-1- Les collyres

### ▪ Stérilité

- Mécanismes de défense de l'oeil
  - Isolement vis-à-vis de l'extérieur par les paupières
  - Clignement des paupières → élimination du film lacrymal superficiel toutes les 15 secondes
  - Présence de lysozyme dans le liquide lacrymal → lyse les bactéries gram+
  - Présence d'IgA contre certains virus (influenza, polio)
- Germes responsables des infections oculaires
  - *Pseudomonas aeruginosa, colibacilles, virus ...*

PASS - LASS / Pharmacie

38

## 4-1- Les collyres

### ■ Stérilité

#### - Sources de contamination des collyres

- Lors de la préparation

« Les préparations ophtalmiques sont préparées à partir de produits et par des méthodes propres à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants et la croissance des micro-organismes »

- Contamination possible de l'eau
- Utilisation d'eau pour préparation injectable (PPI)

PASS - LASS / Pharmacie

39

## 4-1- Les collyres

### ■ Stérilité

#### - Sources de contamination des collyres

- Lors de l'utilisation
  - ✓ Contamination par le compte-gouttes (30 à 40 germes pour un œil sain, 1 000 germes en cas de conjonctive)
  - ✓ Infections peu fréquentes mais attention aux utilisations pour plusieurs patients (consultation)
  - ✓ Certaines infections peuvent être graves (diminution ou perte de la vue)

PASS - LASS / Pharmacie

40

## 4-1- Les collyres

### ■ Stérilité

- Délivrance de collyres stériles (contrôle obligatoire)
- Utilisation de conservateurs antimicrobiens pour les flacons multidoses
- Conditionnement unidose préférable

PASS - LASS / Pharmacie

41

## 4-1- Les collyres

### ■ Tolérance

- Un collyre doit être bien toléré pour ne pas provoquer de larmoiement
- Réalisation de tests au cours de la mise au point sur tous les composants des collyres (principes actifs et excipients)

PASS - LASS / Pharmacie

42

## 4-1- Les collyres

### ▪ Tolérance

#### - Cas des suspensions

- Risque d'abrasion de l'épithélium cornéen → normes
  - ✓ Microniser les particules pour arrondir les angles
  - ✓ Exigences de la Pharmacopée

Dans 10 µg de poudre

Moins de 20 particules de plus de 25 µm

Deux au plus > 50 µm

Aucune particule > 90 µm

PASS - LASS / Pharmacie

43

## 4-1- Les collyres

### ▪ Composition des collyres

#### - Trois principaux groupes de produits

- Des principes actifs
- Un véhicule
- Des excipients

PASS - LASS / Pharmacie

44

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

- Des principes actifs (différentes applications)
  - Des cicatrisants
  - Des antiseptiques locaux
  - Des anti-allergiques
  - Des anticholinergiques
  - Des anti-inflammatoires et corticoïdes
  - Des antibiotiques locaux
  - Des antiviraux locaux
  - Des anti-glaucomeux seuls ou en association
  - Des bêtabloquants à libération immédiate

PASS - LASS / Pharmacie

45

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

- Deux types de véhicule
  - L'eau
    - ✓ Cas le plus fréquent
    - ✓ Aucune exigence particulière pour la qualité de cette eau mais utilisation d'eau PPI pour des raisons de sécurité

PASS - LASS / Pharmacie

46

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Deux types de véhicule

##### • Véhicule huileux

- ✓ Beaucoup moins fréquent (destruction du film pré-cornéen et reconstitution après 5 heures ! Troubles de la vision)
- ✓ Aucune huile préconisée par la Pharmacopée
- ✓ Choisir une huile avec un indice d'acidité faible
- ✓ Huiles hémi synthétiques (Miglyol) de préférence

PASS - LASS / Pharmacie

47

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

##### • Qualités générales

- ✓ Compatibles avec les autres constituants du collyre et les matériaux de conditionnement
- ✓ Thermostables lors d'une stérilisation par la chaleur
- ✓ Bien tolérés et non irritants
- ✓ Sans influence sur l'action médicamenteuse
- ✓ Utilisés à des concentrations aussi faibles que possible

PASS - LASS / Pharmacie

48



## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

- Les excipients
  - Six catégories de produits
    - ✓ Substances isotonisantes
    - ✓ Mélanges tampon
    - ✓ Antioxydants
    - ✓ Agents de surface
    - ✓ Viscosifiants
    - ✓ Agents antimicrobiens

PASS - LASS / Pharmacie

49

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

- Les excipients
  - Substances isotonisantes
    - ✓ Chlorure de sodium, le plus utilisé (0,9 %)
    - ✓ Sulfate de sodium
    - ✓ Nitrate de potassium
    - ✓ Chlorure de potassium
    - ✓ Mannitol

PASS - LASS / Pharmacie

50

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

##### • Mélanges tampon

- ✓ Acide borique - borate de sodium pH 7,6 - 9,2
- ✓ Acide borique - acétate de sodium pH 5,0 - 7,6
- ✓ Acide borique - propionate de sodium pH 5,0 - 8,2
- ✓ Phosphate monosodique - disodique pH 5,4 - 8,0
- ✓ Acide acétique – acétate de sodium pH 3,6 - 5,6

PASS - LASS / Pharmacie

51

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

##### • Antioxydants

- ✓ Protection du principe actif contre l'oxydation au cours du temps
- ✓ Evite l'oxydation de système huileux
  - Métabisulfite de sodium
  - Thiosulfate de sodium
  - Acide ascorbique
  - Sulfite de sodium
  - Thiourée
  - Cystéine ...

PASS - LASS / Pharmacie

52

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

- Antioxydants

- ✓ Mode d'utilisation

- Association de plusieurs antioxydants → diminution de la concentration de chacun d'entre eux et toxicité moindre
    - Choix de la concentration suite à des tests (présence d'oxygène ou d'azote)
    - Action complétée par la présence d'EDTA (complexation des métaux pro-oxydants)

PASS - LASS / Pharmacie

53

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

- Agents de surface

- ✓ Fonctions

- favorisent la miscibilité de la solution sur la pellicule lacrymale
    - Favorisent l'étalement de la solution à la surface cornéenne et donc la pénétration des principes actifs
    - Améliorent / permettent la solubilisation de principes actifs normalement non solubles dans l'eau

PASS - LASS / Pharmacie

54

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

- Agents de surface

- ✓ Les risques

- Piègent les principes actifs ou les conservateurs dans les micelles → moindre efficacité
- Détruisent le film pré-cornéen s'ils sont utilisés en trop forte concentration

PASS - LASS / Pharmacie

55

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

- Agents de surface

- ✓ Les plus utilisés

- Polysorbate 80
- Polysorbate 20
- Stéarate de TEP 40
- Pluronic F68

- ✓ Concentration maximale < 1%

PASS - LASS / Pharmacie

56

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

- Viscosifiants

- ✓ Fonctions

- Prolongent le temps de contact entre la préparation et la cornée en ralentissant l'écoulement à la surface de l'oeil
- Retardent la sédimentation des particules dans les suspensions

PASS - LASS / Pharmacie

57

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

- Viscosifiants

- ✓ Les risques

- Ralentissement de la diffusion → s'assurer que le gain dû à l'augmentation du temps de contact est supérieur à l'effet de ralentissement
- Sensation désagréable, trouble de la vision si le viscosifiant est trop concentré

PASS - LASS / Pharmacie

58

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

##### • Viscosifiants

- ✓ Qualités des solutions visqueuses
  - Limpides, non colorées
  - Propriétés rhéologiques et tension superficielle appropriées
  - Même indice de réfraction que le liquide lacrymal
  - Compatibles avec les principes actifs et autres excipients
  - Bien tolérées et stérilisables
  - Très grande pureté et poids moléculaire élevé

PASS - LASS / Pharmacie

59

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

#### - Les excipients

##### • Viscosifiants

Viscosifiants	% des collyres
Hydroxypropylméthylcellulose	42
Méthylcellulose	9
Alcool polyvinylique	20
Polyvinylpyrrolidone	7
Dextran	3

PASS - LASS / Pharmacie

60

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

- Les excipients
  - Agents antimicrobiens

« Les préparations comportant un excipient aqueux, conditionnées dans des récipients multidoses, contiennent un agent antimicrobien convenable, sauf dans le cas où la préparation elle-même a des propriétés antimicrobiennes »

PASS - LASS / Pharmacie

61

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

- Les excipients
  - Agents antimicrobiens
    - ✓ Qualités requises
      - Spectres d'activité très large, bactéricides ou bactériostatiques
      - Non irritants, non toxiques
      - Compatibles avec les autres constituants de la préparation
      - Stables, thermorésistants

PASS - LASS / Pharmacie

62

## 4-1- Les collyres

### ■ Composition des collyres

- Les excipients
  - Agents antimicrobiens

Agents antimicrobiens	% des collyres
Chlorure de benzalkonium	40
Borate, acétate ou nitrate de phénylmercure	20
Thiomersal	15
Sels de chlohexidine	8
Parabens	2

PASS - LASS / Pharmacie

63

## 4-1- Les collyres

### ■ Etapes de fabrication

- Dissolution des principes actifs et excipients
- Filtration clarifiante
- Conditionnement
- Stérilisation par la chaleur humide

### ■ Variante en cas d'instabilité du principe actif à la chaleur

- Filtration stérilisante avant conditionnement

PASS - LASS / Pharmacie

64



## 4-1- Les collyres

### ▪ Conditionnement des collyres

- Deux propriétés principales
  - Protéger la préparation
  - Etre adapté à l'administration

PASS - LASS / Pharmacie

65

## 4-1- Les collyres

### ▪ Conditionnement des collyres

- Protéger la préparation
  - Caractéristiques
    - ✓ Isolant vis-à-vis des contaminants (bactéries et particules)
    - ✓ Imperméable à la vapeur d'eau et aux gaz
    - ✓ Bonne résistance mécanique

PASS - LASS / Pharmacie

66

## 4-1- Les collyres

### ▪ Conditionnement des collyres

- être adapté à l'administration
  - Administration de 50 µl au maximum
  - Deux catégories de récipients
    - ✓ Récipients multidoses
    - ✓ Récipients unidoses

PASS - LASS / Pharmacie

67

## 4-1- Les collyres

### ▪ Conditionnement des collyres

- Récipients multidoses
  - Utilisation plusieurs jours
    - ✓ Flacons de verre + compte gouttes
    - ✓ Flacons de verre ou matière plastique + tétine compte gouttes
    - ✓ Flacons en matière plastique souple + embout déformable (le plus utilisé)



68

## 4-1- Les collyres

### ■ Conditionnement des collyres

- Récipients multidoses
  - Contenance maximale 10 ml
  - Difficultés d'utilisation pour les personnes âgées
  - Conservation : max 4 semaines après ouverture



PASS - LASS / Pharmacie

69

## 4-1- Les collyres

### ■ Conditionnement des collyres

- Récipients unidoses
  - Contenance pour une administration ou une journée
  - Pas d'agent antimicrobien (améliore la tolérance)
  - Grande sécurité
    - ✓ Dosette en matière plastique avec embout effilé 0,3 à 0,5 ml



PASS - LASS / Pharmacie

70

## 4-1- Les collyres

### ■ Conditionnement des collyres

- Récipients unidoses
  - Irrégularité de l'ouverture
  - Manque de souplesse
  - Coût (non remboursé ...)



PASS - LASS / Pharmacie

71

## SOMMAIRE

- 1- Introduction générale
- 2- Anatomie et physiologie
- 3- Aspects biopharmaceutiques
- 4- Les différentes formes
  - 4-1- Les collyres
  - 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique
  - 4-3- Les inserts ophtalmiques
  - 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- 5- Les contrôles

PASS - LASS / Pharmacie

72

## 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique

### ■ Définition

- Solutions aqueuses stériles destinées à rincer ou à baigner l'oeil ou à imbiber des compresses oculaires
- Hygiène oculaire
- Lavage oculaire en cas de brûlure

PASS - LASS / Pharmacie

73

## SOMMAIRE

- 1- Introduction générale
- 2- Anatomie et physiologie
- 3- Aspects biopharmaceutiques
- 4- Les différentes formes
  - 4-1- Les collyres
  - 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique
  - 4-3- Les inserts ophtalmiques
  - 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- 5- Les contrôles

PASS - LASS / Pharmacie

74

## 4-3- Les inserts ophtalmiques

### ▪ Définition

« Préparations stériles de consistance solide ou semi-solide, d'une taille et d'une forme appropriées, destinées à être insérées dans le sac conjonctival en vue d'une action sur l'œil. Ils sont en général constitués d'un réservoir de principe actif encastré dans une matrice ou entouré de membranes de contrôle du débit. Le principe actif, plus ou moins soluble dans les liquides physiologiques est libéré pendant une durée déterminée »

PASS - LASS / Pharmacie

75

## 4-3- Les inserts ophtalmiques

### ▪ Avantages

- Augmentation de la durée de séjour pré-cornéen, d'où une meilleure biodisponibilité et une activité prolongée
- Diminution de l'absorption systémique
- Meilleure observance du patient
- Possibilité de ciblage par les voies préférentielles
- Amélioration des conditions de conservation
- Possibilité de contrôle de la cinétique de libération

PASS - LASS / Pharmacie

76

## 4-3- Les inserts ophtalmiques

### ■ Deux catégories

- Les inserts insolubles
- Les inserts solubles

PASS - LASS / Pharmacie

77

## SOMMAIRE

- 1- Introduction générale
- 2- Anatomie et physiologie
- 3- Aspects biopharmaceutiques
- 4- Les différentes formes
  - 4-1- Les collyres
  - 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique
  - 4-3- Les inserts ophtalmiques
  - 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- 5- Les contrôles

PASS - LASS / Pharmacie

78

## 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides

### ■ Définition

« Pommades, crèmes ou gels stériles destinés à être appliqués sur les conjonctives ou les paupières. Contiennent un ou plusieurs principes actifs dissous ou dispersés dans un excipient approprié. Elles présentent un aspect homogène»

- Introduction dans le sac conjonctival ou application sur la face externe des paupières

PASS - LASS / Pharmacie

79

## 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides

### ■ Qualités

- Stérilité
- Dimension des particules (< 50 µm)
- Bonne tolérance oculaire
- Etalement facile

PASS - LASS / Pharmacie

80



## 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides

### ■ Classification

- Quatre catégories de préparation

- Pommades grasses pour action prolongée
- Gels organiques ou minéraux
- Crèmes H/L
- Crèmes L/H

Traitement local des états infectieux et inflammatoires

PASS - LASS / Pharmacie

81

## 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides

### ■ Composition

- Produits lipophiles

- Vaseline, paraffine liquide
- Cholestérol
- Lanoline

Pommades grasses ou crèmes H/L

PASS - LASS / Pharmacie

82

## 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides

### ■ Composition

- Produits hydrophiles (gel polymérique préformé = hydrogel)
  - Acide carboxyvinyle polymérisé
  - Carboxyméthylcellulose sodique
  - Acide hyaluronique

### Gels

PASS - LASS / Pharmacie

83

## 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides

### ■ Composition

- Conservateurs
  - Moins utilisé que dans les collyres
  - Essentiellement antiviraux et antibiotiques

PASS - LASS / Pharmacie

84

## 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides

### ■ Fabrication

- Les pommades ophtalmiques sont préparées par une méthode qui assure leur stérilité et évite l'introduction de contaminants ainsi que la croissance de micro-organismes.
- Utilisation de mélangeur planétaire à double paroi



PASS - LASS / Pharmacie



85

## 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides

### ■ Conditionnement

- En tube collable de 5 g maximum avec canule
- Tube unidosé



PASS - LASS / Pharmacie

86

## SOMMAIRE

- 1- Introduction générale
- 2- Anatomie et physiologie
- 3- Aspects biopharmaceutiques
- 4- Les différentes formes
  - 4-1- Les collyres
  - 4-2- Les solutions pour lavage ophtalmique
  - 4-3- Les inserts ophtalmiques
  - 4-4- Les préparations ophtalmiques semi-solides
- 5- Les contrôles

PASS - LASS / Pharmacie

87

## 5- Les contrôles

### ▪ Obligatoires (Pharmacopée)

- stérilité
  - Des collyres
  - Des applicateurs (compte gouttes ...)
- Taille des particules (suspension)
- Uniformité de masse
- Uniformité de teneur (PA < 2 mg ou < 2 %)

PASS - LASS / Pharmacie

88

## 5- Les contrôles

- **Facultatifs (mais systématiques) pour les pommades**
  - Comportement rhéologique
  - Tolérance oculaire

PASS - LASS / Pharmacie

89

***Merci de votre attention***

UNIVERSITÉ DE  
RENNES 1



Faculté de Pharmacie  
Rennes

90