Formulation des formes ophtalmiques hospitalières

D.Brossard

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

13èmes Journées Scientifiques du GERPAC
Giens, 8 Octobre 2010

Contexte : préparation à l'hôpital en France

- Besoin non satisfait par l'industrie pharmaceutique
- Validation
  - pertinence clinique
  - moyens disponibles
  - autorisation tutelle
- Préparation magistrale ou hospitalière (petite série < 300 unités)

Cadre réglementaire (France)

Pharmacopée Européenne

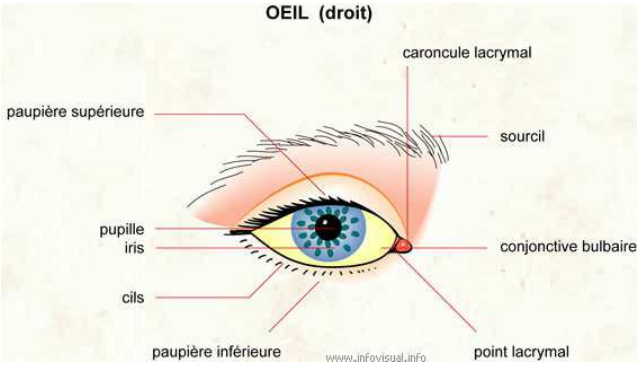
- Préparations Ophtalmiques
- Préparations Injectables

Pharmacie Hospitalière

- Préparations Magistrales ou Hospitalières
- Bonnes Pratiques de Préparation 2007
  - L D Produits stériles

Préparations ophtalmiques – Définition PhE

- *Définition : 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***



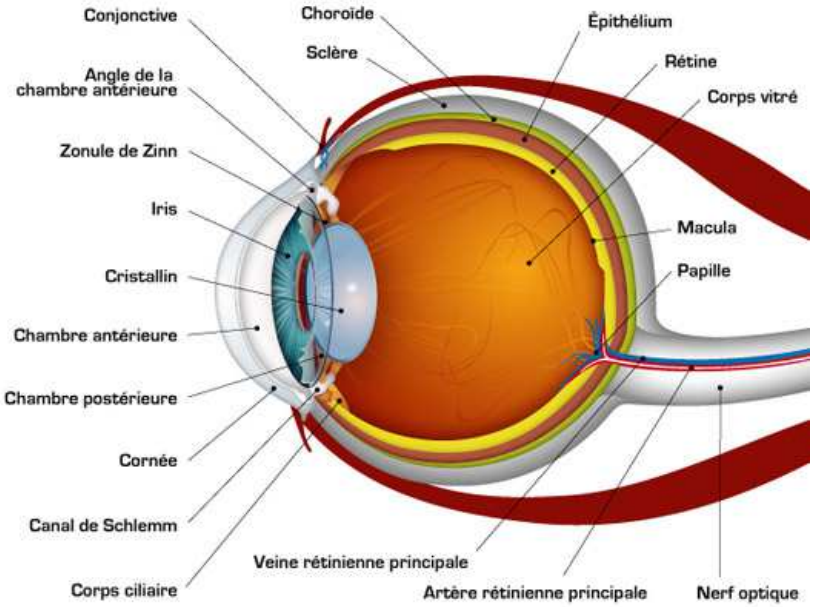
- Différentes catégories :
  - **collyres**
  - solutions pour lavage ophtalmique
  - poudres pour collyres et pour lavage ophtalmique
  - préparations ophtalmiques semi-solides
  - inserts ophtalmiques

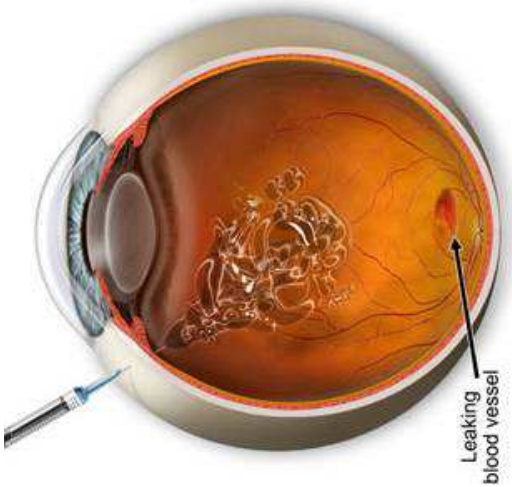
Autres voies d'administration

Solutions intraoculaires

Voies intraoculaires

- administration dans l'oeil
- injection intracamérulaire
- injection intravitréenne





Solutions Ophtalmiques : Points critiques

Contamination bactérienne

Stérilité

Conservation antibactérienne

Tolérance

Limpidité

pH

Isotonie

Viscosité

Tension superficielle

Stabilité

Précipitation

Dégradation

Optimisation de la formulation

Choix du véhicule

Ajustement pH

Ajustement osmolarité

Tensioactifs

Ajustement viscosité

Antioxydants

Conservateurs antibactériens

Solvants – Critères de choix

- Critères galéniques :
  - -pouvoir solvant
  - -miscibilité à l'eau
  - -non inflammabilité
  - -stabilité chimique
- Critères physiologiques :
  - -tolérance locale
  - -tolérance générale

Solutions aqueuses :

Eaux purifiées

Solutions isotoniques:

NaCl 0,9%

Bicar 4,2%

BSS

Dulcilarmes

+ tensio-actif

Solutions huileuses :

Ricin,Tournesol,Soja

Solutions Ophtalmiques – Limpidité

Pharmacopée: *les solutions examinées dans des conditions appropriées de visibilité,sont limpides et* ***pratiquement*** *exemptes de particules*

Obtention par filtration clarifiante

Problème complexe

- une solution optiquement vide n'existe pas
- résultat dépend du système de mesure

- Origine des particules : très diverses:
  - récipients
  - pendant la fabrication (filtration,remplissage)
  - au cours de la conservation (précipitation)
  - au moment de l'administration

- Risques :
  irritation - douleur

Formulation : ajustement du pH

Liquide lacrymal

pH 6,6 à sa synthèse puis par évaporation du CO_2 **pH 6,9 à 7,5**

faible pouvoir tampon

si pH différent : sensation douloureuse et irritation

Substances tampons

Acide borique	5
Acide borique-borate de Na	7,6 -9,1
Acide borique-acétate de Na	5,0 -7,6
Acide borique-propionate de Na	5,0 -7,6
Phosphates mono et disodiques	5,4 - 8,0
Acide acétique-acétate de Na	4,0 – 6,6

Stabilité du Principe Actif

Formulation : ajustement de l'isotonie

Liquide lacrymal

Osmolarité : 305 mOsm/kg

Si <250 mOsm/kg
ou >400 mOsm/kg

Inconfort et irritation mais ne dure que quelques minutes
mais larmoiement entraînant une élimination

Isotonisants :

NaCl
Sulfate de Na
Substances tampons

Mesure de l'abaissement cryoscopique : loi de Raoult
Formule de Lumière et Chevrotier

Formulation : ajustement de la tension superficielle

Film lacrymal

tension superficielle :

45 mN/m

(eau distillée 72,75 mN/m)

si diminution par ajout de tensio-actifs :

- rupture de la couche lipidique
- formation de points secs
- douleur et irritation

Rôle des tensio-actifs

solubilisants

dispersants

étalement

modification de la perméabilité cornéenne

Tensio-actifs non ioniques

polysorbates 20, 60, 80

tyloxapol

Formulation : ajustement de la viscosité

- **Liquide lacrymal**

  - liquide viscoélastique

  « faible » viscosité lors du clignement : 1,5 mPa/s

  « forte viscosité entre 2 clignements : 6,5 mPa/s

  - viscosité élevée :

    irritation

    durée de contact augmentée

    élimination + lente

- **Agents gélifiants**

dérivés de la cellulose

HPMC

HEC

HPC

CMC Na

MC

Dérivés vinyliques

Acide hyaluronique

Solutions Ophtalmiques : Points critiques

Contamination bactérienne

Stérilité

Conservation antibactérienne

Tolérance

Limpidité

pH

Isotonie

Viscosité

Tension superficielle

Stabilité

Précipitation

Dégradation

Préparations ophtalmiques – Stérilité PhE

- Méthodes de préparation des produits stériles (5.1.1)

- Si conservateur antimicrobien ⇨ Efficacité de la conservation antimicrobienne (5.1.3)

Solutions stériles – Stérilisation (2) PhE

Choix de la méthode :

- Dépend de la stabilité à la chaleur du PA en **solution**

- privilégier stérilisation terminale

⇓

Stérilisation par vapeur d'eau

- Si impossibilité

Filtration stérilisante – Répartition aseptique

Solutions stériles – Stérilisation (1) EMEA

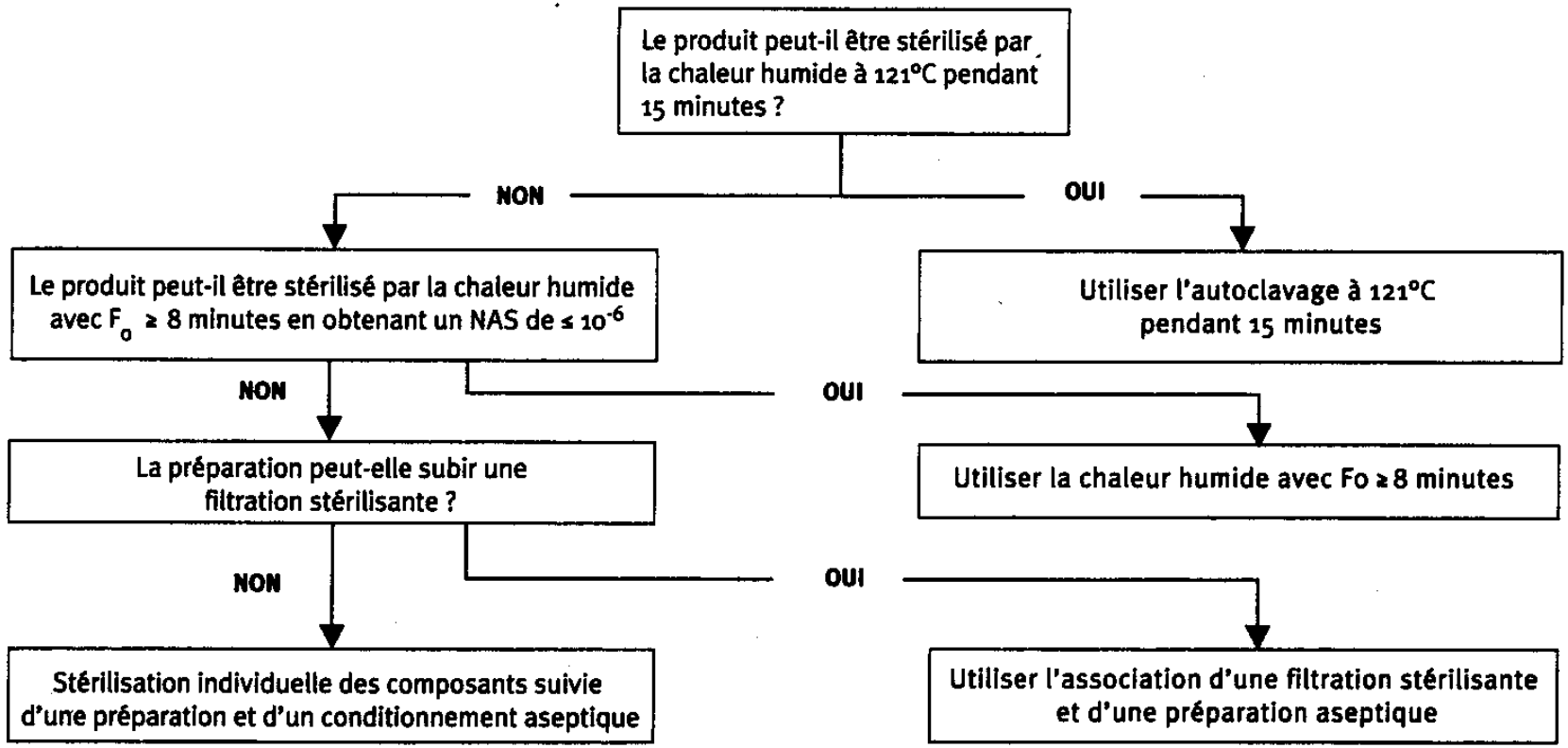


Fig. 15. Choix du procédé de stérilisation pour les produits à base aqueuse (EMEA 2000).

Solutions stériles – Stérilisation (3) BPP

- Qualité microbiologique de la matière 1ère ?
- Répartition aseptique en système clos ou ouvert ?
- Matière 1ère ou spécialité ?
- Préparation magistrale ou en série ?

Excipients – conservateurs antimicrobiens

- PhE : «Les conservateurs antimicrobiens sont ajoutés pour éviter la prolifération ou limiter la contamination microbienne qui dans des conditions normales d'emploi, notamment pour des récipients multidoses, pourrait se produire et entrainer un risque d'infection pour le malade et la détérioration de la préparation. Les agents de conservation antimicrobienne ne peuvent remplacer les Bonnes Pratiques de Fabrication.»

Formulation : conservateurs antimicrobiens

Propriétés recherchées :

spectre d'activité large

non irritant – non toxique

absence d'incompatibilités

stable-thermorésistant

Efficacité :

PhE essai d'efficacité de la conservation antimicrobienne

Conservateurs antimicrobiens	Fréquence %
Benzalkonium chlorure	39,5
Phénylmercure Borate, acétate, nitrate	20,1
Thiomersal	14,8
Chlorhexidine sels(digluconate..)	8,5
Autres ammoniums IV	6,2
Alcool phényléthylique	2,4
Parabens	2,1

Solutions ophtalmiques sans conservateurs

- Conditionnement en dose unitaire
- Filtre antibactérien
- Filtre absorbant
- Résine échangeuse d'ions

Solutions Ophtalmiques : Points critiques

Contamination bactérienne

Stérilité

Conservation antibactérienne

Tolérance

Limpidité

pH

Isotonie

Viscosité

Tension superficielle

Stabilité

Précipitation

Dégradation

Solutions ophtalmiques – Stabilité physicochimique

- **Précipitation**
  - PA peu solubles
  - Influence de la concentration, de la température, du pH
- **Hydrolyse**
  - Action de l'eau
  - Groupements fonctionnels sensibles
    - acide carboxylique, ester,amide,lactame
- **Photodégradation**
  - Action de la lumière
  - **Antioxydant** - Conditionnement
- **Oxydation**
  - Action de l'oxygène de l'air
  - **Antioxydant** – Remplissage sous azote
- **Adsorption**
  - Interaction contenant-contenu
  - Solvants non aqueux
  - Matériaux plastiques : PVC

Antioxydants

- Justification obligatoire
- Concentration faible (0,1%)

- Antioxydants hydrosolubles :
  - sulfite, bisulfite, metabisulfite de Na
  - acide ascorbique
  - Thiourée
  - cystéine chlorhydrate
  - EDTA et sels

- Antioxydants liposolubles :
  - tocophérol
  - BHA
  - BHT

Conditionnement

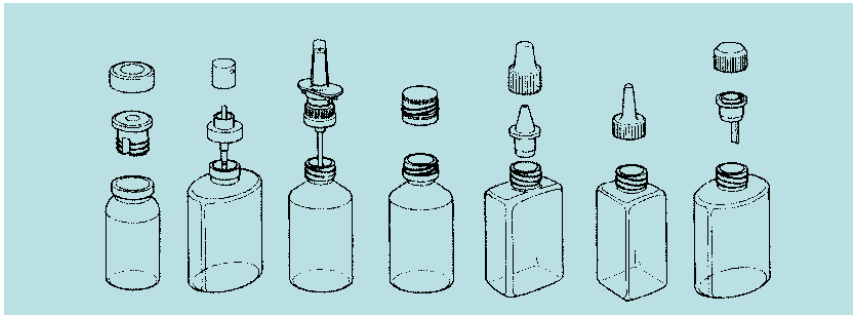
Multi ou monodoses

Flacons

- verre brun types I,II,III
- polyéthylène basse densité

Bouchons compte-gouttes

Seringues



Préparations ophtalmiques - Essai

- Stérilité
- Taille des particules
- Uniformité des préparations unidoses
- Uniformité de teneur
- Uniformité de masse

Préparations ophtalmiques – Conservation – Etiquetage PhE

- Conservation

  Sauf indication contraire, en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable

- Etiquetage

  Nom du conservateur antimicrobien éventuellement ajouté

Exemples de préparations hospitalières

- **Collyres :**
- Antiinfectieux

  Vancomycine Ticarcilline
  Amikacine Amphotéricine B
  Gentamicine
  PolyHexaMéthylène Biguanide
  PHMB
  Ceftazidime Colistine
- Autres classes :

  Ciclosporine Phényléphrine
  Mitomycine Thiotepa
  EDTA Pilocarpine

- **Solutions intraoculaires** :

  Cefuroxime
  Ceftazidime
  Vancomycine
  Bevacizumab

Matières premières BPP Fr

Chap 1 Préparation

Une préparation issue du déconditonnement d'une spécialité peut être réalisée après avoir évalué les conséquences d'une telle opération sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation

Annexe B

« Il est plus rationnel de réaliser les préparations à partir de la matière première pure quand cela est possible. L'incorporation d'une spécialité pharmaceutique dans une préparation revêt un caractère exceptionnel lié aux exigences du moment.

En revanche, il est préférable, dans le cas de certaines préparations injectables(nutrition parentérale, médicaments anticancéreux ou autres), de les réaliser à partir des spécialités pharmaceutiques présentées sous forme injectable(solutions, lyophilisats,poudres,…)

Certaines formes parentérales présentent des pH très acides ou très alcalins pouvant provoquer de très graves lésions irréversibles des muqueuses digestives

L'utilisation de formes non parentérales vers une forme parentérale est à proscrire car elle fait courir des risques vitaux aux patients

Collyres hospitaliers à partir d'une spécialité choix du solvant

Eppi

NaCl 0,9%

Glucose 5%

BSS

Gonosiol

Dacryolarmes

M Demir-Bas, V Sautou Hopipharm 2009

Influence du solvant

	EPPI	BSS	EPPI	BSS
	pH	pH	Osmolarité mosm/L	Osmolarité mosm/L
vancomycine	3,2	5,4	47,7	351,7
ticarcilline	7,2	7,0	31,3	333,0
tobramycine	4,3	5,4	58,3	260,3
gentamicine	4,1	5,1	56,3	232,7

Spécialités injectables - présence d'excipients (1)

- Gentalline* injectable

- Paraben propyle
- Paraben méthyle
- Metabisulfite
- Edétate disodique
- Eppi

- Gentalline* collyre

- Benzalkonium chlorure
- Chlorure de sodium
- Phosphate monosodique
- Phosphate disodique
- Eau purifiée

Spécialités injectables - Présence d'excipients (2)

- Tobramycine injectable

Nebcine*

- metabisulfite de Na
- (Acide sulfurique)
- Phénol
- Edetate disodique
- Eppi

- Tobramycine collyre

tobrex*

- Tyloxapol
- Acide borique
- Chlorure de Na
- Benzalkonium chlorure
- Sulfate de Na
- Eppi

Collyre de ciclosporine - spécialités

Spécialités commercialisées

Sandimmun sol inj
- ethanol à 96%
- huile de ricin polyoxyéthylénée

Sandimmun sol buvable
- éthanol
- huile de maïs
- huile de maïs interestérifiée

Développements en cours
- Restasis*0,05 ATU
- Cyclokat* lab Novagali phase III

Pharmacopée allemande
- Ciclosporine poudre
- huile neutre
- filtration stérilisante

Collyre de ciclosporine -Préparations hospitalières

Concentration en ciclosporine de 0,5 à 2%

« matière première »

- Sandimmun sol inj
- Sandimmun sol buvable

Solvant de dilution

- Sol glucose 5%
- BSS
- Sol NaCl 0,9%
- huile de ricin
- huile de maïs

Procédés de fabrication

Etape éventuelle d'évaporation

Filtration stérilisante

filtre acétate de cellulose ou hydrophobe

Matière première ou spécialité ?

Matière première
- approvisionnement
- présentation
- qualité
- reproductibilité

Formulation
- maîtrise
- facilité

Fabrication
- préparation magistrale ou en série
- procédé de stérilisation
- sécurité de qualité

Contrôle
- matière première
- produit fini

Conclusions

Validation de la pertinence clinique

Formulation galénique

« le moins d'excipients possible en nombre et en quantité »

Procédé de fabrication lié aux conditions locales