

Développement et caractérisation d'un gel ophtalmique *in situ* de voriconazole 1% pour le traitement des kératites infectieuses sévères



M. Cavelier^{1,2}, H. Gondé^{1,3}, R. Razakandrainibe², T. Pereira⁴, C. Arnoult⁵, L. Favennec^{2,6}, R. Varin^{1,3}, C. Hervouët¹, J. Gueudry⁷

¹ Pôle pharmacie, CHU de Rouen, Rouen, France ; ² Laboratoire ESCAPE EA7510, Université de Rouen, Rouen ; ³ Laboratoire U1234, Université de Rouen, Rouen ; ⁴ Laboratoire de pharmacologie – toxicologie, CHU de Rouen, Rouen ; ⁵ Medical Training Center (MTC), CHU de Rouen, Rouen ; ⁶ Laboratoire de parasitologie – mycologie, CHU de Rouen, Rouen ; ⁷ Service d'ophtalmologie, CHU de Rouen, Rouen

Contexte

Kératites fongiques et à *Acanthamoeba* :

- Infections oculaires rares mais sévères
- Évolution possible vers la cécité
- Utilisation de collyres de voriconazole à 1%
 - Administrations répétées
 - Mauvaise observance

Objectif

Développer un gel ophtalmique *in situ* de voriconazole 1% pour améliorer le temps de contact et l'efficacité thérapeutique



Conclusion

Gel ophtalmique *in situ* de voriconazole 1%



Stabilité satisfaisante



Bonne tolérance oculaire (lapins)



Alternative thérapeutique au collyre 1%



Méthodes

1/ **Étude de préformulation** : choix des excipients

2/ **Optimisation des concentrations des excipients** : température de gélification compatible avec la cornée, pH et osmolalité satisfaisantes

3/ **Caractérisation** : comportement rhéologique du gel, profil de libération *in vitro* durant 12h

3/ **Développement et validation d'une méthode de dosage indicatrice de stabilité** par HPLC-MS/MS

4/ **Études de stabilité** physicochimique et microbiologique

- Avant et après ouverture (retrait de 2 gouttes/jour)
- 3 conditions de conservation testées :
 - 🏠 25±2°C, 📺 5±3°C et ❄️ -20±5°C



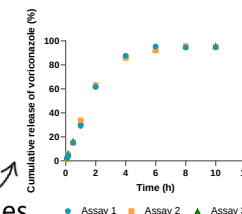
- Aspect visuel
- Osmolalité, pH
- Température de gélification
- Teneur en voriconazole
- Stérilité

5/ **Tolérance oculaire *in vivo*** chez le lapin 🐰 → 1 goutte/heure, pendant 12h, pendant 3 jours

Résultats

Formulation optimisée de voriconazole 1% :

- Excipients : **poloxamer 407** et **hydroxyéthylcellulose 300 mPa.s**
- Température de gélification à 30°C
- Osmolalité ≈ 1500 mOsm/kg ; pH = 6,40
- Étude de libération *in vitro* : > 90% du voriconazole libéré en 6 heures
- Pas d'impact de la filtration stérilisante sur les propriétés physicochimiques



Stabilité physicochimique et microbiologique :



Stable au moins **61 jours** à +5°C et -20°C 📺 ❄️ (avant ouverture) et **36 jours** à +5°C 📺 (après ouverture)



Stockage ambiant : apparition d'un produit de dégradation dès le 12^{ème} jour de l'étude

Tolérance oculaire : Hyperémie conjonctivale pour 1/10 yeux (gel) 📺 vs 0/10 yeux (collyre)

