



# FORMULATION DES MÉDICAMENTS OPHTALMIQUES

## AUTEURS

**Dre Julie McClelland** : Université d'Ulster  
**Fiona Flynn Smith** : Dublin Institute of Technology

## RÉVISION PAR LES PAIRS

**Dr Bruce Onofrey** : University of Houston

## CONTENU

Ce chapitre comprend une révision des éléments suivants :

- Posologies ophtalmiques
- Formulation des médicaments
- Agents de conservation
- Stérilisation des médicaments oculaires
- Durée de vie et entreposage
- Administration des médicaments ophtalmiques
- Méthodes d'administration des médicaments oculaires

## INTRODUCTION

### MÉDICAMENTS

Affectent les tissus oculaires selon :

- Les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'oeil
- L'absorption dépend :
  - des propriétés moléculaires du médicament
  - de la viscosité de son véhicule
  - du statut fonctionnel du tissu formant une barrière à la pénétration

**Les inter-relations entre les compartiments et les barrières de l'oeil peuvent être utilisées pour prédire :**

La distribution du médicament dans le temps et

La biodisponibilité au site d'action désiré

**Rôle du métabolisme :**

Élimination des médicaments et de leurs sous-produits toxiques

-De l'œil

-Du corps

## PHARMACOTHÉRAPIE DES MALADIES OCULAIRES

Concentrations locales élevées de médicaments dans les tissus oculaires

### Critères de traitement :

- Infection ou inflammation de la surface oculaire – administration efficace du médicament aux paupières, à la conjonctive ou à la cornée
- Uvéite, glaucome ou rétinite – niveaux thérapeutiques des médicaments aux sites appropriés dans le globe oculaire

### Solutions et suspensions préférables aux onguents :

- Instillation plus facile
- Moins d'embrouillement
- Moindre potentiel de complications

### Désavantages :

- Courte durée de contact oculaire
- Administration non précise et inégale des médicaments
- Contamination fréquente
- Lésion oculaire avec l'embout de la bouteille

### Caractéristiques :

- La plupart du temps dans des contenants de plastique clair avec un bouchon qui se brise en exerçant une pression
- Peut contenir jusqu'à 7 gouttes
- Utilisation unique seulement, jeter après usage
- Plaquettes ou inserts – soluble ou insoluble
- Utile pour les antibiotiques

### Formats disponibles

- Solutions à dose unique (ex : Minims)
- Solutions multi-doses (aqueuses ou huileuses)/suspensions en bouteilles de plastique de 2,5 mL - 15 mL avec bouchon dévissable
- Onguents/gels multi-doses (tubes en aluminium de 3-10 g). Ils doivent être utilisés par une seule personne et doivent être jetés après 4 semaines.
- Plaquettes ou inserts à usage unique en emballage stérile
- Lotions oculaires – utilisées non diluées pour submerger l'oeil

*Voir l'article de Rathore et Nema, 2009, pour une révision des inserts oculaires*

## FORMULATION DES MÉDICAMENTS

### Voie d'administration

- Systémique (le corps reçoit aussi le médicament)
  - Injections, ex : le Lucentis pour la DMLA est donnée de façon intravitréenne
- Topique
  - Seule voie disponible pour les optométristes

### MODES D'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS

- Injection directe à l'organe
  - Périculaire (sous-conjonctival ou rétrobulbaire) ou intravitréen
  - Utilisée lorsque de grandes doses de médicament sont nécessaires très rapidement
- Administration systémique
  - Utilise la voie sanguine pour transporter le médicament à l'oeil
- Administration topique
  - Voie la plus fréquemment utilisée

### GOUTTES AQUEUSES

- Administration topique – voie ophtalmique
- Absorption et effet rapides
- Certaines gouttes peuvent permettre la visualisation des milieux et du fond d'oeil (agents cycloplégiques, mydriatiques)
- Durée brève (avantage et désavantage)
- Gouttes visqueuses/ huileuses ou onguent augmentent la durée et sont retenus dans le cul-de-sac conjonctival pour une plus longue période
- Sont limitées en volume dans le sac conjonctival (7-10 µL)

### Utilisation :

#### Médicaments diagnostiques ou prophylactiques :

- Cycloplégiques
- Mydriatiques
- Miotiques
- Anesthésiques topiques locaux
- Agents de coloration
- Décongestionnants
- Agents anti-infectieux prophylactiques

#### Médicaments thérapeutiques :

- Traitement du glaucome
- Traitement des infections et de l'inflammation
- Larmes artificielles

## FORMULATION DES MÉDICAMENTS

- Stabilité déterminée par le pH
- Agents stabilisateurs maintiennent un pH stable
- Pour maintenir sa stabilité, le médicament doit être entreposé et utilisé correctement

Lorsque les médicaments sont faits pour être stables et stériles, il y a parfois une légère irritation lors de l'instillation ainsi qu'un larmolement réflexe. Pour contrer cela, des polymères sont ajoutés pour, par exemple, augmenter la viscosité des gouttes, ce qui les rend moins liquides ; p. ex. : polymères de cellulose (hypromellose). Les agents réducteurs agissent comme antioxydants. Ils sont attaqués de façon préférentielle par l'oxygène, ce qui laisse l'ingrédient actif intact. Les agents séquestrants augmentent l'action de l'agent de conservation (retire les ions de calcium de la solution et brise la paroi cellulaire).

**Les produits pharmaceutiques ophtalmiques sont souvent composés de :**

- a. Agents tampon (rendent le pH du produit égal à celui des larmes)
- b. Stabilisateurs (maintiennent un pH stable – p. ex. métabisulfate de sodium, sodium édétate)
- c. Agents de conservation – préviennent la contamination microbienne
- d. Agent viscosant
- e. Agents réducteurs (ex : métabisulfate de sodium)
- f. Agent séquestrant (ex : EDTA – forment des complexes di/trivalents)

## AGENTS DE CONSERVATION

### Caractéristiques

- Chlorure de benzalkonium (BAK) utilisé parfois jusqu'à 0,004%
- Agents antimicrobiens
- Préviennent la contamination de bouteilles multidoses

### Agent de conservation idéal

- a. Agissent rapidement contre une grande variété de bactéries
- b. Inoffensifs pour l'œil
- c. Compatibles avec d'autres médicaments
- d. Stables lors de la stérilisation et de l'entreposage
- e. Bien solubles, pour éviter la cristallisation à de basses températures

### Agents de conservation communs

- Nitrate phénylmercurique / acétate 0,002%
- Chlorure de benzalkonium 0,01%
- Acétate de chlorhexidine 0,01%
- Hydroxybenzoates
- Chlorure de polixétonium (WSCP)
- Chlorocresol 0,05%
- Chlorbutol 0,5%

- Thiomersal 0,01%
- Alcool phényléthylrique 0,5%
- Chlorure de polidronium (POLYQUAD)

## STÉRILISATION DES MÉDICAMENTS OCULAIRES

- 2,5-15 mL
- Bouteille de plastique avec bouchon dévissable
- Habituellement plastique clair ou blanc/opaque si le produit est sensible à la lumière
- Plusieurs utilisations par un seul individu
- Jeter après 4 semaines d'utilisation à moins qu'un temps plus court soit indiqué

### Méthodes de stérilisation

- Chauffage dans un autoclave (121° pour 15 minutes)
- Chauffage avec un agent de conservation à 98-100 °C pour 30 minutes
- Filtration en utilisant un filtre bactérien ayant des pores de taille  $0,22 \pm 0,02$  micromètres (permet qu'aucun *Pseudomonas* ne survive) – les plus petites bactéries ont un diamètre de 0,5 micromètres
- Radiation ionisante – rayons gamma de 2,5-3,5 mRad utilisés pour stériliser les bâtonnets de fluorescéine (Fluorets)
- Ultrasonique – puissance élevée requise – utilisé pour le nettoyage des lentilles cornéennes

## DURÉE DE VIE ET ENTREPOSAGE



Fig. 1.1 : Instillation de gouttes oculaires chez un enfant

Afin de s'assurer que les besoins en stabilité soient réalisés, un produit pharmaceutique a une durée de conservation spécifique (la période de temps entre la fabrication du produit et sa date d'expiration), durant laquelle le produit pharmaceutique est à plus ou moins 10% de la concentration spécifique du médicament.

### Entreposage

- La plupart des préparations ophtalmiques peuvent être entreposées à la température de la pièce (8-25 °C)
- Certains produits doivent être réfrigérés (4 °C)
  - Ex. : le chloramphénicol doit être entreposé au réfrigérateur
- Tous les contenants multi-doses doivent être jetés 1 mois après leur ouverture

## ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS OPHTALMIQUES

### ADMINISTRATION TOPIQUE

#### Caractéristiques :

- La voie d'administration la plus commune pour les médicaments ophtalmiques
- Pratique
- Simple
- Non invasive
- Les patients peuvent s'auto-administrer la médication
- Note : les anesthésiques topiques sont les anesthésiques principaux utilisés pour la chirurgie de cataractes

#### Désavantages :

- Diffusion dans la circulation – la source primaire de pertes par administration topique
- Ne pénètre pas en quantité assez grande aux structures oculaires postérieures
- Ne sont pas thérapeutiquement utiles pour les maladies du segment postérieur
- Route de diffusion dans la circulation sanguine :
  - Vaisseaux sanguins de la conjonctive et de l'épiscière
  - Vaisseaux intra-oculaires
  - Vaisseaux de la muqueuse nasale et de l'oropharynx après drainage par le système nasolacrimal

### SOLUTIONS ET SUSPENSIONS

#### Solutions

#### Caractéristiques :

- Mode de délivrance le plus souvent utilisé pour les médicaments oculaires topiques
- Souvent préférées aux onguents
- Plus facilement instillées
- Interfèrent moins avec la vision
- Moins de potentiel de complications

#### Désavantages :

- Court temps de contact avec les structures oculaires
- Mode d'administration imprécis et inégal
- Contamination fréquente
- Possibilité de lésions oculaires avec l'embout du contenant

#### Suspension

**Caractéristiques :**

- Doit être remise en suspension en brassant la bouteille pour qu'il y ait une concentration appropriée du médicament
- Le degré de resuspension varie considérablement selon les préparations et les patients

**Désavantages :**

- Resuspension inadéquate – formulations corticostéroïdes
- Mauvaise suspension – certaines suspensions de stéroïdes génériques
- Obstruction de l'embout – certains produits génériques

## MÉTHODES D'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS OCULAIRES

### ADMINISTRATION TOPIQUE

**Méthode**

Gouttes oculaires – souvent 1-2 gouttes sont instillées dans le sac conjonctival (0,05-0,1 mL). Le patient devrait soulever son menton en regardant vers le haut et la goutte devrait être placée dans le sac conjonctival inférieur, en évitant que l'embout ne touche les structures oculaires.

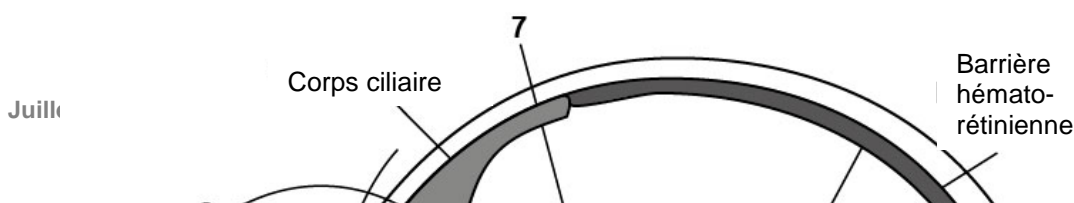
Dans le cas de multiples instillations – laisser 3 minutes entre chaque instillation.

Les onguents oculaires sont appliqués en plaçant une bande d'environ 0,5 cm d'onguent à l'intérieur de la paupière inférieure. Après s'être lavé les mains, la bande est d'abord placée sur le bout de l'index. Le patient regarde vers le haut et tire la paupière inférieure vers le bas pour exposer le sac conjonctival. La bande est ensuite glissée doucement dans le sac conjonctival.

Si des gouttes et un onguent sont utilisés ensemble, l'onguent devrait être placé après les gouttes.

### ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS À L'OEIL

- Le médicament entrant dans l'oeil est absorbé par les tissus oculaires
- L'absorption se fait par l'épithélium cornéen et l'épithélium conjonctival – le médicament traverse les barrières épithéliales dans l'humeur aqueuse jusqu'aux tissus de l'iris et du corps ciliaire
- À moins que la cornée ne soit affaiblie, seulement de petites quantités de médicament entrent dans l'oeil
- Le médicament qui entre dans l'oeil pénètre dans la circulation systémique dû au flux d'humeur aqueuse
- Dans les yeux phaqes, il n'y a pas de diffusion dans le vitré
- Chez les aphaques ou pseudophaques, les médicaments peuvent diffuser dans le vitré, mais cela n'entraîne pas de conséquences cliniques
- On s'attend à ce que les médicaments lipophiles pénètrent mieux les cellules de la cornée que les médicaments lipophobes
- Le pH influence la rapidité de pénétration du médicament dans la cornée
- Pour un médicament instillé dans le cul-de-sac inférieur :
  - la solution se mélange aux larmes
  - une petite proportion est absorbée (<5%)





**Fig. 1.2:**

Représentation schématique des structures oculaires et des voies d'administration des médicaments

Les chiffres réfèrent aux processus suivants :

1. Imprégnation trans-cornéenne du film lacrymal à la chambre antérieure
2. Imprégnation non cornéenne à travers la conjonctive et la sclère vers l'uvée antérieure
3. Distribution du médicament de la circulation sanguine vers la barrière hémato-aqueuse et ensuite vers la chambre antérieure
4. Élimination du médicament de la chambre antérieure par l'élimination de l'humeur aqueuse à travers le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm
5. Élimination du médicament de l'humeur aqueuse vers la circulation systémique à travers la barrière hémato-aqueuse
6. Distribution du médicament du sang vers le segment postérieur de l'oeil à travers la barrière hémato-rétinienne
7. Administration intra-vitréenne du médicament
8. Élimination du médicament du vitré par la route postérieure : la barrière hémato-rétinienne
9. Élimination du médicament du vitré par la route antérieure vers la chambre postérieure

#### ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS OCULAIRES

- Le volume estimé d'une goutte est entre 50 et 70  $\mu\text{L}$
- Le volume du sac conjonctival est d'environ 7 à 10  $\mu\text{L}$
- On recommande que le patient garde les yeux fermés pour 30-60 secondes pour diminuer le rinçage des gouttes
- Une étude a suggéré qu'environ 1,5 % de la pilocarpine était absorbée par les tissus oculaires
- Perte immédiate



## FACTEURS AFFECTANT L'ADMINISTRATION

- Sensation de brûlure, irritation et pleurs augmentent le larmoiement ce qui augmente le rinçage du médicament
- On recommande de fermer les yeux pendant 30 à 60 secondes ou d'occlure les puncti pendant 30 à 60 secondes
- 50% de plusieurs médicaments sont éliminés de la surface oculaire après 1 minute
- 1 goutte contient 35 µL
- Si plus d'une dose – 3 à 5 minutes entre les gouttes
- La mélanine pigmente l'iris
- Non disponible pour utilisation sur les récepteurs
- Relâchement lent prolonge l'effet
- Viscosité – l'inclusion de viscosants (certains polymères) augmente le temps de contact avec la surface de l'oeil
- Augmente les chances que le médicament soit absorbé par les tissus cornéens et conjonctivaux
- Les gels et les onguents augmentent le temps de contact – bon pour les yeux irrités
- Une cornée affaiblie cause une plus grande absorption
- Larmoiement réflexe et rinçage du médicament
- Volume de larmes et drainage naso-lacrymal
- Absorption par les pigments de mélanine
- Viscosité du produit
- Santé de la surface oculaire et effets reliés à l'âge sur la pharmacocinétique oculaire

## RÉFÉRENCES

- Optometrists formulary 2007 edition. The College of Optometrists Handbook.
- British National Formulary 54th edition.
- ABPI Compendium of data sheets (Association of the British Pharmaceutical Industry).
- Martindale: The virtual pharmacy, pharmacology and toxicology centre. [Martindalecenter.com](http://Martindalecenter.com)
- Doughty M. 2006. Drugs, Medications and the Eye. 14<sup>th</sup> Edition.
- Hopkins G, Pearson R. Ophthalmic Drugs – 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> edition 1998 and 2008. Butterworth Heinemann.
- Liew and Hammond. Optometry Today. 2 Dec 2005. Therapeutics in practice.
- Buckley, Lawrenson, Hennelly. Optometry Today. 14 Jan 2005. Therapeutics in clinical practice. Recent developments in drug legislation for optometrists.
- Lawrenson. Optometry Today. 3 June 2005. Recent changes in the use and supply of medicine by the Optometrist.
- Needle, Petchey, Lawrenson. A survey of the scope of therapeutic practice by UK optometrists and their attitudes to an extended prescribing role. Ophthalmic and Physiological Optics. 2008 28: 193-203.
- Hopkins and Pearson. Ophthalmic Drugs. Fifth edition. Butterworth Heinemann.
- Rathore KS, Nema RK. Review on Ocular Inserts. International Journal of Pharm Tech Research. Vol.1, No.2, pp 164-169, April-June 2009.
- Prog Retin Eye Res. 1998 Jan;17(1):33-58.
- Bourlais CL, Acar L, Zia H, Sado PA, Needham T, Leverge R. Ophthalmic drug delivery systems--recent advances. Progress in Retinal and Eye Research. Volume 17, Issue 1, January 1998, Pages 33-58.