

Liquides externes Collyres Injectables

Dr. Farshid Sadeghipour
Ecole de Pharmacie Genève - Lausanne



Liquides externes

- Préparations liquides avec ou sans excipients contenant un ou plusieurs PA
- Les solutions externes, principalement à application topique, utilisent un véhicule aqueux
- Les teintures sont principalement à base d'un véhicule alcoolique

Liquides externes

- La plupart du temps, la préparation se fait par simple dissolution du PA et des autres composants dans le véhicule
- Parfois la dissolution se fait une réaction chimique
- Ajout d'un co-solvant afin d'améliorer ou stabiliser la solution
- De part la composition des solutions ou des teintures, elles sont déjà auto-conservées sinon un agent conservateur est indispensable

Liquides externes

- Les liquides désinfectants et antiseptiques contiennent des substances antimicrobiennes afin de réduire le nombre de micro organismes.
- Il ne faut pas oublier que les solutions antiseptiques, à moins d'être stériles, ne sont pas destinées à être utilisées sur des plaies ouvertes et profondes ou dans des conditions de production aseptique
- Ajout d'un colorant intense afin de délimiter la zones de désinfection pour les liquides anti-infectieux et désinfectants

Liquides externes

■ Emballage

- Le contenant doit faciliter ou être pratique pour l'utilisation de la solution.
- Si on doit appliquer de petits volumes, il est préférable d'avoir par exemple une bouteille en verre avec un applicateur, faisant partie intégrante du bouchon ou encore avec une fermeture qui permet de faire compte-gouttes.
- L'emballage doit pouvoir assurer une certaine étanchéité, particulièrement contre l'évaporation des solvants organiques, l'alcool particulièrement

Liquides externes

■ Etiquetage

- Il est indispensable de préciser que c'est
 - **POUR L'USAGE EXTERNE** **NE PAS AVALER**
 - La couleur rouge sur l'étiquette n'est pas indispensable (anciennes pharmacopées)
- Il faut préciser, le cas échéant, que le liquide est inflammable
- Ne pas oublier de préciser si la solution doit être diluée et le mode opératoire

Préparations des médicaments en petites quantités
Liquides externes, collyres, injectables

Collyres

- Préparations pharmaceutiques liquides, onctueuses ou pulvérulentes, destinées à traiter les affections des muqueuses oculaires par applications répétées au cours d'une journée.
- Selon la nature du véhicule on distinguera les collyres aqueux et les collyres huileux, et enfin si le collyre est mou ou onctueux, on parlera de pommade ophtalmique
- Principaux médicaments utilisés en ophtalmologie :
 - Antibactériens (antibiotiques, antiseptiques), Anesthésiques (Cocaine, procaïne, tetracaïne), Myotiques (Pilocarpine), Mydriatiques (Atropine, homatropine), Vasoconstricteurs (Adrénaline), Hormones (corticoïdes), Vitamines, Enzymes (Hyaluronidases)

Préparations des médicaments en petites quantités
Liquides externes, collyres, injectables

Collyres

- Composition du liquide lacrymal

■ Eau	98,1 - 99,1 %
■ NaCl	0,66 - 1,4 %
■ K ⁺	0,14 %
■ Saccharose	0,65 %
■ Azote total	0,16 %
■ Albumine	0,39 %
■ Globuline	0,27 %
■ Autres protéine	0,67 %
- pH = 7,2 - 8,0 (selon diff. auteurs)
- pH des collyres : 7,4 - 7,7 de préférence mais l'œil supporte des écarts bien plus grands (3,5 - 8,0)
- Viscosité

Préparations des médicaments en petites quantités
Liquides externes, collyres, injectables

Collyres

- Conditions d'un collyre de bonne qualité
 - Limpide
 - Si suspension taille des particules : 10 µg max. 20 part. > 25 µm, max. 2 part. > 50 µm, 0 part. > 90 µm
 - pH ajusté autant que possible à celui de l'œil
 - Cocaine 1% 4,3; Procaïne 1% 4,6; Atropine sulfate 0,5% 4,5-4,8%;
 - Picotement (acide), brûlure (alcalin)
 - Il n'est pas toujours recommandé d'ajuster le pH
 - Précipitation d'alcaloïdes base
 - Précipitation d'hydroxydes métalliques (Zn(OH)₂)
 - Réaction d'hydrolyse
 - Apparition de colorations (Adrénaline, Procaïne)
 - Isotonique
 - Débit d'hémolyse à 0,48-0,44% NaCl et dès 0,32% complète
 - Stérile

Collyres

- Ajustement de l'isotonicité
 - Mesure directe de la pression osmotique est difficile
 - Mesure indirecte par détermination de l'abaissement du point de congélation [id. press. Osm.] qui varie ave le nombre de particules dissoutes (ions et molécules)
 - Abaissement de point de congélation de Sérum phys. = -0,52 °C
 - Loi de Raoult

$$\Delta t = K \frac{C}{M} \qquad \Delta t = Ki \frac{C}{M}$$

K : constante qui ne dépend que du solvant = 18,6 pour l'eau
i : pour des solutions d'électrolytes = coefficient de dissociation [pour NaCl =2 mais à la [isoton.] = 1,85
M : poids moléculaire de substance dissoute
C : Concentration en grammes pour 100 g de solvant
Δt = -18,6 °C pour une solution d'une molécule gramme dans 100 g (théorie)

Collyres

- Ajustement de l'isotonicité
 - Loi de Raoult
1 mosmol/kg = 0,00186 °C

$$\frac{0,52}{0,00186} = 279 \text{ milliosmoles / kg}$$

- Exemple pour le Glucose (PM 180) : 0,279 x 180 = 50,2‰
50 ‰ dans la réalité et en pratique
- Pour NaCl

$$\frac{0,279 \times 58,5}{1,85} = 8,82‰ \quad \mathbf{9‰ \text{ en réalité et dans la pratique}}$$

Collyres

- Emballage
 - Matériaux :
 - Verre neutre
 - Plastiques : PE, répondre à l'essai de transparence et de neutralité
 - Elastomères : bouchage des récipients, pas de relargage ni adsorption (PA ou ag. Conserv.)
 - Volume 3 – 5 ml et < 10 ml
- Etiquetage
 - Date limite après la première utilisation
 - Nom et concentration des agents conservateurs

Collyres

■ Analyses et Essais

- Test de stérilité
- Mesure de pH et du pouvoir tampon
- Abaissement cryoscopique
- Limpidité (ou mesure de la taille des particules pour les suspensions)
- Eventuelle mesure de la viscosité
- Lors de la mise au point, une vérification de la bonne tolérance, chez le lapin p.ex.

Injectables

■ Formulation

- Volume de l'injection
 - C'est principalement la voie de l'administration de l'injectable qui détermine le volume de l'injection :
 - i.m., i.v., s.c., i.a., i.t.
- Le véhicule dans lequel le PA est solubilisé ou dispersé
 - Véhicules aqueux
 - EPPI : isotonicité si possible
 - Ethanol : rarement utilisé, douloureux,
 - Propylène glycole : possible comme co-solvant, mais irritant et douloureux. Utiliser avec un anesthésique local (alcool benzylique : attention allergisant)

Injectables

■ Formulation

- Le véhicule dans lequel le PA est solubilisé ou dispersé
 - Véhicules huileuses : effet retard ou à libération lente, PA insoluble dans l'eau, seulement en i.m. (étiquetée en tant que tel), et très douloureuses
 - Systèmes dispersés
 - Suspensions : Libération lente, dépôt
 - Emulsions : taille des gouttelettes d'huile $<3\mu\text{m}$ durant toute la durée de stabilité de l'injection (Lécithine, Polysorbate 80, Albumine sérique, gélatine)

Injectables

Formulation

- **Ajustement à l'isotonicité**
 - ☞ De préférence isotonique surtout pour les i.t.
 - Pression osmotique < plasma : hypotonique : hémolyse
 - Pression osmotique > plasma : hypertonique : moins de problème en iv
 - NaCl : principal élément pour l'ajustement
 - ☞ Estimation faite à l'aide du calcul avec les indices isocryoscopiques des PA, équivalence par rapport au NaCl, calcul ou mesure de l'osmolarité

Injectables

Formulation

- **Unités de concentration**
 - ☞ Masse par unité de volume (x mg/ml)
 - ☞ % masse/volume (Glucose 5%
Lidocaïne 0,5%)
 - ☞ Millimoles/unité de volume (plus rare pour PA mais fréquent pour solutés inorganiques)

Injectables

Formulation

- **Ajustement de pH**
 - ☞ Il est toujours préférable d'utiliser un système tampon: solutions acide ou basiques en im ou sc sont trop douloureuse
 - ☞ Stabiliser la solution
 - ☞ Pas de tampon dans les injections intracardiaques ou intraoculaires
- **Stabilisants**
 - ☞ Antioxydants, agents chélatants, Remplissage sous gaz inerte, Température de conservation, ...
- **Agents conservateurs**
 - ☞ Phénol, Chlorocrésol, Alcool benzylique, sels phénylmercuriques

Injectables

- Les problèmes de formulation et de préparation de solutions, suspensions ou émulsions injectables restent les mêmes que pour des produits non-injectables, sauf la qualité des PA et excipients choisis qui doivent contenir un minimum de charge bactérienne, et qu'ils résultent à des produits avec une biocharge minimale et avec une charge particulière acceptable selon les normes Pharm.
- Si la méthode de stérilisation finale n'est pas retenue et une stérilisation par filtration ou travail en conditions aseptiques est envisagée, des précautions supplémentaire sont indispensables.

Injectables

■ Emballages

- 3 types de verre sont acceptés
 - Type I : considéré comme verre neutre avec une grande résistance hydrolytique qui supportent des autoclavages et des pH < 8.
 - Type II : verre sulfaté pour améliorer la résistance hydrolytique, moins de résistance à l'autoclavage
 - Type III : peu de résistance à l'hydrolyse, ne peut être utilisé qu'avec des solutions non-aqueuses et des poudres pour une injection immédiate après administration

Injectables

■ Emballages

- Types de plastique utilisés
 - PE, PVC et PP avec la condition importante d'absence de substance relarguées ou extractibles par les solvants ou véhicules utilisés et pas d'adsorption des différents composants
- Ceci est autant valable pour les bouchons utilisés

Injectables

■ Analyse et Essais

- Inspection du contenant
- Inspection visuelle
- Essai de stérilité
- Test LAL (absence d'endotoxines, apyrogénicité)
- Volume extractible
