

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2106

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

KUBIAK LUCILE

**LES FLACONS MULTIDOSES SANS CONSERVATEUR UTILISÉS EN
OPHTALMOLOGIE**

vendredi 24 novembre 2023

Directeur de thèse : PILOTAZ Frédéric

JURY

Président : ARELLANO, Cécile
1^{er} assesseur : RIPOLL, Pascale
2^{ème} assesseur : PILOTAZ Frédéric

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier **Frédéric Pilotaz**, directeur de cette thèse, qui m'a tout d'abord offert l'opportunité de travailler dans ce si beau pays qu'est l'Islande. Cette expérience a été enrichissante à bien des égards, et a donné lieu à l'écriture de cette thèse. Merci pour ton temps, ton investissement dans ce travail, et tes précieux conseils tout au long de ce petit bout de chemin.

Je remercie également **Madame Arellano** pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse, ainsi que **Pascale Ripoll** de me faire l'honneur d'être dans ce jury. Merci pour votre engagement et votre lecture.

A mes parents Hélène et Nicolas,

Aujourd'hui, je me tiens devant vous avec ma thèse entre les mains, ce symbole de nombreuses années de travail, d'investissement qui aboutissent à un accomplissement personnel. Cette réalisation est autant la vôtre que la mienne, car sans votre soutien, je n'aurais jamais pu atteindre ce jalon de ma vie. Merci pour tout

Nicolas, tu as tout mis en œuvre pour assurer ma réussite. Tu trouveras ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon frère Boris,

Ton excellence académique a été une source de défi tout au long de mon parcours. (Faire médecine en un an, ce n'est pas donné à tout le monde...). Désolée je n'ai pas pu faire mieux mais merci, ça m'a poussé à essayer et à ne rien lâcher

A ma sœur, Camille

Je me souviens encore de ces années de PACES où tu étais là pour m'aider comme tu le pouvais, à ton échelle, ce sont ces petites choses parfois insignifiantes qui donnent de la force, merci.

A Clément,

Nos chemins se sont croisés à la faculté, et sont aujourd'hui encore liés, j'espère encore pour de nombreuses années. Merci pour ton soutien, ton amour, ta patience, ta zenitude, ta simplicité . Merci d'être toi

A la famille Ripoll,

Merci pour votre bonne humeur générale et votre affection précieuse qui enrichit ma vie

Aux Youls, en particulier **Jade, Julie, Pauline, Jeanne, Alphonse**, avec qui j'ai pu partager de chouettes moment de vie, et exprimer ma vraie personnalité (enfin.. Laquelle me direz-vous ?). Vous avez rendu mes années d'études exceptionnelles, et j'ai hâte pour toutes les autres à venir.

A Ophélie,

Ma fidèle amie, nous avons traversé toutes les années ensemble. Toutes ces soirées à réviser, mais aussi à faire la fête, à rire, à s'amuser, merci

A Cailloux, Hamza, Doudou,

Mes chers amis

A Nath,

Merci d'avoir redoublé, c'était sympa cette dernière année, même si tu es une victime de la mode..

A Mannie et Pachel

**Personnel enseignant du
Département des Sciences Pharmaceutiques de la faculté de santé**

PROFESSEURS EMÉRITES

| | |
|---------------|---------------------------|
| Mme BARRE A. | Biologie Cellulaire |
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| M. ROUGE P. | Biologie Cellulaire |
| M. SALLES B. | Toxicologie |

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Hospitalo-universitaires

| | |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M. | Immunologie |
| M. CESTAC P. | Pharmacie Clinique |
| M. CHATELUT E. | Pharmacologie |
| Mme DE MAS MANSAT V. | Hématologie |
| M. FAVRE G. | Biochimie |
| Mme GANDIA P. | Pharmacologie |
| M. PARINI A. | Physiologie |
| M. PASQUIER C. | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A. | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe) | Pharmacie Clinique |
| M. VALENTIN A. | Parasitologie |

Universitaires

| | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mme BERNARDES-GENISSON V. | Chimie thérapeutique |
| Mme BOUTET E. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COSTE A. | Parasitologie |
| Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. CUSSAC D. (Doyen-directeur) | Physiologie |
| Mme DERA EVE C. | Chimie Thérapeutique |
| M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| M. GUIARD B. | Pharmacologie |
| M. LETISSE F. | Chimie pharmaceutique |
| Mme MULLER-STAUMONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K. | Chimie analytique |

| | |
|---------------------|----------------------|
| M. SEGUI B. | Biologie Cellulaire |
| Mme SIXOU S. | Biochimie |
| M. SOUCHARD J-P. | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F. | Droit Pharmaceutique |
| Mme WHITE-KONING M. | Mathématiques |

| |
|--|
| MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES |
|--|

Hospitalo-universitaires

| | |
|--------------------------|----------------------|
| M. DELCOURT N. | Biochimie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B. | Droit Pharmaceutique |
| Mme KELLER L. | Biochimie |
| M. PUISSET F. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUCH L. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C | Pharmacie Clinique |
| Mme SALABERT A.S. | Biophysique |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie |
| Mme THOMAS F. (*) | Pharmacologie |

Universitaires

| | |
|---------------------------|---------------------------|
| Mme ARELLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H. | Parasitologie |
| M. BERGE M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. (*) | Biophysique |
| M. BOUAJILA J. (*) | Chimie Analytique |
| M. BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS C. (*) | Immunologie |
| Mme ECHINARD-DOUIN V. (*) | Physiologie |
| Mme EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F. | Toxicologie |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| Mme GADEA A. | Pharmacognosie |
| Mme HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I. | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L. | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C. (*) | Pharmacognosie |
| M. LE NAOUR A. | Toxicologie |
| M. LEMARIE A. | Biochimie |
| M. MARTI G. | Pharmacognosie |
| Mme MONFERRAN S | Biochimie |

| | |
|-----------------------------|-----------------------|
| M. PILLOUX L. | Microbiologie |
| M. SAINTE-MARIE Y. | Physiologie |
| M. STIGLIANI J-L. | Chimie Pharmaceutique |
| M. SUDOR J. (*) | Chimie Analytique |
| Mme TERRISSE A-D. | Hématologie |
| Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme VANSTEELANDT M. | Pharmacognosie |

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

| |
|----------------------------|
| ENSEIGNANTS NON TITULAIRES |
|----------------------------|

Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|------------------|----------------------------------|
| M. AL SAATI A | Biochimie |
| Mme BAKLOUTI S. | Pharmacologie |
| Mme CLARAZ P. | Pharmacie Clinique |
| Mme CHAGNEAU C. | Microbiologie |
| Mme DINTILHAC A. | Droit Pharmaceutique |
| M. LE LOUEDEC F. | Pharmacologie |
| Mme RIGOLOT L. | Biologie Cellulaire, Immunologie |
| Mme STRUMIA M. | Pharmacie Clinique |

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| | |
|-------------------|----------------------|
| Mme HAMZA Eya | Biochimie |
| Mme MALLI Sophia | Pharmacie Galénique |
| M. TABTI Redouane | Chimie Thérapeutique |

Table des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements | 1 |
| Table des figures | 11 |
| Liste des tableaux | 14 |
| Abréviations | 15 |
| 1. Généralités | 18 |
| 1.1. Les collyres | 18 |
| 1.1.1. Composition générale | 18 |
| 1.1.1.1. Le principe actif | 18 |
| 1.1.1.2. Le véhicule | 18 |
| 1.1.1.3. Les tensioactifs | 19 |
| 1.1.1.4. Les agents de viscosité | 19 |
| 1.1.1.5. Les isotonisants | 19 |
| 1.1.1.6. Les antioxydants | 19 |
| 1.1.1.7. Les substances tampons | 20 |
| 1.1.1.8. Les conservateurs antimicrobiens | 20 |
| 1.1.2. Les propriétés des collyres | 20 |
| 1.1.2.1. Neutralité | 21 |
| 1.1.2.2. Limpidité | 21 |
| 1.1.2.3. Stérilité | 21 |
| 1.1.2.4. Pression osmotique | 21 |
| 1.2. Utilisation des collyres | 22 |
| 2. Les conservateurs en ophtalmologie | 23 |
| 2.1. Le rôle des conservateurs | 23 |
| 2.2. Les types de conservateurs utilisés en ophtalmologie | 23 |
| 2.2.1. Le chlorure de benzalkonium (BAC) | 25 |
| 2.3. Pourquoi les éviter | 26 |

| | | |
|----------|---|----|
| 2.3.1.1. | Effets cytotoxiques | 26 |
| 2.3.1.2. | Altération du film et du système lacrymal induite par le BAC | 27 |
| 2.3.1.3. | Altération de la conjonctive | 28 |
| 2.3.1.4. | Altération de la cornée | 28 |
| 3. | L'évolution des conditionnements unidoses et multidoses, l'histoire des flacons de collyres | 28 |
| 3.1. | Les flacons multidoses en verre | 28 |
| 3.2. | Arrivée des flacons multidoses en plastique avec conservateur | 30 |
| 3.2.1. | Description des différentes pièces d'un flacon multidose conventionnel | 30 |
| 3.2.1.1. | La bouteille | 31 |
| 3.2.1.2. | Le bouchon | 32 |
| 3.2.1.3. | La tête de distribution | 32 |
| 3.2.2. | Le potentiel d'innovation des flacons traditionnels | 32 |
| 3.3. | Arrivée des flacons unidoses et de l'approche du sans conservateur | 35 |
| 3.4. | Arrivée des flacons multidoses sans conservateur | 36 |
| 4. | Les flacons multidoses sans conservateurs | 36 |
| 4.1. | La technologie filtre | 37 |
| 4.1.1. | Le système ABAK [®] de première génération (1989) | 38 |
| 4.1.2. | Le système ABAK [®] de deuxième génération (1998) | 40 |
| 4.1.3. | Le système ABAK [®] de troisième génération (2005) | 43 |
| 4.1.4. | Évolutions et améliorations des ABAK [®] de troisième génération | 45 |
| 4.1.5. | Autres systèmes utilisant la technologie filtre | 47 |
| 4.2. | La technologie pompe | 48 |
| 4.2.1. | Le système COMOD [®] de Ursapharm | 48 |
| 4.2.2. | Le système 3K [®] de Aeropump | 50 |
| 4.3. | La technologie valve | 54 |
| 4.3.1. | Système Novelia [®] de chez Nemera | 54 |

| | | |
|------------|--|----|
| 4.3.2. | Système OSD® de chez Aptar | 57 |
| 4.4. | Etude de détermination de la taille des doses délivrées | 59 |
| 4.5. | Résumé des principaux flacons multidoses disponibles sur le marché Européen | 61 |
| 4.6. | Le choix du flacon | 63 |
| 5. | Processus de remplissage et de conditionnement des flacons multidoses en environnement stérile | 63 |
| 5.1. | Analyse de la contamination possible des médicaments lors de la fabrication | 64 |
| 5.1.1. | Les contaminants environnementaux | 64 |
| 5.1.1.1. | Les particules viables | 64 |
| 5.1.1.2. | Les agents pyrogènes | 64 |
| 5.1.1.3. | Les particules inertes | 64 |
| 5.1.2. | Les contaminants chimiques | 65 |
| 5.1.3. | Les contaminants biologiques | 65 |
| 5.2. | Les salles propres | 65 |
| 5.3. | Méthodes de remplissage des collyres à échelle industrielle | 66 |
| 5.3.1. | Le Blow-Fill-Seal (BFS) | 67 |
| 5.3.1.1. | Le formage | 67 |
| 5.3.1.2. | Le soufflage | 67 |
| 5.3.1.3. | Le remplissage | 67 |
| 5.3.1.4. | Le scellage | 68 |
| 5.3.2. | La stérilisation des flacons multidoses : produit, emballage et matériel | 68 |
| 5.3.2.1. | La stérilisation du produit | 68 |
| 5.3.2.2. | La stérilisation de l'emballage | 69 |
| 5.3.2.2.1. | La stérilisation par vapeur d'eau | 69 |
| 5.3.2.2.2. | La stérilisation par les rayonnements gamma | 72 |
| 5.3.2.2.3. | La stérilisation par l'oxyde d'éthylène | 73 |
| 5.3.2.3. | Stérilisation du matériel | 74 |

| | | |
|------------|---|----|
| 5.3.2.3.1. | Stérilisation des pièces de format par peroxyde d'hydrogène | 75 |
| 5.3.2.4. | Indicateurs de contrôle de la stérilisation | 76 |
| 5.3.3. | L'étape de remplissage | 77 |
| 5.3.3.1. | La fermeture du flacon | 77 |
| 5.4. | Méthodes de tests des flacons de collyres après conditionnement | 77 |
| 5.4.1. | Test d'intégrité microbiologique de l'embout | 78 |
| 5.4.2. | Test d'étanchéité du flacon | 80 |
| 5.4.2.1. | Méthode colorimétrique | 80 |
| 5.4.2.2. | Méthode par infrarouge | 81 |
| 5.4.2.1. | Méthode en ligne des flacons unidoses | 81 |
| 5.5. | Les contraintes des industriels | 82 |
| 5.5.1. | Les BPF et l'annexe 1 | 82 |
| 5.5.2. | Pharmaceutical Quality System (PQS) | 83 |
| 5.5.3. | La contamination Control Strategy (CCS) | 83 |
| 5.5.4. | Le Quality Risk Management (QRM) | 84 |
| 6. | Comparaison de l'unidose aux multidoses sans conservateur | 84 |
| 6.1. | Comparaison économique | 85 |
| 6.1.1. | D'un point de vue du patient | 85 |
| 6.1.2. | D'un point de vue du fabricant | 88 |
| 6.1.2.1. | L'arrêt de commercialisation de Cosopt® Unidose | 92 |
| 6.2. | Comparaison logistique | 94 |
| 6.3. | Comparaison des aspects innovants | 95 |
| 6.4. | Dimension écologique | 95 |
| 7. | Analyse du coût total de production d'un flacon | 96 |
| 7.1. | Les facteurs influant le coût de production d'un flacon | 96 |
| 7.1.1. | La taille de lot | 96 |
| 7.1.2. | Nombre de références | 97 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 7.1.3. | Le prix des matières premières et les quantités achetées | 97 |
| 7.1.4. | La cadence des machines | 97 |
| 7.1.4.1. | Le taux fixe | 98 |
| 7.1.4.2. | Le taux horaire | 98 |
| 7.1.1. | Le packaging secondaire | 98 |
| 7.2. | Estimation des prix des flacons multidoses (modèle 3 pièces) | 98 |
| 7.2.1. | Le flacon | 98 |
| 7.2.2. | Le packaging secondaire | 98 |
| 8. | Utilisation réelle des flacons multidoses chez les patients | 99 |
| 8.1. | Contamination du flacon multidoses par le patient | 99 |
| 8.2. | Les flacons multidoses dans l'observance thérapeutique du patient | 99 |
| 8.2.1. | Comparaison d'utilisation des dispositifs 3K [®] d'Aeropump et Novelia [®] de Nemera. | 100 |
| 8.2.2. | Comparaison d'utilisation des dispositifs OSD [®] de Aptar et Novelia [®] de Nemera. | 101 |
| 9. | Perspectives d'évolution des flacons multidoses | 102 |
| 9.1. | Poursuite de l'amélioration fonctionnelle du flacon multidose sans conservateur | 103 |
| 9.2. | Microsphères minérales | 103 |
| 9.3. | Délivrance de microdoses | 104 |
| | Conclusion | 106 |
| | Bibliographie | 107 |
| | Serment de Galien | 111 |
| | Résumé en Anglais | 112 |
| | Résumé en Français | 113 |

Table des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Représentation de l'œil et schématisation des flux d'absorption..... | 22 |
| Figure 2 : Le BAC, composé habituellement d'un mélange contenant des chaînes alkyles de tailles différentes. | 25 |
| Figure 3 : Structure chimique du chlorure de benzalkonium avec une chaîne alkyle en C ₁₀ ... | 25 |
| Figure 4 : Flacon en verre soufflé, scellé à la flamme | 29 |
| Figure 5 : flacon en verre moulé obturé par un bouchon en caoutchouc maintenu par une bague stérile..... | 29 |
| Figure 6 : Description d'un flacon multidose "trois pièces" conventionnel..... | 31 |
| Figure 7 : Flacon Ocumeter [®] en position fermée..... | 33 |
| Figure 8 : Vue de latérale du flacon, issue du brevet n° WO9600173 | 34 |
| Figure 9 : Photo du flacon Ocumeter [®] | 34 |
| Figure 10 : Récipients unidoses fabriqués avec la nouvelle technologie "Blow-Fill-Seal [®] system" | 35 |
| Figure 11 : Photo de l'ABAK [®] première génération | 38 |
| Figure 12 : Vue schématique, en coupe axiale du conditionnement en position d'utilisation d'après le brevet n° FR266140 de l'ABAK [®] première génération | 39 |
| Figure 13 : Vue schématique, en coupe axiale du conditionnement en position tête en bas, d'après le brevet n° FR266140 de l'ABAK [®] de première génération | 40 |
| Figure 14 : Photo de l'ABAK [®] de deuxième génération | 41 |
| Figure 15 : Dispositif de conditionnement de liquides aqueux, en position d'utilisation d'après le brevet n° FR277049 de l'ABAK [®] de deuxième génération - coupe de la partie supérieure..... | 41 |
| Figure 16 : Ensemble du dispositif dans sa position d'utilisation tête en bas d'après le brevet n° FR2770495 de l'ABAK [®] de deuxième génération, avec son bouchon..... | 42 |
| Figure 17 : Photo de l'ABAK [®] de troisième génération..... | 43 |
| Figure 18 : Coupe axiale du récipient contenant le liquide d'après le brevet n° FR 2872137 de l'ABAK [®] de troisième génération..... | 44 |
| Figure 19 : Flacon ABAK [®] : détails du système..... | 45 |
| Figure 20: Vue en perspective du noyau central de l'embout d'une tête de distribution avec son logement de réception d'après le brevet n° FR2934569..... | 46 |
| Figure 21 : Flacon COMOD [®] utilisant la technologie pompe doseuse..... | 48 |
| Figure 22 : Dispositif COMOD [®] selon le brevet n° EP0473892 | 49 |

| | |
|--|----|
| Figure 23 : Flaçon COMOD® : détails du système | 50 |
| Figure 24 : Coupe longitudinale d'une pompe aspirante 3K®, selon le brevet EP0739247 | 51 |
| Figure 25 : Détails du système 3K® | 52 |
| Figure 26 : Accessoires ergonomiques pour le flaçon 3K® | 53 |
| Figure 27 : Accessoire Easygrip® commercialisé par Thea, adapté au système 3K® | 53 |
| Figure 28 : Versions de la technologie PureFlow® adaptées à différentes viscosités de formulations. | 54 |
| Figure 29: Coupe axiale du haut du flaçon d'après le brevet n° FR2952040 - Novelia 2009 . | 55 |
| Figure 30 : Organe perméable à l'air du flaçon d'après le brevet n° FR2952040 – Novelia 2009 | 56 |
| Figure 31 : Étapes d'un cycle de distribution du liquide du flaçon Novelia® | 56 |
| Figure 32 : Flaçon Novelia® de chez Nemera | 57 |
| Figure 33 : Mécanisme du flaçon OSD® de chez Aptar..... | 57 |
| Figure 34 : Détails du système du flaçon OSD® | 58 |
| Figure 35 : Détails du bouchon supplémentaire sur le flaçon OSD | 59 |
| Figure 36 : Notice Restasis® | 59 |
| Figure 37 : Flaçon 3 pièces classique..... | 60 |
| Figure 38 : Dispositif OSD® de Aptar..... | 60 |
| Figure 39 : Dispositif Novelia® de Nemera | 60 |
| Figure 40 : Dispositif 3K® de Aeropump..... | 60 |
| Figure 41 : Blow-Fill-Seal technologie..... | 67 |
| Figure 42 : Cinétique de destruction des microorganismes | 70 |
| Figure 43 : Courbe de survie d'une population de micro-organismes..... | 71 |
| Figure 44 : Définition d'un isotope, exemple du Carbone | 72 |
| Figure 45 : Rayonnements gamma depuis le cobalt stable | 73 |
| Figure 46 : Zone de stérilisation à l'oxyde d'éthylène | 74 |
| Figure 47: Cycle de stérilisation par diffusion de VH ₂ O ₂ | 75 |
| Figure 48: Procédure de test d'intégrité TSIT 2.0 d'Aptar, sur le flaçon OSD® | 80 |
| Figure 49 : Test d'étanchéité des flaçons par méthode colorimétrique | 81 |
| Figure 50 : Test d'étanchéité des flaçons par méthode infrarouge | 81 |
| Figure 51 : Comparatif du prix dépensé par les patients selon les différentes présentations de Théalose®, à différentes posologies : 4, 5 et 6 instillations/j/œil | 87 |

| | |
|--|-----|
| Figure 52 :Processus de commande en fonction de la prévision des volumes annuels de production..... | 97 |
| Figure 53 : Différence des scores donnée par 30 patients atteint de glaucome ou d'hypertension oculaire, entre les systèmes d'administration 3K [®] et Novelia [®] | 100 |
| Figure 54 : Scores moyens des différents paramètres donnés par 90 patients | 101 |
| Figure 55 : La technologie brevetée Pylote sous forme de microsphères minérales | 103 |
| Figure 56 : Système Optejet [®] | 104 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : principales classes et molécules de conservateurs contenus dans les formulations de traitements oculaires..... | 24 |
| Tableau 2 : Les effets du BAC sur l'œil à différentes concentrations | 27 |
| Tableau 3 : Ecart type des dispositifs testés | 60 |
| Tableau 4 : Classification des normes ISO en fonction du niveau maximal de particules acceptées..... | 65 |
| Tableau 5 : Classification des zones à atmosphère contrôlée et concentration maximale de particules en suspension dans l'air autorisée, selon la criticité de l'activité et selon les BPF . | 66 |
| Tableau 6 : Correspondance entre les normes ISO et les classes BPF | 66 |
| Tableau 7 : Exemples de temps de réduction décimal pour certains microorganismes | 71 |
| Tableau 8 : Description de différents tests d'intégrité microbiologique des embouts de flacons multidoses..... | 79 |
| Tableau 9 : Coût et nombre de boites total pour un traitement de 28 jours, en fonction des différents conditionnements et de différentes posologies | 87 |
| Tableau 10 : estimations des marges brutes de l'industriel..... | 90 |
| Tableau 11 : Comparaison de rentabilité du Cosopt® UD entre 2009 et 2018 | 93 |

Abréviations

B2B : Business to Business

BAK/BAC : Chlorure de benzalkonium

BFS : Blow-Fill-Seal® system

BPF : Bonne Pratiques de Fabrication

CC : Change Control

CCS : Contamination Control Strategy

CDER : Center for Drug Evaluation and Research (US-FDA)

CEPS: Comité Économique des Produits de Santé (France)

CP : Centi Poise

DM : Dispositif Médical

EMA : European Medicines Agency

EtO : Oxyde d'éthylène

FDA : Food And Drug Administration (USA)

IPC : In-Process Control

ISO : International Organization for Standardization

IR : Infrarouge

MD : Multidoses

MOQ : Minimum Order Quantity

NAS : Niveau d'Assurance de Stérilité

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OCP : Office of Combination Products (US-FDA)

OTC : Over the Counter

PEBD : Polyéthylène à Basse Densité

PEHD : Polyéthylène à Haute Densité

PET : Polytéraphthalate d'éthylène

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

PP : Polypropylène

PQS : Pharmaceutical Quality System

QRM : Quality Risk Management

RABS : Restricted Acces Barrier Systems

TSIT : Tip Seal Integrity Test

UD : Unidose

USA : United State of America

UV : Ultraviolet

VH₂O₂ : Vaporised hydrogen peroxyde

Introduction

L'allongement de l'espérance de vie et le vieillissement démographique sont à l'origine de l'augmentation des pathologies oculaires, engendrant une puissante augmentation du marché mondial des médicaments ophtalmiques.

Les pathologies ophtalmiques comprennent un éventail diversifié d'affections pouvant menacer ou non la vue. Parmi elles, figurent des affections majeures telles que la cataracte, la rétinopathie diabétique, le glaucome ou encore la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Toutefois, certaines pathologies n'altèrent pas la vision mais peuvent causer un inconfort, des douleurs et des gênes considérables. Parmi elles, on retrouve la sécheresse oculaire, ainsi que les problèmes tels que les yeux rouges et irrités. D'après le rapport mondial sur la vision de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), au moins 2,2 milliards de personnes sont atteintes de diverses déficiences visuelles pouvant aller jusqu'à la cécité ¹.

Diverses approches de traitements sont utilisées pour répondre à la diversité des pathologies oculaires. L'ensemble des méthodes thérapeutiques comprennent des interventions chirurgicales, des injections oculaires, ou des administrations de collyres ophtalmiques. L'innovation médicale constante et la recherche en ophtalmologie jouent un rôle crucial dans l'amélioration des traitements thérapeutiques disponibles et permettent aux patients de maintenir une meilleure qualité de vie malgré le vieillissement des organes. Concernant les traitements par collyres, leurs conditionnements jouent un rôle tout aussi important que leurs contenus, notamment dans l'observance thérapeutique et la bonne administration des médicaments.

Dans ce travail sera exposé l'émergence de dispositifs de conditionnements multidoses sans conservateur, progrès majeur dans le domaine pharmaceutique lié à l'ophtalmologie. Seront ensuite explorés en détail les différentes technologies de flacons multidoses sans conservateur, ainsi que les méthodes et les contraintes industrielles liées à leur remplissage. Cette étude comprendra également une estimation chiffrée des coûts de ces flacons, du point de vue de l'industriel et de celui du patient. Enfin, les résultats d'études menées par les industriels dans le contexte d'innovations pharmaceutiques avec des utilisateurs de ces flacons seront présentés.

1. Généralités

1.1. Les collyres

Pour débiter cette thèse, revenons à la signification fondamentale d'un collyre. Le mot collyre a été emprunté au latin *collyrium* et au grec *kollurion*. A l'origine, ces termes désignaient un onguent, à savoir un médicament de consistance pâteuse que l'on applique sur la peau. Aujourd'hui, le terme désigne une solution, une émulsion ou une suspension stérile, aqueuse ou huileuse, contenant une ou plusieurs substances actives, destinée à être instillée en gouttes dans le cul de sac conjonctival inférieur pour produire un effet sur l'œil.

1.1.1. Composition générale

Un collyre est un liquide aqueux ou huileux, composé d'un ou plusieurs principes actifs et d'un ou plusieurs excipients. Un très grand nombre de collyres sont commercialisés sous forme de solution. Les compositions varient en fonction des différentes spécialités et de l'effet thérapeutique attendu. Cependant, ils contiennent généralement des excipients choisis pour leur fonctions spécifiques recherchées :

1.1.1.1. Le principe actif

Le principe actif est l'élément responsable de l'effet thérapeutique du collyre. Si généralement, il est concentré entre 0,1 et 2% le principe actif peut se trouver dans une échelle de teneur plus large entre 0,001 et 5%. Dans certains cas, plusieurs principes actifs sont associés. La composition de la formule du collyre cherchera à rendre le principe actif stable dans son conditionnement primaire durant toute sa durée de conservation puis d'utilisation par le patient.

1.1.1.2. Le véhicule

Les véhicules sont les liquides qui servent à la base de la formulation. Ils aident à dissoudre la substance médicamenteuse. Le choix du véhicule va dépendre de plusieurs critères tels que son pouvoir solvant, sa miscibilité à l'eau, son inertie chimique et sa bonne tolérance générale ou au niveau de l'œil.

L'eau est le véhicule le plus souvent choisi pour les formulations de collyres. Des véhicules non aqueux tels que des huiles sont utilisés pour mettre en solution des principes actifs lipophiles, et des solvants miscibles à l'eau peuvent également être choisis pour leur bon pouvoir solvant². Dans le cas où le principe actif ne peut être solubilisé, le collyre peut se

présenter sous forme de suspension aqueuse. Il existe aussi des présentations sous forme d'émulsions ophtalmiques capables d'être distribuées sous forme de gouttes.

1.1.1.3. Les tensioactifs

Les tensioactifs ont des propriétés mouillantes intéressantes pour la pénétration du principe actif. Ils jouent également un rôle de solubilisant et dispersants du principe actif. Les tensioactifs les plus utilisés sont le polysorbate 80 et le tyloxapol qui sont non ioniques et ont une faible toxicité pour l'œil à faible concentration. Un mauvais ajustement du tensioactif dans la formulation peut entraîner une rupture du film lipidique protecteur qui recouvre la cornée et la conjonctive. Les conséquences seront une augmentation du passage du principe actif à travers la cornée, et une douleur entraînant le rejet du collyre par sécrétion de larmes.

1.1.1.4. Les agents de viscosité

Ces agents ont pour but d'augmenter la viscosité de la préparation, et ainsi ralentir ou prolonger l'action du collyre. Le temps de résidence du collyre au niveau de la surface oculaire sera augmenté favorisant le temps de contact du principe actif sur l'œil. Les principaux agents viscosifiants utilisés sont des polymères hydrophiles tels que la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose ou l'hydroxyéthylcellulose. Il existe néanmoins une ensemble plus vaste de polymères aujourd'hui pouvant être utilisé comme agent viscosant. Dans la formule, il représente en général environ 0,1 à 3%². On trouve une grande variété de viscosités pour les formes topiques ophtalmiques allant de la solution très légèrement visqueuse capable de former des gouttes, aux gels ou pommades très visqueuses qu'il faut alors présenter dans un tube.

1.1.1.5. Les isotonisants

Afin d'ajuster la pression osmotique, des agents isotonisants sont ajoutés. L'ajustement se fait habituellement avec du chlorure de sodium qui est très bien toléré par l'œil, ou un autre sel en cas d'incompatibilité. Des polyols comme le glycérol et des sucres comme le mannitol peuvent également être utilisés.

1.1.1.6. Les antioxydants

Ils sont utilisés uniquement dans les cas où le principe actif est sensible à l'oxydation par la lumière ou l'air, ou quand le véhicule choisi est huileux oxydable. Le métabisulfite de sodium

ou de potassium, le sulfite de sodium, l'acide ascorbique ou encore l'acétylcystéine sont les antioxydants les plus utilisés pour les collyres en solution aqueuse.

1.1.1.7. Les substances tampons

L'acide borique, le borate de sodium, les sels de sodium de l'acide phosphorique ou de l'acide acétique sont couramment utilisés lors de la préparation du collyre dans un but d'ajuster le pH. La stabilisation du pH est un élément clé contribuant à la stabilisation du principe actif. Pour les collyres pouvant être formulé à pH neutre, il est habituel de trouver un système tampon dans leur composition. A l'inverse, lorsque le pH doit être diminué pour des raisons de stabilité du principe actif, le collyre est généralement ajusté en pH uniquement afin de permettre aux larmes de corriger le pH de la surface oculaire après administration de la goutte au patient.

1.1.1.8. Les conservateurs antimicrobiens

Dans le cas de la plupart des collyres en conditionnement multidoses, des conservateurs sont utilisés pour éviter les contaminations microbiennes durant la période d'utilisation du collyre par le patient. Cependant, ils peuvent induire des problèmes de tolérance vis à vis de l'œil. Les formulations actuelles visent à éliminer les conservateurs.

La Pharmacopée Européenne possède une exigence définissant le niveau de performance que le système conservateur doit atteindre³. Ce test est effectué sur une période de 4 semaines. C'est la raison pour laquelle un flacon de collyre multidose, dès lors qu'ils contiennent un système conservateur antimicrobien, est généralement prévu pour une utilisation par le patient ne dépassant pas un mois.

1.1.2. Les propriétés des collyres

Afin d'être bien toléré par l'œil et éviter tout rejet, un collyre doit respecter certaines caractéristiques. L'ajustement de ces paramètres permet également d'attendre une qualité requise, voisine des préparations injectables. Les collyres nécessitent si possible d'être à pH neutre, limpides, stériles, de même pression osmotique que les larmes⁴, et d'être d'une viscosité maîtrisée. Ils doivent également être stables pour éviter une dégradation ou une précipitation du principe actif.

1.1.2.1. Neutralité

Le pH des collyres doit être similaire au pH du liquide lacrymal, c'est-à-dire compris entre 7,3 et 7,8. Mais lorsque l'instabilité des principes actifs, la précipitation à la neutralité, ou la variation de l'activité en fonction du pH est inévitable, il est possible de sortir de ces limites de pH préconisées. En effet, les larmes ayant un grand pouvoir tampon, l'œil est capable de supporter sans réagir, des grands écarts de pH². La Pharmacopée Américaine définit même une zone de pH acceptable située entre pH 3,0 et 8,6⁵.

1.1.2.2. Limpidité

La Pharmacopée Européenne exige que les solutions ophtalmiques soient presque limpides et presque exemptes de particules⁶, mais ne donne pas de valeur seuil sur le nombre de particules à ne pas dépasser. Cette exigence n'est pas applicable au cas des suspensions ophtalmiques ni à celui des émulsions.

1.1.2.3. Stérilité

L'œil se protège naturellement contre les microorganismes, grâce à des mécanismes de défenses tels que les larmes ou le clignement des yeux. Mais lors de l'administration d'un collyre, des contaminations peuvent survenir au niveau du flacon. Le maintien de la stérilité avant ouverture du flacon, puis l'absence de développement microbien dans le produit tout au long de son utilisation est indispensable. Il est assuré par l'ajout d'un agent conservateur, ou par des systèmes mécaniques dans le cas de certains flacons multidoses dits "sans conservateur".

1.1.2.4. Pression osmotique

La force d'attraction qu'exercent les molécules actives pour attirer l'eau et équilibrer les concentrations de molécules au travers d'une membrane semi-perméable se définit par la pression osmotique. Les larmes, tout comme le sang, sont isotoniques, c'est à dire proche d'une pression osmotique exercée par une solution aqueuse composé à 0,9% de molécules de chlorure de sodium. Pour une meilleure tolérance du collyre, tonicité équivalente est recherchée. Mais cette concentration peut s'en écarter pour atteindre entre 0,7% et 1,4% de chlorure de sodium, pour que l'œil ne subisse pas de douleur ou d'irritation.

1.2. Utilisation des collyres

Les collyres peuvent avoir différents objectifs mais tous répondent à la forme topique : ils agissent à l'endroit où le collyre est appliqué. Ils peuvent lutter contre les germes, avoir le rôle d'un anti-inflammatoire, traiter une maladie chronique comme la prévention du glaucome, ou encore préparer l'œil à des traitements et examens ophtalmologiques. Certains collyres sont également utilisés comme traceurs pour mettre en évidence des pathologies, ou comme cicatrisants après des lésions de la cornée.

Pour atteindre des sites d'action au niveau intraoculaire, le produit va subir une absorption, puis une distribution oculaire. La biodisponibilité du médicament va dépendre des caractéristiques physico-chimiques de la substance active, de sa concentration ainsi que de sa capacité à traverser les barrières anatomiques. Enfin cette biodisponibilité sera influencée par les propriétés du véhicule de la formule.

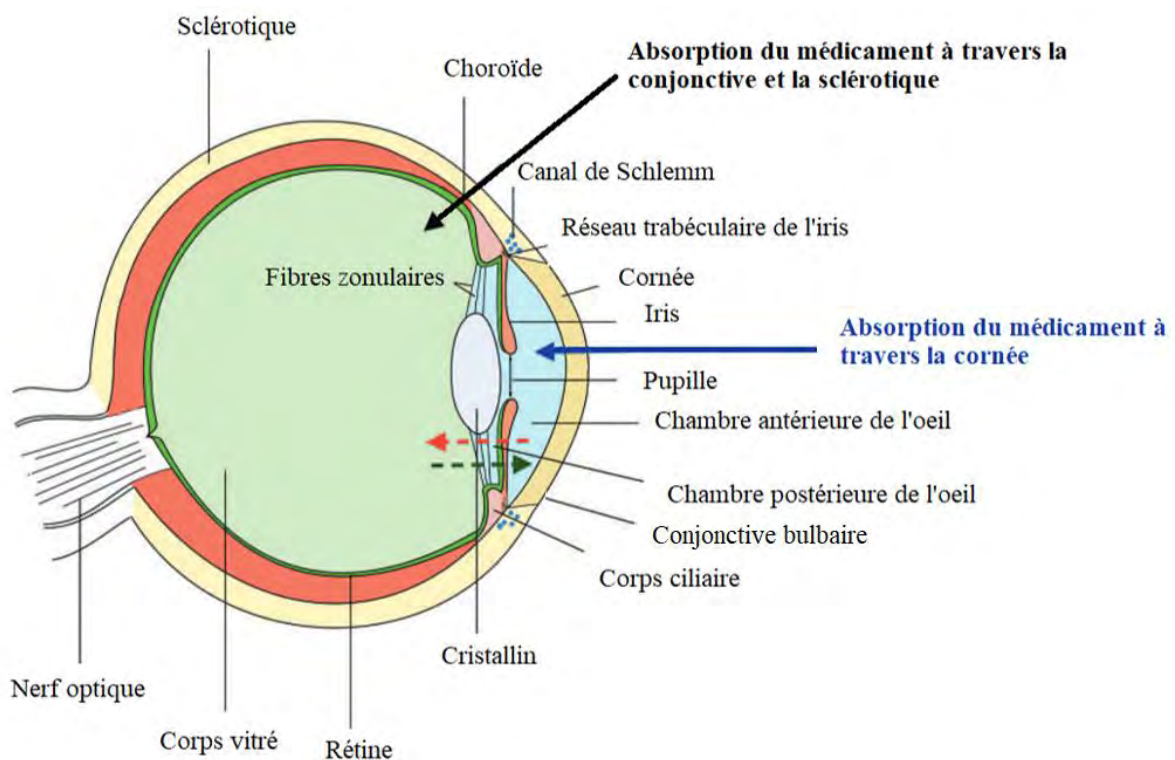


Figure 1 : Représentation de l'œil et schématisation des flux d'absorption

Pour pénétrer dans la chambre antérieure de l'œil, le médicament va d'abord devoir traverser les trois barrières cornéennes : l'épithélium, le stroma et l'endothélium en empruntant des passages transcellulaires et paracellulaires. Étant donné les propriétés et compositions différentes de ces trois couches, le médicament devra intégrer des propriétés à la fois

hydrophiles et lipophiles pour obtenir une bonne biodisponibilité. D'autres facteurs vont exercer une influence sur l'absorption du médicament : on peut citer la sécrétion lacrymale ou le drainage naso-lacrymal. Malgré une bonne optimisation des formulations, en conditions optimales, la cornée absorbe seulement 1% à 10% de la substance active appliquée. Pour atteindre d'autres sites tels que la macula dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, des traitements par injection intravitréenne sont indispensables pour avoir une action efficace⁷.

2. Les conservateurs en ophtalmologie

2.1. Le rôle des conservateurs

Les conservateurs utilisés dans les conditionnements multidoses en ophtalmologie ont pour but de garantir l'intégrité microbiologique du collyre après la première ouverture du flacon : ils freinent l'activité microbienne et préviennent de la contamination⁸. Ils sont principalement antibactériens et de surcroît antifongiques pour certains. Ils sont ajoutés pour permettre la bonne utilisation du collyre pendant plusieurs semaines, jusqu'à 1 mois habituellement. Cependant, ces conservateurs ne servent pas à éviter les infections oculaires.

2.2. Les types de conservateurs utilisés en ophtalmologie

Les différents conservateurs utilisés dans les préparations ophtalmiques se différencient par leurs propriétés physico-chimiques, leur spectre d'activité, leur pouvoir : bactériostatique ou bactéricide, leur compatibilité avec les autres constituants du collyre, leur pouvoir allergisant, ou encore leur virulence contre les espèces pathogènes.

Les conservateurs peuvent être divisés en deux catégories : les conservateurs chimiques, et les systèmes conservateurs oxydatifs contenant un ensemble d'ingrédients³.

Tableau 1 : principales classes et molécules de conservateurs contenus dans les formulations de traitements oculaires

| Classe chimique | Composants |
|--|------------------------------|
| Conservateurs chimiques | |
| Ammoniums quaternaires | Chlorure de benzalkonium |
| | Polyquaternium-1 (Polyquad®) |
| | Cetrimide |
| | Bromure de benzododécinium |
| Dérivés mercuriels | Phénylmercure |
| | Thiomersal |
| Aminides | Chlorhexidine |
| | Biguanide polyxaméthylène |
| Alcools | Chlorobutanol |
| | Phényléthanol |
| Systèmes conservateurs Oxydatifs | |
| Système GenAqua® : Perborate de sodium, acide phosphonique et sorbitol. | |
| Complexe Oxychloro stabilisé : Purite®, Oxyd® : contenant 99.5% d'ions chlorites, 0.5% de chlorates, et des traces de dioxyde de chlore ³ . | |
| Système Softzia®: borate, sorbitol, propylène glycol et zinc ³ . | |

Beaucoup de molécules ont des propriétés antibactériennes différentes. Parmi elles, le Chlorure de Benzalkonium (BAC/BAK) est la molécule la plus couramment utilisée en ophtalmologie. Elle est la référence utilisée dans les préparations ophtalmiques à l'échelle mondiale. Il est à noter que les dérivés mercuriels peuvent subsister dans certains pays, mais généralement ils ont été éliminés du marché en Europe depuis une vingtaine d'années, du fait de leur toxicité reconnue. Cette élimination du marché a eu pour impact de renforcer la prépondérance du BAC dans les formules de collyre. Pour les collyres multidoses contenant un agent conservateur antimicrobien, la part revenant au BAC est estimée à 70%³.

2.2.1. Le chlorure de benzalkonium (BAC)

Le BAC appartient à la famille des ammoniums quaternaires. Les molécules appartenant à cette famille chimique sont composées par un atome d'azote, substitué par quatre groupements comportant entre huit et trente-cinq carbones. Le chef de file, le BAC possède des éléments hydrophiles et hydrophobes. Cette bipolarité lui confère des propriétés de molécule hydrosoluble et tensioactive, faisant de lui un agent tensio-actif. La monographie de la Pharmacopée Européenne définit le composé comme étant un « mélange de chlorures » d'alkylbenzyltriméthylammonium⁹ dont la partie alkyle est principalement constituée de chaînes C₁₂, C₁₄ et C₁₆. Son activité biocide la plus importante lui est conférée¹⁰ grâce aux dérivés alkylés en C₁₂ et C₁₄. Ils vont interagir avec les lipides de la membrane des cellules cibles, la rendre instable et ainsi causer leur mort. Leur périmètre d'action du chlorure de benzalkonium englobe les bactéries gram +, les bactéries gram -, et les champignons. La spécification des chaînes alkyles pour le BAC selon la Pharmacopée Européenne est de : C₁₂ >40%, C₁₄>20%, et somme (C₁₂ + C₁₄)>70%. Le reste des dérivés alkyles n'est pas spécifié et peut contenir des chaînes comprises entre C₈ et C₁₈.

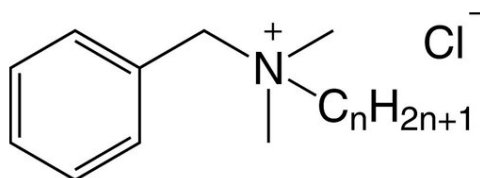


Figure 2 : Le BAC, composé habituellement d'un mélange contenant des chaînes alkyles de tailles différentes.

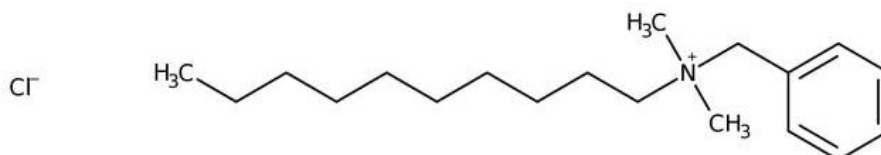


Figure 3 : Structure chimique du chlorure de benzalkonium avec une chaîne alkyle en C₁₀

2.3. Pourquoi les éviter

Le mode d'action des conservateurs de type BAC ne se limite pas aux cellules pathogènes. Les cellules mammifères dont les cellules oculaires humaines peuvent également absorber ces conservateurs, dont les effets néfastes sont cumulatifs et d'autant plus graves que les concentrations sont élevées. En effet, la cytotoxicité des conservateurs en général, altère l'intégrité de la membrane plasmique, la prolifération, ou l'adhésion des cellules. Certaines de ces dégradations sont irréversibles, malgré le retrait du conservateur. De nombreuses études ont été menées afin de considérer l'impact du BAC sur l'œil, et notamment sur des populations souffrant de glaucome à angle ouvert, dont les traitements par collyres contiennent souvent ce conservateur. Le glaucome à angle ouvert est une maladie qu'il n'est pas possible de guérir, et où les deux yeux sont atteints simultanément. Le traitement permet de freiner la progression de la maladie sans pouvoir la faire régresser. Ce type d'affection nécessite par conséquent une utilisation à long terme d'agents topiques. Lorsque ceux-ci contiennent des conservateurs, les patients rapportent des symptômes oculaires tels que l'inconfort, des sensations de brûlure et de piquûre¹¹, ainsi que de la sécheresse oculaire, qui peuvent mener à la non-observance, ou à l'arrêt du traitement. Des effets cytotoxiques et des modifications histopathologiques des cellules telles que la réduction du nombre de cellules à mucus, la kératinisation épithéliale, la perte des microvillosités, ou l'augmentation du nombre de fibroblastes ont largement été démontrés. Les effets engendrés par le BAC sur l'œil seront différents en fonction de sa concentration dans la formulation et sont résumés dans le Tableau 2¹⁰.

2.3.1.1. Effets cytotoxiques

Tous les éléments de l'œil sont concernés par les effets toxiques du BAC. Les structures de surfaces de l'œil telles que la conjonctive ou la cornée et les structures en profondeur telles que le trabéculum, le cristallin et la rétine sont affectées. Une mise en évidence de la toxicité du conservateur a été effectuée sur des cellules in vitro, et a montré une atteinte de plusieurs populations de cellules : cellules épithéliales, kératocytes, cellules endothéliales, fibroblastes, et cellules trabéculaires. Les conséquences sont multiples : atteinte de la viabilité cellulaire via l'altération de la membrane plasmique cellulaire ou via l'altération du métabolisme énergétique mitochondrial ; atteinte de la prolifération ou de l'adhésion cellulaire. Ces effets cytotoxiques augmentent avec la concentration et la durée d'exposition au conservateur.

Tableau 2 : Les effets du BAC sur l'œil à différentes concentrations

| Concentration du BAC | Effets |
|---|---|
| À 0,004 % | Le BAC réduit significativement le temps de rupture du film lacrymal. |
| À 0,005 % | Les cellules superficielles subissent une toxicité directe, notamment les cellules épithéliales qui sont érodées. |
| À 0,007 % | Augmentation très rapide du temps de lyse de cellules épithéliales conjonctivales (sur cellules in vitro). |
| À 0,01 % (Concentration retrouvée dans la majorité des collyres) | Altération importante de l'épithélium, infiltration du limbe et de la conjonctive par des cellules inflammatoires. |
| À 0,02 % (Concentration la plus haute habituellement rencontrée dans les collyres) | Retard dans la cicatrisation cornéenne. |
| À 0,1 % | Destruction de l'endothélium et formation d'œdèmes cornéens irréversibles. |
| De 0,1 à 0,5 % | Induction de kératites toxiques majeures, avec métaplasie épithéliale, infiltration inflammatoire de la cornée et néovascularisation (chez le rat). |
| De 1 à 2% | Destruction totale du segment antérieur de l'œil : conjonctive et cornée, en moins d'une semaine (chez l'animal). |

2.3.1.2. Altération du film et du système lacrymal induite par le BAC

Les symptômes de sécheresse oculaire sont expliqués notamment par l'effet détergent des conservateurs : ils vont avoir un effet détersif et dissoudre la couche lipidique du film lacrymal. Sur le système lacrymal, ils vont réduire le nombre de cellules à mucus, et altérer les mucines transmembranaires. Après la rupture du film lacrymal, qui est nettement raccourci après l'utilisation de 3 gouttes de BAC, s'en découle une évaporation des larmes, et par conséquence une sécheresse oculaire¹².

2.3.1.3. Altération de la conjonctive

L'utilisation répétée de conservateurs a des conséquences sur la conjonctive. Il a été démontré que le BAC induit une réaction immuno-allergique, le développement d'une fibrose sous-conjonctivale et plus généralement une modification de la composition de la matrice extracellulaire et l'organisation du stroma conjonctival. En effet, ce conservateur engendre une infiltration sous-conjonctivale de fibroblastes activés qui mène petit à petit à une fibrose chronique. Ces changements sont permanents et irréversibles.

2.3.1.4. Altération de la cornée

Sous l'effet de l'application d'un conservateur, la structure des cellules de la cornée va subir des modifications morphologiques. Les cellules épithéliales vont perdre leurs microvillosités, et leurs jonctions intercellulaires. Ces modifications entraînent des conséquences directes sur la perméabilité et la pénétration des solutions ioniques à travers les cellules de l'œil, et peuvent engendrer une opacité cornéenne, une atteinte de l'endothélium ou un épaissement de la cornée. Les couches de cellules les moins différenciées vont être altérées et empêcher la régénération normale et la répartition des cellules de la barrière épithéliale.

3. L'évolution des conditionnements unidoses et multidoses, l'histoire des flacons de collyres

3.1. Les flacons multidoses en verre

Au tournant du 20^e siècle, l'industrie pharmaceutique commence à s'intéresser à la fabrication et au conditionnement des produits à usage ophtalmique. Dès lors, la pommade est la forme galénique qui plaît le plus : elle est facile à appliquer et est moins susceptible à la contamination. Toutefois, la production de solutions dont la stérilité est prolongée jusqu'à ouverture est à l'époque un véritable défi pour les industriels, et ce, jusqu'aux années 50. Au début du 20^e siècle, les seuls contenants remplissant cet objectif sont les ampoules en verre soufflé, scellées à la flamme et stérilisables manuellement à la chaleur.



Figure 4 : Flacon en verre soufflé, scellé à la flamme

Bien que fonctionnels, ces contenants sont fragiles, difficiles à transporter, et délicats à fermer après ouverture. La nécessité de remplir les flacons en chambre stérile s'est imposée avec l'apparition de principes actifs thermolabiles, notamment les antibiotiques, qui requièrent un processus de lyophilisation fréquent. Le conditionnement des solutions pharmaceutiques a ensuite été simplifié grâce à l'utilisation de flacons en verre moulés, fermés par un bouchon de caoutchouc cranté. Ce même bouchon était remplacé par un stilligoutte en plastique lors de l'utilisation du produit.



Figure 5 : flacon en verre moulé obturé par un bouchon en caoutchouc maintenu par une bague stérile

En dépit des avantages indéniables que présentaient le verre pour le conditionnement des produits ophtalmiques, sa fragilité et son poids ont incité l'industrie dans les années 50, à se tourner vers les flacons en plastique, principalement en polyéthylène.

3.2. Arrivée des flacons multidoses en plastique avec conservateur

Ce changement de matériau engendre des inconvénients spécifiques, notamment le besoin de stériliser le flacon avant son remplissage, nécessitant l'utilisation d'oxyde d'éthylène, produit dangereux dans sa manipulation. De plus, l'interaction entre le plastique et le collyre, ainsi que la perméabilité de la paroi à l'air sont de nouveaux problèmes auxquels les industriels doivent faire face. Suivant les besoins du marché, de nombreuses entreprises pharmaceutiques ont conçu leurs propres systèmes distributeurs à usage multiple. Parmi elles, Théa, Alcon, Baush & Lomb, Allergan, Aptar, font parties de celles qui possèdent le plus de brevet à ce sujet¹¹.

Cette transition vers le plastique a été favorable du point de vue de la production et de la réduction des coûts mais la question de la conservation et de la contamination du collyre durant toute son utilisation persiste. Pour lutter contre cette contamination des collyres après ouverture, les laboratoires Chibret ont trouvé une solution en ajoutant un conservateur dans le flacon. Cette pratique, très rapidement adoptée par d'autres fabricants, est alors rendue obligatoire par les pharmacopées française et Européennes qui rendent l'ajout un conservateur obligatoire dans les collyres sous forme de flacon multidoses. Les dérivés mercuriels, peu agressifs pour la surface de l'œil sont immédiatement favorisés, mais s'avèreront être finalement très allergisant. Les ammoniums quaternaires, choisis pour leurs excellentes propriétés antibactériennes et antifongiques remplacent alors leur homologue mais démontrent après des années d'utilisation, des effets délétères sur la surface oculaire. Ces problématiques poussent les industriels à chercher d'autres conservateurs.

3.2.1. Description des différentes pièces d'un flacon multidose conventionnel

Habituellement, les flacons multidoses doivent permettre de conserver le collyre au moins deux ans avant ouverture, et autoriser une utilisation par le patient durant au moins un mois. Ils délivrent un volume exact de produit et permettent la délivrance de gouttes calibrées. Ils garantissent une stérilité du produit jusqu'à ouverture par le patient. Ils supportent habituellement une étiquette collée permettant l'identification du produit et contribuent également, lorsque nécessaire, à la protection du collyre de l'exposition à la lumière.

Les dispositifs multidoses ont tous un squelette identique. Ces flacons dits "trois pièces" sont composés d'une bouteille, constitué principalement du réservoir de liquide, une tête de

distribution, le stilligoutte, comportant un canal de distribution permettant de former des gouttes à son orifice, et un bouchon protecteur. L'ensemble des pièces prend le nom de flacon ou de système ; on parle également de conditionnement primaire pour un médicament. Des variations de pièces dans leurs formes et leur nombre sont notables en fonction de la catégorie de flacon et du fabricant.



Figure 6 : Description d'un flacon multidose "trois pièces" conventionnel

3.2.1.1. La bouteille

La bouteille du flacon multidose contient le réservoir de liquide, elle est scellée hermétiquement à la tête de distribution pour maintenir l'intégrité du contenu et éviter toute contamination avant ouverture. Elle est conçue pour résister aux conditions de stockage et de transport. Elle est généralement fabriquée en verre ou en plastique. Le verre permet de limiter les interactions entre le contenu et le contenant et procure ainsi une bonne protection à la formulation. Il est étanche, inerte chimiquement, et peut offrir une protection à la lumière, en particulier aux rayons ultraviolets. Cependant, ce matériau peut parfois avoir une influence sur la stabilité du produit en fonction du pH, de la viscosité ou de la température de ce dernier¹³. De plus, sa fragilité a fait naître les contenants en plastique qui sont bien plus robustes. Les contenants en plastiques sont le plus souvent fabriqués à partir de polyéthylène, de polypropylène (PP) ou de polytéréphtalate d'éthylène (PET). Ce type de matériau confère aux bouteilles une résistance aux fuites élevée, une certaine rigidité ainsi qu'une faible absorption d'humidité et permet ainsi de préserver l'intégrité du produit. Le choix du plastique est souvent favorisé, non seulement

pour sa transparence qui permet de visualiser le niveau du produit, mais aussi parce qu'il est léger, résistant, facile à manipuler et à transporter. Un matériau en plastique souple permet enfin de compresser manuellement le flacon afin de créer une surpression dans le flacon favorisant l'expulsion du produit.

3.2.1.2. Le bouchon

Le bouchon du flacon permet d'assurer l'étanchéité de l'ensemble du système au cours du cycle de vie du flacon rempli. Il peut être vissé, ou pressé sur le flacon.

3.2.1.3. La tête de distribution

La tête de distribution est la partie supérieure du flacon qui permet l'administration de doses plus ou moins précises en fonction de la mécanique du flacon. Elle contrôle le débit et peut être dotée de mécanismes caractéristiques afin de délivrer des quantités spécifiques de produit.

Malgré cette invention qui permet de délivrer plusieurs doses à la fois, la problématique de maintenir la stérilité du contenu du collyre après son ouverture reste prépondérante.

3.2.2. Le potentiel d'innovation des flacons traditionnels

Dans le domaine des flacons multidoses traditionnels avec conservateurs, les progrès technologiques et scientifiques constants ont ouvert la voie à de belles innovations et ont transformé la voie dont le médicament peut être administré au patient. Ces avancées permettent d'offrir aux patients des méthodes de traitement plus sûres, plus précises et plus pratiques.

Les innovations peuvent concerner différents aspects tels que la conception ergonomique, les systèmes de distribution précis, la compatibilité avec d'autres dispositifs tels que des systèmes de surveillances électroniques, ou encore la conception durable et respectueuse de l'environnement. Toutes sont dans le but d'améliorer l'expérience patient.

Parmi ces innovations, l'Ocumeter[®], flacon traditionnel avec conservateur distribué par Santen (mais originellement inventée par Merck & Co.), entreprise pharmaceutique japonaise¹⁴ est un exemple en termes d'innovation.

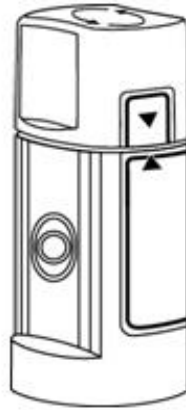


Figure 7 : Flaçon Ocumeter® en position fermée

Contrairement à la majorité des flacons multidoses et unidoses fabriqués par technique de soufflage-remplissage-scellage (Blow-Fill-Seal® system), la fabrication d'un tel contenant s'effectue avec moulage par injection sous forte pression de polyéthylène à haute densité (PEHD). Lors de l'utilisation du flacon, la restriction du débit de produit liquide se fait grâce au petit diamètre de l'orifice de sortie. Techniquement, l'orifice est créé grâce à une petite aiguille de métal de 0,13 mm de diamètre, intégrée au moule. Sa taille et son diamètre la rend fragile, et nécessite alors des précautions et un entretien, rendant cette technique de fabrication difficile et peu conventionnelle pour le domaine pharmaceutique. Les principaux atouts du moulage par injection¹⁵ sont la flexibilité de conception du moule, qui permet de créer des pièces plus complexes, la grande productivité, et la possibilité de créer des contenants et des grandes pièces.

L'Ocumeter® a une flexibilité unique, le format peut s'adapter à des contenants de 2,5 à 11,5mL en changeant uniquement la taille de la pièce inférieure comme le montre la Figure 8

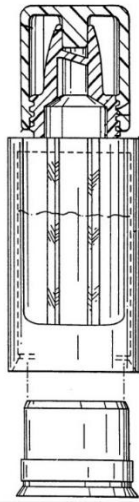


Figure 8 : Vue de latérale du flacon, issue du brevet n° WO9600173

Il suffit de presser le flacon à la manière d'un bouton poussoir pour une distribution d'une goutte à la fois. Sa transparence fournit une indication visuelle quant au niveau du liquide restant.



Figure 9 : Photo du flacon Ocumeter®

L'innovation a été faite à un autre niveau : ce flacon multidose permet d'atteindre des tailles de gouttes plus petites qu'avec un flacon 3 pièces classique tout en restant avec une taille calibrée, maîtrisée et reproductible. Deuxièmement, la technologie et le matériau de construction du flacon (PEHD) lui permet d'être autoclavé, c'est-à-dire stérilisé par la chaleur humide à 121°C pendant 20 minutes, ce qui n'est pas possible pour un flacon 3 pièces traditionnel en Polyéthylène à basse densité (PEBD)

3.3. Arrivée des flacons unidoses et de l'approche du sans conservateur

Après 30 ans de recherche du conservateur le moins délétère pour l'œil, l'apparition d'une nouvelle technologie « Blow-Fill-Seal® system » dans les années 70 révolutionne l'industrie des collyres. Cette technique consiste au moulage et au remplissage des flacons en une seule opération et permet de voir apparaître les unidoses ne contenant aucun conservateur. Les unidoses, aussi appelées monodoses ou dosettes⁸ sont munies d'un capuchon tournant, et contiennent entre 0,1 et 1,0 ml de liquide. L'avantage de ce format apparait immédiatement évident : il permet d'éliminer complètement les conservateurs de la formulation. L'utilisation prévue est que les gouttes soient administrées dans les yeux à traiter, après quoi l'emballage, ainsi que toute la solution restante sont jetés.



Figure 10 : Récipients unidoses fabriqués avec la nouvelle technologie "Blow-Fill-Seal® system"

Malgré tout, ce type de conditionnement présente d'importants inconvénients. Si l'on tient compte de la nature chronique de certaines pathologies, et de la nécessité à administrer plusieurs gouttes par jour sur le long terme, la différence de coût avec un flacon multidoses devient rapidement significative. Cette dernière observation soulève des inquiétudes vis-à-vis du respect des procédures d'utilisation par le patient. Pour assurer un volume délivrable suffisant pour le patient, les unidoses sont conditionnées avec un plus grand volume que celui nécessaire pour une application, Il est alors imaginable que les patients conservent les flacons ouverts pour les doses suivantes, minimisant ainsi les couts des déchets, tout en s'exposant à des risques de contamination de la solution, bien que le conditionnement ne soit pas adapté à garder le produit

stérile. Cela a alors pour conséquence un renforcement du risque de contamination ou un gaspillage considérable du produit¹¹.

3.4. Arrivée des flacons multidoses sans conservateur

C'est grâce à tous les désavantages que présentent les monodoses que le secteur d'activité des flacons multidoses sans conservateur a pu être exploré. Et en effet, plusieurs rapports des utilisateurs et des fabricants ont soulevé des problématiques concernant les dispositifs unidoses. Ils incluent un coût de revient élevé, une difficulté d'utilisation et de stockage ainsi que le gaspillage du produit. Les formats multidoses sans conservateur sont une tentative de surmonter le triple défi des coûts élevés, de la toxicité des conservateurs, et de la difficulté d'utilisation. Cette approche vise à améliorer l'accessibilité et la praticité des médicaments ophtalmiques, tout en réduisant les coûts associés à leur production et à leur consommation. C'est dans cette perspective que les formats multidoses sans conservateur peuvent être considérés comme une réponse innovante aux besoins croissants des patients.

Compte tenu de la demande croissante des entreprises pharmaceutiques de produire des distributeurs de collyre multidoses sans conservateur, quelques normes doivent être respectées. Les contenants doivent être économiques, garantir la plus longue durée de conservation de la solution et permettre une distribution et une utilisation facile avec un ciblage précis de l'œil et de la quantité de collyre distribuée. Ils doivent être faciles à assembler, empêcher le reflux des solutions, avoir une faible variation en termes de taille et poids vis-à-vis des distributeurs existants, tout en répondant aux exigences des autorités de santé.

4. Les flacons multidoses sans conservateurs

Pour répondre à cette question du "sans conservateur", les laboratoires Théa ont été la première société à développer un système multidosé qui garantit la stérilité de la solution tout au long de son utilisation, sans conservateur. A l'origine, le tout premier système ABAK[®] avait pour fonction d'éliminer le conservateur contenu dans la formulation du collyre, à la sortie du flacon, afin d'empêcher sa délivrance au patient. L'évolution de ce premier système a permis d'éliminer totalement le conservateur de la formulation, et les améliorations technologiques successives ont conduit à la création de l'ABAK[®] de troisième génération, commercialisé en 2006.

Il existe trois grandes catégories de technologies de flacons multidoses sans conservateur, différenciables par leurs mécanismes de fonctionnement. Ces technologies utilisent soit des filtres, des valves ou des pompes. Tous obéissent à la même règle : ils stockent et distribuent hors du flacon de conditionnement, un liquide stérile. La complexité des flacons multidoses sans conservateur se résume à ces trois catégories dont cinq principaux fabricants sont présents depuis un certain temps sur le marché. Leurs technologies brevetées ont fait leurs preuves et sont utilisées aujourd’hui partout dans le monde, en voici une brève classification qui sera détaillée par la suite :

| Type de technologies des flacons multidoses sans conservateur | | | |
|---|--|--|--|
| | Filtre | Pompe | Valve |
| 1^{ère} génération <i>Années 1990</i> | Modèle ABAK [®] (1) de Théa | Modèle COMOD [®] de Ursapharm | N/A |
| 2^{ème} génération <i>Années 2000</i> | Modèle ABAK [®] (2) de Théa | Modèle 3K [®] de Aeropump | N/A |
| 3^{ème} génération <i>Années >2010</i> | Amélioration de l’ABAK [®] de Théa | N/A | ○ Modèle Novélia [®] de Nemera ○ Modèle OSD [®] d’Aptar |

Il est à noter que les flacons ABAK[®] et COMOD[®] sont exploités uniquement par les inventeurs d’une manière exclusive, respectivement Thea et Ursapharm, qui sont des laboratoires pharmaceutiques distribuant des médicaments. Ils sont donc propriétaires de ces systèmes et ne vendent pas les flacons vides, mais des médicaments ou des dispositifs médicaux conditionnés dans leurs flacons. A l’inverse, Aptar et Nemera proposent les flacons vides respectivement OSD[®] et NOVELIA[®], en mode B2B (Business-to-Business), c’est à dire que ces sociétés sont des fabricants de flacons, qui vendent leurs dispositifs aux laboratoires pharmaceutiques. Ils se qualifient comme des équipementiers.

4.1. La technologie filtre

Les flacons multidoses sans conservateurs par technologie filtre sont représentés par les modèles ABAK[®] de Théa qui ont subi plusieurs grandes évolutions. Dans ABAK[®] qui est une marque déposée, le “A” signifie privatif de BAK, pour benzalkonium, l’un des conservateurs les plus utilisés en ophtalmologie⁸.

La technologie filtre implique un filtre antimicrobien par lequel passent les gouttes de collyre avant de sortir du flacon. La porosité du filtre est d'au plus 0,2 μ m dans ce cas.

Au tout début de son histoire, et lorsque les formulations contenaient encore des conservateurs, le filtre antimicrobien était placé à l'intérieur du flacon au contact du liquide. Il permettait à la fois de filtrer les conservateurs contenus dans le liquide, avant leur sortie sous forme de gouttes, mais aussi de limiter l'entrée des microorganismes à l'intérieur du flacon. Mais un contact permanent de plusieurs mois, voire plusieurs années entre le collyre et le filtre détériorait ce dernier.

4.1.1. Le système ABAK[®] de première génération (1989)

Le premier système ABAK[®] breveté naît lorsqu'une membrane microfiltrante est mise au point et assemblée sur un flacon en plastique. Cette membrane a la faculté d'être perméable au liquide et imperméable à l'air à l'état mouillé. Elle laisse donc sortir le liquide et empêche l'air d'entrer dans le flacon. Pour empêcher les micro-organismes de pénétrer avec l'air extérieur, il faut donc qu'elle soit constamment humide mais ne doit pas tremper dans le liquide.



Figure 11 : Photo de l'ABAK[®] première génération

Le flacon a deux positions : une position de stockage avant utilisation, et une position d'utilisation. Le stockage concerne toute la durée de vie antérieure à la première utilisation du flacon. Le filtre stérilisant est interposé dans le goulot du récipient et n'est pas en contact avec le produit avant la première utilisation du flacon par le patient. Il est séparé du liquide grâce à un interstice que le patient va devoir combler avec une manipulation spéciale lors de l'ouverture du flacon. Le flacon peut rester plus de 23 mois dans cette position, le filtre est protégé. Dans

l'interstice, il y a un tampon poreux en nylon. En position de stockage, il contribue à la protection de la membrane filtrante de l'humidité ; en position d'utilisation et lorsque l'interstice est comblé, il absorbe les conservateurs (le BAC). La purification du collyre se fait par adsorption du conservateur contenu dans la formule, sur le tampon microporeux au moment de délivrer la goutte : Le collyre expulsé du flacon ne contient donc plus de conservateur. La membrane filtrante a une porosité de 0,2 microns et protège le collyre de la contamination par les microorganismes dont la taille varie de 1 à 10 microns¹⁶.

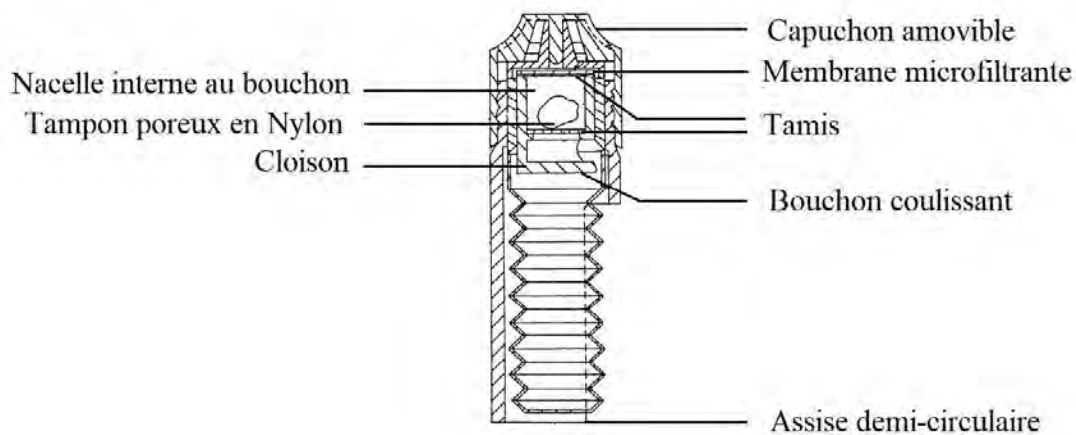


Figure 12 : Vue schématique, en coupe axiale du conditionnement en position d'utilisation d'après le brevet n° FR266140 de l'ABAK® première génération

Lors de la première utilisation, le patient comble l'interstice en clipsant le stilligoutte. La nacelle interne coulisse et le flacon jusque-là étanche, fait circuler de l'air stérile qui s'équilibre entre l'intérieur et l'extérieur. Le patient vient ensuite appuyer sur le réservoir en forme de soufflet déformable, le liquide sort, et mouille la membrane qui devient imperméable à l'air. Plus aucune entrée d'air n'est acceptée à l'intérieur.

Le réservoir du système est composé d'un récipient déformable appelé soufflet, entouré d'une gaine rigide de protection découpée avec une fente latérale, de manière à avoir accès au soufflet. Du fait de sa configuration, il est difficile de poser le flacon sur son assise demi-circulaire, tête vers le haut. Le capuchon est donc doté d'un socle plat, ce qui facilite le stockage tête en bas, entre les utilisations.

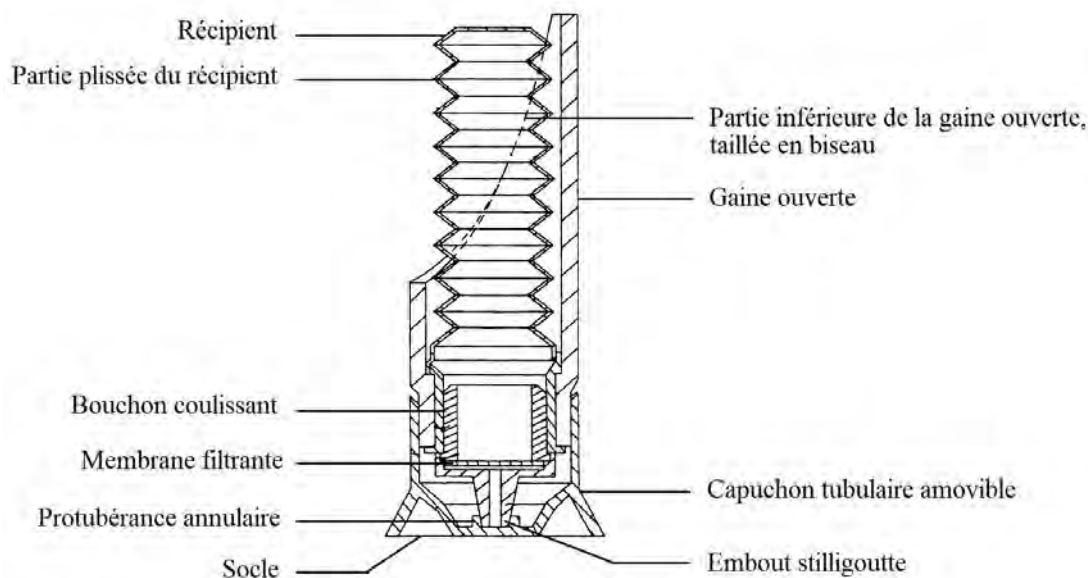


Figure 13 : Vue schématique, en coupe axiale du conditionnement en position tête en bas, d'après le brevet n° FR266140 de l'ABAK® de première génération

Après une compression manuelle sur l'arrière du soufflet, une pression différentielle se crée et permet à une goutte de traverser le tampon et la membrane mouillée de l'intérieur vers l'extérieur du flacon. A l'inverse, après expulsion de la goutte et lorsque la compression du flacon s'arrête, une pression externe est exercée sur le récipient, et le liquide restant sur l'embout retourne sélectivement dans le flacon. La pression différentielle est suffisante pour la réaspiration du liquide, mais ne permet pas l'aspiration de l'air à l'intérieur. Cette expulsion de goutte sans retour d'air est possible grâce à la forme en soufflet du réservoir qui peut se déformer et donc se rétracter sur lui-même au fur et à mesure que le flacon se vide¹⁶.

4.1.2. Le système ABAK® de deuxième génération (1998)

Toutes les formulations ne sont pas compatibles avec ce premier système ABAK®. Des principes actifs lipophiles contenus dans certaines formulations, peuvent se voir adsorber sur le tampon microporeux avec le conservateur. Le BAK a donc été totalement supprimé des formules, constituant un virage marquant dans l'histoire des conditionnement des collyres.

Depuis l'apparition de cette deuxième génération de flacon qui a été concomitante d'améliorations industrielles au niveau des productions aseptiques, la quasi-totalité des collyres ayant une viscosité compatible avec l'utilisation d'une membrane antimicrobienne à 0,2 microns de porosité peuvent bénéficier des systèmes ABAK®⁸.



Figure 14 : Photo de l'ABAK® de deuxième génération

La mécanique du flacon est similaire que sur la génération d'ABAK® précédente : les positions de stockage ou d'utilisation permettent respectivement de protéger la membrane hydrophile au sec ou de l'humidifier. La tête de distribution coulissante remplace la nacelle interne. En position de stockage avant la première utilisation, le stilligoutte est surélevé et la tête de distribution est collée au tampon : le flacon est étanche. En position d'utilisation, le stilligoutte est abaissé par le patient, l'interstice est comblé, et le liquide du récipient a la place de passer à travers la tête de distribution et le tampon¹⁷.

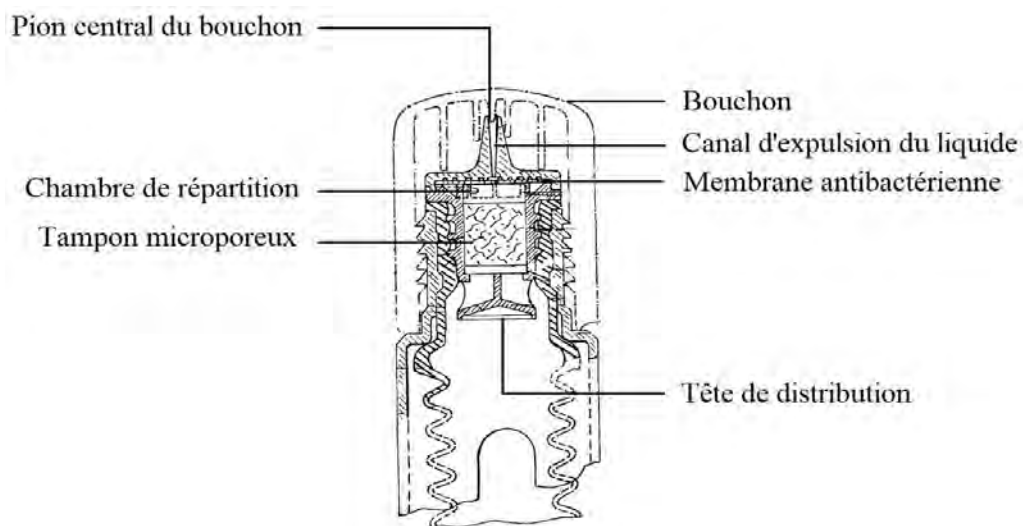


Figure 15 : Dispositif de conditionnement de liquides aqueux, en position d'utilisation d'après le brevet n° FR277049 de l'ABAK® de deuxième génération - coupe de la partie supérieure

Entre le tampon et la membrane, une chambre de répartition permet de créer des gouttes bien distinctes. Lorsque le volume du liquide se réduit, le flacon exerce une pression sur le tampon et fait passer les gouttes dans la chambre de répartition avant qu'elles soient expulsées à travers la membrane et dans le canal d'éjection. Le tampon a pour effet de créer une perte de charge régulatrice du flux du liquide poussé à travers lui, c'est-à-dire qu'il diminue la pression en amont et freine le liquide. Sur cette deuxième génération de flacons, le calibre des gouttes est amélioré en apportant une meilleure maîtrise et davantage de reproductibilité¹⁷.

La membrane filtrante de porosité $0,2\mu\text{m}$ est placée suffisamment en amont de la chambre de répartition de manière que les gouttes déjà formées et non expulsées ne la mouillent pas par capillarité. Elle est donc plaquée contre un embout raccordé au corps de la tête.

Dans la deuxième génération de système ABAK[®] la forme du récipient est différente, mais la pression s'effectue toujours sur le fond ouvert du flacon, qui permet au patient d'accéder au soufflet. Le débit du liquide est néanmoins beaucoup plus régulier. La formation et l'éjection des gouttes individuelles est quasi totalement maîtrisée.

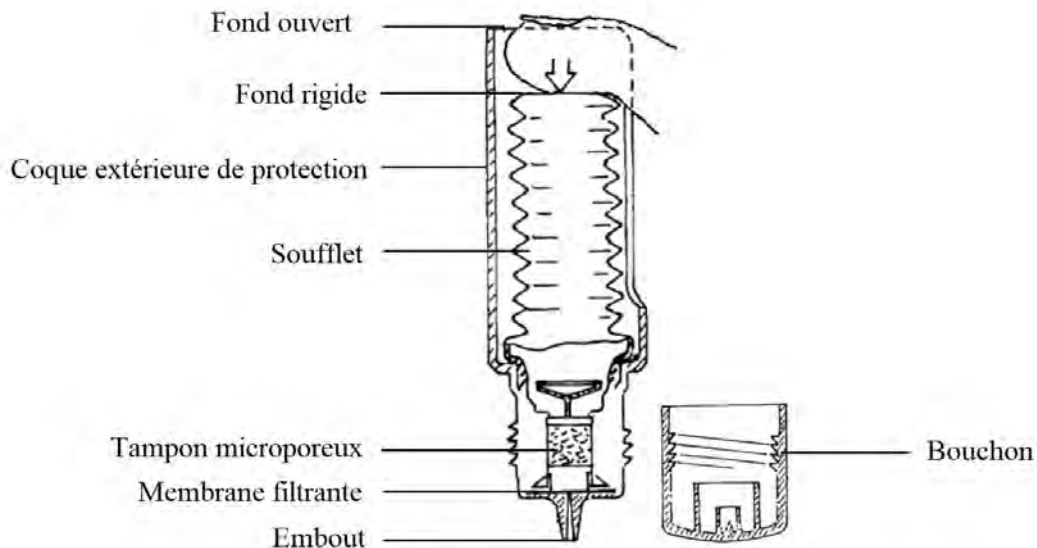


Figure 16 : Ensemble du dispositif dans sa position d'utilisation tête en bas d'après le brevet n° FR2770495 de l'ABAK[®] de deuxième génération, avec son bouchon

4.1.3. Le système ABAK® de troisième génération (2005)

L'évolution de la membrane est un des plus gros éléments constitutifs des ABAK® brevetés de troisième génération. La membrane devient bifonctionnelle et permet une admission d'air à l'intérieur du flacon. Elle est dotée d'un filtre de 0,2 microns qui a une fonction à la fois hydrophile et hydrophobe. Son côté hydrophile permet au liquide de passer à travers le filtre pour sortir du flacon tandis que son côté hydrophobe, qui n'est jamais mouillé au cours de l'utilisation du flacon, autorise une entrée d'air extérieur, dans le récipient. L'admission d'air permet au contenant de reprendre élastiquement sa forme initiale après chaque compression exercée par l'utilisateur : il n'est plus en forme de soufflet¹⁸. Le système peut donc s'utiliser comme un flacon trois pièces conventionnel dont les patients ont une grande habitude, en exerçant une pression sur l'extérieur du corps du flacon.



Figure 17 : Photo de l'ABAK® de troisième génération

Une autre amélioration apportée par cette nouvelle conception est de ne plus avoir à activer le flacon au moment de sa première utilisation. Le flacon est prêt à l'emploi : on retire le bouchon comme pour un flacon trois pièces traditionnel et on peut directement utiliser le produit.

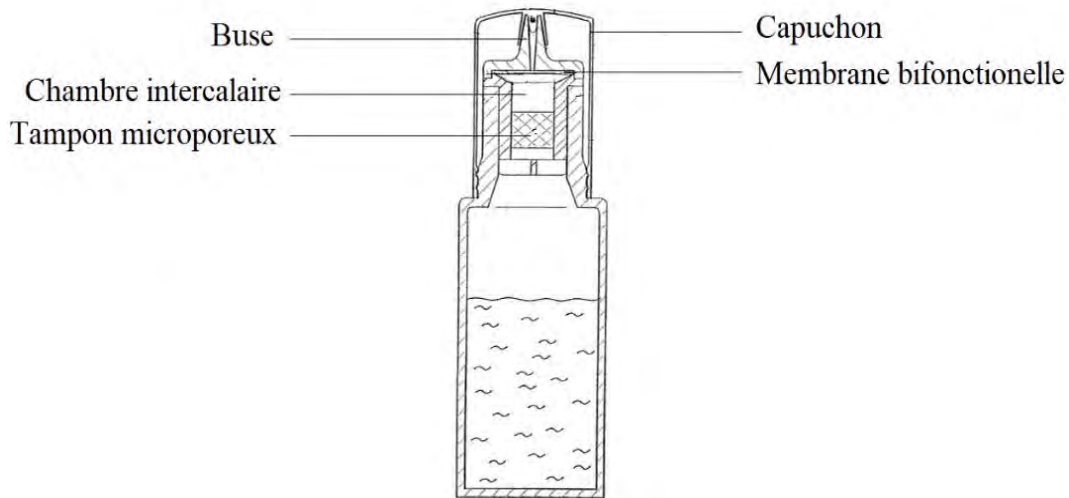


Figure 18 : Coupe axiale du récipient contenant le liquide d'après le brevet n° FR 2872137 de l'ABAK® de troisième génération

La combinaison tampon microporeux, chambre intercalaire et membrane filtrante antibactérienne confère à la tête de distribution une fonction de régularisation du flux du liquide hors du flacon et une fonction d'obturation et d'assèchement de la membrane. Lorsque le capuchon est fermé, l'air contenu dans la chambre intercalaire conserve une pression qui empêche le liquide de passer à travers le tampon microporeux. Cette chambre intercalaire constitue également un lieu de stockage pour au moins une goutte de liquide non expulsé lors d'une opération de délivrance. Pendant l'opération de délivrance, lorsque la pression cesse sur le flacon et que le liquide n'a pas encore traversé la membrane, il reste dans la chambre intercalaire jusqu'à la prochaine délivrance.

Le capuchon amovible joue donc un rôle majeur d'obstacle à l'écoulement du liquide, lorsqu'il est associé au tampon microporeux. En position fermée, il obture la buse de manière étanche ; en position ouverte, l'écoulement du liquide est permis à travers le tampon microporeux.

Pour obtenir une goutte, l'utilisateur applique une pression sur le réservoir en le déformant et, sous l'effet de la pression, une goutte se forme à la surface de l'orifice de distribution. Une fois la goutte distribuée, l'utilisateur relâche la pression sur le réservoir déformable, lequel tend à reprendre sa forme initiale.

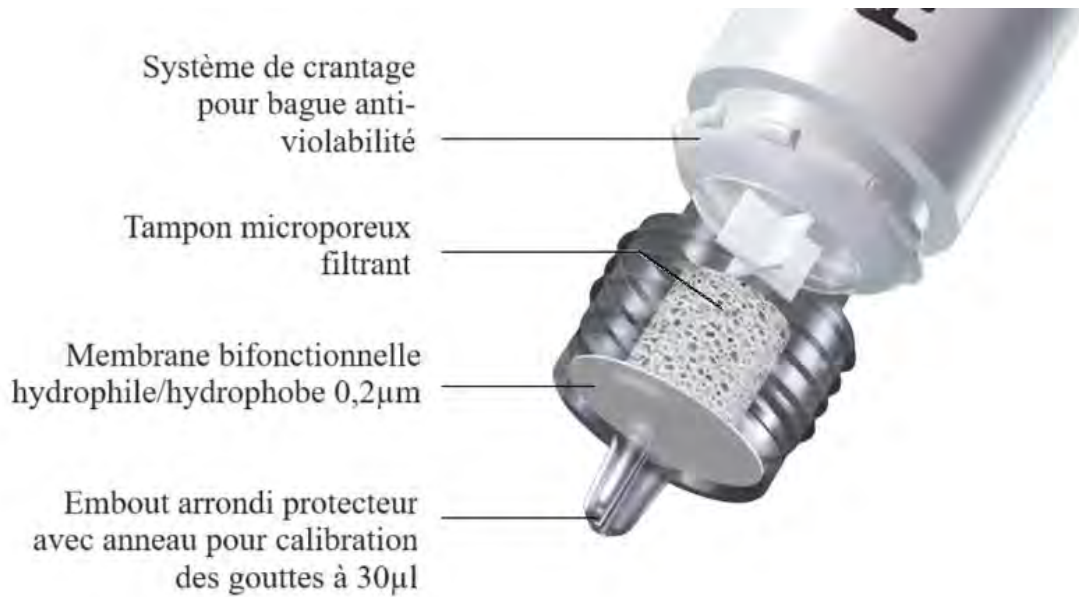


Figure 19 : Flaçon ABAK® : détails du système

4.1.4. Évolutions et améliorations des ABAK® de troisième génération

Les évolutions de l'ABAK® sont surtout des améliorations des conditions sanitaires. Si le capuchon n'est pas fermé ou mal fermé, si l'utilisateur touche le stilligoutte ou encore s'il s'approche trop près des paupières avec le flaçon, le risque de contamination oculaire peut provenir de l'extérieur du flaçon et non du liquide. La membrane filtrante anti bactérienne des trois premières générations évite que les bactéries ne rentrent avec l'air dans le flaçon, mais elle ne contient pas d'agent bactéricide¹⁰ qui permettrait d'éliminer celle présentes sur l'embout.

Une évolution des générations ultérieures du système consiste à traiter l'embout stilligoutte, qui est situé au-delà de la membrane filtrante, avec un agent bactéricide. Le liquide contenu dans le réservoir et l'agent bactéricide ne sont pratiquement jamais en contact, excepté lors de la délivrance de gouttes, ce qui évite une altération du liquide.

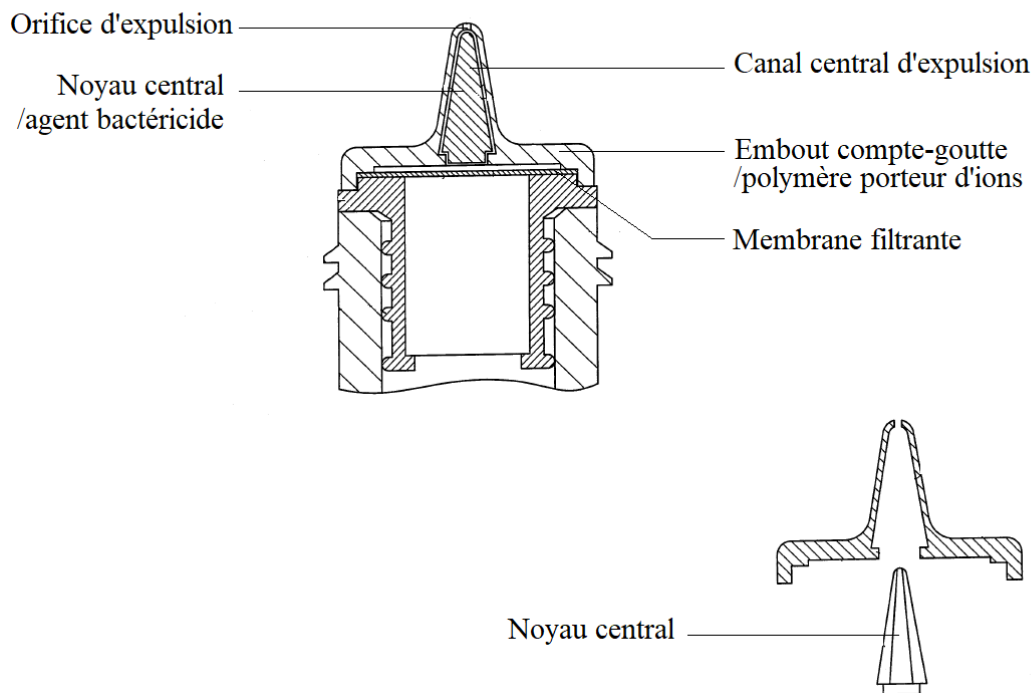



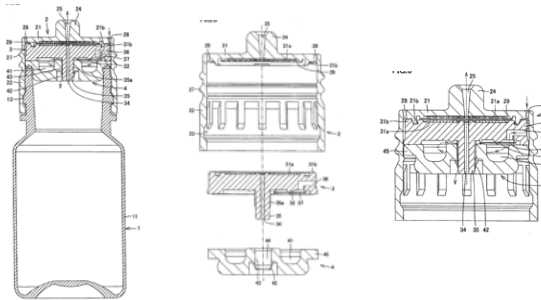


Figure 20: Vue en perspective du noyau central de l'embout d'une tête de distribution avec son logement de réception d'après le brevet n° FR2934569

Le corps de l'embout compte-gouttes est formé d'un mélange de polyéthylène et d'un polymère porteur d'ions uniformément répartis dans sa masse. La proportion de ce polymère porteur d'ions n'excède pas 10% de son poids et est de préférence entre 2 et 5% du moulage total de l'embout. Les ions concernés sont des ions argent qui ont d'avantageuses propriétés antimicrobienne, efficace contre les souches bactériennes mais également contre les levures et les moisissures. Le noyau central, qui est disposé dans le canal central, et dont leurs formes sont complémentaires, contient des agents bactéricides différents de celui du corps, afin d'avoir un effet à la surface extérieure de l'embout. Il s'agit ici du triclosan aussi appelé 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy) phénol, qui est un biocide à large spectre, et également antifongique. Les deux composants embout et noyaux sont fabriqués par un procédé de moulage classique, puis assemblés l'un à l'autre¹⁹.

4.1.5. Autres systèmes utilisant la technologie filtre

Aujourd'hui des compétiteurs sont apparus dans la conception de flacons multidoses sans conservateur utilisant la technologie filtre. C'est le cas de la société Silgan avec son système Iridya® qui se positionne comme flaconnier/équipementier en modèle B2B. Il existe aussi des systèmes fortement inspirés du système ABAK® en Inde et au Japon.

| Nom du Système | Société | Modèle économique | Photos |
|----------------------|--------------------------------|-------------------|--|
| Iridya® | Silgan (USA) | B2B |  |
| NG preservative free | Dr Pack PVT LTD (Inde) | B2B |  |
| PFMD bottle | Tasei Kako (Japon) | B2B |  |
| PFMD bottle | Wakamoto (Japon) ²⁰ | Propriétaire |  |

4.2. La technologie pompe

Les pompes doseuses sont uniques dans ce domaine car c'est la seule technologie sans conservateur basé sur un système purement mécanique et aussi précis.

4.2.1. Le système COMOD® de Ursapharm

Le dispositif COMOD® (COntinuos MONo Dose) est un système de pompe « airless », c'est à dire sans rentrée d'air, entièrement mécanique, qui permet une distribution stérile de collyre sans conservateur grâce à son système innovant d'administration.



Figure 21 : Flacon COMOD® utilisant la technologie pompe doseuse

Ce système a été originellement développé à la même époque que le système ABAK® ce qui fait d'Ursapharm son concepteur, l'autre pionnier des flacons multidoses sans conservateur. Le système est composé d'un réservoir flexible contenu dans une coque rigide, et d'une pompe doseuse. Le flacon s'active et s'utilise par une pression du haut du flacon sur sa base²¹.

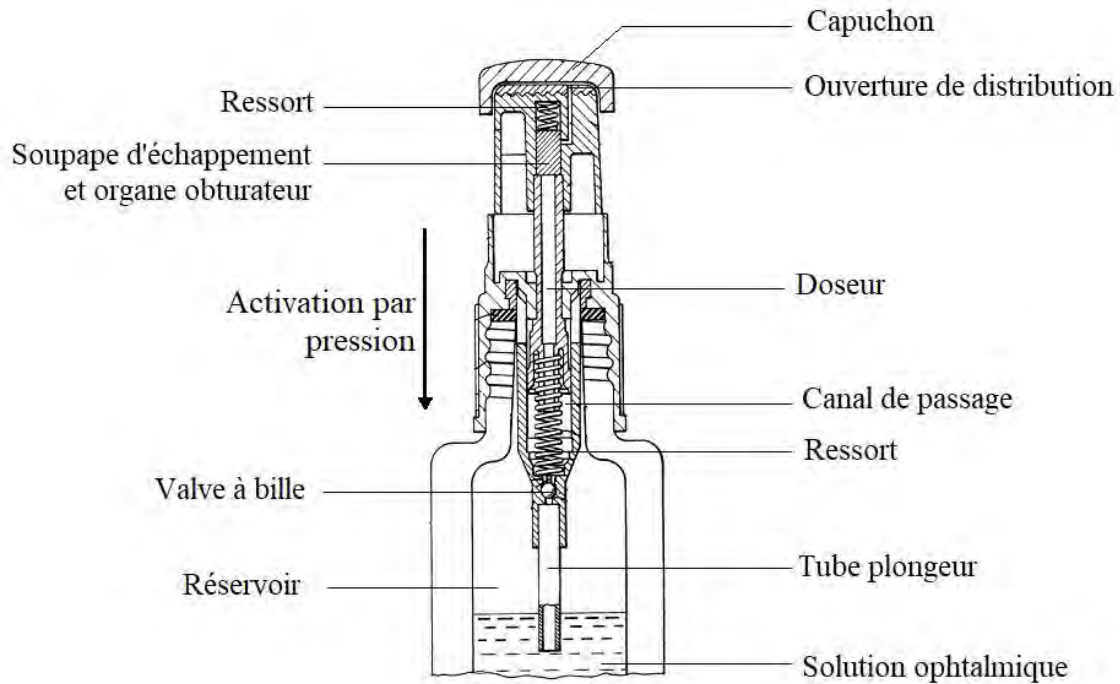


Figure 22 : Dispositif COMOD® selon le brevet n° EP0473892

Lorsqu'une pression est appliquée sur le flacon, la pompe s'active, et la solution ophtalmique contenue dans le réservoir passe par le tube plongeur pour aller se comprimer dans un récipient intérieur appelé doseur. Une valve à bille sépare la dose à instiller qui s'est introduite dans ce dernier compartiment, du reste du contenu du flacon. La sortie du doseur est étanchée jusqu'à un certain niveau par le ressort de la valve de sortie. Lorsque la pression du ressort atteint les 3 bars nécessaires, la valve s'ouvre instantanément. Une quantité définie de liquide transite par un canal spécifique, et la valve du haut du flacon se referme intégralement après le passage du produit ce qui permet de prévenir tout effet d'aspiration qui pourrait contaminer le produit. Après instillation, de l'air pénètre dans l'espace entre la paroi du flacon et celle du réservoir. L'éjection des gouttes se fait sans retour d'air, grâce à la rétractation progressive de la poche souple de type sachet, qui contient le collyre liquide. Cette technique assure une posologie précise et permet une durée d'utilisation pouvant atteindre 6 mois après l'ouverture du flacon, offrant ainsi une solution thérapeutique adaptée aux pathologies oculaires chroniques. Le volume constant délivré par un flacon de 10 ml assure une dose homogène pour environ 300 gouttes, favorisant ainsi une efficacité thérapeutique optimale²².

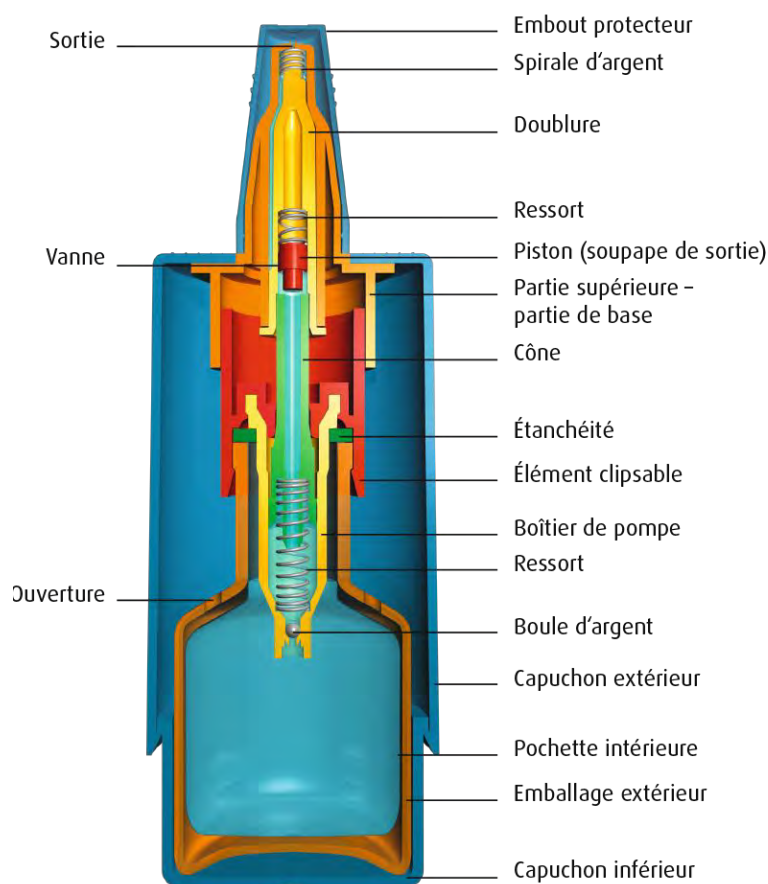


Figure 23 : Flaçon COMOD® : détails du système

Dans le canal de passage reliant l'ouverture d'admission et l'ouverture de distribution du liquide, est disposé une substance qui agit à très faible dose sur les êtres vivants : à savoir un élément chimique ayant une action oligodynamique qui arrête la croissance et tue les cultures de bactéries. L'argent est l'élément chimique le plus utilisé car son indice thérapeutique est le plus favorable par rapport au cuivre ou au mercure. Le fluide peut rentrer en contact avec ce composé dans la valve d'ouverture, la valve de fermeture, ou dans le matériau du doseur lui-même.

4.2.2. Le système 3K® de Aeropump

Le nom du dispositif 3K® de Aeropump est tiré de l'allemand « Kontaminationsschutz, Keimwachstumsverhinderung and Keimwachstumsreduzierung » et par traduction signifie prévention de la contamination microbienne, prévention de la croissance bactérienne et réduction de la croissance bactérienne. C'est un système qui accepte le retour d'air après la

sortie des gouttes de collyre. Cette protection pour prévenir de la contamination microbienne est effectuée par trois dispositifs : une valve qui protège le contenu du réservoir en stoppant le reflux du liquide dans le flacon, une matrice filtrante microporeuse avec un effet bactéricide qui empêche l'entrée d'air contaminé, et un ressort composé d'une substance oligodynamique ayant pour effet une action bactéricide.

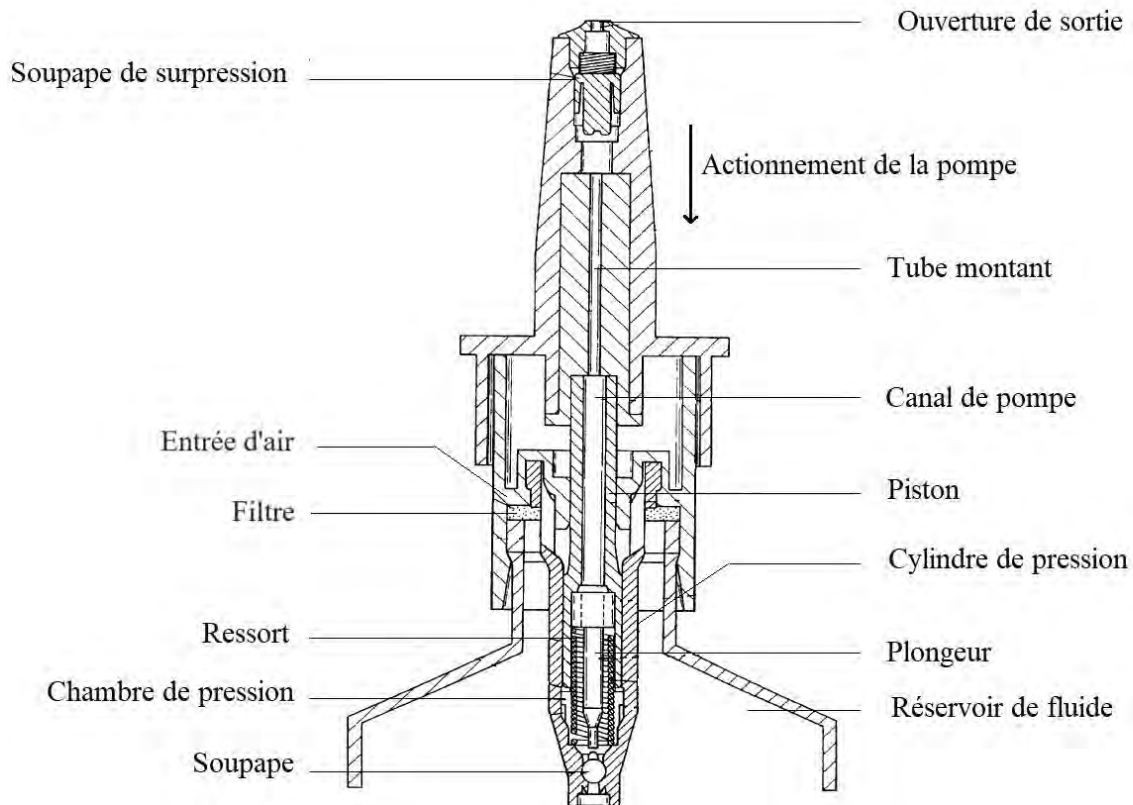


Figure 24 : Coupe longitudinale d'une pompe aspirante 3K[®], selon le brevet EP0739247

La technologie de ce système fonctionne grâce à l'aide d'une pompe et d'un retour d'air dans le flacon. Dans le cylindre de pression se trouve une chambre de pression dont la pression est retenue grâce à un piston et une valve. En cas de surpression, la soupape inférieure en regard du réservoir se ferme, et la soupape supérieure en regard de la sortie s'ouvre. A l'intérieur du piston se trouve la pompe d'activation axiale qui transporte le liquide à l'aide d'un canal, de la chambre de pression jusqu'à la sortie. Autrement dit, lorsque la pompe du flacon est actionnée, la pression de la chambre augmente, la soupape inférieure se ferme et le liquide contenu alors dans la chambre de pression sort du flacon. Lorsque le piston est relâché, la pression revient à l'état initial et la soupape inférieure laisse alors le liquide pénétrer²³. La reprise d'air s'effectue par les côtés latéraux du flacon, via des filtres. La pression dans le flacon est donc compensée.

Le dispositif 3K[®] présente plusieurs intérêts : le système s'adapte sur des contenants de 5 ou 10mL, il peut s'adapter autant sur des contenants en verre qu'en plastique, et est conçu pour recevoir des formulations à diverses viscosités permettant une adaptation thérapeutique selon la pathologie traitée. La viscosité est la résistance à la déformation d'un fluide en mouvement due au glissement relatif de ses molécules. Il existe plusieurs catégories de liquide dont la viscosité varie : les fluides dit newtoniens comportent les liquides à faible viscosité et conservent une viscosité constante malgré les contraintes de cisaillement. Les fluides dit non newtoniens ont une réponse à la viscosité qui n'est pas proportionnelle aux contraintes de cisaillement, mais qui en dépend ; ils ne suivent pas la loi de viscosité de Newton¹⁴.

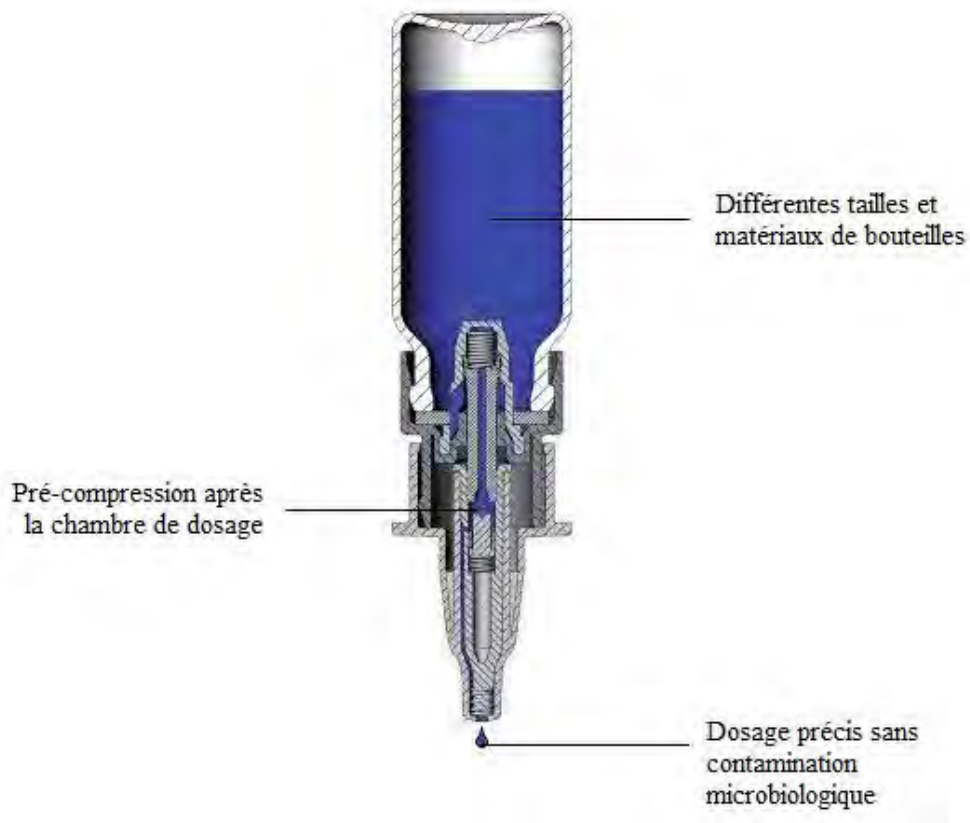


Figure 25 : Détails du système 3K[®]

L'un des points forts d'un point de vue marketing pour le flacon Aeropump réside dans sa fabrication de flacons conçus pour être utilisés quasiment uniquement avec des accessoires. Ces accessoires aident à la préhension des dispositifs en vue de modifier l'ergonomie du flacon, et sa large gamme de choix permet aux patients une personnalisation de leurs flacons selon leurs préférences.

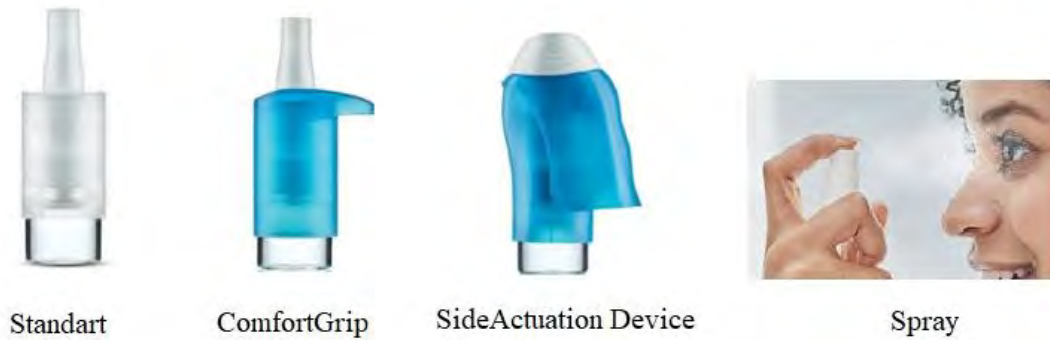


Figure 26 : Accessoires ergonomiques pour le flacon 3K[®]

L'accessoire spray permet de créer une brume extrêmement fine et est idéal pour une application les yeux ouverts, notamment pour le traitement de sécheresse oculaire.

La personnalisation du flacon 3K[®] peut également être faite par le laboratoire client qui peut ainsi développer de nouvelles exclusivités commerciales. Par exemple, les laboratoires Thea, au-delà de leur système ABAK[®] sont également un utilisateur de la technologie 3K[®]. Ils ont développé une présentation originale pour leur médicament Dualkopt[®], un collyre visqueux de Dorzolamide et de Timol en flacon de 10ml. L'habillage extérieur du flacon 3K[®] a permis d'améliorer son ergonomie tout en modifiant complètement son usage par le patient. Des études menées auprès des utilisateurs ont démontré la bonne acceptation de ce flacon par les patients. Ce nouvel habillage dispose d'une marque spécifique : Easygrip^{®24}.



Figure 27 : Accessoire Easygrip[®] commercialisé par Thea, adapté au système 3K[®]

4.3. La technologie valve

Dans cette catégorie de technologie, la régulation du flux de produit se fait à travers une valve pour sortir du réservoir. Ce type de flacon distribue le liquide sans conservateur sous forme de gouttes, en utilisant un réservoir avec reprise d'air où la stérilité du produit est garantie tout au long de l'utilisation du flacon.

4.3.1. Système Novelia® de chez Nemera

Le flacon multidoses Novelia® est un récipient qui accepte un retour d'air. Le passage du liquide et le retour d'air se font par deux canaux différents. Ce mécanisme est appelé la technologie PureFlow® : c'est une valve à sens unique qui empêche la contamination du liquide lorsque l'air est introduit.

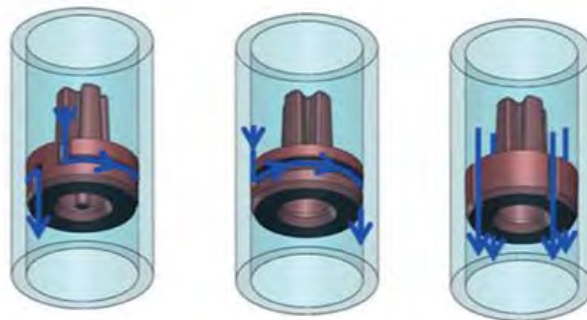


Figure 28 : Versions de la technologie PureFlow® adaptées à différentes viscosités de formulations.

Ce système de contrôle de débit de fluide empêche la délivrance de plusieurs gouttes à la fois dans l'œil et s'assure qu'une seule goutte est dispensée au patient. Trois versions de PureFlow® sont disponibles, adaptées à des formulations à des viscosité différentes. De la gauche à la droite : la première version est pour les liquides non visqueux ou à viscosité faible ayant la consistance de l'eau (1-10 centipoise (cP)), la deuxième version est pour les liquides ayant une faible viscosité (10-200 cP) et la troisième version pour les liquides à haute viscosité (200-1500 cP).

Le flacon est principalement composé d'un réservoir déformable contenant le liquide, d'un passage pour liquide, d'un passage pour l'air, d'une valve et d'un organe non poreux. La valve, unique dans ce système, peut adopter deux configurations. Le mode de blocage, et le mode de distribution.

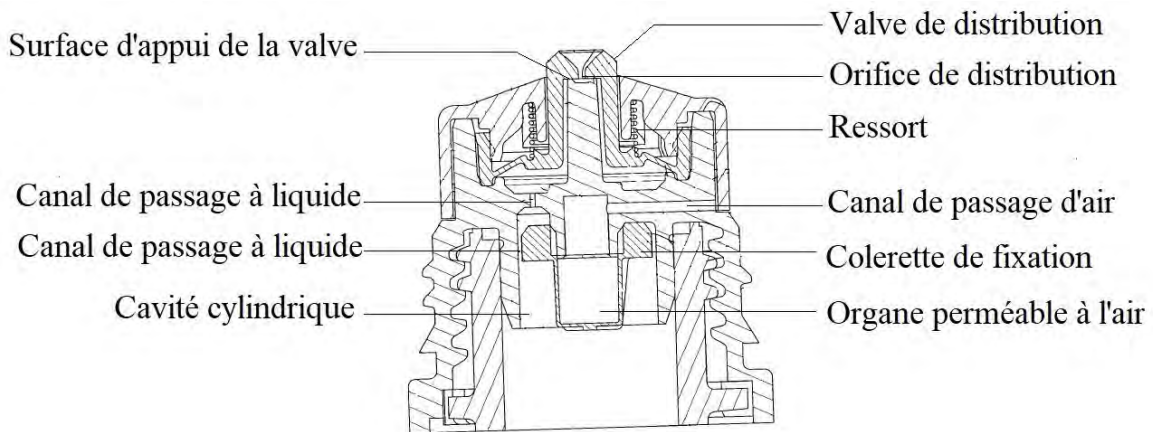


Figure 29: Coupe axiale du haut du flacon d'après le brevet n° FR2952040 - Novelia 2009

Lorsque l'utilisateur appuie sur le réservoir, le fluide s'écoule naturellement dans le canal étroit de passage à liquide, et crée une réduction du débit du fluide. Ce canal de passage à liquide débouche sur cavité intermédiaire, débouchant elle-même sur un deuxième canal de passage à liquide. De ce fait, il est possible de limiter le débit du liquide sortant, et d'éviter une sortie sous forme de jet en cas de pression trop importante sur le flacon. Sous l'effet de la pression, le fluide va soulever la valve qui passera en mode configuration de passage du liquide, puis passe dans l'orifice de distribution puis se présente sous forme de goutte à la sortie du flacon²⁵.

A la fin de la délivrance du produit, lorsque l'utilisateur relâche la pression sur le flacon, le récipient tend à reprendre sa forme initiale ce qui induit une dépression à l'intérieur du flacon qui sera compensée par un retour d'air. Il y a cependant un temps de latence avant le retour à l'état fondamental, qui correspond au temps de rééquilibrage des pressions entre la pression interne du réservoir et la pression externe. Ce délai varie entre trente minutes et une heure. Plusieurs utilisations successives peuvent éventuellement poser des problèmes avec ce type de flacon.

L'intérieur du passage d'air est obturé par un organe constitué d'un joint non poreux réalisée en matériau polymère. Du fait de sa non-porosité, la membrane ne laisse pas passer les particules telles que les bactéries, mais laisse passer les molécules de gaz telles que l'air.

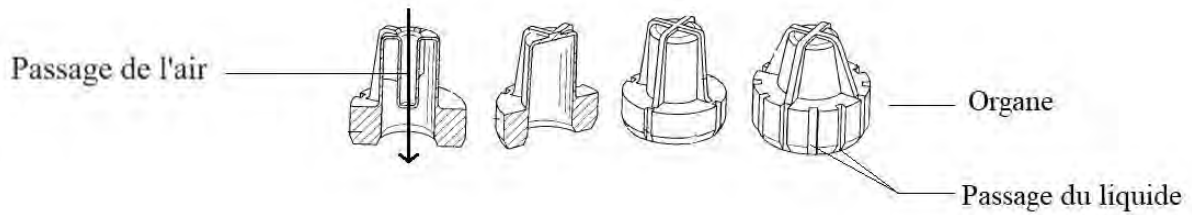


Figure 30 : Organe perméable à l'air du flacon d'après le brevet n° FR2952040 – Novelia
2009

La distribution du liquide se découpe en un cycle de 4 étapes :

- 1 : Le patient exerce une pression sur le flacon
- 2 : Après ouverture de la valve, la goutte est distribuée
- 3 : La fermeture de la valve empêche le liquide d'entrer à nouveau, et empêche la contamination
- 4 : L'air rentre par un canal latéral et permet de compenser la dépression dans le flacon

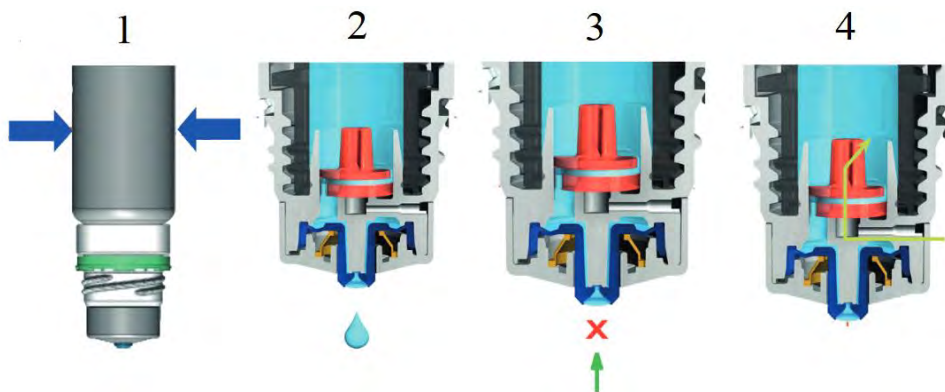


Figure 31 : Étapes d'un cycle de distribution du liquide du flacon Novelia®

Le matériau de la partie externe du flacon à proximité de l'orifice du stilligoutte intègre des ions argent qui protègent l'éventuelle goutte restante sur cette surface. Cette configuration permet de réduire le risque de contamination microbienne du liquide pouvant rester sur l'embout²⁶.



Figure 32 : Flaçon Novelia® de chez Nemera

L'embout coloré en bleu présent sur l'orifice est une des caractéristiques du flaçon qui le différencie des autres flaçons présents sur le marché. Cet embout coloré permet aux patients, lors de la distribution des gouttes, de visualiser l'emplacement de l'orifice de distribution et d'avoir plus de précision.

4.3.2. Système OSD® de chez Aptar

Le flaçon OSD® dont le nom vient de « Ophthalmic Squeeze Dispenser » fait partie de la catégorie des flaçons à valve. La technologie brevetée de Aptar est composée d'une valve, d'un filtre antimicrobien, et d'un mécanisme à ressort. Lorsque le patient appuie sur le flaçon, la pression interne augmente, ce qui permet à la formulation de s'écouler dans les canaux de distribution. La pression augmente jusqu'à ce que la valve s'ouvre pour libérer la goutte. L'orifice se referme ensuite, et de l'air entre pour équilibrer la différence de pression créée. Tout air entrant est filtré stérilement à travers la membrane filtrante de 0,2 microns²⁷.

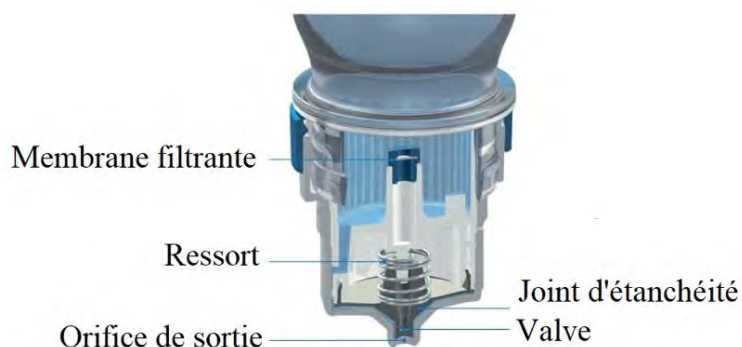


Figure 33 : Mécanisme du flaçon OSD® de chez Aptar

Cette catégorie de flacon permet un large choix de contrôle de débit, pour des formulations aux propriétés différentes. La bouteille souple habituellement constitué de polyéthylène, peut être également déclinée à partir d'un Copolymère Oléfine Cyclique (COC) qui est inerte vis-à-vis de la formulation, a une très bonne résistance à la chaleur et reste insensible à l'humidité. Les bouteilles sont disponibles pour différents volumes : 7 mL ou 10 mL²⁸.



Figure 34 : Détails du système du flacon OSD®

Le flacon OSD présente enfin la particularité d'avoir un bouchon percé de trous, permettant l'évaporation de l'éventuelle goutte résiduelle au niveau du stilligoutte après utilisation par le patient. Si cette évaporation permet de réduire le risque de croissance microbienne après contamination de l'embout par le patient, elle ne permet pas d'assurer l'étanchéité complète du flacon notamment avant sa première utilisation. Aux USA, Allergan qui utilise ce flacon pour son médicament Restasis®, a ajouté un bouchon supplémentaire protégeant le bouchon avant la première utilisation du produit. Ce "sur-bouchon" n'est pas à remettre en place lors de l'utilisation du produit par le patient. Aptar propose également une option sur le bouchon consistant en une sorte d'éponge située à l'intérieur du bouchon qui vient en contact avec le stilligoutte afin de capturer l'éventuelle goutte résiduelle après utilisation par le patient. Ce buvard facilite l'évaporation de la goutte résiduelle et là encore, c'est une solution pour réduire le risque microbien de l'embout du flacon.



Figure 35 : Détails du bouchon supplémentaire sur le flacon OSD

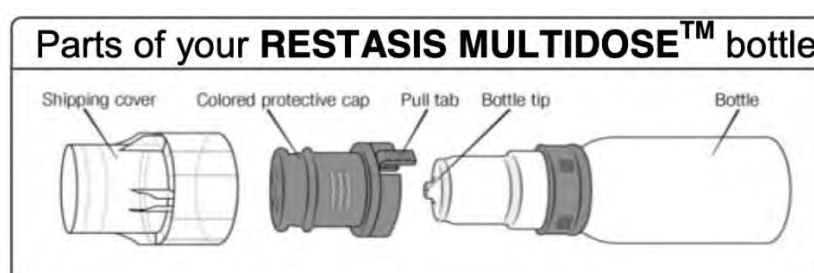


Figure 36 : Notice Restasis®

Le flacon OSD est actuellement le seul flacon multidose sans conservateur qualifié aux USA pour son utilisation dans le conditionnement de médicament de prescription.

4.4. Etude de détermination de la taille des doses délivrées

Aeropump a mené une étude de détermination de la taille des doses, avec plusieurs dispositifs dont ceux utilisant la technologie pompe, la technologie valve, ou la configuration classique d'un dispositif trois pièces. OSD® de Aptar, Novelia® de chez Nemera, et 3K® de Aeropump ont été mis en concurrence avec un flacon multidoses dit classique. La conclusion de l'étude est basée sur l'uniformité de la dose délivrée, telle que définie dans la Pharmacopée. Plusieurs échantillons par dispositif ont été analysés et pesés sur une balance calibrée par une même personne afin de s'affranchir de la variabilité inter-opérateur. Selon les normes de la Pharmacopée, les seuils d'acceptation sont définis avec une marge de $\pm 15\%$ par rapport à la moyenne. De plus, il est spécifié qu'au maximum 80% des doses individuelles peuvent afficher une variation maximale de $\pm 25\%$, tandis qu'aucune dose individuelle ne doit dépasser une variation de $\pm 35\%$ ²⁹.

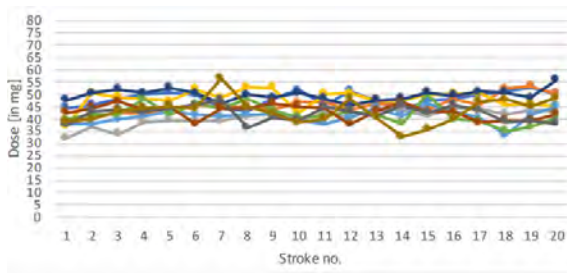


Figure 37 : Flacon 3 pièces classique

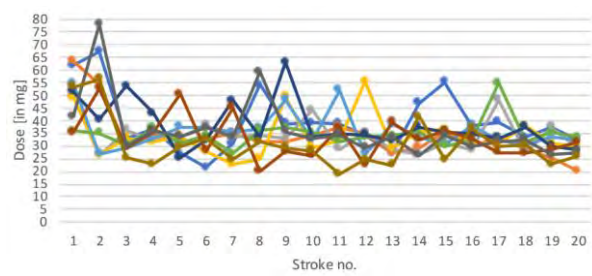


Figure 38 : Dispositif OSD[®] de Aptar

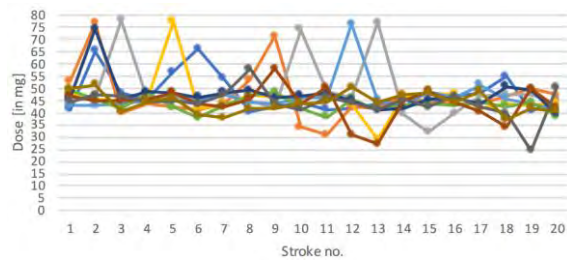


Figure 39 : Dispositif Novelia[®] de Nemera

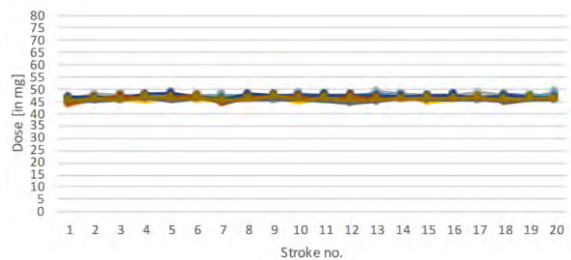







Figure 40 : Dispositif 3K[®] de Aeropump

Tableau 3 : Ecart type des dispositifs testés

| Dispositif | 3 pièces traditionnel | OSD [®] de Aptar | Novelia [®] de Nemera | 3K [®] de Aeropump |
|------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Ecart type | 10,5% | 26,5% | 17,1% | 2,0% |

Les résultats de cette étude ont montré qu'il est parfois possible de délivrer deux doses par erreur, surtout pour les dispositifs à valve. Pour les dispositifs à pompe en revanche, la dose délivrée est précise, reproductible et conforme à 100% avec les limites d'acceptances de la Pharmacopée. Le mécanisme de pompe prévient des surdosages et du risque pour le patient. La technologie pompe est donc bien adaptée pour des médicaments où la précision de dose est très importante, comme pour les traitements du glaucome par exemple. A l'inverse, pour des produits destinés au traitement de la sécheresse oculaire qui sont généralement composés d'agent mouillants sans activité pharmacologique, alors la précision de la taille de goutte est peu importante.

4.5. Résumé des principaux flacons multidoses disponibles sur le marché Européen

| Technologie | Filtre | Pompe | | Valve | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|---|
| Produit | ABAK® | COMOD® | 3K® | OSD® | NOVELIA® |
| Fabricant | Théa (FR) | Ursapharm (DE) | Aeropump (DE) | Aptar (USA) | Nemera (FR) |
| Photo |  |  |  |  |  |
| Formats disponibles | <ul style="list-style-type: none"> • 10 mL • 15 mL | 10 mL | >10 mL | <ul style="list-style-type: none"> • 5 mL • 7 mL • 10 mL | <ul style="list-style-type: none"> • 4mL • 6 mL • 11 mL • 17 mL |
| Date de sortie | 1989 | 1990 | 2012 | 2009 | 2011 |
| Qualification | <ul style="list-style-type: none"> • DM / OTC • Médicament(**) | <ul style="list-style-type: none"> • DM / OTC • Médicament(**) | <ul style="list-style-type: none"> • DM / OTC • Médicament(**) | <ul style="list-style-type: none"> • DM / OTC • Médicament(**) (***) | <ul style="list-style-type: none"> • DM / OTC • Médicament(**) |
| Nombre de pièces composant le flacon | Flacon + bouchon + 3 pièces | Flacon + bouchon + >10 pièces | Flacon + bouchon + >10 pièces | Flacon + bouchon + 5 pièces environ | Flacon + bouchon + 5 pièces |
| Coût estimé(*) (flacon vide) | 1,00-1,30€/unité | 1,00-1,30€/unité | 1,00-1,30€/unité (Sans customisation du flacon) | < 1,10€/unité | < 1,10€/unité |

| Technologie | Filtre | Pompe | | Valve | |
|---------------------------|--|---|--|---|--|
| Produit | ABAK [®] | COMOD [®] | 3K [®] | OSD [®] | NOVELIA [®] |
| Fabricant | Théa (FR) | Ursapharm (DE) | Aeropump (DE) | Aptar (USA) | Nemera (FR) |
| Difficulté de remplissage | Facile - Ligne de fabrication conventionnelle | Complexe, équipements spécifiques nécessaires | Moyenne (Hors customisation) | Facile - Ligne de fabrication conventionnelle | Facile - Ligne de fabrication conventionnelle |
| Avantages | <ul style="list-style-type: none"> • Facile d'utilisation : intuitif • Bonne prise en main | <ul style="list-style-type: none"> • Utilisable avec des liquides à viscosité moyenne • Bon contrôle de la taille des gouttes | <ul style="list-style-type: none"> • Utilisable avec des liquides à viscosité moyenne • Bon contrôle de la taille de gouttes | <ul style="list-style-type: none"> • Utilisable avec des liquides à viscosité moyenne • Pratique : petite taille | <ul style="list-style-type: none"> • Utilisable avec des liquides à viscosité moyenne • Pratique : petite taille |
| Inconvénients | <ul style="list-style-type: none"> • Non compatible avec les viscosités trop élevées | <ul style="list-style-type: none"> • Pas facile d'utilisation • Coût total de possession élevé • Grande taille | <ul style="list-style-type: none"> • Très difficile d'utilisation avec la version basique (nécessite des accessoires de customisation) • Grande taille | <ul style="list-style-type: none"> • Flacon de petite taille difficile à utiliser • Risque de surplus de goutte après utilisation <ul style="list-style-type: none"> • Intégrité de la fermeture du flacon incomplète | <ul style="list-style-type: none"> • Flacon de petite taille difficile à utiliser • Risque de surplus de goutte après utilisation <ul style="list-style-type: none"> • Nécessite du temps pour une remise à l'état initial du flacon (équilibrage d'air) |

(*)Coût d'approvisionnement par le laboratoire utilisateur. Hors coûts additionnels de transport, de stérilisation et de remplissage. Estimation faite au regard du nombre de pièces et de la technologie du flacon. Pour 1 million d'unités par an au minimum.

(**) Dans certains territoires uniquement dont l'Europe.

(***) Qualifié pour les médicaments aux USA.

DM: dispositif médical (marquage CE).

OTC: OTC monograph (USA) ou équivalent dans certains territoires

4.6. Le choix du flacon

Il existe aujourd'hui un grand choix de technologies et de flacons disponibles. Aucun flacon n'est parfait, et chacun d'entre eux présente des avantages et des inconvénients. Il convient au formulateur ou au laboratoire utilisateur du flacon, d'adapter et de choisir sa technologie en fonction des contraintes du produit, du flacon, des difficultés de remplissage, et du projet dans sa globalité.

5. Processus de remplissage et de conditionnement des flacons multidoses en environnement stérile

Un produit stérile est un produit dépourvu de tout micro-organisme viable, y compris les bactéries, les virus, les champignons et les spores.

Les collyres sont des solutions liquides destinées à être instillées dans les yeux, ils doivent donc être stériles pour plusieurs raisons. Ils doivent préserver l'intégrité des yeux, et pour cela, ne doivent pas causer d'irritations, de dommages, ou contenir d'organismes pathogènes. Garantir la stérilité des collyres permet de limiter les contaminants qui pourraient déclencher une réaction allergique, inflammatoire ou d'autres réactions indésirables chez les patients. Cette stérilité permet également de garantir l'intégrité des molécules contenues dans la solution, et conserve ainsi l'efficacité du traitement. La stérilité est essentielle pour garantir la sécurité des patients, maintenir la qualité des produits, et garantir l'efficacité du traitement. C'est un requis réglementaire pour les collyres dans les différentes Pharmacopées. On peut citer le chapitre 1163 "Préparations pharmaceutiques de la Pharmacopée Européenne, ou le chapitre 771 "Eye preparation - Quality tests" de la Pharmacopée Américaine.

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières afin de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène à son minimum. Ces règles spécifiques sont décrites dans l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Cette annexe fournit les directives spécifiques pour la fabrication stérile de produits pharmaceutiques, en mettant l'accent sur les aspects aseptiques. Elle permet de garantir la sécurité et la qualité des médicaments, donne un cadre réglementaire spécifique, et permet de maîtriser les risques de contamination. La fabrication de médicaments stériles doit strictement suivre les méthodes de fabrication et les procédures qui ont été validées.

5.1. Analyse de la contamination possible des médicaments lors de la fabrication

La contamination est l'introduction non désirée d'impuretés de nature microbiologique ou de particules étrangères, dans ou sur une matière première, un intermédiaire, une substance active ou un produit médicamenteux lors de la production, de l'échantillonnage, de l'emballage, du stockage ou du transport, susceptibles d'avoir un impact négatif sur la qualité du produit. Les contaminants peuvent être regroupés en 3 catégories, en fonction de leur origine.

5.1.1. Les contaminants environnementaux

La catégorie des contaminants environnementaux regroupe elle-même plusieurs catégories sous-jacentes.

5.1.1.1. Les particules viables

Les micro-organismes du type virus, parasite ou bactérie, levures ou moisissures, font partis des particules viables qui se multiplient et se développent très rapidement en colonisant les surfaces.

5.1.1.2. Les agents pyrogènes

Les agents pyrogènes sont des contaminants qui provoquent la fièvre. Cette venue d'agents pyrogènes peut être causé par une libération de toxines par certaines bactéries lors de leur destruction. Les endotoxines, constituant majeur des parois bactériennes sont souvent responsables de réactions pyrogènes et par conséquent, l'absence d'endotoxines dans de nombreux produits pharmaceutiques stériles doit être établie dans le cadre de leur contrôle qualité. Le test des endotoxines est réglementairement obligatoire pour les produits injectables, mais il est facultatif pour les formes topiques ophtalmiques. Ce test est d'ailleurs la seule différence concernant les contrôles requis entre un produit injectable et un collyre.

5.1.1.3. Les particules inertes

Les particules inertes concernent toute particule non vivante qui peut provenir de la préparation du médicament, de l'environnement de production, des équipements utilisés lors du procédé de fabrication, ou des matériaux d'emballage du médicament. Les particules inertes comprennent aussi les particules solides telles que les cheveux, les poils, les ongles, ou les particules liquides telles que la sueur ou les larmes.

5.1.2. Les contaminants chimiques

La contamination chimique consiste en la présence d'éléments chimiques indésirables de concentration plus ou moins importante. Les contaminants peuvent être présents sous forme de fines particules, d'aérosols ou de gaz. Ils peuvent provenir de l'activité dite de « routine » lors des nettoyages, maintenances ou désinfections.

5.1.3. Les contaminants biologiques

Ils concernent les résidus biologiques liés à la production de certains médicaments : des organismes vivants ou atténués comme des bactéries, des cellules ou des virus.

5.2. Les salles propres

Afin de se prémunir des contaminations durant la phase de fabrication des collyres, ceux-ci sont formulés et conditionnés dans des salles propres, aussi appelé zones blanches. Ces salles propres sont des zones où la contamination particulaire est maîtrisée. Il existe plusieurs types de zones, classées en fonction de leur propreté particulaire. Cette classification est tirée de la norme ISO 14644-1 « Salles propres et environnement maîtrisés apparentés »³⁰ qui établit le seuil admissible de nombre de particules, vivantes ou non, dans les différentes pièces de fabrication. La norme ISO donne 9 niveaux (niveau 1 à niveau 9) de classification qui s'appliquent à différents domaines, tandis que les BPF, appliquées au domaine pharmaceutique en donnent 4 niveaux (classe A à classe D)

Tableau 4 : Classification des normes ISO en fonction du niveau maximal de particules acceptées

| Numéro de classification ISO | Niveau maximal de concentration (particules par m ³ d'air) pour les particules de diamètre supérieure ou égale aux chiffres ci-dessous | | | | | |
|------------------------------|---|---------|---------|------------|-----------|---------|
| | >=0.1µm | >=0.2µm | >=0.3µm | >=0.5µm | >=1µm | >=5.0µm |
| ISO Classe 1 | 10 | 2 | | | | |
| ISO Classe 2 | 100 | 24 | 10 | 4 | | |
| ISO Classe 3 | 1,000 | 237 | 102 | 35 | 8 | |
| ISO Classe 4 | 10,000 | 2,370 | 1,020 | 352 | 83 | |
| ISO Classe 5 | 100,000 | 23,700 | 10,200 | 3,520 | 832 | 29 |
| ISO Classe 6 | 1,000,000 | 237,000 | 102,000 | 35,200 | 8,320 | 293 |
| ISO Classe 7 | | | | 352,000 | 83,200 | 2,930 |
| ISO Classe 8 | | | | 3,520,000 | 832,000 | 29,300 |
| ISO Classe 9 | | | | 35,200,000 | 8,320,000 | 293,000 |

Tableau 5 : Classification des zones à atmosphère contrôlée et concentration maximale de particules en suspension dans l'air autorisée, selon la criticité de l'activité et selon les BPF

| CLASSE | AU REPOS | | EN ACTIVITE | |
|---|--|---|---|--|
| | Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille ≥ à | | | |
| | 0,5 µm | 5 µm | 0,5 µm | 5 µm |
| A POSTE DE TRAVAIL SOUS FLUX LAMINAIRE | 3.500 | 1 | 3.500 | 1 |
| B | 3 500 | 1 | 350 000 | 2 000 |
| C | 350 000 | 2 000 | 3 500 000 | 20 000 |
| D | 3 500 000 | 20 000 | NON DEFINI | NON DEFINI |
| LIMITES RECOMMANDÉES DE CONTAMINATION BIOLOGIQUE | | | | |
| CLASSE | Échantillon d'air ufc/m ³ | Boîte de Pétri (Ø 90 mm) ufc/4 heures | Géloses de contact (Ø 55 mm) ufc/plaque | Empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant |
| A | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | / |
| D | 200 | 100 | 50 | / |

Une correspondance a été établie entre les normes ISO et les classes BPF

Tableau 6 : Correspondance entre les normes ISO et les classes BPF

| BPF | ISO 14644 |
|---------------|------------------|
| Classe A et B | Classe ISO 5 |
| Classe C | Classe ISO 7 |
| Classe D | Classe ISO 8 |

Dans le cas des collyres qui doivent être stériles, le remplissage et le scellage des flacons, qui sont les étapes les plus critiques, doivent s'effectuer en zone classée « A » selon les BPF. C'est la zone où les produits stériles ouverts sont exposés à de l'air ambiant stérile et où la concentration de particules viables et non viables est maintenue très basse.

5.3. Méthodes de remplissage des collyres à échelle industrielle

Il existe plusieurs méthodes de remplissage à échelle industrielle. Le choix de la méthode pour chaque produit dépend de ses caractéristiques, de son type de conditionnement, et des équipements disponibles. Quelle que soit la méthode, le respect de la stérilité est essentiel pour garantir la sécurité et la qualité du médicament. Certaines techniques sont plus adaptées pour les monodoses.

5.3.1. Le Blow-Fill-Seal (BFS)

Le Blow-Fill-Seal®, qui par traduction signifie Formage-Remplissage-Scellage a été développé dans les années 1960 par la société Rommelag. C'est un processus qui permet de produire des emballages stériles et par lequel les bouteilles ou contenants en plastique sont soufflés, remplis et scellés dans une même suite d'opérations continues. Cette suite d'opérations se déroule en zone classée « A » stérile et fermée, à l'intérieur d'une machine, sans intervention humaine. Ce processus est découpé en 4 étapes qui ne durent que quelques secondes chacune. Cette technique est très utilisée pour la fabrication des monodoses, constitués d'une seule pièce.

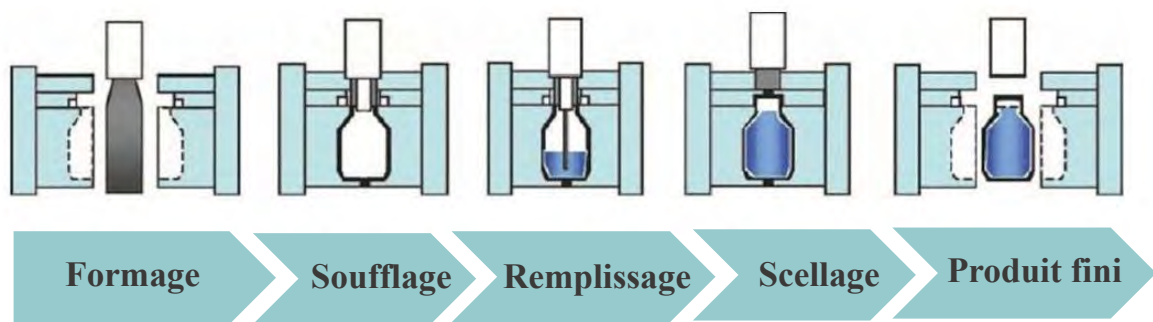


Figure 41 : Blow-Fill-Seal technologie

5.3.1.1. Le formage

Une petite quantité de polymère, généralement du polypropylène ou un copolymère de polyéthylène, est chauffée à une température supérieure à 160°C et est soumise à une pression de 350 bars lui permettant d'être extrudée en forme de tube. La paraison désigne le tube en plastique avec un trou, destiné à être mis en forme.

5.3.1.2. Le soufflage

Chaque paraison est ensuite introduite dans un moule, et soufflée à l'air stérile. Le plastique s'étend et prend la forme du moule. Par conséquent, le rendement du processus dépend largement de la taille du moule utilisé

Les deux étapes formage et soufflage sont souvent considérées comme une seule étape.

5.3.1.3. Le remplissage

Le récipient est dans la foulée acheminé vers la station de remplissage, et est rempli de substance liquide en quantité exacte. Le produit pharmaceutique stérile est introduit à l'aide d'une buse.

5.3.1.4. Le scellage

Après remplissage, le flacon est acheminé à la station de scellage où les bords sont chauffés, fusionnant ainsi avec les surfaces en plastique pour créer une fermeture hermétique³¹.

5.3.2. La stérilisation des flacons multidoses : produit, emballage et matériel

Le remplissage aseptique est un processus de remplissage de produits stérilisés dans des récipients préalablement stérilisés (ou pré-stérilisés si le procédé est externalisé). Le collyre arrive stérile au moment du remplissage et les contenants généralement en matière plastique ou encore parfois en verre sont pré-stérilisés à l'aide d'une des méthodes suivantes :

- Par la chaleur humide : vapeur
- Par irradiation : rayons gamma et parfois beta.
- Par inactivation chimique : l'oxyde d'éthylène

Il s'agit de trouver une méthode adaptée en fonction du produit et en fonction de l'efficacité d'élimination des contaminants³². En gardant toutes les parties du processus de remplissage stériles, les microorganismes sont exclus de l'emballage final et il n'est pas nécessaire d'ajouter une étape de réfrigération³³. Les outils et les surfaces utilisées pour la préparation des collyres (salles blanches, isolateurs, systèmes de barrière à accès restreint (RABS), pièces de formats en inox ou plastique...), sont quant à eux décontaminés puis stérilisés par différents moyens. Les techniques les plus couramment utilisées sont :

- Par la chaleur humide : vapeur (autoclave)
- L'inactivation chimique : isopropanol, peroxyde d'hydrogène, chlore
- Par irradiation : infrarouges (IR) ou ultraviolet (UV)

5.3.2.1. La stérilisation du produit

La stérilisation du produit se fait en amont du conditionnement lors de la préparation des collyres, par dissolutions et filtrations clarifiantes successives sur des filtres stériles à pores de diamètre 0,22 microns qui retiennent les impuretés en suspension³⁵. Lorsque le collyre n'est pas thermolabile et est stable, la stérilisation terminale du produit par la chaleur dans son contenant final est à privilégier⁴, c'est même un requis réglementaire. Tous les produits doivent pouvoir répondre à l'essai de stérilité de la pharmacopée, mais la réalisation seule de ces essais ne suffit pas à garantir la stérilité.

5.3.2.2. La stérilisation de l'emballage

Cette étape se fait en amont du remplissage aseptique, et est le plus souvent externalisée. Les flacons sont stérilisés par palettes, emballés en double ou triple sachet afin d'en conserver l'intégrité microbiologique après traitement. Les sachets utilisés pour la stérilisation par rayonnement gamma sont entièrement fait de plastique (généralement un film de PEBD). Pour la stérilisation à la vapeur ou à l'oxyde d'éthylène, les sachets sont constitués d'un matériau poreux au gaz et sont porteurs d'une fenêtre, scellée sur le sachet. Le niveau d'assurance de stérilité (NAS) est un moyen quantitatif de démontrer la performance du processus de stérilisation, et de prouver l'absence de contamination microbiologique. Un NAS est exprimé en 10^{-n} . Pour un NAS de 10^{-6} , on considère un produit stérile si la probabilité de trouver un produit non stérile est inférieure à un sur un million.

Cette stérilisation des flacons et de leurs systèmes de fermeture : bouchons et embouts stilligouttes, s'effectue le plus souvent par irradiation au rayon gamma, par la vapeur ou par l'oxyde d'éthylène. En fonction du matériau composant le flacon et de ses caractéristiques, les techniques utilisées seront différentes.

5.3.2.2.1. La stérilisation par vapeur d'eau

La stérilisation par la vapeur d'eau est un procédé qui associe la chaleur et l'humidité. C'est une technique sûre et peu coûteuse. On distingue plusieurs procédés en fonction de la température de la vapeur d'eau : si elle est inférieure à 100°C et discontinue on parle de tyndallisation, si elle est égale à 100°C , on parle de stérilisation au bain marie par vapeur fluente, et si elle est supérieure à 100°C , on parle alors d'autoclavage. Tous les flacons ne sont pas compatibles avec l'autoclavage, notamment ceux fabriqués en PEBD qui ont une faible amplitude thermique. Les flacons en PEHD ou en PP ont quant à eux, une amplitude thermique plus étendue qui permet un autoclavage sans danger. L'association de la chaleur et l'eau sous forme de vapeur saturée permet d'effectuer une dénaturation protéique par hydrolyse partielle des chaînes peptidiques des microorganismes.

| Matériau | Stérilisation par la vapeur |
|----------|--|
| PP | Autoclave possible à 121°C |
| PEHD | Autoclave possible à 121°C |
| PEBD | Pas d'autoclave possible |

Plusieurs paramètres influent sur le niveau de résistance des micro-organismes pendant un procédé d'autoclave : l'espèce et la forme microbienne, la contamination initiale, le milieu sur lequel se trouvent les germes, mais la stabilité microbiologique et la qualité de la stérilisation traités par chaleur sont dépendantes de température et la durée de traitement. La durée de survie est inversement proportionnelle à la durée de traitement à une température déterminée, et peut ainsi être modélisée par une loi exponentielle.

$$\frac{N}{N_0} = e^{-kt}$$

N = Nombre de germes viables au temps t
 N₀ = Nombre de germes initiaux
 k = constante de vitesse de la réaction
 t = temps

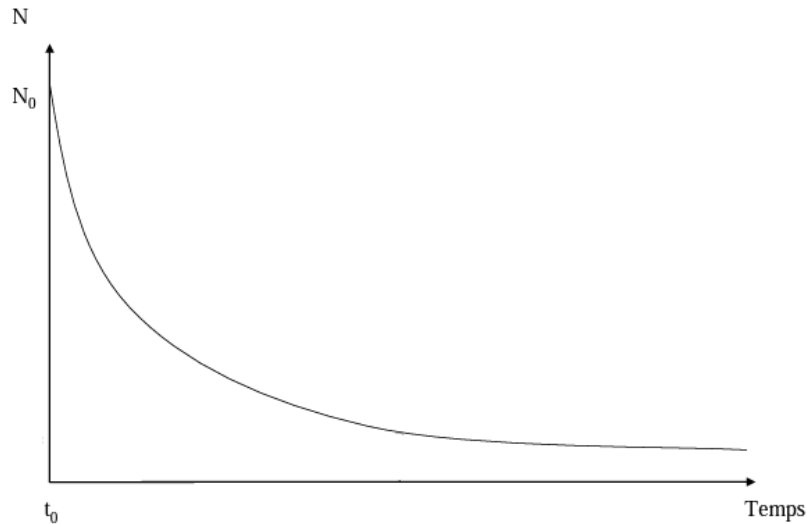


Figure 42 : Cinétique de destruction des microorganismes

N = Nombre de germes viables au temps t
 N₀ = Nombre de germes initiaux
 t = durée de traitement thermique

La valeur nulle de quantité de microorganismes est une valeur purement théorique et ne peut être atteinte. Afin de réduire au maximum le nombre de microorganismes, la valeur D_T, temps de réduction décimal, peut être déterminée.

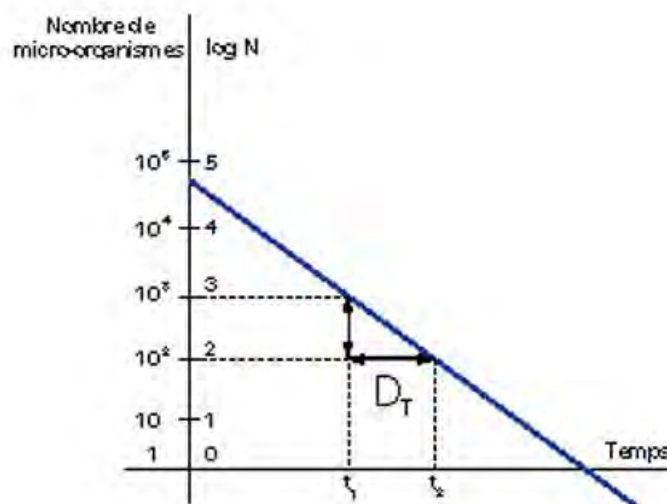


Figure 43 : Courbe de survie d'une population de micro-organismes

D_T : temps de réduction décimal

Le temps de réduction décimal correspond au temps nécessaire pour réduire la population d'un facteur 10 à la température T. C'est une valeur qui s'exprime en minutes. En fonction des types de microorganismes et de l'environnement, le temps D_T est variable.

Pour la plupart des bactéries, $D_{120^\circ\text{C}}$ est compris entre 30 secondes et 1 minute.

Tableau 7 : Exemples de temps de réduction décimal pour certains microorganismes

| Microorganisme | D_T |
|--|--|
| <i>Clostridium botulinum</i> | $D_{121,1} = 6 \text{ à } 12 \text{ secondes}$ |
| <i>Clostridium sporogenes</i> (Certains) | $D_{121,1} > 100 \text{ secondes}$ |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | $D_{71,7} = 4,1 \text{ secondes}$ |
| <i>Escherichia coli</i> | $D_{71,7} = 1 \text{ secondes}$ |

Lorsque la charge microbienne à inactiver est inconnue, « l'overkill approach » est employée pour déterminer l'organisme le plus résistant au procédé de stérilisation. Elle consiste à choisir une souche bactérienne très résistante à la chaleur à une charge de 10^6 dont le $D_{121,1} = 120$ secondes. En convertissant en log, il faudra un cycle de 20 minutes à $121,1^\circ\text{C}$ pour stériliser une charge de 10^6 microorganismes afin d'atteindre le NAS 10^{-6} .

5.3.2.2.2. La stérilisation par les rayonnements gamma

La méthode de stérilisation par rayonnements gamma est une méthode très répandue, connue depuis les années 1960. Elle est aujourd'hui utilisée dans plus de 55 pays. Cette méthode permet de traiter facilement des produits palettisés, et emballés, ce qui rend l'industrialisation aisée.

Les flacons vont être soumis à une source de rayonnement d'un isotope du cobalt : le ^{60}Co . Les isotopes sont des atomes qui possèdent le même nombre d'électrons, et donc de protons pour rester neutres, mais un nombre de neutrons différents.

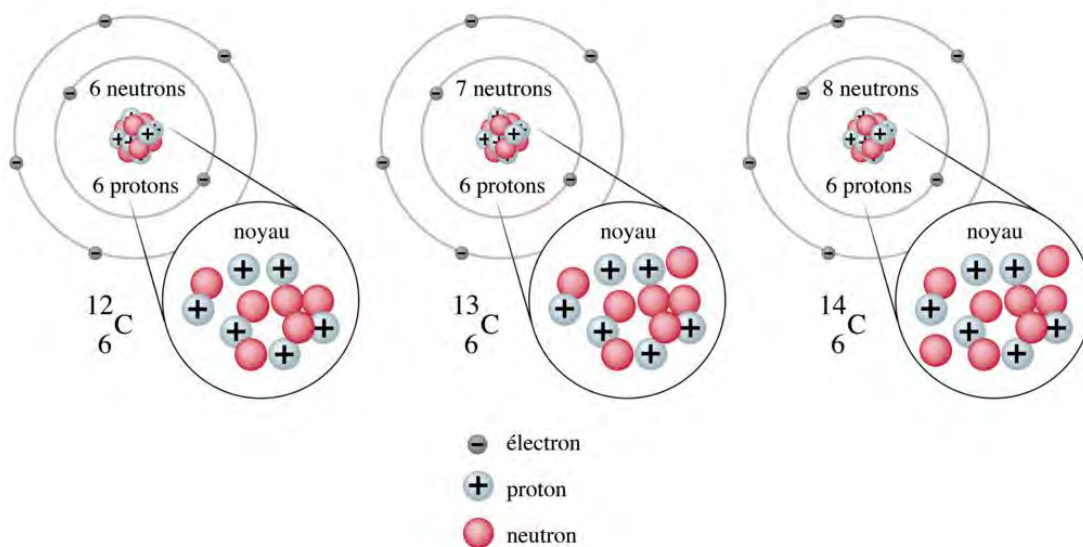


Figure 44 : Définition d'un isotope, exemple du Carbone

L'isotope ^{60}Co n'existe pas naturellement et est produit industriellement à partir d'activation neutronique du cobalt stable. Un flux de neutrons traverse le noyau et capture les neutrons libres. Le noyau de cobalt est alors à l'état excité, et procède à une désintégration de type beta. Suite à cette émission, le noyau est encore trop plein d'énergie et la libère sous forme de rayonnement gamma. Pour résumer, le cobalt se transforme en nickel par désintégration bêta, et atteint un état stable après émission de rayonnement gamma.

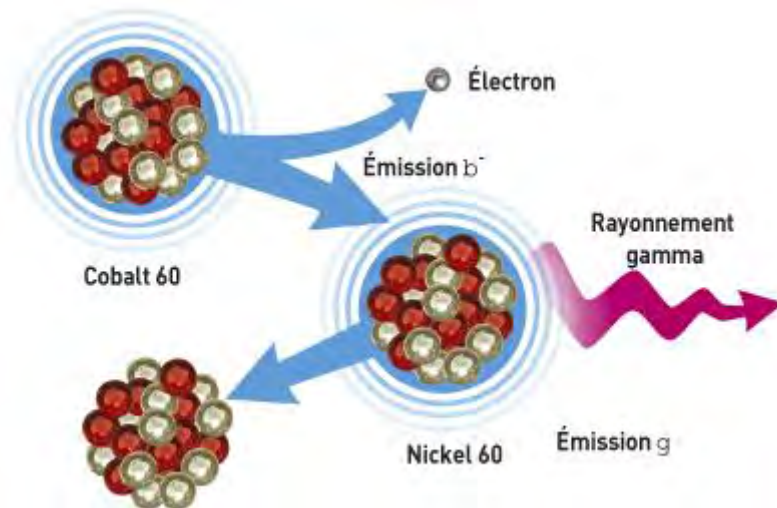


Figure 45 : Rayonnements gamma depuis le cobalt stable

C'est la libération de ces photons de haute énergie qui va entraîner la génération de radicaux libres et l'ionisation de liaisons chimiques, notamment le clivage de l'ADN des organismes bactériens qui pourraient se trouver sur les flacons³⁵. Les rayonnements gamma ont une grande capacité de pénétration et permettent de stériliser les emballages avec une grande efficacité. En pratique, les flacons sont chargés dans des conteneurs équipés de dosimètres, puis exposés à la source de rayonnement : le cobalt. A la fin des procédés, les dosimètres sont vérifiés afin de confirmer la dose délivrée.

5.3.2.2.3. La stérilisation par l'oxyde d'éthylène

L'oxyde d'éthylène (EtO) est un gaz incolore et hautement réactif, utilisé comme agent de stérilisation. Cette méthode est efficace contre les bactéries, les virus et les spores. Lors de son exposition, le gaz se comporte comme un agent alkylant et provoque, entre autres, des liaisons croisées entre les brins d'ADN des microorganismes qui ne peuvent alors plus se répliquer. Il interagit également avec des éléments de la membrane cellulaire, et inhibe des enzymes nécessaires à la survie des microorganismes³⁶.

Afin que la stérilisation soit efficace, les articles de conditionnement sont préparés et emballés dans des matériaux perméables aux gaz, tels que le plastique, lui laissant la possibilité de pénétrer dans tous les recoins de la palette. Les palettes de flacons sont placées dans des chambres à vide, et sont soumises à une diffusion gazeuse sous une basse température (entre 30°C et 60°C) et une humidité spécifique et contrôlée. Une phase de dégazage succède la stérilisation, afin d'éliminer tout résidu d'oxyde d'éthylène qui est toxique pour l'humain.

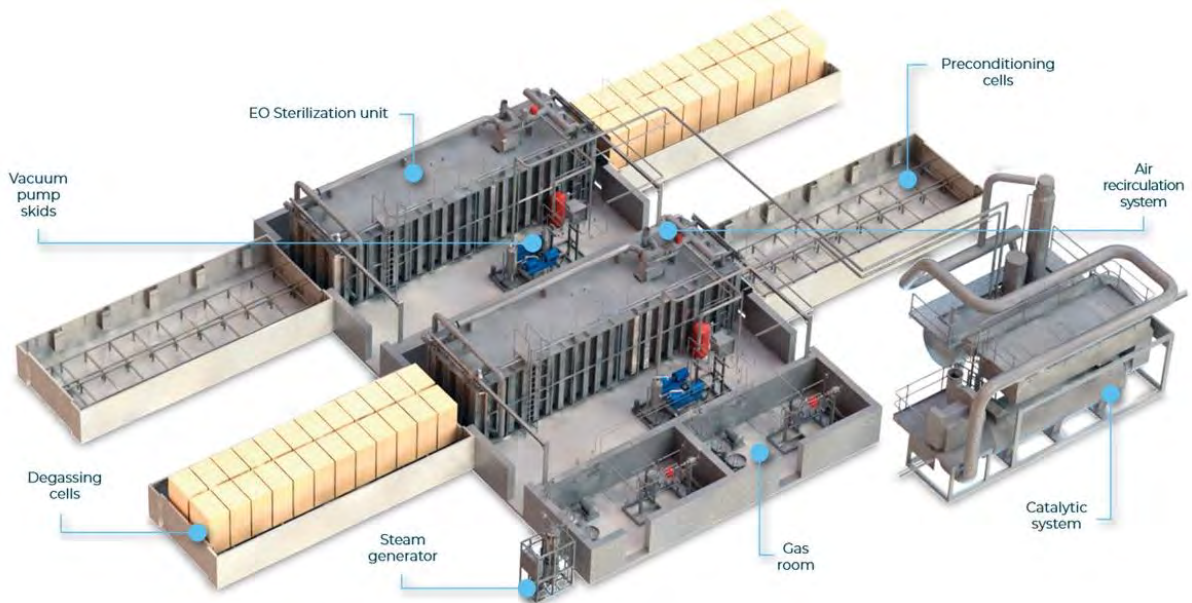


Figure 46 : Zone de stérilisation à l'oxyde d'éthylène

Pour terminer, une phase de contrôle est effectuée et des tests biologiques et chimiques sont effectués pour vérifier que les articles soient bien stériles et qu'il ne reste aucun résidu d'EtO.

Afin de pouvoir utiliser les flacons stérilisés par rayonnement gamma ou EtO, le procédé de stérilisation doit être validé. Pour cela une cartographie de la palette est établie à l'aide d'indicateurs de stérilisation positionnés à l'intérieur de certains cartons. Ceux-ci sont positionnés à différents endroits de la palette afin de pouvoir prouver que tous les flacons reçoivent la dose minimale de traitement nécessaire à l'efficacité du procédé. Cette validation est spécifique de la taille de la palette, du nombre total de flacons et de leurs suremballages dans les cartons (conditionnement en double ou triple saches). Elle est donc à répéter à chaque fois que la configuration de la palette est modifiée.

5.3.2.3. Stérilisation du matériel

Différentes techniques sont utilisées pour stériliser le matériel ayant servi à la production des collyres : isolateurs, RABS, pièce de format des équipements en plastique ou en inox. Pour les pièces démontables en inox, les éléments sont décontaminés en autoclave. Pour les pièces non démontables et les surfaces, elles sont décontaminées par le peroxyde d'hydrogène, le chlore, l'alcool, les IR et les UV.

5.3.2.3.1. Stérilisation des pièces de format par peroxyde d'hydrogène

Le peroxyde d'hydrogène a pour formule brute H_2O_2 et peut également être appelé eau oxygénée. C'est un acide faible qui agit en tant qu'agent oxydant, provoquant ainsi des effets nocifs sur les composants biologiques des micro-organismes tels que l'ADN, les membranes et les protéines. La stérilisation avec ce composé chimique est effectuée sous forme de vaporisation de peroxyde d'hydrogène. C'est une méthode appréciée en industrie pharmaceutique pour sa capacité à éliminer les bactéries, les virus et les spores, tout en laissant peu de résidus toxiques. Cette technique s'effectue à froid ($<60^\circ C$), à basse pression, et se base sur une exposition suffisante à une quantité d' H_2O_2 gazeux pendant un temps défini. Les éléments à stériliser sont placés dans une chambre à vide, puis soumis à du peroxyde d'hydrogène vaporisé³⁷. La stérilisation par le peroxyde d'hydrogène vaporisé (VH_2O_2) comprend quatre étapes distinctes qui sont répétées plusieurs fois sous forme de cycle pour atteindre le NAS 10^{-6} .

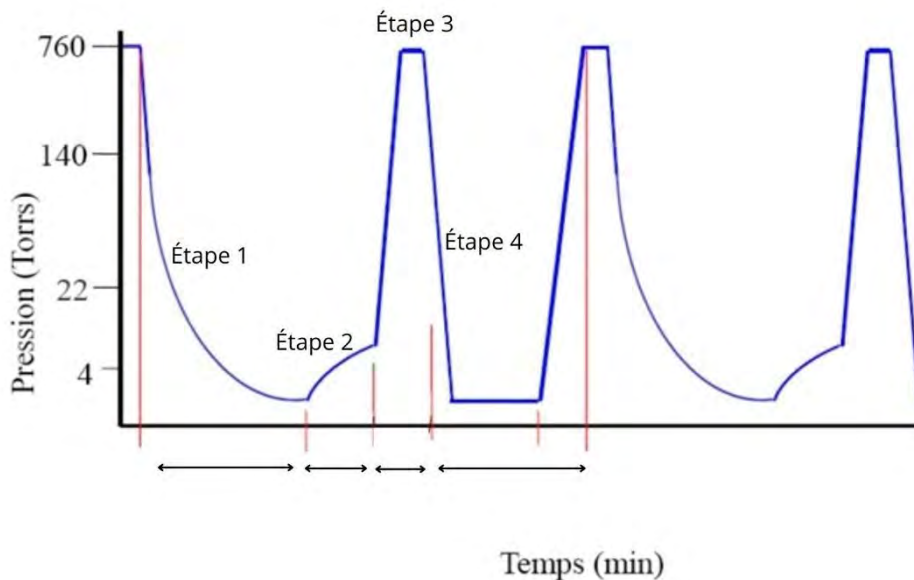


Figure 47: Cycle de stérilisation par diffusion de VH_2O_2

➤ Étape 1 : Evacuation de l'air

Tout l'air est évacué de l'enceinte afin d'obtenir un vide profond inférieur à 1 Torr (1 Torr = 1,33 mbar). C'est une étape qui permet une stérilisation plus profonde des éléments : l'air est chassé et le peroxyde d'hydrogène pourra pénétrer et stériliser des zones qui seraient normalement occupé par de l'air.

➤ Etape 2 : Injection de VH_2O_2

Le VH_2O_2 est préparé à partir d'une solution liquide d' H_2O_2 concentrée à 59% et est injecté en amont de l'appareil : dans le vaporisateur. L'injection est effectuée selon une concentration définie dans la chambre et le contenu en sera libéré dans l'enceinte ayant pour conséquence une légère augmentation de la pression.

➤ Etape 3 : Diffusion du VH_2O_2

Le VH_2O_2 se diffuse sur les surfaces internes et externes des éléments compris dans l'enceinte. Pour améliorer sa diffusion, la chambre de stérilisation admet une entrée d'air filtré ayant pour conséquence une montée de la pression de l'enceinte jusqu'à atteindre une pression atmosphérique correspondant à 760 Torr.

➤ Etape 4 : Élimination du VH_2O_2

Pour extraire le VH_2O_2 de la chambre et préparer une nouvelle injection, une mise à vide est nécessaire, entraînant une chute de la pression. Dans certains appareils, une phase de plasma est générée à l'intérieur de l'enceinte sous l'effet d'un champ électromagnétique, durant laquelle s'effectue la dégradation des résidus de VH_2O_2 grâce à la formation d'un plasma. C'est un des quatre états de la matière sous forme de gaz ionisé dont les atomes : noyaux et électrons ont été dissociés sous l'effet de la température³⁸. Pour achever ce processus de dégradation, le surplus de peroxyde d'hydrogène est dirigé vers un catalyseur chargé d'accélérer sa conversion en H_2O_2 ensuite évacuée par ventilation en raison de sa toxicité³⁹.

5.3.2.4. Indicateurs de contrôle de la stérilisation

Il existe plusieurs techniques de contrôle de la stérilisation afin de s'assurer que les procédés ont été efficaces et que les flacons sont bien stérilisés. En fonction du type de stérilisation utilisé, les techniques seront différentes.

Pendant un processus de stérilisation à la vapeur, on emploie des indicateurs chimiques qui subissent un changement de couleur en réaction à la présence de vapeur d'eau. Ces indicateurs peuvent être inspectés visuellement. Des thermocouples capables d'enregistrer les données de températures au cours de cycles peuvent également être utilisés afin de vérifier si les conditions requises ont été atteintes.

D'une manière plus générale, les indicateurs biologiques sont un bon moyen pour contrôler la stérilité. Ces indicateurs sont des préparations normalisées de microorganismes sélectionnés en fonction du procédé, installés sur des supports de tests et positionnés à différents endroits de la chambre. Après le procédé de stérilisation, ils sont incubés dans des conditions favorables à la croissance bactérienne. L'absence de croissance microbienne indique une stérilisation réussie.

5.3.3. L'étape de remplissage

Le produit est introduit dans les flacons dans un environnement contrôlé classé « A ». Le remplissage peut s'effectuer par gravité, par péristaltisme, sous pression, par piston rotatif, et par d'autres méthodes en fonction des équipements industriels disponibles. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients et sera plus ou moins adaptée à chaque produit. Le choix de la méthode va s'orienter en fonction de la stabilité du produit, de la température, de son comportement rhéologique, de sa sensibilité à la lumière ou au cisaillement, mais également du volume à remplir.

5.3.3.1. La fermeture du flacon

La fermeture du flacon est l'étape finale qui assure un flacon hermétique et un contenu stérile. L'assemblage du flacon, du stilligoutte et de son bouchon est automatisé et constitue le conditionnement primaire. La fermeture de la partie haute de ce conditionnement primaire s'opère généralement par vissage comme c'est le cas pour les flacons 3 pièces conventionnels, ou pour le flacon Novelia[®], mais peut également s'effectuer par emboutissage comme c'est le cas pour le flacon OSD[®].

Certains points critiques nécessitent une surveillance particulière, notamment l'interaction contenant contenu, ou l'étanchéité des assemblages. La bonne réalisation de la fermeture du flacon est vérifiée régulièrement par un test d'intégrité du flacon après remplissage. La fermeture du flacon est également une opération critique au niveau du risque de contamination particulière qui augmente proportionnellement avec la vitesse de la ligne de conditionnement.

5.4. Méthodes de tests des flacons de collyres après conditionnement

Une formulation sans conservateur antimicrobien à des défis complexes à relever et nécessite des mesures spécifiques pour garantir la stérilité, l'intégrité microbiologique, et par conséquent,

la sécurité du patient. La question clef dans un dispositif multidoses sans conservateur est de savoir comment le fabricant pharmaceutique peut fournir suffisamment de preuves pour démontrer que, même dans des conditions très difficiles, la qualité du flacon peut être maintenue.

5.4.1. Test d'intégrité microbiologique de l'embout

Parmi les facteurs à prendre en compte, l'embout qui délivre les gouttes de collyre occupe une place centrale. Au cours de l'utilisation du produit, l'embout peut être exposé à divers risques de contamination potentielle. Si les micro-organismes, des particules étrangères ou d'autres agents contaminants pénètrent à l'intérieur de flacon par l'embout, cela peut compromettre la qualité du médicament. Des tests complets concernant l'intégrité et l'étanchéité de l'embout sont menés pour apporter des preuves suffisantes à la libération des flacons de conditionnement⁴⁰. Ces tests ne sont pas faits pour le contrôle de routine du flacon mais sont utilisés pour démontrer la fonctionnalité et la fiabilité du flacon au moment de sa phase de conception. Ces tests sont généralement répétés à chaque changement de formulation à intégrer dans le flacon. En effet, chaque formulation pharmaceutique est différente et certains ingrédients de celle-ci, comme les agents tensio-actifs, les agents de viscosité, ou les excipients riches en sucre, pourraient modifier la fonctionnalité ou la fiabilité du flacon.

Tableau 8 : Description de différents tests d'intégrité microbiologique des embouts de flacons multidoses.

| | Test de Wiedemann | TSIT | TSIT 2.0 |
|---------------------------------|--|---|---|
| Objectif initial du test | Le test a été initialement développé pour des systèmes contenant des ions argent intégrés au plastique du dispositif : les systèmes COMOD® et 3K®. | Le test TSIT, pour « Tip Seal Integrity Test » a été développé par Aptar en 2004 et validé par les autorités américaines (FDA). | Cette nouvelle version du test TIST a été développée pour s'aligner au mieux sur les tests effectués sur les flacons, décrits dans les pharmacopées Américaine et Européenne. Il a permis de standardiser la procédure de test pour les flacons multidoses. |
| Milieu de test | Milieu physiologique. | Milieu de croissance. | Milieu de croissance, bouillon de culture de soja tryptique. |
| Indicateurs de germes | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> >10 ⁶ CfU/mL. | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> >10 ⁷ CfU/mL. | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida Albicans</i> Au moins 10 ⁶ CfU/mL pour chaque germe. |
| Procédure du test | L'embout est immergé dans la suspension du test, puis retiré. Renouvelé 8 fois en 4 jours. | L'embout est immergé dans la suspension du test, 10 fois en 5 jours. | L'embout est immergé dans la suspension de test, 10 fois en 4 jours. |
| Température d'incubation | Durant la période de test, la température est maintenue à température ambiante, ensuite, elle est augmentée à 32°C. | Période entière du test sous 32°C. | Durant la période de test, la température est entre 20-25°C. Après le test, elle est élevée à 32°C. |
| Paramètres analysés | Analyse du pulvérisateur et de la contenance du récipient. | Analyse du pulvérisateur et de la contenance du récipient. | Analyse du contenu du récipient. D'autres paramètres peuvent être analysés sur demande. |

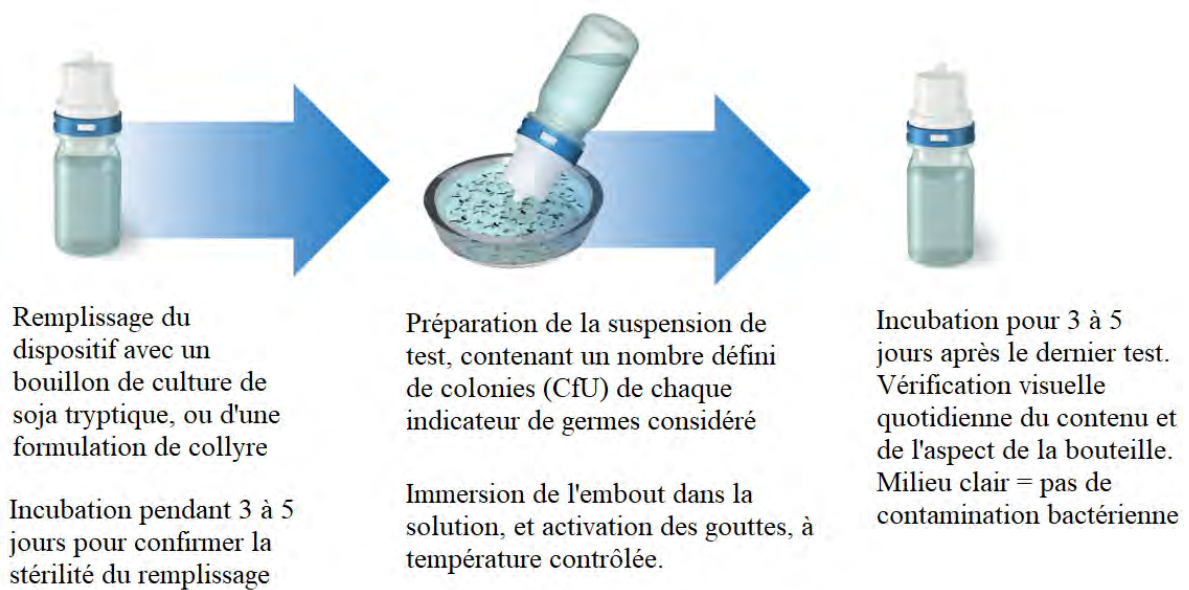


Figure 48: Procédure de test d'intégrité TSIT 2.0 d'Aptar, sur le flacon OSD®

5.4.2. Test d'étanchéité du flacon

5.4.2.1. Méthode colorimétrique

La méthode colorimétrique est utilisée pour tester l'étanchéité d'un flacon de collyre. Ce test est conçu pour détecter la présence de fuites ou micro-fuites dans le flacon, qui pourraient compromettre la stérilité du produit.

Le conditionnement est placé en immersion dans une solution colorante composée d'eau et de bleu de méthylène sous une cloche à vide. La durée d'immersion doit être de minimum 30 minutes. La vérification de l'intégrité est visuelle et consiste à observer ou non la pénétration de liquide coloré à l'intérieur du flacon.

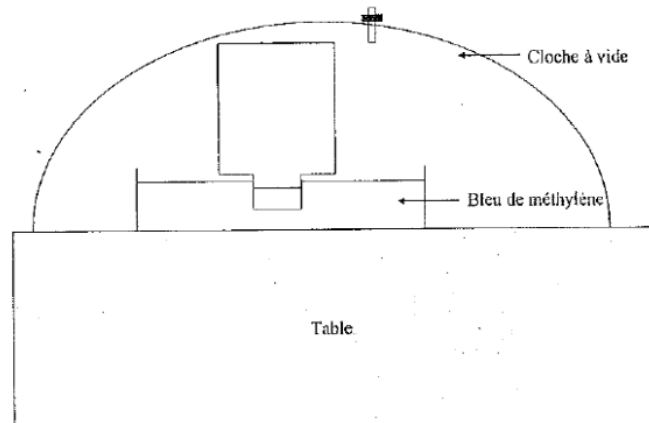


Figure 49 : Test d'étanchéité des flacons par méthode colorimétrique

5.4.2.2. Méthode par infrarouge

La méthode par infrarouge permet de visualiser l'oxygène présent dans le flacon grâce à une diode laser spécifiquement accordée à une longueur d'onde qui interagit avec l'oxygène. Un détecteur mesure la quantité de lumière laser absorbée par l'oxygène et convertit les données de diminution d'intensité lumineuse en concentration en oxygène⁴¹.

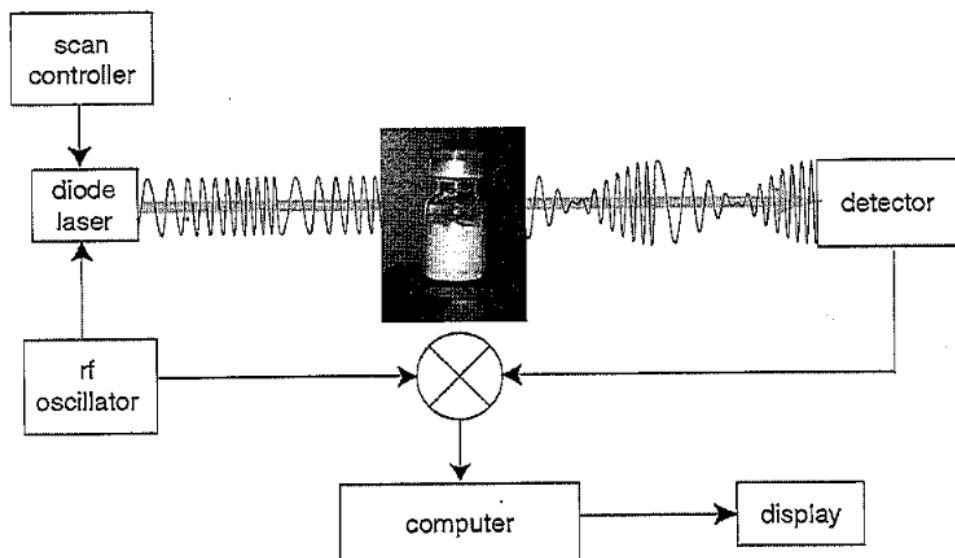


Figure 50 : Test d'étanchéité des flacons par méthode infrarouge

5.4.2.1. Méthode en ligne des flacons unidoses

Si les deux premières méthodes nécessitent d'isoler un flacon pour effectuer le test, dans le cas des unidoses sans conservateur, le test est fait en ligne sur 100% des unités conditionnées. Dans ce cas, au regard des volumes à traiter dans un délai court, le test est effectué automatiquement

sur une machine. La technique est une mise sous dépression des unidoses: en cas de manque d'étanchéité le collyre va fuir de son conditionnement. La plaquette d'unidoses défectueuses est éjectée automatiquement de la ligne de conditionnement.

5.5. Les contraintes des industriels

Les industriels pharmaceutiques font face à un ensemble complexe de contraintes et de défis qui influencent chaque aspect de leur activité. Ces contraintes découlent de la nature hautement réglementée de l'industrie pharmaceutique, ainsi que des attentes élevées en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité des produits fabriqués.

5.5.1. Les BPF et l'annexe 1

L'annexe 1 des BPF est un document crucial dans le remplissage aseptique des flacons de collyre. Elle donne une classification distincte des zones à atmosphère contrôlée et énonce les principes clefs de la fabrication stérile³⁴. De plus, elle rentre dans le détail, en 127 points, d'aspects à impérativement maîtriser lors de la fabrication de produits stériles parmi ces différents chapitres :

- Le personnel
- Les locaux
- Le matériel
- La désinfection
- La production
- La stérilisation
- Les dernières étapes de la fabrication
- Le contrôle de la qualité

En 2017, un premier draft d'une révision majeure de cette annexe 1 a été rédigé en collaboration avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le régime de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S). Le 22 Aout 2022, la nouvelle version finale est publiée, pour une mise en application à compter du 25 aout 2023. Cette nouvelle version présente cinq nouveaux chapitres, et 3 nouveaux outils qui bouleversent les pratiques des industriels⁴².

5.5.2. Pharmaceutical Quality System (PQS)

Cette section était déjà existante dans l'ancienne version des BPF. Dans la révision de l'annexe 1, le PQS doit être mis en place chez chaque fabricant de médicaments stériles, dont les collyres font partis. Il est axé sur des notions d'amélioration continue, intégrant des outils de surveillance. Des objectifs clairs en termes de qualité visent à impliquer la direction dans la politique qualité. La surveillance des indicateurs de performance tels que les CAPA, les réclamations, les « change controls » (CC) et les déviations doit être accentuée.

5.5.3. La contamination Control Strategy (CCS)

C'est une analyse de risque globale de tout risque de contamination, particulière, microbienne ou croisée. Cette analyse doit prendre en compte tous les paramètres globaux du procédé afin d'avoir une bonne maîtrise de la contamination du produit stérile. Cela implique donc une excellente connaissance du produit et de son environnement. Cette analyse garantit que toutes les activités sont contrôlées efficacement et permettent de réduire les risques de contamination. Les industriels devront mettre en place, lors de l'application de cette nouvelle révision de l'annexe 1, un document unique comprenant l'impact de chaque élément, et de leur impact les uns avec les autres. Parmi ces éléments :

- Le design de l'usine et des process incluant la documentation associée
- Le personnel
- Les locaux et les équipements
- Les utilités
- Le contrôle des matières premières, incluant les In Process Control (IPC)
- Les articles de conditionnement
- La qualification des fournisseurs, notamment pour la stérilisation des composants
- Le contrôle des étapes sous traitées telle que la stérilisation
- L'évaluation du risque du procédé de fabrication
- La validation du procédé de fabrication
- La maintenance préventive
- Le nettoyage et la désinfection
- Les systèmes de surveillance, notamment celle de la contamination environnementale
- Les mécanismes de prévention à l'aide d'investigations, de CAPA, de détermination de causes racines

- L'amélioration continue basée sur les informations dérivées des points précédents

5.5.4. Le Quality Risk Management (QRM)

L'approche QRM vise à identifier, évaluer scientifiquement et contrôler de manière proactive les risques pouvant survenir, liés aux équipements, aux installations et aux activités de production. Le QRM devra inclure une conception simplifiée des procédés, des installations, des équipements et des procédures, et des systèmes de surveillance devront prouver que les implémentations permettent de poursuivre une production conforme aux attentes réglementaires.

Pour résumer, la nouvelle version de l'annexe 1 apporte des restrictions supplémentaires envers les industriels qui fabriquent des produits stériles, notamment les collyres. Le nettoyage va être accentué avec des prélèvements plus importants. Cette révision prévoit une intensification des formations et de la sensibilisation du personnel sur la contamination et la microbiologie. Des équipements anciens deviendront obsolètes, ce qui nécessitera l'acquisition de nouveaux équipements. La qualification de ces nouveaux équipements nécessitera d'être plus approfondie qu'auparavant pour garantir la continuité de la production. Ces remaniements sont d'autant plus importants que les sites de production sont vieux et représentent pour certains sites, des investissements conséquents.

6. Comparaison de l'unidose aux multidoses sans conservateur

Les deux différents conditionnements de collyre sans conservateur présentent chacun leurs avantages et leurs inconvénients. Malgré tout, le choix du collyre dépend des besoins individuels de chaque patient, ainsi que de la prescription du médecin.

Pour rappel, l'invention des flacons multidoses sans conservateur a été guidée par les désavantages que présentaient les unidoses.

L'analyse suivante vise à établir une comparaison approfondie, en explorant plusieurs aspects fondamentaux, entre les unidoses et les flacons multidoses sans conservateur.

6.1. Comparaison économique

6.1.1. D'un point de vue du patient

Pour certains patients, les traitements sont à suivre à vie. Prenons l'exemple de la sécheresse oculaire, pathologie chronique qui touche une large population de patients et peut notamment être causée par un défaut fonctionnel des glandes lacrymales. Les traitements de première intention consistent à utiliser des larmes artificielles ou des gels lacrymaux pour humidifier les yeux et diminuer la gêne. Ces traitements sont uniquement symptomatiques et ne permettent pas de régénérer les glandes lacrymales qui ne fonctionnent pas suffisamment. Ils apportent néanmoins un soulagement immédiat pour les patients.

Prenons l'exemple de la solution ophtalmique Théalose[®], un collyre commercialisé sous la forme d'un dispositif médical en France et en Europe. C'est une solution stérile, indiquée pour protéger, hydrater et lubrifier l'œil humain. Ce produit est commercialisé sous différentes formes :

- Théalose[®] UD : Récipients unidoses sans conservateur de 0,4 ml, à usage unique, boîte de 30 unidoses.
- Théalose[®] : Flacon multidoses sans conservateur, de 10mL ou de 15mL.

Le format multidoses est conditionné dans un flacon ABAK[®], et sa durée d'utilisation peut aller jusqu'à 3 mois pour le flacon de 10ml, et 6 mois après la première ouverture pour le contenant de 15ml⁴³. Etant donné le statut de dispositif médical, il n'y a pas de limitation sur la durée d'utilisation et c'est au laboratoire fabricant de décider en fonction de sa technologie.

La posologie de cette solution varie de 4 à 6 fois par jour, à raison de 1 goutte dans chaque œil. Pour effectuer une comparaison au plus juste, plusieurs posologies vont être comparées : 4, 5 et 6 instillations par jour pendant 28 jours de traitement. Pour rappel, les unidoses sont des contenants à usage unique qui peuvent, lors de la même application, être utilisés pour les deux yeux. Autrement dit, une application pour les deux yeux nécessite l'ouverture d'une seule unidose. Le collyre est commercialisé sous forme d'un dispositif médical et son prix est donc variable en fonction du vendeur. Le remboursement de Théalose[®] est assuré à hauteur de 60% par l'assurance maladie mais n'est valable que sur prescription par un ophtalmologiste après diagnostic d'une kératite ou d'une kérato-conjonctivite sèche. Autrement dit, cette spécialité

n'est remboursée que dans certains cas spécifiques, dans les autres cas, le patient est alors à la charge de 100% des frais.

Le coût des produits étant variable selon les pharmacies, seule une estimation peut être donnée.

| Exemple Théalose® | |
|---|---|
| Unidose | Flacon multidose |
| Le prix de 30 unidoses de 0,4 ml environne les 12,30€ en pharmacie ce qui nous permet de calculer le prix de l'unidose à 0,41€. Lors d'une prise dans les deux yeux, la goutte revient à 0,21€. | En pharmacie, le flacon de 10ml environne les 10,59€, tandis que le flacon de 15ml environne les 12,34€. Les gouttes contenues dans ce type de flacon sont calibrées à une taille comprise entre 25µl et 50µl. Une estimation est faite à une moyenne de 40µl par goutte, soit 0,04 ml. En divisant par la contenance, on retrouve 250 gouttes dans un flacon de 10 ml ce qui revient à 0,05€ la goutte, et 375 gouttes dans un flacon de 15 ml qui revient à 0,03€ la goutte. |

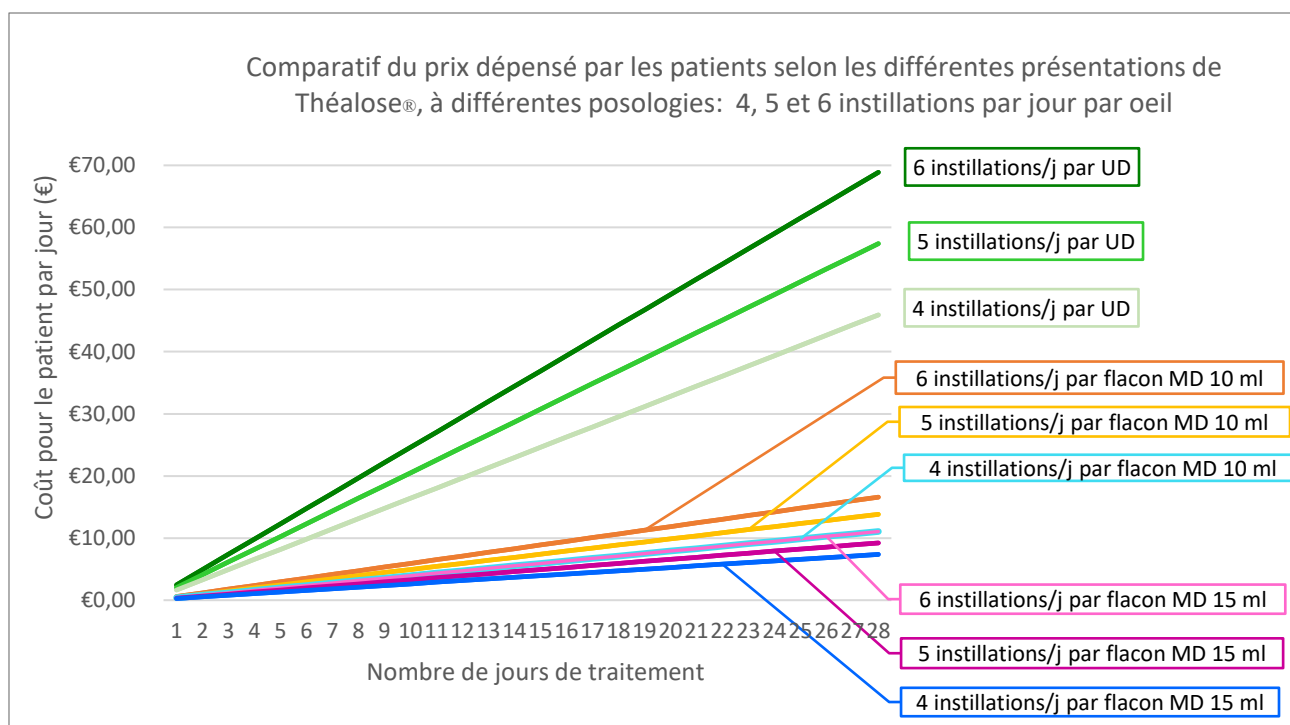


Figure 51 : Comparatif du prix dépensé par les patients selon les différentes présentations de Théalose®, à différentes posologies : 4, 5 et 6 instillations/j/œil

La Figure 51 montre la différence de coût pour le patient entre la solution en conditionnement unidose et la solution en conditionnement multidoses, dans le cas de différentes posologies. Le Tableau 9 indique quant à lui le nombre de boîtes nécessaires et le prix pour l'application d'un traitement pendant 28 jours à différentes posologies et selon différentes présentations.

Tableau 9 : Coût et nombre de boîtes total pour un traitement de 28 jours, en fonction des différents conditionnements et de différentes posologies

| 4 instillations/j/œil pendant 28 jours | | | 5 instillations/j/œil pendant 28 jours | | | 6 instillations/j/œil pendant 28 jours | | |
|--|---------|----------|--|----------|----------|--|---------|----------|
| UD | MD 10ml | MD 15 ml | UD | MD 10 ml | MD 15 ml | UD | MD 10ml | MD 15 ml |
| Prix total pour traitement de 28 jours | | | | | | | | |
| 45,92 € | 11,06 € | 7,37 € | 57,40 € | 13,82 € | 9,21€ | 68,88 € | 16,58 € | 11,06 € |
| Nombre de boîtes nécessaires | | | | | | | | |
| 4 | 1 | 1 | 5 | 2 | 1 | 6 | 2 | 1 |

Ce qu'il faut retenir de cette comparaison c'est que l'achat des plus grands formats de collyres, notamment de la spécialité Théalose® multidoses, est plus avantageux que l'achat d'unidoses. Cela est d'autant plus vrai que le nombre de gouttes à administrer quotidiennement est élevé.

6.1.2. D'un point de vue du fabricant

Du point de vue de l'industriel, l'équation financière entre la fabrication de collyres multidoses et unidoses implique des considérations stratégiques complexes. Les entreprises pharmaceutiques doivent équilibrer les coûts de production, d'emballage et de distribution tout en maintenant leur rentabilité. La comparaison suivante a pour but d'analyser les détails économiques qui influent sur les décisions des fabricants.

Lorsque les entreprises pharmaceutiques considèrent la production de collyres, plusieurs facteurs économiques influent sur leur choix entre les multidoses et les unidoses.

- **Le prix public en pharmacie** : un des points cruciaux dans la comparaison économique entre les flacons multidoses et unidoses réside dans la fixation du prix public, qui est décidé par un organisme de l'état, le comité économique des produits de santé (CEPS) pour les médicaments remboursables. Il représente le prix que va payer le patient à la pharmacie. Ce prix inclut la marge du Pharmacien et celle du distributeur, généralement le grossiste. Les unidoses, en raison de leur conditionnement individuel, ont souvent un prix public plus élevé par unité par rapport aux conditionnements multidoses.
- **Le prix fabricant Hors taxe (PFHT)**: ce prix correspond au prix de vente du laboratoire au grossiste. Les marges bénéficiaires varient en fonction du format, de la demande du marché, et des négociations entre les différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement. Les fabricants de collyres doivent pouvoir évaluer comment ces marges peuvent affecter la compétitivité de leur produit sur le marché. Pour les médicaments remboursables par l'assurance maladie, le PFHT est fixé par l'état. Pour les autres types de produits, ils sont décidés par le fabricant.
- **Les coûts de production** : ils dépendent de divers facteurs tels que le processus de fabrication, le coût des matières premières, la taille de lots commandée. Généralement, la production de multidoses est plus rentable à long terme car elle réduit les coûts d'emballage et de distribution par rapport aux unidoses. De plus, le volume de produit gaspillé est plus important pour les unidoses puisque le remplissage est équivalent à

0,25 ml et que le patient n'utilise que deux gouttes à chaque usage. Environ 2 tiers du contenu de l'unidose est jeté.

- **La stratégie de prix et de positionnement sur le marché** : Les entreprises doivent décider comment positionner leurs produits sur le marché. Les collyres multidoses, en raison de leur coût initial plus bas pour le patient, peuvent être positionnés comme une option économique et accessible. Les unidoses, bien que plus chères à l'achat, peuvent être commercialisées en mettant l'accent sur la simplicité d'utilisation, la portabilité, l'utilisation ponctuelle, la durée de conservation et ciblant ainsi un marché prêt à payer un supplément pour ces avantages.

Pour illustrer cette partie, prenons l'exemple du collyre "Dorzolamide + Timolol" qui est un médicament remboursable en France, prescrit pour traiter le glaucome et l'hypertension oculaire. Cette combinaison médicamenteuse, administrée sous forme de collyre, est prescrite dans les cas où un seul médicament ne parvient pas à contrôler efficacement la pression intraoculaire. Ce médicament a pu être commercialisé sous forme d'unidoses et de multidoses par plusieurs laboratoires, et nous permet ainsi d'effectuer une comparaison :

1) Cosopt® : 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution récipient multidoses avec conservateur, flacon de 5 ml. (Laboratoire Santen)

La version originelle de Cosopt® a été commercialisée par Merck en 2001, sous forme de flacon multidoses avec conservateur. A cette période, les effets délétères de l'utilisation répétée des conservateurs était déjà bien connue, mais aucune alternative sans conservateur de ce collyre n'était disponible sur le marché.

2) Cosopt® UD : 20mg/ml + 5mg/ml, collyre en solution en récipient unidose de 0,2 ml, boîtes de 60 unidoses. Sans conservateur. (Laboratoire Santen)

En 2009, une première alternative sans conservateur apparaît sous la forme d'unidoses de 0,2 ml. Sept ans plus tard, le laboratoire Santen rachète le portefeuille de produits ophtalmologiques de Merck et bien qu'il continue à commercialiser les produits, le collyre Cosopt® UD est retiré du marché en 2018, laissant peu d'alternatives sans conservateur. Le retrait du produit est expliqué en tant que décision interne du laboratoire, mais il est très probable que cela soit dû à des considérations économiques en raison de l'absence de rentabilité financière du produit.

3) Dualkopt® : 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient multidoses sans conservateur, flacon de 10mL (Laboratoires Théa)

Peu de temps avant l'arrêt de Cosopt® UD les laboratoires Théa se positionnent sur le marché en développant Dualkopt®, un flacon multidoses sans conservateur dans le système 3K de Aeropump, customisé avec des appendices ergonomiques. En 2018, ce système devient l'unique spécialité disponible pour ce médicament, et les laboratoires Théa réussissent à faire de leur produit un indispensable pour les patients dans le besoin. Le coût important de fabrication pour ce flacon, plus élevé que pour d'autres, est couvert par le fait que Dualkopt® est un flacon de 10mL, couvrant deux mois de traitement chez les patients.

4) Dorzolamide + Timolol : 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient multidoses avec conservateur, flacon de 5 mL (Laboratoires Biogaran)

Le premier générique Cosopt® est mis au point par les laboratoires Biogaran, en flacon multidoses, intégrant comme son princeps, un conservateur.

À ce jour, Dualkopt® demeure l'unique option sans conservateur sur le marché Français.

Tableau 10 : estimations des marges brutes de l'industriel

| Marges brutes de l'industriel (estimations) | | | |
|---|---------------------------------------|--------------------|---|
| Données | Unidose | Multidoses | |
| Marque spécialité | Cosopt® UD | Dualkopt® | Dorzolamide/Timolol (Générique de Cosopt® MD) |
| Conservateur | Sans conservateur | Sans conservateur | Avec conservateur |
| Statut | Arrêt de commercialisation en 2018 | Commercialisé | Commercialisé |
| Concentration | 20 mg/ml + 5 mg/ml | 20 mg/ml + 5 mg/ml | 20 mg/ml + 5 mg/ml |
| Laboratoires | Santen | Thea | Biogaran |
| Conditionnement (en France) | UD 0.2mL Boîte de 60 ⁴⁴ | Flacon 10mL | Flacon 5 mL |
| Prix public pharmacie | 10,13€ | 18,53€ | 6,55€ |
| Honoraires dispensation pharmacien | 1,02€ | 1,02€ | 1,02€ |
| Prix public | 9,11€ | 17,51€ | 5,53€ |
| PFHT | 7,5€ | 15,0€ | 4,7€ |

| Marges butes de l'industriel (estimations) | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Données | Unidose | Multidoses | |
| Traitement / Boite | 1 mois | 2 mois | 1 mois |
| Posologie | 2 gouttes / jour | 2 gouttes / jour | 2 gouttes / jour |
| Volume remplissage flacon | 15,0 ml | 10,6 ml | 5,4 ml |
| Coût flacon vide (estimation) | 0€ | 1,5€ | 0,4€ |
| Coût fabrication/remplissage (estimation - par unité) | 0,08€ | 0,8€ | 0,4€ |
| Coût fabrication /traitement (estimation) | 4,8€ | 0,8€ | 0,4€ |
| Coût packaging secondaire | 0,4€ | 0,2€ | 0,1€ |
| Coût Timolol / boite | 0,075€ | 0,053€ | 0,027€ |
| Coût Dorzolamide / boite | 1,8€ | 1,272€ | 0,648€ |
| Coût total / boite | 7,08€ | 3,83€ | 1,58€ |
| Coût total / 2 mois de traitement | 14,15€ | 3,83€ | 3,15€ |
| PFHT (1 mois) | 7,5,€ | n/a | 4,7€ |
| PFHT (2 mois) | 15,0€ | 15,0€ | 9,4€ |
| Marge Laboratoire (1mois) | 0,43€ | n/a | 3,13€ |
| Marge en % (1mois) | 6,0% | n/a | 198,4% |
| Marge Laboratoire (2 mois) | 0,9€ | 11,2€ | 6,25€ |
| Marge en % (2 mois) | 6,0% | 292,2% | 198,4% |

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe.

Marge laboratoire: marge brute, hors coûts distribution, marketing, ventes et taxes.

En se basant sur cette analyse chiffrée, il est facile de conclure que pour les industriels, la fabrication de multidoses présente un avantage économique par rapport à la fabrication d'unidoses. Cette conclusion repose sur les économies d'échelle réalisées, la réduction des coûts d'emballage, et la minimisation du gaspillage de produit.

De plus, cette analyse met en avant le fait que les flacons multidoses sans conservateur permettent, en se différenciant, de lutter contre les génériques (avec conservateurs) et accèdent à des marchés où les unidoses ne sont plus accessibles.

Selon la méthode de calcul présentée dans le tableau ci-dessus, on aboutit à une marge de 251,1% pour le produit Cosopt[®] MD avec conservateur, princeps de Santen, pour une durée de deux mois de traitement.

6.1.2.1. L'arrêt de commercialisation de Cosopt[®] Unidose

L'arrêt de Cosopt[®] unidoses en 2018 a probablement été guidé par des raisons économiques. Pour mieux comprendre, il faut comparer la rentabilité du produit au fil du temps, qui pourrait expliquer pourquoi le laboratoire Santen a décidé d'arrêter la fabrication du produit.

Tableau 11 : Comparaison de rentabilité du Cosopt® UD entre 2009 et 2018

| | Cosopt® UD 2009 | Cosopt® UD 2018 |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | Début de commercialisation en 2009 | Arrêt de commercialisation En 2018 |
| Principe actif | Dorzolamide + Timolol | Dorzolamide + Timolol |
| Concentration | 20 mg/ml + 5 mg/ml | 20 mg/ml + 5 mg/ml |
| Marque spécialité | Cosopt® UD | Cosopt® UD |
| Laboratoires | Merck | Santen |
| Conditionnement | Boite 60 UD | Boite 60 UD |
| Honoraires dispensation pharmacien | 1,02€ | 1,02€ |
| Prix public | 20,21€ | 9,11€ |
| PFHT | 14,2€ | 7,5€ |
| Traitement / Boite | 1 mois | 1 mois |
| Posologie | 2 gouttes/jour | 2 gouttes/jour |
| Volume remplissage (ml) | 15,0 | 15,0 |
| Coût flacon vide (estimation) | 0€ | 0€ |
| Coût fabrication/remplissage (estimation - par unité) | 0,07€ | 0,08€ |
| Coût fabrication /traitement (estimation) | 4,2€ | 4,8€ |
| Coût packaging secondaire | 0,4€ | 0,5€ |
| Coût Timolol / boite | 0,075€ | 0,075€ |
| Coût Dorzolamide / boite | 1,8€ | 1,8€ |
| Coût total / boite | 6,48€ | 7,18€ |
| PFHT | 14,2 € ⁴⁵ | 7,5 € |
| Marge Laboratoire | 7,69 € | 0,33 € |
| Marge en % | 118,7% | 4,5% |

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe.

Marge laboratoire: marge brute, hors coûts distribution, marketing, ventes et taxes.

Après analyse de la rentabilité sur une période de dix ans, il est clair que le médicament en question a connu une chute spectaculaire de sa rentabilité. Cette baisse significative a mis en évidence les défis rencontrés par les industriels, qui doivent faire face à l'évolution des coûts de production tout en ayant un prix du médicament en constante diminution. Le PFHT pour les médicaments remboursables est fixé par le CEPS qui dépend du ministère de la santé. Quasiment tous les ans, le CEPS baisse les prix pour faire faire des économies au budget de

l'état. Cette baisse conséquente des prix a un impact sur les industriels, et soulève une préoccupation quant à l'accès des patients à leurs traitements.

6.2. Comparaison logistique

Des données en matière de logistique comparant le transport d'un substitut lacrymal en boîte de 36 unidoses et un substitut lacrymal en flacon ABAK[®] de 3^{ème} génération ont été générées par les laboratoires Théa. La posologie considérée est 4 à 6 instillations par jour.

| Unidose | Flacon multidoses |
|--|---|
| <p>L'espace qu'occupe une boîte de 36 unidoses est de 0,411 dm³. Dans un carton, il est possible de rentrer 45 boîtes d'unidoses et sur une palette aux dimensions Europe il est possible d'y rentrer 48 cartons.</p> <p>A raison de 33 palettes par camion, un camion représente 427 680 jours de traitement à 4 à 6 instillations par jour.</p> | <p>L'espace qu'occupe un conditionnement secondaire de flacon multidose ABAK[®] de troisième génération est de 0,124 dm³. Dans un carton, il est possible de rentrer 150 boîtes de flacon et sur une palette aux dimensions Europe il est possible d'y rentrer 44 cartons.</p> <p>A raison de 33 palettes par camion, un camion représente 10 890 000 jours de traitement à 4 à 6 instillations par jour.</p> |

Lors du transport d'un camion rempli de 33 palettes, le nombre de jours de traitement est multiplié par 25 pour les flacons multidoses, et représente 10 462 320 jours de traitement supplémentaires. Cette différence se traduit par un gain logistique en termes d'efficacité et de réduction des coûts dans la gestion des opérations liées au mouvement, au stockage et à la distribution des produits⁸. Cela permet aussi une optimisation du temps tout en réduisant l'impact environnemental en limitant l'utilisation des ressources et en réduisant les émissions de CO₂ résultants des transports.

6.3. Comparaison des aspects innovants

| Unidose | Flacon multidoses |
|--|--|
| <p>Les unidoses existent depuis 1980 dans les domaines médical et pharmaceutique. Leur principe de fonctionnement, et leur méthode de fabrication ne varie pas dans le temps et par conséquent, leur possibilité d'évolution et d'innovation en termes de fonctionnalité reste limitée. En revanche, avec le courant actuel et la prise de conscience des enjeux environnementaux, les matériaux ont tendance à évoluer. Le groupe Gilbert est le premier laboratoire pharmaceutique à sortir en 2020 une unidose plastique 100% d'origine végétale. Issus de la récolte de la canne à sucre, les déchets de production du sucre sont transformés en éthanol à partir duquel est fabriqué le plastique 100% recyclable⁴⁶.</p> | <p>Grace à ses modes de fonctionnement plus techniques et diversifiés, le flacon multidoses offre davantage de possibilités pour innover. En termes de conception ergonomique, beaucoup de fabricants travaillent sur des conceptions innovantes permettant d'optimiser l'utilisation et la préhension par le patient. Notamment, les laboratoires Théa qui ont solutionnés les problèmes de préhension des flacons de 10 ml de type Aeropump 3K[®] par l'accessoire « Easy Grip[®] ».</p> <p>L'aspect de la sécurité du patient laisse également place à la réflexion sur des mécanismes de distribution électroniques calibrés, des systèmes de verrouillage, des dispositifs de prévention des surdoses, ou l'intégration de QR codes pour un suivi plus précis de la prise des traitements. Ces améliorations visent à favoriser l'adhésion thérapeutique du patient à son traitement.</p> |

6.4. Dimension écologique

Comparativement au verre, l'utilisation du plastique permet une réduction de l'encombrement, une meilleure résistance aux chocs, et une élimination plus facile des déchets de santé par incinération. Cependant, il est essentiel de noter que seuls quelques types de plastiques répondent aux exigences réglementaires de la Pharmacopée Européenne tout en étant respectueux de l'environnement. Parmi ces plastiques, on peut citer le PEBD, qui est exempt

d'additifs et n'interagit pas avec le contenu. De plus, sa destruction par incinération n'entraîne pas la libération de substances toxiques dans l'atmosphère.

| Unidose | Flacon multidoses |
|---|---|
| <p>Un défi posé par la fabrication d'unidoses est la quantité d'emballages qu'elle génère. Les emballages des unidoses nécessitent une grande quantité de plastique et de papier, ainsi que des laminés complexes à base d'aluminium utilisés pour suremballer les unités d'unidoses, ce qui crée une charge environnementale supplémentaire, tant en termes de fabrication que de recyclage.</p> | <p>Les recherches menées par Aptar Pharma montrent que son dispositif multidose Ophthalmic Squeeze Dispenser 10 mL génère une empreinte CO₂ nettement inférieure à celle des systèmes unidoses équivalents⁴⁰.</p> |

D'un point de vue écologique, les flacons multidoses présentent un avantage significatif par rapport aux unidoses, contribuant à la réduction des déchets et de l'empreinte carbone.

7. Analyse du coût total de production d'un flacon

7.1. Les facteurs influant le coût de production d'un flacon

L'élaboration d'un flacon multidoses sans conservateur est un processus complexe. Il doit répondre à la fois à des besoins de sécurité, de qualité et d'efficacité, car il renferme des médicaments. Ce défi implique une compréhension des technologies et des normes de qualité approfondies. Cela engendre également une recherche d'optimisation des coûts de production afin de faire face à la concurrence et de gagner en compétitivité. Les coûts de production d'un tel produit sont influencés par de multiples facteurs. Dans cette modélisation chiffrée, nous allons considérer le coût d'un produit fini avec son contenant, son contenu et son emballage. Nous ne considérerons pas la production et les coûts associés au médicament⁴⁸.

7.1.1. La taille de lot

La taille de lot commandée par le client est un facteur important à prendre en compte puisque le coût du produit fini peut varier de 1,00€ pour la taille de lot la plus grande jusqu'à 1,50€

pour la taille de lot la plus faible. La taille de lot commandée se fait en litres et varie généralement entre 100 L et 2000 L.

7.1.2. Nombre de références

Le nombre de références correspond aux nombres de pays dans lequel le médicament va être distribué. Plus le nombre de pays est important, plus le flacon va coûter cher. En effet, lors d'un changement de pays, les industriels doivent faire un vide de ligne, changer le format des étiquettes pour apposer celui correspondant au pays requis, changer le format de la date qui est aussi variable en fonction des pays.

7.1.3. Le prix des matières premières et les quantités achetées

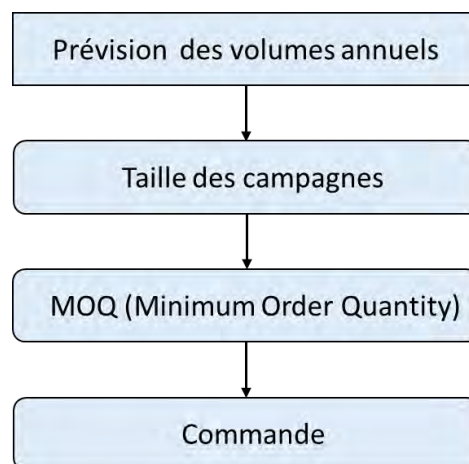


Figure 52 : Processus de commande en fonction de la prévision des volumes annuels de production

Le prix des matières premières est étroitement lié aux quantités achetées qui sont elles-mêmes liées aux prévisions des volumes de production. Lorsque les prévisions de volumes annuels et les tailles de campagnes sont définies, la commande des matières premières peut être passée, tout en respectant la quantité minimale à commander, définie par le fournisseur et par le sous-traitant dans le cas où la production est sous-traitée. La MOQ, fixée par le fournisseur peut être négociée par l'acheteur afin d'optimiser la gestion des stocks.

7.1.4. La cadence des machines

La cadence des machines a un impact direct sur les coûts de production. Une cadence rapide permet d'augmenter l'efficacité et de réduire le temps nécessaire pour produire un nombre

d'unité défini, et ainsi entrainer des économies d'échelle en réduisant les coûts de production. A l'inverse, une cadence plus lente, des arrêts de production fréquents, ou une mauvaise utilisation des ressources augmentent les coûts. Les cadences des machines influent également sur plusieurs aspects :

7.1.4.1. Le taux fixe

Il correspond aux coûts invariables de production, tels que l'amortissement des équipements, les frais de location d'usine, de matériel, ou les salaires, qui restent constant quel que soit le volume de production. Si ces coûts sont fixes, ils peuvent cependant être répartis sur un plus grand nombre d'unités si la cadence est élevée, réduisant ainsi le coût fixe par unité produite.

7.1.4.2. Le taux horaire

Il correspond aux coûts de la main d'œuvre et d'autres coûts variables par heure de production. En augmentant la cadence, le temps de production est diminué pour un même nombre d'unité, réduisant ainsi le coût de la main d'œuvre par unité.

7.1.1. Le packaging secondaire

Sa qualité, et donc indirectement son prix, ainsi que la quantité commandée comme définie plus haut sont aussi des paramètres qui influent sur le coût de production final. Le packaging secondaire comprend les notices, les étuis et les étiquettes.

7.2. Estimation des prix des flacons multidoses (modèle 3 pièces)

7.2.1. Le flacon

- L'embout stilligoutte et le système intégré spécifique est estimé entre 0,60€ et 0,70€
- Le corps du flacon est estimé entre 0,06€ à 0,07€
- Le bouchon est estimé à 0,05€

Au total, le coût d'un flacon vide peut être estimé entre 0,70€ et 0,90€

7.2.2. Le packaging secondaire

Les prix dépendent beaucoup de la quantité mais voici une estimation

- Les notices : 5-20€ les 1000 unités

- Les étuis : 30-100€ les 1000 unités
- Les étiquettes : 5-9€ les 1000 unités

L'analyse approfondie des éléments composant le flacon et le packaging secondaire met en avant l'impact de multiples paramètres sur le coût de production final d'unités. Les choix et l'optimisation des coûts prennent une part très importante chez les industriels qui cherchent à rester compétitifs tout en maintenant des normes de qualité élevées.

8. Utilisation réelle des flacons multidoses chez les patients

8.1. Contamination du flacon multidoses par le patient

Si la contamination ne se fait pas par l'intérieur, elle peut se faire par l'extérieur du flacon : par contact, lorsque l'embout touche les paupières, les cils, la conjonctive, les larmes, ou encore les mains lors de la manipulation par le patient. Il existe aussi un risque de transmission croisée lorsque le même collyre est utilisé par plusieurs personnes, notamment au sein d'une même famille.

8.2. Les flacons multidoses dans l'observance thérapeutique du patient

L'observance thérapeutique du patient joue un rôle essentiel dans le succès du traitement médical. Cela est d'autant plus vrai dans le cadre des maladies chroniques (ex: glaucome, sécheresse oculaire). Elle se traduit par le degré de conformité aux instructions prescrites, pour la prise d'un médicament. La façon dont un patient se comporte vis-à-vis de son traitement va grandement influencer sur l'impact pharmacologique de ce dernier. La complexité du schéma posologique, ou la difficulté d'utilisation et d'administration du médicament peut influencer l'observance, et mener un traitement médicamenteux à l'échec. Les professionnels de santé jouent un rôle crucial quant à la transmission des informations, et à l'éducation thérapeutique des personnes recevant les soins. Cependant, la forme pharmaceutique et son conditionnement ont également une place très importante quant à la bonne utilisation des médicaments.

8.2.1. Comparaison d'utilisation des dispositifs 3K[®] d'Aeropump et Novelia[®] de Namera.

Pour étudier cet impact, une étude a été menée en 2017 chez des patients atteints par différentes pathologies utilisant plusieurs dispositifs de distribution multidoses sans conservateur. Les critères tels que l'ouverture du dispositif, la force de pression nécessaire pour l'administration d'une goutte, le ciblage de l'œil, l'élimination de la goutte résiduelle et la facilité d'utilisation générale du dispositif ont été comparés sur deux flacons différents : le 3K[®] d'Aeropump et le Novelia[®] de chez Namera. L'étude a permis de comparer l'utilisation chez 30 patients âgés de plus de 50 ans dont 77% étaient des femmes⁴⁷.

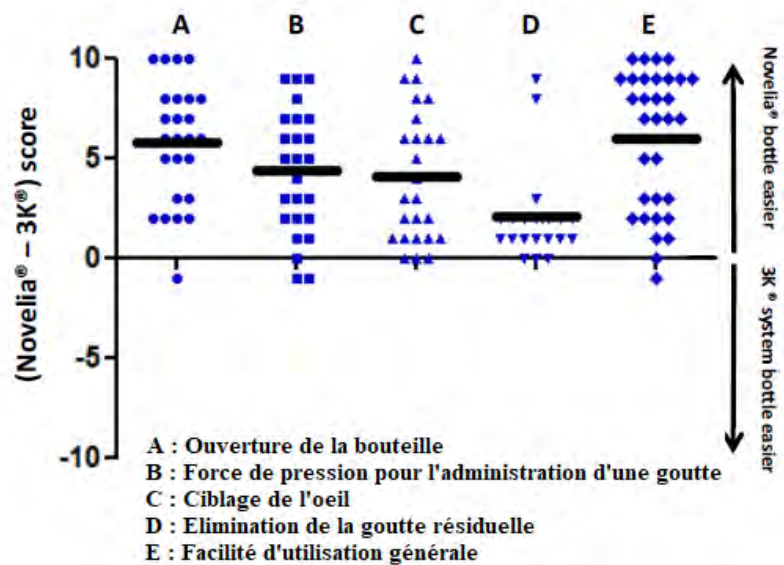


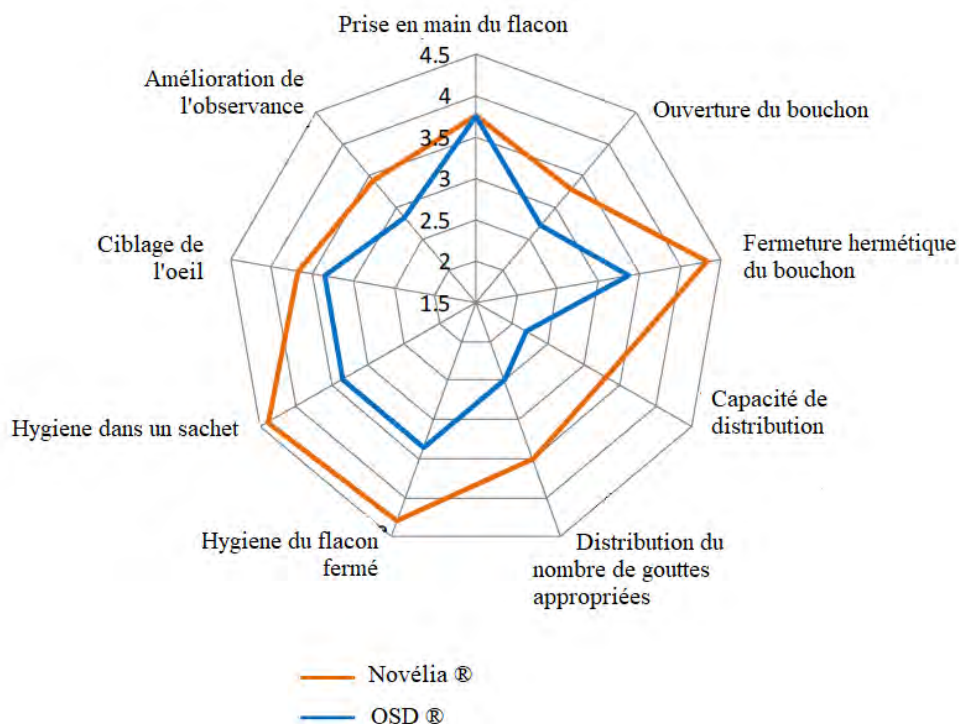
Figure 53 : Différence des scores donnée par 30 patients atteint de glaucome ou d'hypertension oculaire, entre les systèmes d'administration 3K[®] et Novelia[®]

D'après les résultats de l'étude chez les patients, le dispositif de chez Namera a été très performant et a été préféré par les utilisateurs.

8.2.2. Comparaison d'utilisation des dispositifs OSD® de Aptar et Novelia® de Nemera.

Cette deuxième étude menée en 2017 sur une population de 90 personnes atteintes de glaucome, de conjonctivites ou de sécheresse oculaire, a permis de comparer différents attributs des systèmes de distribution :

- La prise en main du flacon
- L'ouverture du bouchon
- La fermeture hermétique du bouchon
- La capacité de distribution lors d'une pression sur un flacon presque vide
- La distribution du nombre approprié de gouttes sur un flacon presque vide
- L'hygiène du flacon une fois fermé
- Le ciblage de l'œil
- L'hygiène dans un sachet



1: Très mauvais, 2: Relativement mauvais, 3: Moyen, 4: Relativement bon, 5 : Très bon

Figure 54 : Scores moyens des différents paramètres donnés par 90 patients

Il est important de préciser que cette étude a été effectuée pour Nemera, par un organisme externe indépendant.

Les résultats de l'étude montrent une large préférence pour le dispositif Novelia[®]. La différence s'est surtout faite sur la capacité de distribution de gouttes malgré un flacon presque vide qui était beaucoup plus facile sur le flacon Novelia[®] que le flacon OSD[®].

De plus, les patients ont beaucoup apprécié l'orifice coloré en bleu dont est pourvu le stilligoutte, qui aide au ciblage de l'œil au moment de l'administration des gouttes.

Ces deux études montrent que le flacon de chez Nemera est préféré vis-à-vis des autres auxquels il est comparé, mais montre surtout l'importance des détails ergonomiques qu'un flacon multidoses peut avoir sur la prise d'un médicament.

Ces éléments ergonomiques font partie intégrante de la conception du flacon et sont de plus en plus discutés par les autorités de santé. Par exemple, la FDA américaine considère depuis 2022 qu'un flacon de collyre est désormais évalué comme un dispositif médical⁴⁸. A ce titre, l'évaluation des dossiers d'enregistrement ne se fait plus uniquement sur la dimension médicamenteuse, mais également sur sa partie "device". Un collyre conditionné dans un flacon en plastique est désormais considéré comme un "combination product" aux Etats-Unis. Le médicament est doublement évalué à la FDA par le CDER (Center for Drug Evaluation and Research) en charge du médicament ainsi que par l'OCP (Office of Combination Products) en charge des dispositifs médicaux. Des études chez les utilisateurs du type de celles présentées ci-dessus sont requises pour démontrer que le flacon est adapté à son usage par la population de patients considérée.

9. Perspectives d'évolution des flacons multidoses

Les flacons multidoses sans conservateur et leurs technologies ne sont pas figés dans le temps. Ce sont des éléments qui répondent à des besoins précis, et qui évoluent au fil des besoins changeants des patients, de la société, ou des réglementations. Malgré une stérilité garantie du contenu du flacon grâce aux différentes technologies, la contamination microbienne peut venir du bouchon, ou de l'embout stilligoutte, après mauvaise utilisation par le patient. Assurer cette stérilité constitue une nouvelle priorité, propulsant ainsi l'évolution du flacon vers un système encore plus sécurisé.

9.1. Poursuite de l'amélioration fonctionnelle du flacon multidose sans conservateur

Le laboratoire d'ophtalmologie Français Horus Pharma développe actuellement un nouveau flacon multidose sans conservateur : le système i-Free®. Deux axes importants qui visent à perfectionner la fonctionnalité d'un tel système sont mis en avant : l'amélioration du calibrage des gouttes délivrées, et la possibilité de distribuer des collyres visqueux. Le but du laboratoire est de fournir un système plus intuitif et plus facile d'utilisation dans le but d'améliorer l'adhérence thérapeutique des patients. Par exemple, le système disposera d'une chambre de dosage, permettant d'appuyer simplement sur l'embout pour que la goutte calibrée se libère. Ce nouveau flacon, devrait permettre de réduire la force nécessaire à l'extraction des gouttes, facilitant ainsi l'usage par les patients, en particulier les personnes âgées⁴⁹.

9.2. Microsphères minérales

Pylote, une autre entreprise Française, fondée en 2009 à Toulouse, s'est lancée dans le développement d'une technologie antimicrobienne minérale brevetée, coulée dans la matière plastique de l'embout stilligoutte et du bouchon. Cette technologie utilise des agents oxydants tels que l'oxyde de zinc (ZnO) et l'oxyde de magnésium (MgO) qui ont l'avantage d'être rapidement biodégradables.



Figure 55 : La technologie brevetée Pylote sous forme de microsphères minérales

A l'intérieur de ces microsphères minérales, se trouve un électron donneur caractéristique qui produit, au contact de l'eau, des espèces réactives de l'oxygène (ROS) notamment des radicaux hydroxyles, qui conduisent à la destruction de microorganismes gram +, gram -, de virus et de champignons⁵⁰.

Des approches similaires de systèmes de protection de l'embout avec des ions argent ont déjà été développées mais ne sont toujours pas acceptées pour le conditionnement de médicament aux Etats-Unis,

Pour le moment, le dispositif Pylote n'est utilisée qu'avec des collyres contenant des conservateurs, mais on peut imaginer qu'une des évolutions serait de l'appliquer sur des collyres sans conservateur.

9.3. Délivrance de microdoses

De nouveaux systèmes, liés aux émergences technologiques, sont développés, notamment des dispositifs électroniques qui délivrent des microdoses de médicament par pulvérisation dans l'œil. La société Eyenovia a conçu Optejet[®], un système de délivrance microdosant qui a été approuvé aux USA en 2023 pour le collyre Mydcombi[®]. L'intérêt réside dans l'ergonomie de l'appareil qui ne possède plus d'embout capable de se contaminer, mais aussi dans la taille des gouttes qui est 5 fois plus fines que des gouttes traditionnelles. Pour des gouttes qui habituellement font 40μl, la quantité de collyre délivrée ici sous forme de brouillard est de 8μl, ce qui correspond à la capacité d'absorption de l'œil. Outre l'économie de produit, le système garanti une administration plus précise des médicaments.



Figure 56 : Système Optejet[®]

Pour le moment, ce dispositif n'est pas en mesure d'accepter des produits sans conservateurs, mais on peut imaginer qu'ils pourraient l'être à l'avenir.

C'est vers ce type d'évolutions que les flacons multidoses se tournent actuellement, toujours dans une optique d'amélioration de la sécurité et du confort d'usage des systèmes, pour les patients.

Conclusion

Les flacons multidoses sans conservateur ont fait leurs preuves depuis quelques années, et ne cessent d'évoluer afin de suivre les besoins des patients, de la population et des industriels. Ces évolutions témoignent également de l'engagement des laboratoires à trouver des solutions toujours plus sûres et efficaces pour la sécurité du patient, tout en préservant l'efficacité du médicament.

Parallèlement, les méthodes industrielles de remplissage et de stérilisation rigoureuses sont cruciales. La mise en place de protocoles stricts et l'évolution des réglementations comme l'annexe 1 des BPF permettent d'assurer une qualité irréprochable aux médicaments ophtalmiques et à leurs contenants.

L'émergence des flacons multidoses sans conservateur est un progrès technologique largement adopté par les patients et notamment pour ceux qui n'apprécient pas les unidoses. Cette technologie est toujours en cours d'évolution. Elle a permis depuis une vingtaine d'années d'élargir l'accès des patients à des collyres sans conservateur. Elle s'avère également être un outil important pour les laboratoires pharmaceutiques leur permettant de maintenir une offre de produits sans conservateur sur le marché tout en restant économiquement viable. Enfin, cette émergence des flacons multidoses sans conservateur se révèle être une progression écologique, ou du moins une limitation de l'impact sur l'environnement, en termes d'émission de CO₂, de gaspillage, et de production de plastique. Dans ce contexte d'innovation technologique et de responsabilité environnementale, quelle sera la prochaine étape dans l'évolution des emballages des conditionnements primaires pour les collyres, non seulement en termes d'efficacité médicale, mais aussi en durabilité écologique ?

Bibliographie

1. Organisation mondiale de la Santé. *Rapport mondial sur la vision*. (Organisation mondiale de la Santé, 2020). Disponible sur : <https://iris.who.int/handle/10665/331812>
2. Brossard, D. & Crauste-Manciet, S. Formes ophtalmiques. *Médicam. Prod. Pharm.* (2014) doi:10.51257/a-v1-pha2018.
3. Goldstein, M. H., Silva, F. Q., Blender, N., Tran, T. & Vantipalli, S. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye* **36**, 361–368 (2022).
4. Le Hir, A., Chaumeil, J.-C. & Brossard, D. *Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. (Elsevier, Masson, 2009).
5. Pharmacopée Américaine USP-NF , Monographie <771> ‘Ophthalmic Products - Quality Tests’. (2017).
6. Sautou, V. *Guide méthodologique des études de stabilité des préparations*. (SFCP GERPA, 2013). Disponible sur : www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_de_stabilite_vf_avril2013.pdf
7. Bänninger, P. B. & Becht, C. N. Comment un médicament atteint-il son site d’action dans l’œil? Forum médical suisse, 2021, disponible sur : <https://pdfs.semanticscholar.org/7806/52401089f999b8b866e718da58d63cf67009.pdf>
8. Laboratoires Théa. Brochure promotionnelle. ABAK, un concentré de technologie dans un flacon. Disponible sur : https://www.laboratoires-thea.com/medias/abak_brochure_fr.pdf.
9. EMA. *European Pharmacopoeia 7.1*, ‘Benzalkonium chloride’. (2009).
10. Vaede, D., Baudouin, C., Warnet, J.-M. & Brignole-Baudouin, F. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. *J. Fr. Ophthalmol.* **33**, 505–524 (2010).
11. Walsh, K. & Jones, L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin. Ophthalmol.* **13**, 1409–1425 (2019).
12. Baudouin, C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **86**, 716–726 (2008).

13. Marx, D. & Birkhoff, M. Multi-Dose Container for Nasal and Ophthalmic Drugs: A Preservative Free Future? in *Drug Development - A Case Study Based Insight into Modern Strategies* (ed. Rundfeldt, C.) (InTech, 2011). doi:10.5772/27767.
14. Site web Santen Disponible sur : <https://www.santen.fr/>
15. Lifshay, A. Brevet n° WO9600173 - Ocumeter - Dispositif de distribution par moulage par injection. (1996).
16. Lontrade, J.-P., Ferrand, F. & Chibret, H. Brevet n° FR 2661401 - ABAK 1ère génération. 12 (1992).
17. Chibret, H., Faurie, M., Luyckx, J., Defemme, A. & Coquel, T. Brevet n° FR 2770495 - ABAK 2ème génération. (1999).
18. Lemoine, rachel. Un flacon ABAK® vendu chaque seconde dans le monde. Revue The Pharmaceutical Post n°15. Pages 32 à 39 (Juillet 2023).
19. Chibret, J. F., Defemme, A., Faurie, M. & Mercier, F. Brevet n° FR 2934569- Premières améliorations de l'ABAK 3ème génération. (2016).
20. Kubo, T. Brevet n° EP 2090277 - Liquid agent container. (2007).
21. Site web Ursapharm disponible sur : <https://ursapharm.fr/systeme-et-fabrication/systeme-comod/>.
22. Geimer, G. Brevet n° EP 0473892 - Comod. (1994).
23. Schwab, E. Brevet n° EP 0739247- 3K. (1995).
24. Laboratoires Théa. Easy Grip Dualkopt satisfaction study. Disponible sur : https://www.laboratoires-thea.com/medias/easygrip_flacon_notice_1.pdf
25. Painchaud, G., Grevin, G., Julia, X., Decock, T. & Rimlinger, T. Brevet n° FR 2952040 - Nemera, Novelia. (2011).
26. Sellier, F. Nemera eyedroppers designed for patients. (2018). disponible sur : <https://www.ondrugdelivery.com/wp-content/uploads/2018/02/ONdrugDel-OPHTHALMIC-DRUG-DEL-82-Jan-2018-Nemera.pdf>

27. How Aptar Pharma's Ophthalmic Squeeze Dispenser is contributing to overall ESG commitments. Disponible sur : <https://packaging360.in/whitepapers/how-aptar-pharmas-ophthalmic-squeeze-dispenser-osd-is-contributing-to-overall-esg-commitments/>

28. Technologies Aptar. *Aptar* disponible sur : <https://www.aptar.com/products/pharmaceutical/ophthalmic-squeeze-dispenser-technology-platform>.

29. Ritter, A. & Birkhoff, M. An eye on the future of preservative free drops. *Drug Deliv.* p11-14 (2022).

30. Norme ISO 14644-1 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : Classification de la propreté particulaire de l'air. *Normes ISO* disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:fr>.

31. Swarbrick, J. & Boylan, J. C. *Encyclopedia of pharmaceutical technology p1-10*. vol. volume 20 (Marcel Dekker ed., , 2001). a vérifier je ne retrouve pas le doc : livre ?

32. Tourlet, F. Usage unique et "Fill & Finish", où en est-on ? la vague n°15, 2012. disponible sur https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2013/09/article_scientifique_vague39_0pdf_articles_39pdf5.pdf

33. David, J. R. D., Graves, R. H. & Szemplenski, T. *Handbook of Aseptic Processing and Packaging*. (2013).

34. ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication*. Disponible sur : https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_1_fr_def.pdf (2019).

35. Hasanain, F., Guenther, K., Mullett, W. M. & Craven, E. Gamma Sterilization of Pharmaceuticals--A Review of the Irradiation of Excipients, Active Pharmaceutical Ingredients, and Final Drug Product Formulations. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **68**, 113–137 (2014).

36. Mendes, G. C. C., Brandão, T. R. S. & Silva, C. L. M. Ethylene oxide sterilization of medical devices: A review. *Am. J. Infect. Control* **35**, 574–581 (2007).

37. McEvoy, B. & Rowan, N. J. Terminal sterilization of medical devices using vaporized hydrogen peroxide: a review of current methods and emerging opportunities. *J. Appl. Microbiol.* **127**, 1403–1420 (2019).
38. Blanchard, M., Pardieu, M., Rghioui, K. & Ney, H. SSSH 2022 : état de l’art en stérilisation. *IRBM News* **43**, 100438 (2022).
39. INRS. Fiche toxicologique du peroxyde d’hydrogène et solutions liquides. (2022).
40. Birkhoff, M. Delivering on the growing need for topical preservative-free ophthalmic treatments. (2020). disponible sur https://digitalguide.aptar.com/wp-content/uploads/2020/07/Jan_2020_mbirkhoff_Delivering-on-The-Growing-Need-for-Topical-PF-Ophthalmic-Treatments.pdf
41. Anne, F., Garcia, J.-M. & Labatut, H. Intégrité des contenants pharmaceutiques. *Revue STP Pharma Pratiques* volume 19 - N°5 : septembre - octobre 2009. Pages 355 à 368 .
42. European commission. Guidelines : The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4 EU, Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. (2022). Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en#documents
43. Théalose, Les éditions du Vidal. disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/thealose-sol-ocul-oeil-sec-moderate-a-severe-162904.html>
44. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. ANSM disponible sur : <http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>).
45. Base des médicaments et des informations tarifaires - Amélie, disponible sur : <http://www.codage.ext.cnamts.fr>.
46. Site web du groupe Gilbert, disponible sur <https://www.groupe-gilbert.fr/innovation-majeure-du-monde-du-bebe-la-1ere-unidose-de-serum-physiologique-100-dorigine-vegetale/>.

47. Sellier, F. User testing : critical for truly understanding patient need. *ONdrugDelivery Magazine*, 94 (2019), pp 36-38.
48. Rogers, J. Regarding Compliance With 21 CFR Part 4- Guidance for Industry. (2022). FDA. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/certain-ophthalmic-products-policy-regarding-compliance-21-cfr-part-4-guidance-industry>
49. Lemoine, R. Horus Pharma develops a new multi-dose vial to improve drop sizing for more viscous formulations. *Revue The Pharmaceutical Post* n°15. Pages 28-31 (Juillet 2023).
50. Iskandar, K. *et al.* Demonstrating the In Vitro and In Situ Antimicrobial Activity of Oxide Mineral Microspheres: An Innovative Technology to Be Incorporated into Porous and Nonporous Materials. *Pharmaceutics* **15**, 1261 (2023).

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Summary

The sterility of eye drops is a major quality concern, from the manufacture of the bottle to its opening, as well as during handling by end-users. To preserve the microbiological integrity of these containers, strict and regulated industrial methods are implemented throughout their manufacture and filling. Multi-dose eye drops have often contained preservatives in their formulas to preserve their microbiological integrity during use, but repeated use of these antimicrobial agents would lead to toxic effects. However, the disadvantages associated with single-use packaging led to the development of the preservative-free multi-dose bottles now on the market. Today, there are three main categories of multi-dose bottle technology for delivering preservative-free eye drops: valve, pump and filter. These high-tech multi-dose bottles are of interest to both patients and the ophthalmic industry.

Key words: Ophthalmology, eye drops, preservative free multi-doses vials.

LES FLACONS MULTIDOSES SANS CONSERVATEUR UTILISÉS EN OPHTALMOLOGIE

Résumé en français

La stérilité d'un collyre est une préoccupation majeure de qualité, depuis la fabrication du flacon jusqu'à son ouverture, ainsi que pendant la manipulation par les utilisateurs finaux. Pour préserver l'intégrité microbiologique de ces contenants, des méthodes industrielles strictes et règlementées sont mises en œuvre tout au long de leur fabrication et de leur remplissage. Les collyres multidoses ont souvent contenu des conservateurs dans leurs formules afin de préserver leur intégrité microbiologique pendant leur usage, mais, une utilisation répétée de ces agents antimicrobiens entraînerait des effets toxiques. L'apparition de conditionnements à usage unique a permis, dans un premier temps, de fournir aux patients, des collyres sans conservateur. Cependant, les inconvénients associés à l'usage unique ont conduit au développement des flacons multidoses sans conservateur aujourd'hui sur le marché. Il existe aujourd'hui trois grandes catégories de technologies de flacons multidoses permettant de délivrer des collyres sans conservateur : valve, pompe et filtre. Ces flacons multidoses de haute technologie présentent des intérêts pour les patients et les industriels de l'ophtalmologie.

Mots clés : Ophtalmologie, collyres, flacons multidoses sans conservateurs

Intitulé et adresse de l'UFR ou du laboratoire :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse

Directeur de thèse

Frédéric PILOTAZ
(Pharmacien industriel)