

M2 Pharmacotechnie et Biopharmacie
(2024-2025)

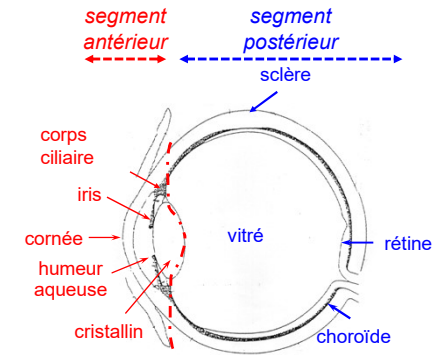
Innovations galéniques en ophtalmologie

Pr. Amélie BOCHOT
amelie.bochot@universite-paris-saclay.fr

Principales pathologies en ophtalmologie

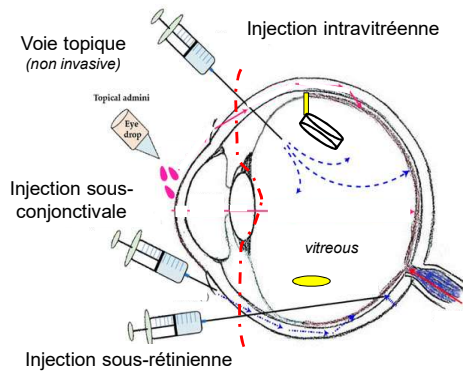
Pathologies liées au
vieillessement,
mode de vie, inflammation,
infections...

- Œil sec
- Allergies
- Glaucome
- Infections
- Inflammations
- Cataracte
- DMLA
- Rétinopathie diabétique...



Marché : segment antérieur +++ MAIS essor segment postérieur ↑↑↑
Secteur avec innovations : SA (prodrogues, acides nucléiques, anticorps...),
formes galéniques (implants, nanomédicaments...)

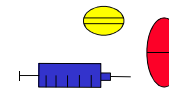
Principales voies d'administration des médicaments



> 95 % des médicaments
sont administrés
localement

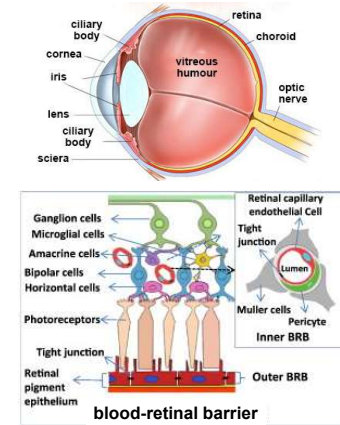
Barrières à l'administration par voie systémique

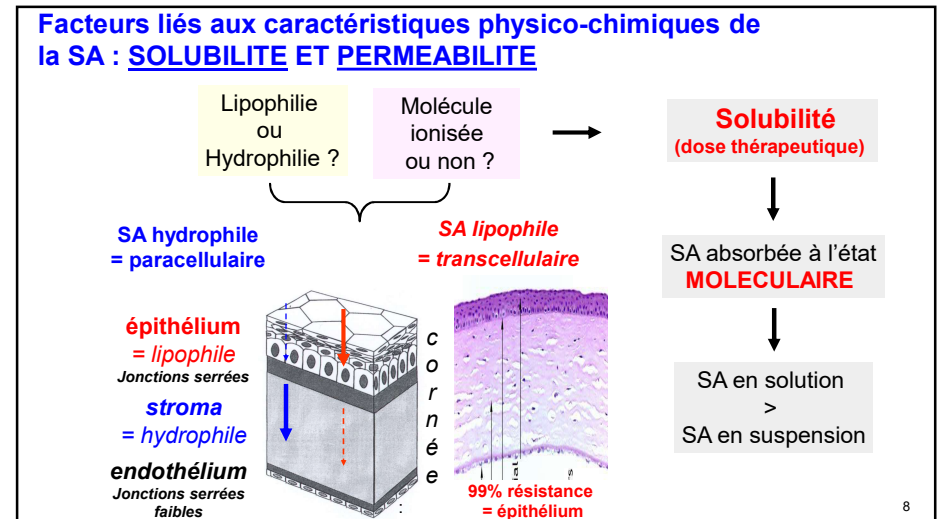
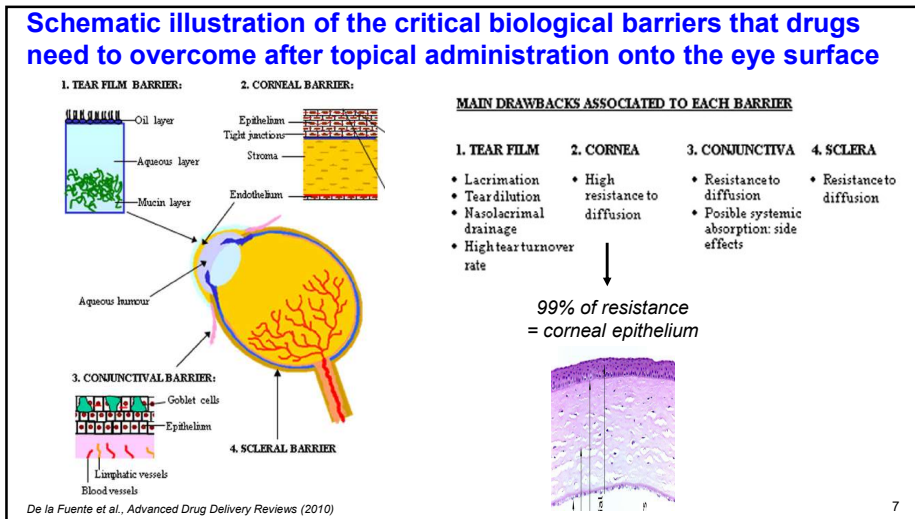
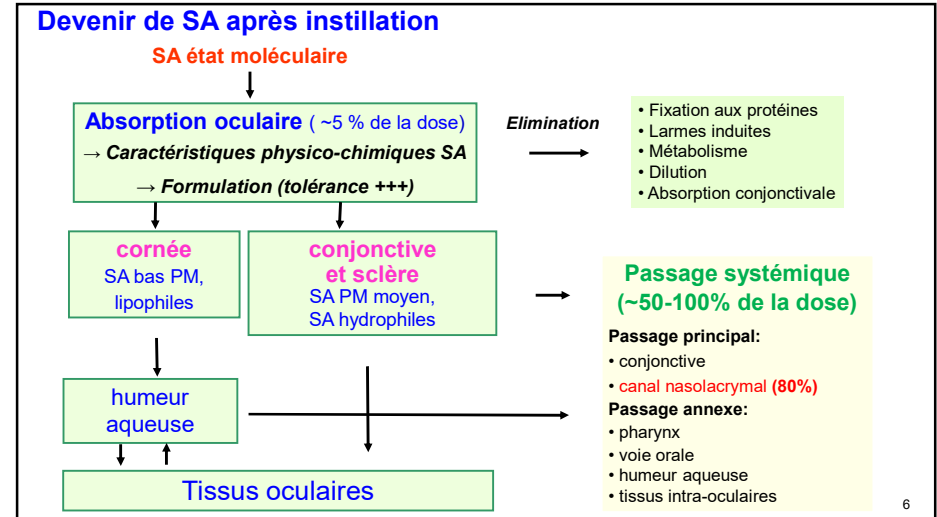
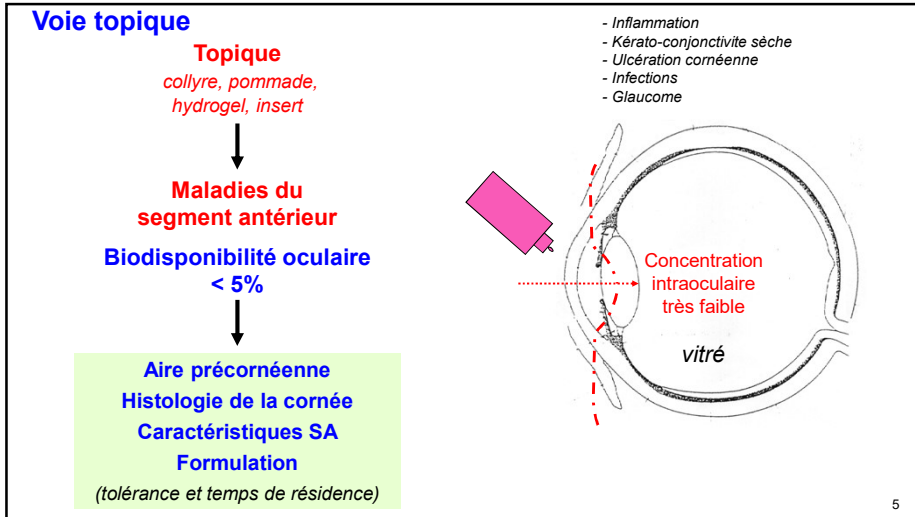
Voies orale et IV
barrières hémato-aqueuse
et hémato-rétinienne



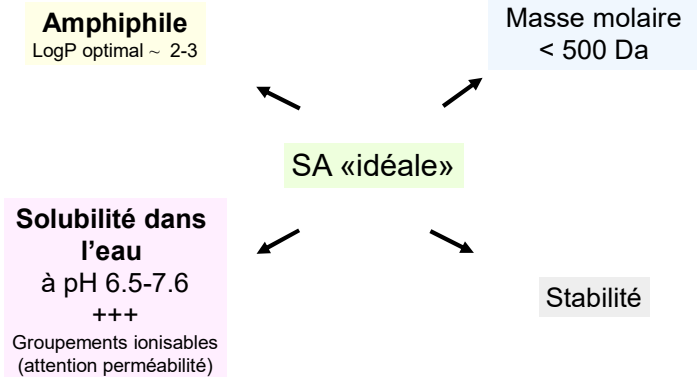
Doses élevées requises

Effets secondaires



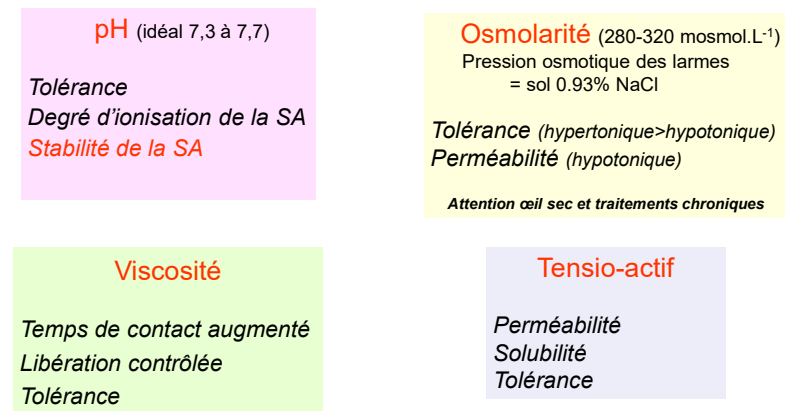


Facteurs liés aux caractéristiques physico-chimiques de la SA

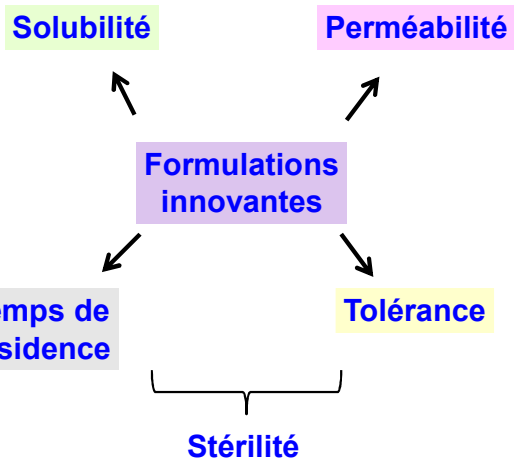


9

Facteurs liés à la formulation



10



11

Nouvelles approches : solubilité et temps de résidence

Pilotaz and Ioftsson, Annales Pharmaceutiques Françaises, 2024

Solubilité

Cyclodextrines
(cf cours A. Bochet)

Emulsions

Voltaren opta (Suisse)
Levofree
Indocollire
Indobiotic
Allergiflash
Vfend dilués préparation hospitalière

Cationorm

Destruel et al. 2017

Temps de résidence

Polymères bioadhésifs

Acide hyaluronique, dérivés cellulosiques, carbomères, alcool polyvinylique, acide alginique...

Gels in situ

Timoptol LP (Gomme gellane), Poloxamer 407 /Carbomer



Mydriaser
(phényléphrine + tropicamide)

Inserts DextenZa (2019)
Dex + PEG LP 30 jours



12

Nouvelles approches : tolérance

Formules sans conservateurs (BKC) pour multidoses
Œil sec, allergie, glaucome (Systèmes ABAK, COMOD, APTAR)

ABAK

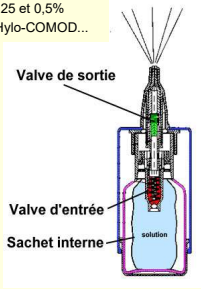


8 semaines

- Alerbak 4,9%
- Cartéabak 1%et 2%
- Cromabak 2%
- Ecovitamine B12 0,05%
- Filmabak 0,9%
- Fluidabak 1,5%
- Hyabak 0,15%
- Hydrabak 0,9%
- Larmabak 0,9%
- Naabak 4,9%
- Naaxiafree
- Timabak 0,25% et 0,50%
- Timolabak 0,25% et 0,50%

COMOD

- Allergo-COMOD
- Timo-COMOD
- Hylo-COMOD...



12 semaines

APTAR



13

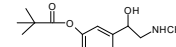
Nouvelles approches : ↑ perméabilité = prodrogue lipidique

cornée riche en estérases, contient aminopeptidases, amidases

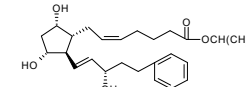
fonction ester/amide dans prodrogues oculaires pour améliorer significativement la perméabilité cornéenne

adrénaline estérifiée en dipivalate d'adrenaline est 10 à 20 fois plus lipophile (0.1% de l'ester = 1% adrénaline)

↑ biodisponibilité ; ↓ des doses (quand effets cardiovasculaires)



Dipivefrine



latanoprost



isopropylester (latanoprost, travoprost)
éthylamide (bimatoprost)



Travatan®
Betagan®

Esters, amides prodrogues : attention à la stabilité

14

Nouvelles approches : ↑ perméabilité

Iontophorèse

(méthode physique sans aiguille, non invasive)

- ↑ pénétration de SA chargées + ou - par l'action d'un courant électrique (anti-inflammatoires, antibiotiques, antiviraux, oligonucléotides...).

cornéen: [] élevée dans la cornée et humeur aqueuse

scière: [] élevée dans le segment postérieur

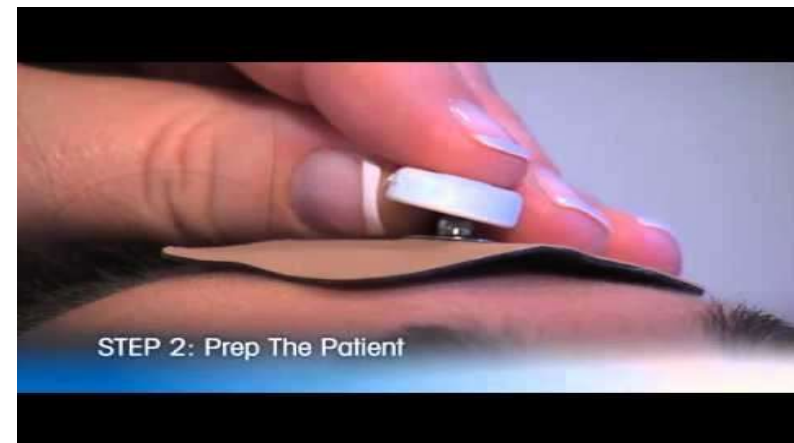
- Intensité du courant
- Temps d'application du courant



Limites → brûlures

15

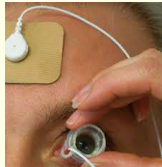
<https://www.youtube.com/watch?v=v7oSLe-bLWo>



Nouvelles approches : ↑ perméabilité

Iontophorèse

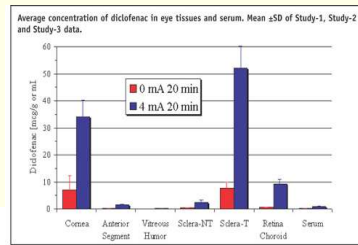
EyeGate



Ocuphor



Category	Platform Formulation	Indication	Development Stage			
			Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Ocular	PP-001 eye drop	Moderate-Severe DED	→	→	→	
	CBG ¹ eye drop	Moderate DED	→	→	→	
	PP-001 eye drop	Allergies	→	→	→	
Wounds	CBG ¹ eye drop	Periost Epithelial Defects (PED)	→	→	→	
	Multiple	PP-001 intravenous	Healthy Volunteer Study	→	→	
Oncology	PP-001 intravenous	TBD	→	→		
	Autoimmune	PP-001 oral	TBD	→		



17

Nouvelles approches : ↑ perméabilité

Iontofor-CXL, 1^{er} dispositif d'administration par iontophorèse cornéenne à atteindre le marché traitement du kératocône



- Pénétration stromale de la riboflavine sans retrait de l'épithélium
- ↓ douleurs induites par cette procédure
- Cornée irradiée aux UV-A → réticulation du collagène par la riboflavine

18

Voie topique et nanomédicaments : années 1980

Nanoémulsions cationiques



Nanocapsule
contenu aqueux ou huileux



Nanocristaux



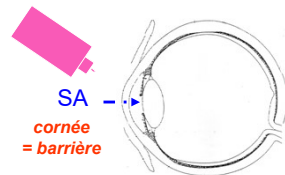
Liposomes



Nanosphère
(PCL, PLGA, alkylcyanoacrylate, chitosan, ...)



Instillations répétées



- Formes liquides
- ↑ Surface d'échange ($\varnothing < \mu$ m)
- Matières premières biodégradables
- SA hydro- ou lipophiles
- Solubilisation

Bochof et al., STP, Pharma Pratiques, (2002) 19

Voie topique et nanomédicaments : années 1980

Nanoémulsions cationiques



Nanocapsule
contenu aqueux ou huileux



Nanocristaux



Liposomes



Nanosphère
(PCL, PLGA, alkylcyanoacrylate, chitosan, ...)



- ↓ clairance précornéenne / solution (reste néanmoins rapide)
- ↑ biodisponibilité (surtout pour SA lipophiles)
- ↑ durée d'action
- Protection SA encapsulée
- SA lipophiles meilleurs candidats
- Passage systémique des SA par la conjonctive
- Elimination des vecteurs dans cul-de-sac conjonctival

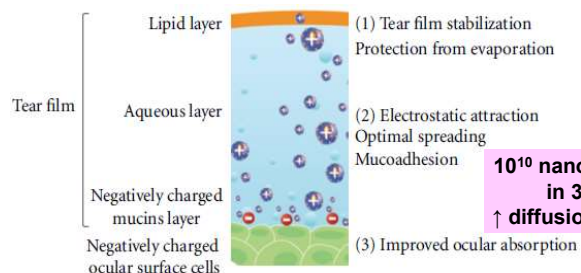
Bochof et al., STP, Pharma Pratiques, (2002) 20

Nanoémulsions cationiques (developed by Novagali Pharma (Santen))

Novasorb technology : cationic o/w nanoemulsion

- Lipophilic drugs with a log of 2-3 (P: octanol/buffer pH 7.4 partition coefficient preferentially NI^+)
- High encapsulation rate
- Enhanced ocular penetration (\uparrow diffusion by \uparrow retention time)

Electrostatic interactions with negatively charged ocular surface cells



10¹⁰ nanodroplets in 30 μ L
 \uparrow diffusion surface

Lallemand et al., Journal of Drug Delivery (2012)

21

Composition and characteristics of a typical vehicle from Novasorb technology

Excipients	Function	Concentration % w/w
Medium chain triglyceride	Internal phase	1 to 2
Cetalkonium chloride	Cationic agent	0.005
Tyloxapol	Surfactant	0.2
Poloxamer 188	Surfactant	0.01
Glycerol	Osmotic agent	1.5 to 2.5
NaOH	pH adjuster	Ad pH 6-7
Water for injections	External phase	Ad 100

Specifications	Values
Aspect	Milky white to translucent
pH	5.5-7
Osmolality	180 to 300 mOsm/kg
Zeta potential	+20 to +40 mV
Mean oil droplet size	150 to 300 nm
Sterility	Sterile
Viscosity	1.1 m ² /s
Surface tension	Similar to tears: 41 mN/m

Toxicité << /
conservateur car pas
sous forme libre

Phase aqueuse
> 90%

**Sterilisation
par autoclave**

Lallemand et al., Journal of Drug Delivery (2012)

22

Nanoémulsions cationiques



Latanoprost (Xalatan)
BKC (0,02 %) pour solubiliser
prostaglandine lipophile
Formulation conservée à 5 °C

Même efficacité
Même réduction de la
pression intraoculaire à 24h

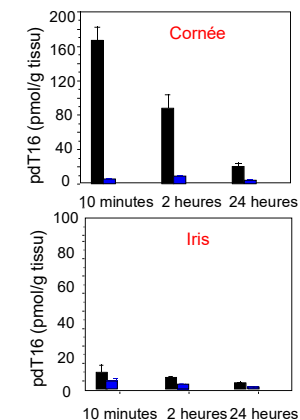
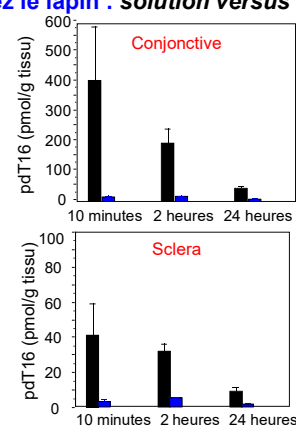
- Cationorm (DM, œil sec)
- Ikervis (ciclosporine A 0,1 %, œil sec)
- Verkazia (ciclosporine A, kérato-conjonctivites vernoales)
- Catiolanze AMM en 2023

Catiolanze
Latanoprost 0.005 %
Sans conservateur
Conservation < 30 °C

Lallemand et al., Journal of Drug Delivery (2012)

23

Distribution tissulaire d'un oligonucléotide modèle (³³PpdT16) après instillation chez le lapin : solution versus liposomes



ODN solution >> ODN-liposomes

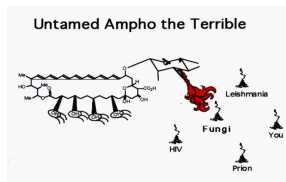
Bochet et al., J Drug Target, (1998).

24

Reformulation : collyre liposomal d'amphotéricine B

Collaboration avec le service Pharmacie de l'Hôtel Dieu, Paris

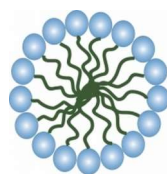
Traitement des kératites fongiques à *Fusarium solani* :
pas de médicaments sur le marché



Amphotéricine B
SA très peu soluble
dans l'eau



Fungizone injectable
↓
Collyre à 0.15%



Solution micellaire
Desoxycholate de Na
très mal toléré
Stérile
**Non formulée pour
voie oculaire**

25

Reformulation : collyre liposomal d'amphotéricine B

Collaboration avec le service Pharmacie de l'Hôtel Dieu, Paris

Traitement des kératites fongiques à *Fusarium solani*



Collyre à 0.15% +
desoxycholate de Na
très mal toléré
solution micellaire

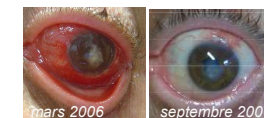


Alternative ?



Ambisome® IV
conservation 7 jours
après reconstitution
Stabilité durée > ?

Collyre liposomal*
Stabilité du collyre
pendant plusieurs mois
à 0°C ambiante
mieux toléré,
[C] x 4 / Fungizone®



Efficacité du collyre

*Morand et al., IJP (2007)

26

Liposomes-SA hydrophiles
biodisponibilité diminuée

- sulfate de dihydrostreptomycine
- sulfate d'atropine
- épinéphrine
- oligonucléotides...

Liposomes-SA lipophiles
biodisponibilité augmentée

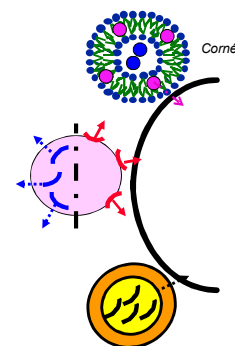
- atropine
- indoxole
- pénicilline G
- acétate de triamcinolone
- cyclosporine....

↓
candidats +++

27

Interaction nanomédicament/cornée : mécanismes proposés

adsorption stable, (échange de lipides, fusion), endocytose



Trouver le bon compromis
entre
libération de la SA
et temps de résidence
du vecteur au niveau de l'œil
qui reste court !

Bochet et al., STP, Pharma Pratiques, (2002)

28

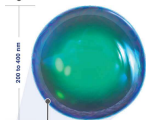
Nanoparticules : Nanocristaux + Poloxamer 407 (EYsuVIS®)

Efficacité sur 2900 patients souffrant de l'œil sec versus placebo (2.5 mg/mL de loteprednol etabonate)

AMM par FDA en 2020

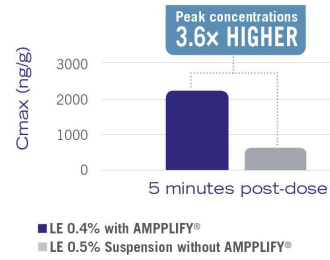


Selectively sized nanoparticles to allow for penetration into mucus pores 200 à 400 nm



Mucus-penetrating surface coating to prevent adherence to mucus (Poloxamer 407)

Concentrations in Cornea²



Wilmer Eye Institute, hôpital Johns Hopkins à Baltimore

29

Voie topique et nanomédicaments : SA lipophiles

Nanoémulsions cationiques

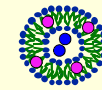


Nanocapsule

contenu aqueux ou huileux



Liposomes



Nanosphère

(PCL, PLGA, alkylcyanoacrylate, chitosan, ...)



Nanocristaux



Déjà une réalité

Vyséo



Nanoémulsions (depuis 2008)



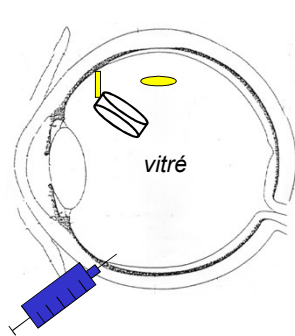
Ikervis (ciclosporine)
Verkazia (ciclosporine)
Latanoprost



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
COLLYRE D'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE 5 mg/mL

30

Voie intravitréenne : affections segment postérieur



Des millions injections/an

Solution Suspension 0,025 à 1 mL Implants

Petites molécules
Corticoïdes, antifongiques, antiviraux
Protéines
Anti-VEGF

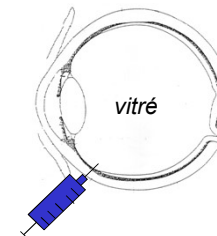
Injections répétées

Cibles rétine choroïde

Grzybowski et al. Ophthalmologica. 2018; Sauvage et Bochet Rapport 2023 SFO

31

Voie intravitréenne : accès direct au segment postérieur



Fin des années 1980 : **rétinite à CMV** actuellement

- rétinopathie diabétique
- oedème maculaire
- infections
- uvéites
- DMLA avec oedème...

• Salle dédiée, bloc opératoire, anesthésie locale

• Nombre d'injections limité, vol ~ 100 µL

• Technique d'injection peut affecter distribution et élimination de la SA*

Attention : voie à risque

Pb de la répétition des injections

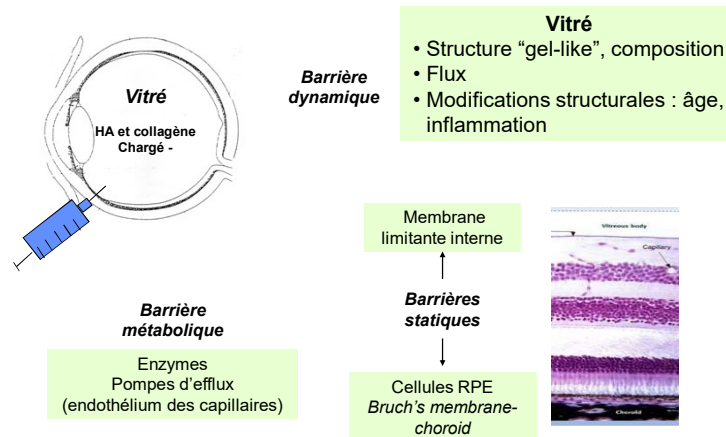
Endophtalmie, décollement de rétine, cataracte traumatique, hémorragie vitréenne...

Inconfort
Visites répétées

Thirunavithana et al. Drug Discovery Today (2011); Korobelnik et al. J Fr Ophtalmol. 2009; Sauvage et Bochet Rapport 2023 SFO

32

Barrières après une injection intravitréenne



Grzybowski et al. *Ophthalmologica*, 2018

33

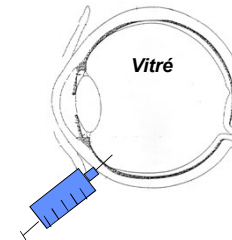
Injection intravitréenne et formulations conventionnelles

- 100% dose
- [SA] locales élevées
- ↓ effets systémiques

Spécifications



- Stérile
- Apyrogène
- Isotonique
- pH neutre
- **Sans conservateur !**
- **Choix des excipients !**
(tolérance/toxicité/inflammation)



34

Injection intravitréenne et formulations conventionnelles

Kenacort 80 mg/2 mL *suspension*

Triamcinolone acétonide (TA)

Pas d'AMM pour IVT

- carmellose (CMC sodique)
- **alcool benzylique**
- chlorure de sodium
- polysorbate 80
- eau PPI



- toxicité de l'alcool benzylique
- toxicité sur la rétine : nécrose de contact des particules (sédimentation)
- toxicité des glucocorticoïdes

Nouvelles formulations de TA (*suspension*) approuvées par la FDA

Trivaris® TA 80mg/mL (Allergan)
Triescence® TA 40mg/mL (Alcon)

Formulations sans conservateur



- Ranibizumab (Lucentis®, Ranivisio®)
- Aflibercept (Eylea®)
- Bevacizumab (Avastin®)
- Brolicizumab (Beovu®)
- Faricimab (Vabysmo®)
- Ocriplasmine (Jetrea®)

Torriglia et al., *Biochemical Pharmacology*, 2010, 8; Valamanesh et al., *Mol Vis*, 2007, 13; Sauvage et Bochot, *Rapport SFO*, 2023

35

Défis à relever pour développer des systèmes pour améliorer la prise en charge des patients et rendre les traitements plus efficaces

- ↓ le nombre des administrations
- Facilement administrable et peu invasif
- Dimensions adaptées aux contraintes du site d'administration ou d'implantation
- Pas de gêne visuelle
- Excellente tolérance et sécurité
- Libération de la SA à des [C]_{thér} sur une longue période
- ↑ index thérapeutique en ciblant les tissus/cellules à traiter
- Pouvoir arrêter le traitement en cas d'intolérance, effets II ou toxicité
- Applicable à des SA variées (chimiques et biologiques)
- Facilement industrialisable
- Stérilisable sans dégrader la SA ni modifier les fonctionnalités du système

Sauvage et Bochot, *Rapport SFO*, 2023

36

Systèmes pour améliorer la prise en charge des patients et rendre les traitements plus efficaces

Approches visant à **PROLONGER** la libération des SA

- Implants polymériques
- Microsphères
- Dispositif rechargeable
- Production *in situ* de protéines

Approches visant à **PROLONGER** la libération des SA et/ou à **MODIFIER** leur distribution

- Nanomédicaments

37

Approches visant à **PROLONGER** la libération des SA : implants polymériques

Non biodégradables réservoir

- **alcool polyvinylique (PVA)**
- copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle
- silicone
- polyimide

Libération plus longue
MAIS
2 interventions chirurgicales nécessaires
1 pour implanter, 1 pour explanter le dispositif vide

Vitrasert® (rétinite à CMV retiré du marché)
Retisert® (uvéïtes non infectieuses)
Iluvien® (œdème maculaire diabétique)
Yutiq® (œdème maculaire diabétique)

Biodégradables matrice

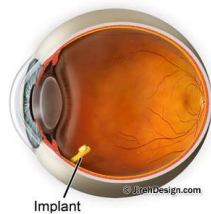
- **PLA, PGA**
- **PLGA**
- **Polycaprolactone**
- **Poly(ortho)esters...**

Plus difficile de bien contrôler la libération
Libération plus courte/ non biodégradables
MAIS
facilement implantables

Ozurdex® (œdème maculaire, uvéïte)
Brimonidine Drug Delivery System (phase II)

38

Retisert : implantable (commercialisé en 2005)



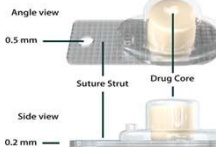
Implant



Bausch and Lomb

3 mm x 2 mm x 5 mm Ø = 1.5 mm

Two views of RETISERT® and its delivery system



Comprimé

Cellulose microcristalline,
PVA, stéarate de magnésium

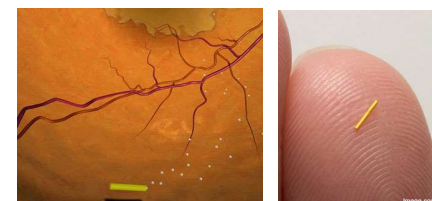
membrane semi-perméable en PVA

Complications
cataracte, ↑ PIO

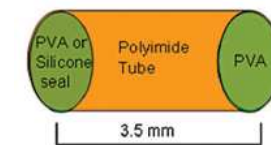
Fluocinolone acétonide
0,59 mg libéré sur 30 mois
1^{er} mois 0.6 µg/j puis
0.3-0.4 µg/j
Uvéïtes non infectieuses

39

Iluvien : injectable (commercialisé en 2012)



200 µg drug
90% drug/10% PVA



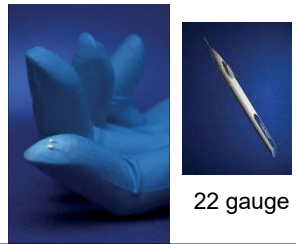
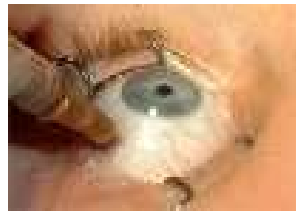
OD=0.37 mm

190 µg de fluocinolone acétonide
0,23 à 0,45 µg / jour jusqu'à **36 mois**
OMD selon le dosage
Nouvelles indications en cours

Injectable avec
une aiguille 25G

40

Ozurdex : injectable (commercialisé en 2009)



22 gauge

Implant matriciel de Dex (0,7 mg) de PLGA
6 mm x 0,46 mm

- Ester terminated 50:50 poly D,L-lactide-co-glycolide
- Acid terminated 50:50 poly D,L-lactide-co-glycolide

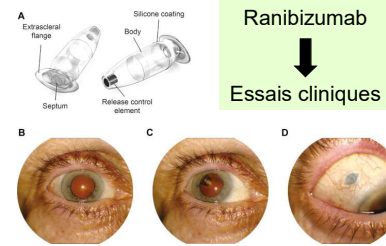
libération < 6 mois

OM suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR)

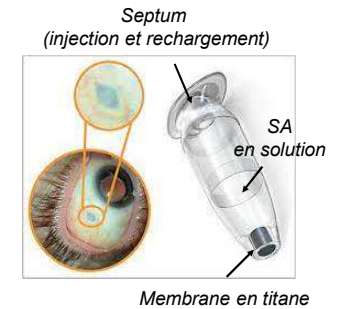
Implant PLGA de brimonidine tartrate en essai clinique chez patients avec rétinite pigmentaire

Approches visant à PROLONGER la libération des SA : dispositif rechargeable

Port Delivery System



Ranibizumab
↓
Essais cliniques



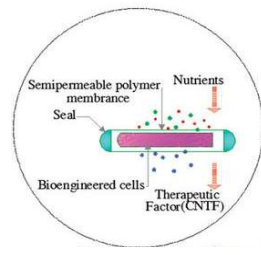
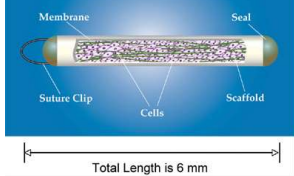
- Libération continue sur 6 mois
- Flexibilité des SA, doses
- ↓ Contraintes industrielles

Approches visant à PROLONGER la libération des SA : production in situ de protéines

Technologie d'encapsulation cellulaire (essais cliniques)

Société Neurotech Pharmaceuticals

ENCAPSULATED CELL TECHNOLOGY



- Cellules RPE génétiquement modifiées
- Système polyvalent
- Libération continue sur 2 ans
- Perspectives pour rétinite pigmentaire et DMLA

Approches visant à PROLONGER la libération des SA : production in situ de protéines

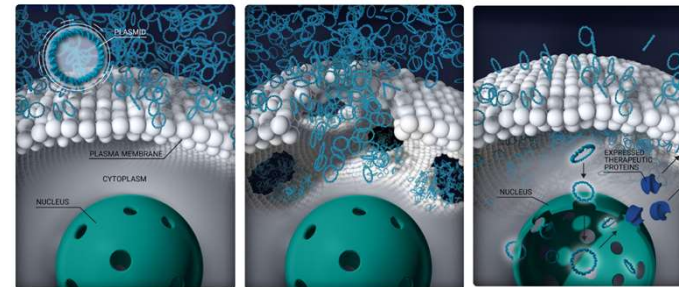
Pr F. Behar-Cohen



Plateforme EyeCET (Eyevensys) : thérapie génique non virale par électroporation.

Œil = usine de fabrication de protéines thérapeutiques

Pas d'anesthésie générale, production continue (uvéïtes, rétinite pigmentaire, DMLA)



Approches visant à PROLONGER la libération des SA et/ou à MODIFIER leur distribution : nanomédicaments

Exemples des liposomes

- Examen du **fond d'œil difficile**, zone "nuageuse", modification temporaire de la vision chez l'homme*** (valable pour tous les nanomédicaments)

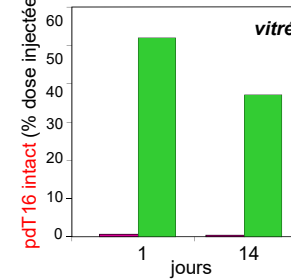
*Bochet et al., IOVS, 2002; **Lajavardi thèse d'Université 2008
***Akula et al. British Journal of Ophthalmology 1994

45

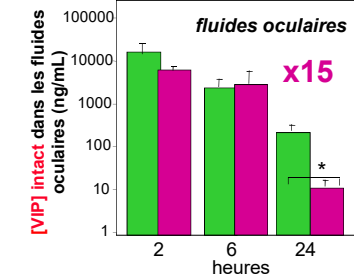
Protection de SA fragiles

Solution, Liposomes

Acide nucléique modèle pdT16*



Peptide immunomodulateur VIP**

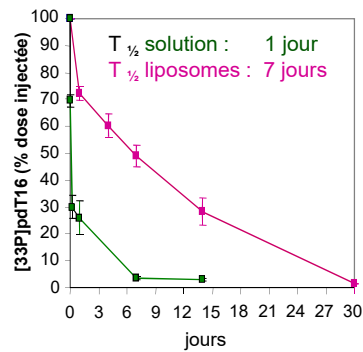


Protection vis-à-vis du milieu environnant → stabilité

*Bochet et al., IOVS 43: 253-259, 2002; **Lajavardi et al., IOVS 48: 3230-3238, 2007

46

Augmentation de la demi-vie des SA encapsulées



Mais élimination plus rapide de la SA dans l'œil malade

Bochet et al., IOVS, 43:253-259, 2002; Bochet et Fattal, JCR, 161: 628-34, 2012.

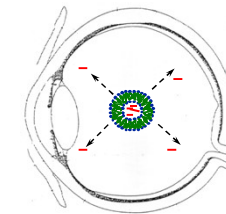
47

Diminution de la toxicité oculaire des SA

Effet réservoir ⇒ Réduction de la fraction libre de SA en contact direct les tissus

⇒ ↓ des effets secondaires

Amphotéricine,
ciprofloxacine, ciclosporine,
cytarabine, daunomycine,
5-fluorouridine, ganciclovir,
ofloxacine, trifluorothymidine...

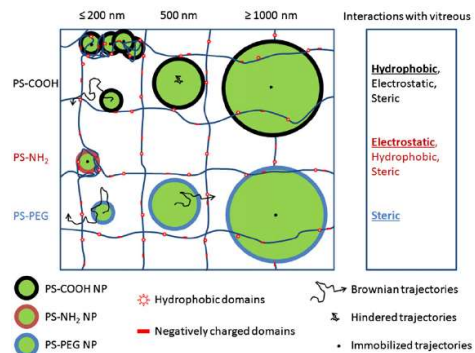


Chez l'homme,
pas de décollement de
la rétine, ni d'hémorragies
avec les liposomes de
ganciclovir

Akula et al. British Journal of Ophthalmology 1994; 78:677-680; Bochet et Fattal, JCR, 161: 628-34, 2012.

48

Schematic illustrating effect of size and surface chemistry on NP transport in the vitreous meshwork (ex vivo study, bovine vitreous)



Ø > 500 nm ou charge (+)
nanovecteurs **immobiles** dans le vitré

Réservoir = libération prolongée

Ø < 200 nm et charge (-) ou surface hydrophile
nanovecteurs **mobiles** dans le vitré, **franchissement barrières**

Modification de la distribution et ciblage possible

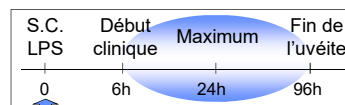
Xu et al., Journal of Controlled Release 167 (2013) 76–84; Sauvage et Bochat Rapport SFO 2023

49

Efficacité thérapeutique des liposomes

Uvéite Induite par Endotoxine (UIE) chez le rat

Modèle de l'uvéite antérieure aiguë humaine



Lajavardi et al., IOVS, 2007; 48: 3230-38

Injection IVT simultanée
VIP (HA, iris, corps ciliaire, rétine)
Propriétés immunosuppressives

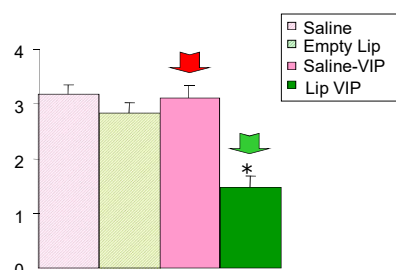


- Rupture de la barrière hémato-oculaire à partir de 4 h
- Infiltrat cellulaire maximal à 18-24 h
- Augmentation de l'expression de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires

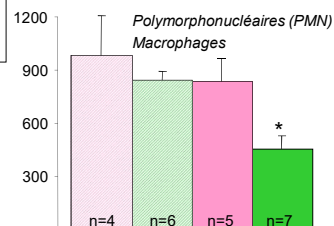
50

Efficacité des liposomes de VIP sur l'UIE/ solution

Score clinique à J1



Nombre total de cellules inflammatoires



Pas d'effet de VIP en solution

Effet thérapeutique des liposomes de VIP

↓ score clinique, ↓ des cellules inflammatoires, ↓ expression des ARNm des cytokines inflammatoires dans humeur aqueuse-vitré (TNF-α, IL-1β, MCP-1, MIP-2, CINC-1, INF-γ)

Lajavardi et al., IOVS, 2007; 48: 3230-38

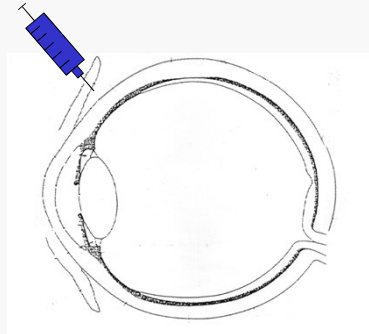
51

	Implant Biod.	Implant Non Biod.	Dispositif rechargeable	Production in situ	Microsphère	Nano-médicament
Mode administration	Inject.	Injection ou implantation	Collerette à plat	Electroporation / implantation	Injection	Injection
Gène visuelle	Non	Non	Non	Non	+/-	Oui
Arrêt si intolérance, effets II, toxicité	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
Applicable à SA chimiques	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Applicable à SA biologiques	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Libération	≤ 6 mois	Années	Continue (si rechargé)	Continue	≥ mois	Jours à Semaines
Modification distribution de la SA et ciblage des tissus/cellules à traiter	Non	Non	Non	Non	Non	Oui

Sauvage et Bochat, Rapport SFO, 2023

52

Voie sous-conjonctivale

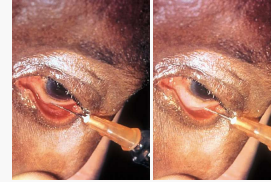
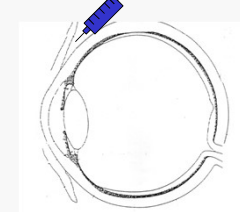


Injection
Formes stériles ET apyrogènes
ET sans conservateur

53

Voie sous conjonctivale : post instillation d'un collyre anesthésique

- injection peu douloureuse, sans risques (extrémité de l'aiguille est visible pdt l'injection)
- moins invasif / IVT
- volume jusqu'à 500 µL



- solution
- suspension
- implant
- liposomes

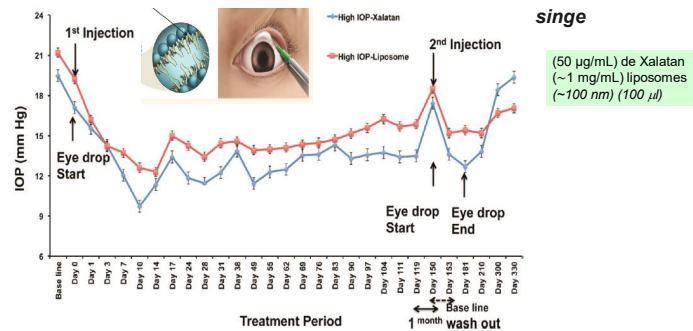
- antibiotiques
- corticoïdes +++
- antimétabolites
- anesthésiques locaux

- pas seulement une voie locale car **passage systémique**
- [C] segment antérieur +++/ topique
- [C] segment postérieur << IVT
- effets secondaires < / IV

- rejet de greffe
- uvéite
- sclérite antérieure
- herpès
- chirurgie
- glaucome...

54

Injection sous conjonctivale de liposomes de latanoprost



1 injection ↓ pression pendant 4 mois = 2 instillations/j de Xalatan chez le singe
Effet pendant 3 mois chez l'homme (essai clinique de phase II)

Natarajan et al., ACS Nano (2014)

55

Conclusion : innovations en ophtalmologie, déjà une réalité : implants, dispositif rechargeable, production *in situ* de protéines et nanomédicaments

Visudyne®
liposomes de verteporfine
voie IV (perfusion)



DMLA
Thérapie
Photodynamique
voie IV

Vyséo®
liposomes
en spray



œil sec

Collyre liposomal
Amphotéricine B
Pharmacie Hôtel Dieu,
Paris

ASSISTANCE
PUBLIQUE
HÔPITAUX
DE PARIS
COLLYRE D'AMPHOTÉRICINE B LIPOSOMALE 5 mg/mL
kératites fongiques

Nanocristaux



œil sec

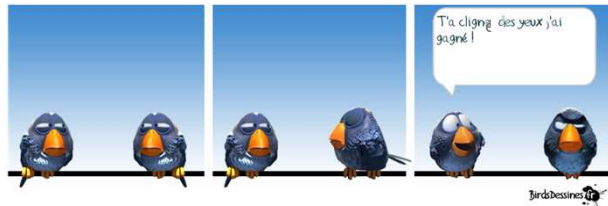
Nanoémulsions
cationiques



œil sec, kérato-
conjunctivites
vinales, glaucome

56

Merci !



Bibliographie

- Awwad et al., *Principles of pharmacology in the eye*. Br. J. Pharmacol. 2017.
- Agrahari al., V et. al., *How are we improving the delivery to back of the eye? Advances and challenges of novel therapeutic approaches*. Expert Opin Drug Deliv. 2017, 14 :1145-1162.
- Destruel et al., *In vitro and in vivo evaluation of in situ gelling systems for sustained topical ophthalmic delivery: state of the art and beyond*. 2017, Drug Discovery Today, 22, 638-651.
- *Drug delivery to the eye : what benefits do carriers offer ?* 2017, Nanomedicine, 12, 683-702.
- Garcia-Estrada et al. *Polymeric Implants for the Treatment of Intraocular Eye Diseases: Trends in Biodegradable and Non-Biodegradable Materials*. Pharmaceutics. 2021, 13, 701 1-20.
- Cao et al., *Recent advances in intraocular sustained-release drug delivery devices*. Drug Discov Today. 2019, 24: 1694–1700.
- Bordet T et al., *Ocular gene therapies in clinical practice: viral vectors and nonviral alternatives*. Drug Discovery Today, 24, 2019, 1685-1693.
- Cabrera et al., *Challenges and opportunities for drug delivery to the posterior of the eye*. Drug Discovery Today 24, 1679–1684.
- Sauvage et Bochot, *Rapport SFO 2023*