

**Formes Galéniques pour  
l'administration cutanée et  
percutanée**

**Elias Fattal**

**UMR CNRS 8612**

**Laboratoire de Pharmacie  
Galénique**

[www.galénique.info](http://www.galénique.info)



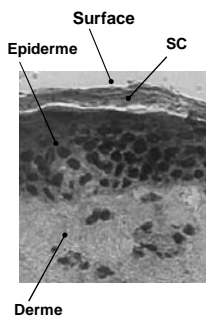
**Chapitre 1**

**Paramètres impliqués dans le  
transport des molécules actives dans  
le tissu cutané**

- ❖ Paramètres d'ordre physiologique
- ❖ Paramètres d'ordre physico-chimique
  - ✓ Stabilité
  - ✓ Absorption du principe actif



**1-1 Paramètres d'ordre physiologique  
a- Degré de pénétration**



**Degré de pénétration  
requis**

- ❖ Surface: nul
- ❖ Cornée: faible
- ❖ Epiderme: Moyen
- ❖ Derme ou Circulation: Elevé



**b- Pénétration cutanée et métabolisme**

- ❖ Capacité enzymatique identique à celle du métabolisme hépatique mais 2 à 6% de cette activité
- ❖ Principalement localisée au niveau épidermique



**1-2 Paramètres d'ordre physico-chimique  
a- Stabilité**

- ❖ Réactions classiques du principe actif face à son environnement
  - ✓ Hydrolyse et Oxydation
- ❖ Recherche de la stabilité optimale
  - ✓ Choix d'excipients compatibles
  - ✓ Modification chimique
  - ✓ Addition de stabilisants appropriés



**b- Absorption**

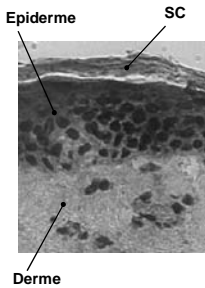
**En plusieurs étapes:**

- ✓ Absorption au niveau du stratum corneum
- ✓ Diffusion à travers chaque couche de l'épiderme
- ✓ Passage dans la microcirculation

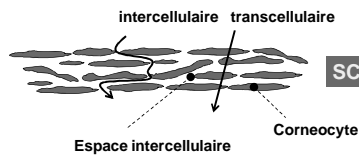


### b-1 Propriétés de barrière de la peau

Peau



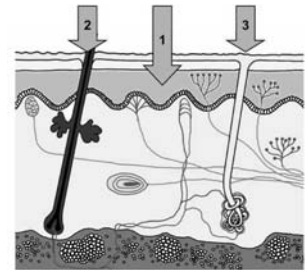
Stratum corneum



- Structure "briques et mortier"
- Barrière lipophile

### b-2 Propriétés de barrières des annexes cutanées (2+3)

- ❖ Traversent la couche cornée: follicules pilo-sébacés, sudoripares
- ❖ 0,1 à 1% de la surface totale
- ❖ Zones de moindre résistance= Shunts



### c-3 Facteurs intervenant dans l'absorption cutanée

- ❖ Facteurs biologiques
  - ✓ Variabilités anatomiques
  - ✓ Hydratation cutanée et occlusion
  - ✓ Age et Pathologie
- ❖ Facteurs Physicochimiques
  - ✓ Processus de diffusion

### Facteurs Biologiques Variabilités anatomiques

- ❖ Absorption différente selon la zone anatomique traitée.
- ❖ Différences de structure de la couche cornée: taille des cornéocytes, teneur en lipides, épaisseur de la membrane, richesse en follicules pilo-sébacés

### Hydratation cutanée et occlusion

- ❖ Perméabilité de la couche cornée hydratée normalement (10%) est 10 fois supérieure à celle du stratum corneum sec.
- ❖ L'augmentation de la teneur en eau du SC peut se faire par:
  - ✓ Par un apport externe
  - ✓ Par antidéshydratation (occlusion)

### âge et pathologie

- ❖ Vieillesse cutané peu d'influence
- ❖ Peau de l'enfant plus perméable que chez l'adulte
- ❖ Dermatoses et autres processus inflammatoire augmentent la perméabilité

| Facteurs       | Absorption élevée  | Absorption faible   |
|----------------|--|---|
| Produits       | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Petites molécules &lt; 1000</li> <li>❖ Amphiphile, moyennement lipophile</li> <li>❖ Dose importante/surface</li> <li>❖ Temps de contact important</li> <li>❖ Promoteur</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Poids moléculaire élevé</li> <li>❖ Hydrophilie</li> <li>❖ Fixation aux protéines de la peau</li> </ul> |
| Physiologiques | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Jeune enfant</li> <li>❖ Faible épaisseur de la peau</li> <li>❖ Lésions cutanées</li> <li>❖ Hydratation</li> <li>❖ Flux sanguin élevé</li> <li>❖ Température</li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Peau épaisse</li> <li>❖ Sécheresse</li> <li>❖ Vasoconstriction</li> </ul>                              |

### Facteurs Physico-Chimiques

#### Absorption percutanée: Processus de diffusion

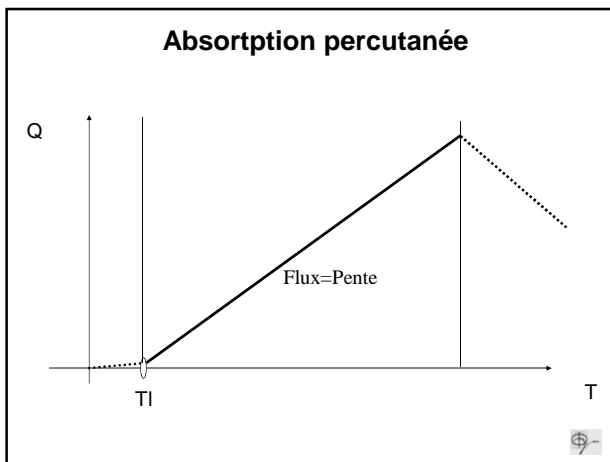
❖ **Loi de Fick: cas où le stratum corneum est l'étape limitante**

$$J = (dQ/dt) / h = KD\Delta C_m / h$$

*Condition « sink »  $\Delta C_m = C_1$*

- ✓ *J: Flux = vitesse de transfert de matière par unité de surface*
- ✓  *$\Delta C_m$ : Variation de concentration milieu donneur receveur*
- ✓ *D: Coefficient de diffusion*
- ✓ *h: épaisseur de la barrière*

❖ **Il est possible de définir un coefficient de perméabilité  $P = KD/h$**



### Comportement des paramètres de l'équation de Fick

- ❖ **Coefficient de partage ( $K = C_p/C_v$ )**
  - ✓ Si élevée: affinité préférentielle pour la peau
  - ✓ Si faible PA reste dans l'excipient
- ❖ **Coefficient de diffusion (D)**
  - ✓ Varie en fonction du poids moléculaire
- ❖ **Épaisseur de la barrière (h)**
  - ✓ Paramètre non constant car l'épaisseur varie en fonction de la zone
- ❖ **Concentration ( $C_m$ )**
  - ✓ Seule la fraction dissoute non ionisée de la substance topique contribue au calcul du flux et peut donc être absorbée
  - ✓ Concentration ~ Saturation = Bonne diffusion
  - ✓ Concentration << Saturation = Mauvaise diffusion

## Chapitre 2

### Préformulation

❖ **Sélection des constituants de la formule:**

- ✓ Type de traitement et degré de pénétration
- ✓ Importance du flux de passage pour une activité significative
- ✓ Nature du Principe actif (stabilité et solubilité)
- ✓ Type de Forme (liquide ou solide)

### 2.1- Principe actif soluble dans Constituant principal

#### a- Recherche de solubilité

| Degré de Pénétration à Conférer           |   |
|---|---|
| MAXIMAL                                   | MINIMAL                                     |
| Solution saturées non ionisées            | Solution diluées avec ionisation éventuelle |
| ↓   | ↓   |
| Coefficient de partage peu différent de 1 | Coefficient de partage très différent de 1  |

### **b- Augmenter la solubilité dans le constituant principal**

#### **❖ Solubilité dans l'excipient peut être modulée**

- ✓ Phase aqueuse
  - Ajustement du pH
  - Solvant polaires
  - Solubilisation micellaire ou cyclodextrines
- ✓ Phase huileuse
  - Cosolvants, agents de solubilisation



### **2.1- Principe actif insoluble dans Constituant principal Emploi de Suspensions**

#### **❖ Solubilité insuffisante malgré l'emploi de cosolvants**

#### **❖ Mais aussi**

- ✓ Stabilité défectueuse des produits dissous
- ✓ Mauvaise tolérance liée aux solvants



### **Emploi de suspensions**

- ❖ Effet sur le flux de principes actif: permet de conserver une concentration élevée dans le « donneur »
- ❖ Flux constant si Vitesse de dissolution ~ vitesse d'absorption



### **Chapitre 3- Formulation et Fabrication des systèmes cutanés**

Peuvent être classés en deux catégories:

- ❖ Préparation à véhicule monophasique
- ❖ Préparation à véhicule biphasique



### **Chapitre 3 Formulation des systèmes cutanés**

Peuvent être classés en deux catégories:

- ❖ Préparation à véhicule monophasique
- ❖ Préparation à véhicule biphasique



### **3.1- POMMADES**

Elles se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides.

- ❖ Les pommades hydrophobes: Elles ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau.
- ❖ Les pommades absorbant l'eau
- ❖ Les pommades hydrophiles: Elles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau.



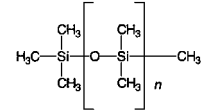
### 3.1.1 Excipients pour Pommade

| Nature de l'excipient | Type d'excipient  |
|-----------------------|---|
| Anhydres hydrophobes  | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Huiles de silicone</li> <li>❖ Hydrocarbures</li> <li>❖ Glycérides</li> </ul> |
| Anhydres hydrophiles  | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Cire d'abeille</li> <li>❖ Lanoline</li> </ul>                                |
| Hydrophile            | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Polyéthylène glycol</li> </ul>   |



### Huiles de silicone

- ❖ Polysiloxanes méthyliques: dimétones
- ❖ Hydrophobie marquée
- ❖ Grande inertie chimique
- ❖ Excellente résistance à la chaleur
- ❖ Bonne tolérance
- ❖ Très occlusif



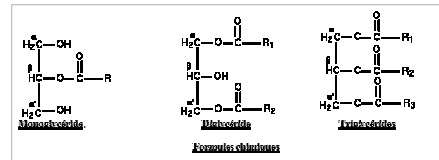
### Hydrocarbures

- ❖ Chimiquement inertes
- ❖ Très stables
  - ✓ Vaseline blanche (80% des pommades)
  - ✓ Paraffine solide ou liquide (modification de la consistance)



### Glycérides

- ❖ Formulation des pommades dermiques
- ❖ Présents dans les huiles végétales



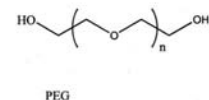
### Cire d'abeille et lanoline

- ❖ Cire d'abeille: Solide de couleur blanc utilisé pour augmenter la consistance. Utilisé dans la composition des cerats.
- ❖ Lanoline: translucide absorbe deux fois son poids d'eau.
  - ✓ Permet l'incorporation de solution aqueuse dans la vaseline
  - ✓ Avec alcool gras ou stérols: émulsions H/L



### Polyéthyléneglycols-macrogols

- ❖ Solubles dans l'eau
- ❖ Peu occlusifs
- ❖ Peu pénétrant
- ❖ Lavables à l'eau
- ❖ Nombreuses incompatibilités



### 3.1.2 Formulation des pommades

#### ❖ Choix des excipients:

- ✓ Bien tolérés: ni irritants, ni allergisants
- ✓ Ne pas présenter d'incompatibilités avec le reste de la formule
- ✓ Contribuer à donner une consistance
- ✓ Faciliter la pénétration du PA si besoin

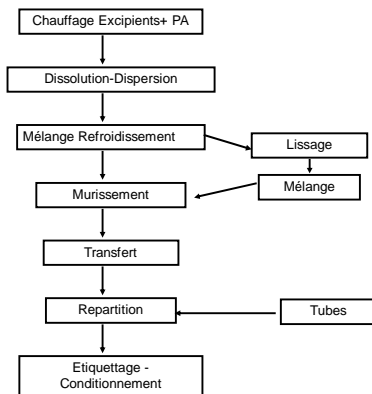


### Influence de l'excipient sur la pénétration du PA en fonction du coefficient de partage $K = C_v/C_p$

|                              | Coefficient de partage | Effet occlusif | Pénétration         |
|------------------------------|------------------------|----------------|---------------------|
| Excipient Anhydre Hydrophobe | Peau                   | +++            | Bonne pénétration   |
|                              | Excipient              | +++            | Pénétration moyenne |
| Excipient anhydre Hydrophile | Peau                   | ++             | Pénétration moyenne |
|                              | Excipient              | ++             | Pénétration faible  |
| Excipient anhydre Hydrophile | Peau                   | +              | Pénétration faible  |
|                              | Excipient              | +              | Pénétration nulle   |



### 3.1.3 Fabrication des pommades

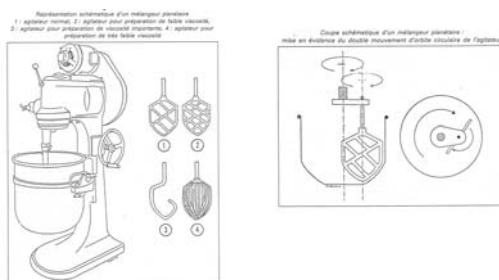


### Appareillage

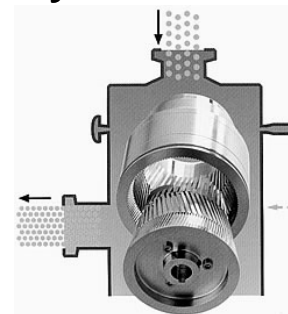
- ❖ Fondeur: cuve à double enveloppe en acier inoxydable où circule un fluide chaud. A la partie inférieure = grille ou tamis
- ❖ Mélangeur planétaire
- ❖ Broyeur colloïdal ou broyeur à trois cylindres ou lisseuse.

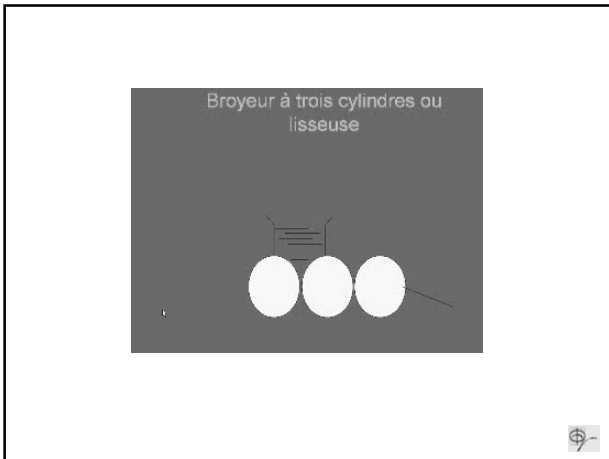


### Mélangeur planétaire



### Broyeur Colloïdal





### 3.2 GELS

➤ Ils sont constitués par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants.

- ✓ Les gels hydrophobes (oléogel) très peu utilisés
- ✓ Les gels hydrophiles (hydrogel)

### Description d'un gel

- ❖ Macromolécules qui en se solvant forment un réseau
- ❖ Liquide à l'intérieur des mailles

### 3.2.1 Excipients pour Gels

| Nature de l'excipient | Type d'excipient   |
|-----------------------|--|
| Aqueux                | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Liquide polaire (<i>Eau, Alcools, Glycols</i>)</li> <li>❖ + Gélifiants hydrophiles</li> </ul>                                 |
| Hydrophobes           | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Liquides apolaires (hydrocarbures ou huile végétale)</li> <li>❖ + Stearate d'aluminium ou Zinc</li> <li>❖ + Silice</li> </ul> |

### Excipients pour hydrogels

- ❖ Carbomères (polymère d'acide acrylique)
  - ✓ Utilisés sous forme non modifiée
  - ✓ Greffés à des chaînes alkyles

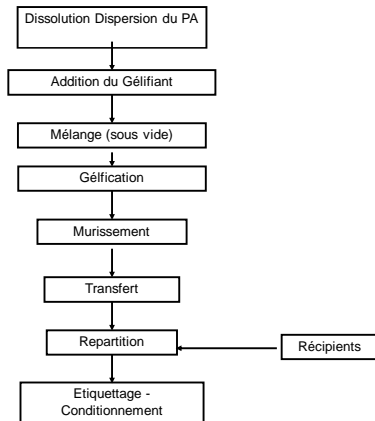
Pour gélifier nécessitent l'addition d'une base minérale ou organique

$$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{C=O} \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{H} \end{array}$$

### Excipients pour hydrogels

- ❖ Dérivés de la cellulose
- ❖ Macrogols ou polyéthylène glycols
- ❖ Poloxamers ou copolymères d'oxyde de propylène et d'oxyde éthylène
- ❖ Gomme guar
- ❖ Silice
- ❖ Carragénates

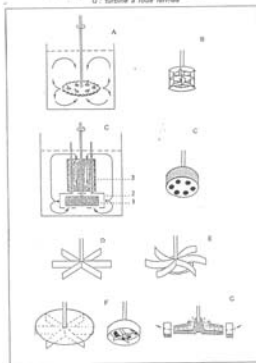
### 3.2.2 Fabrication des gels



### Appareillage

- ❖ Mélangeur sous vide
- ❖ Agitateur à turbine

Représentation schématisée d'appareils à turbine  
 A) turbine à palette, B) turbine à vis, C) turbine à hélice  
 D) turbine à roue ouverte et à aubes inclinées, E) turbine à roue ouverte et à aubes horizontales, F) turbine à roue fermée et à aubes inclinées, G) turbine à roue fermée



### 3.3 PÂTES

Les pâtes sont des préparations semi-solides contenant de fortes proportions de poudres finement dispersées dans l'excipient.

### 3.3 Excipients pour Pâtes

| Nature de l'excipient | Type d'excipient             | Degré de pénétration |
|-----------------------|------------------------------|----------------------|
| Pâtes à l'eau         | Poudres Eau                  | 0                    |
| Pâtes anhydre         | Propylène glycol<br>Glycérol | ++                   |

### 3.4 POUDRES POUR APPLICATION CUTANÉE

Préparations constituées de particules solides sèches libres et plus ou moins fines. Elles se présentent sous forme de poudres unidoses ou multidoses.

### 3.4 Excipients pour poudres

| Nature de l'excipient | Type d'excipient                | Degré de pénétration |
|-----------------------|---------------------------------|----------------------|
|                       | Talc<br>Oxyde de Zinc<br>Kaolin | 0                    |



### 3.5 PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR APPLICATION CUTANÉE

Préparations de viscosité variable destinée à être appliquée sur la peau ou les ongles en vue d'une action locale ou transdermique.

Ce sont des solutions, émulsions ou suspensions qui peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs dans un excipient approprié.



### 3.5 Excipients liquides

| Nature de l'excipient | Type d'excipient          | Degré de pénétration |
|-----------------------|---------------------------|----------------------|
| Aqueux (lotions)      | Eau<br>Glycérol<br>Alcool | ++                   |
| Huileux               | Huiles                    | +++                  |



### 3- Formulation des systèmes cutanés

Peuvent être classés en deux catégories:

- ❖ Préparation à véhicule monophasique
- ❖ Préparation à véhicule biphasique



### 3.6 CRÈMES

Elles sont des préparations multiphasées composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse.

- ❖ Les crèmes hydrophobes: la phase externe est la phase lipophile. Elles contiennent des agents émulsifiants eau-dans huile.
- ❖ Les crèmes hydrophiles: la phase externe est une phase aqueuse. Elles contiennent des agents émulsifiants huile-dans eau.



### 3.6.1- Choix de la phase lipophile

- ❖ Si traitement de surface: choix cosmétique
- ❖ Si pénétration cutanée un ou plusieurs constituants pour assurer la plus grande solubilité du PA



### 3.6.1- Choix de la phase lipophile

|   |   |
|---|---|
| Crèmes hydrophobes:<br>50% de la formule seuls<br>ou en association | Crèmes hydrophiles:<br>30% de la formule seuls<br>ou en association |
| Hydrocarbures<br>Cires<br>Triglycérides<br>Silicone                 |   |



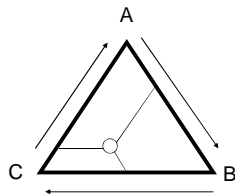
### 3.6.2-Choix de la phase Hydrophile

- ❖ Eau éventuellement additionnée de:
  - ✓ Glycérol
  - ✓ Sorbitol
  - ✓ Propylène glycol



### 3.6.3- Choix du tensioactif

- ❖ Diagramme ternaire : si teneur en phase lipophile est indifférente



### 3.6.3- Choix du tensioactif

- ❖ HLB: Balance lipophile/hydrophile
- ❖ Dépend du sens de l'émulsion:
  - ✓ Phase continue huileuse: HLB 3 à 6
  - ✓ Phase continue aqueuse: HLB 8 à 18
- ❖ HLBc: Valeur de HLB critique pour qu'un ou plusieurs tensioactifs soient capables d'émulsionner une quantité déterminée de phase huileuse.

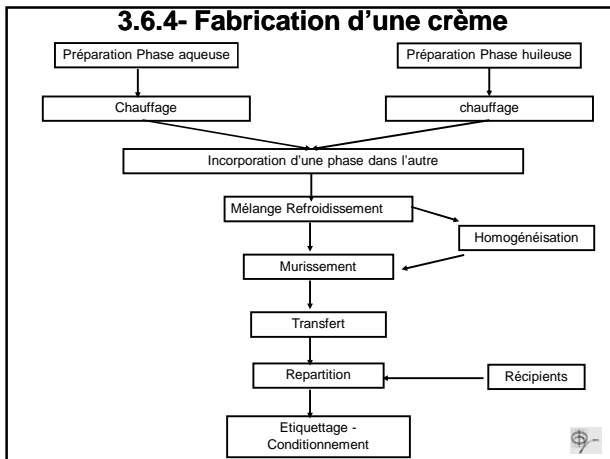


| Commercial Name        | Chemical Name                          | HLB Value |
|------------------------|--|-----------|
| Glyceryl monostearate  | Glyceryl monostearate                  | 3.8       |
| PEG 400 Monooleate     | Polyoxyethylene monooleate             | 11.4      |
| PEG 400 Monostearate   | Polyoxyethylene monostearate           | 11.6      |
| PEG 400 Monolaurate    | Polyoxyethylene monolaurate            | 13.1      |
| Potassium oleate       | Potassium oleate                       | 20.0      |
| Sodium lauryl sulfate  | Sodium lauryl sulfate                  | 40        |
| Sodium oleate          | Sodium oleate                          | 18        |
| Span® 20               | Sorbitan monolaurate                   | 8.6       |
| Span® 40               | Sorbitan monopalmitate                 | 6.7       |
| Span® 60               | Sorbitan monostearate                  | 4.7       |
| Span® 65               | Sorbitan tristearate                   | 2.1       |
| Span® 80               | Sorbitan monooleate                    | 4.3       |
| Span® 85               | Sorbitan trioleate                     | 13.2      |
| Triethanolamine oleate | Triethanolamine oleate                 | 12        |
| Tween® 20              | Polyoxyethylene sorbitan monolaurate   | 16.7      |
| Tween® 21              | Polyoxyethylene sorbitan monolaurate   | 13.3      |
| Tween® 40              | Polyoxyethylene sorbitan monopalmitate | 15.6      |
| Tween® 60              | Polyoxyethylene sorbitan monostearate  | 14.9      |
| Tween® 61              | Polyoxyethylene sorbitan monostearate  | 9.6       |
| Tween® 65              | Polyoxyethylene sorbitan tristearate   | 10.5      |
| Tween® 80              | Polyoxyethylene sorbitan monooleate    | 15.0      |
| Tween® 81              | Polyoxyethylene sorbitan monooleate    | 10.0      |
| Tween® 85              | Polyoxyethylene sorbitan trioleate     | 11.0      |

### HLB et HLB critique

- ❖ HLB: grandeur additive. Soit deux tensioactifs (70% de A) et (30%B)
  - ❖  $HLB = HLB_A \times 0,7 + HLB_B \times 0,3$
  - ❖ Lorsque l'émulsion donne:
    - ✓ Taille des particules et viscosité minimales
    - ✓ Stabilité optimale
- =>  $HLB = HLB \text{ critique de l'huile}$





- Appareillage**
- ❖ Agitateur à turbine
  - ❖ Eventuellement homogénéisation
    - ✓ Homogénéisateur à filière
    - ✓ Homogénéisateur à clapet ou à valve

- 3.7 Autres constituants**
- ❖ Agents suspensifs et épaississants
  - ❖ Conservateurs
  - ❖ Antioxydants
  - ❖ Parfums et colorants
  - ❖ Promoteurs d'absorption

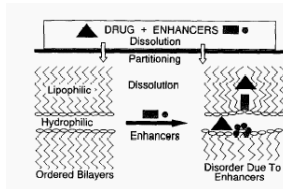
- a- Agents suspensifs et épaississants**
- ❖ Elaboration des caractéristiques rhéologiques de la forme
  - ❖ Stabilisation des émulsions et suspensions
  - ❖ Diffusion plus difficile dans l'excipient
  - ❖ Possibilité d'utiliser des agents thixotropes qui se fluidifie à l'application

- b-Conservateurs**
- ❖ Dans formes contenant une phase aqueuse
  - ❖ Leur activité peut être diminuée
  - ❖ Attention à l'allergie et la tolérance

- c-Antioxydants**
- ❖ Butylhydroxyanisole
  - ❖ Butylhydroxytoluène
  - ❖ Gallate de Propyle
  - ❖ Alpha tocophérol

### e - Promoteurs d'absorption chimiques

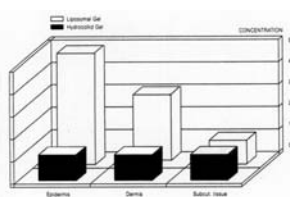
- ❖ Introduits dans les formes galéniques
- ❖ Augmentent la perméabilité en induisant des altérations réversibles du SC
- ❖ Favorise le gradient (Co solvant)
- ❖ Augmente le coefficient de partage du PA en induisant sa libération du véhicule
- ❖ Favorise la pénétration et transforme le SC en réservoir



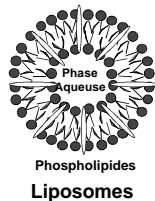
### d- Promoteurs d'absorption chimiques

- ❖ Pas d'irritation
- ❖ Pas d'altération de la peau
- ❖ Pas toxiques
- ❖ Inertes
- ❖ Pas allergisant
- ❖ Solvants aprotiques: DMSO
- ❖ Solvants organiques: Méthanol, Ether, Acétone, Ethanol
- ❖ Modificateurs de la kératine: Acide salicylique, Allantoïne, Acide lactique
- ❖ Surfactifs (anioniques)
- ❖ Autres substances: Azone (dodécylazacycloheptane-2-one)

### d- promoteurs d'absorption chimiques



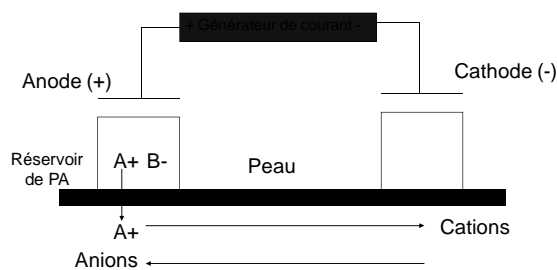
#### Systèmes autoorganisés



### d- Promoteurs d'absorption physiques

- ❖ Iontophorèse
- ☞ Utilisation d'un courant électrique
- ❖ Phonophorèse
- ☞ Utilisation des ultrasons
- ❖ Intérêt: lorsque la diffusion passive d'une molécule à travers la peau est très défavorable (PM >1000)

### Schéma de base d'un système iontophorétique

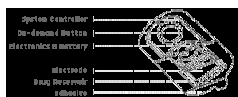
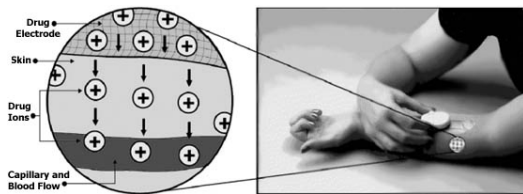


### Mécanisme de l'iontophorèse

- ❖ Diffusion passive: effet de gradient d'activité thermodynamique de la molécule diffusante de part et d'autre de la membrane
- ❖ Electrorépulsion: effet du champ électrique
- ❖ Electroosmose: transport de l'espèce est la résultante d'un déplacement de solvant induit par le champ électrique



### Exemple de dispositif iontophorétique



e-trans®: alza corporation  
www.alza.com

### 3.8 Les excipients complexes pour préparations magistrales

Choisie par le dermatologue pour les motivations suivantes:

- ❖ Manque de spécialité
- ❖ Meilleure adaptation du traitement à chaque patient
- ❖ Déconditionnement possible
- ❖ Environ 50% des préparations magistrales à l'officine

### 3.8 Les excipients complexes pour préparations magistrales

- ❖ Liquides
- ❖ Pommades
- ❖ Crèmes
- ❖ Hydrogels

#### 3.8.1-bases liquides

- ❖ Solutions alcooliques ou hydroalcoolique
  - ✓ Exemple: Capibase®=Alcool éthylique, propylène glycol, eau purifiée
  - ✓ Locabase®, Solubase®
- ❖ Emulsions
  - ✓ Exemple
    - Excipial hydrolotion neutre
    - Excipial lipolotion neutre

### Excipial hydrolotion neutre

Emulsion H/E fluide à très faible teneur en lipides, non occlusive et non comédogène. Sans parfum, sans lanoline, sans parabène.



Composition :  
Eau, PEG-6 Stearate, Paraffine liquide, Diméthicone, PEG-40 Stearate, Citrate de Sodium, Polyaminopropyl Biguanide, Acide citrique, EDTA

#### 3.8.2- bases pommades

- ❖ Hydrophobes
  - ✓ Exemple: Neribase pommade®
    - Paraffine liquide, Cire blanche, vaseline, mélange d'esters aliphatiques d'acides gras, eau purifiée
    - Diprobasse pommade®, Cold cream avene®.....
- ❖ Hydrophiles

### 3.8.3- Bases crèmes

- ❖ Emulsions L/H hydratante plus rarement H/L
  - ✓ Diprobase crème®: Vaseline, Alcool cetostéarylique, paraffine liquide, cetomégrol 1000, phosphate monosodique monohydraté, acide phosphorique concentré, eau purifiée
  - ✓ Aquabase®, biobase®, Excipial hydrocrème®, Excipial lipocrème (H/L)®, Néribase crème®, Oleatum®, Skin base crème®.



### 3.8.4-bases hydrogels

- ❖ Gels hydrophiles ou lipophiles
- ❖ Exemple:
  - ✓ Panoxybase® Silicate d'aluminium et Magnésium, hypromellose, alcool laurique ethoxylé, alcool éthylique, eau purifiée.
  - ✓ Topigel eau® Carbomer, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
  - ✓ Effagel®, Phytogel®, Topigel alcool®



### Problème de stabilité physique

- ❖ Incompatibilités liées aux mélanges d'émulsions (H/E et E/H)
- ❖ Précipitation: Si mélange entraîne la diminution de la viscosité de la suspension
- ❖ Agrégation de particules à l'origine finement divisées.



### Problèmes de stabilité chimique

- ❖ Réaction d'oxydation provenant d'un agent oxydant (peroxyde de benzoyle et acide rétinoïque)
- ❖ Réaction de photosensibilisation (acide rétinoïque)



### Problèmes de Biodisponibilité

- ❖ Modification de la concentration dans la forme galénique de départ
- ❖ Modification de l'affinité pour le véhicule



### 4. Contrôles

- Examen des caractéristiques macroscopiques
- Examen microscopique et distribution granulométrie
- Détermination du type de l'émulsion
- Détermination du pH
- Essais de diffusion
- Analyse rhéologique
- Essais microbiologiques



### **a- Examen des caractéristiques macroscopiques**

- ❖ **Caractères visuels**
  - ✓ Aspects
  - ✓ Consistance
  - ✓ Homogénéité
- ❖ **Caractères olfactifs**
  - ✓ Odeur typique
  - ✓ Absence d'odeur
  - ✓ Odeur anormal ou perte d'odeur
- ❖ **Caractères tactiles**
  - ✓ Toucher
  - ✓ Sensation



### **b- Examen microscopique et distribution granulométrique**

- ❖ **Objectif:**
  - ✓ Déterminer la taille, la forme, l'homogénéité de répartition (PA dispersés ou Globules)
  - ✓ Vérifier l'absence de particules anormales en suspension ou bulles d'air
  - ✓ Augmentation de la granulométrie du PA
  - ✓ Dissolution d'une substance à l'origine en suspension
  - ✓ Recristallisation d'un conservateur
  - ✓ Coalescence
  - ✓ Déphasage de l'émulsion



### **b- Examen microscopique et distribution granulométrique**

- ❖ **Méthodes:**
  - ✓ Examen au microscope
  - ✓ Compteur électronique
  - ✓ Compteur optique



### **c- Détermination du type de l'émulsion**

- ❖ **Objectifs:**
  - ✓ Mettre en évidence une température d'inversion de phase (formulation et fabrication)



### **c-Détermination du type de l'émulsion**

- ❖ **Mesure de la conductivité: à l'aide d'un conductimètre**
  - ✓ (L/H) conductivité élevée
  - ✓ (H/L) conductivité faible
- ❖ **Mesure par dilution**
  - ✓ Phase continue peut être diluée ou non
- ❖ **Mesure aux colorants**
  - ✓ Bleu de méthylène colorant hydrosoluble
  - ✓ Rouge soudan colorant lipophile



### **d- Détermination du pH**

- ❖ Influe la stabilité du PA ou de la formulation
- ❖ Modifie les caractéristiques rhéologiques
- ❖ Modifie l'activité des conservateurs
- ❖ Entraîner une incompatibilité PA-Excipients
- ❖ Modifier le pH de la peau (4,2-5,8)
  
- ❖ Mesurée au pH mètre sur les préparations hydrophiles
  - ✓ Tels que
  - ✓ Après dilution au 1/10



## e- Evaluation de l'absorption cutanée

### ❖ In vitro

- ✓ Modèle de diffusion passive obéissant à la loi de Fick: Membrane synthétique, peau animale isolée, peau humaine isolée (peau entière, épiderme ou stratum corneum).

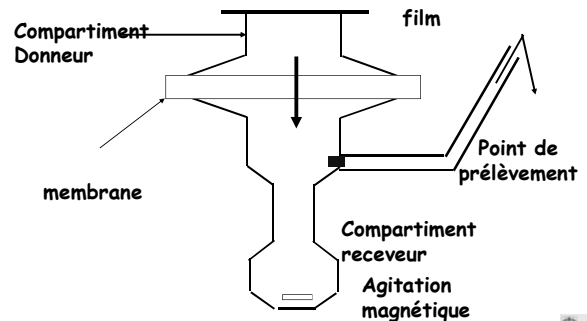
### ❖ In vivo

- ✓ Méthodes histologiques
- ✓ Produits radioactifs
- ✓ Analyse des liquides organiques ou des tissus

Bonne corrélation qualitative mais faible quantitative

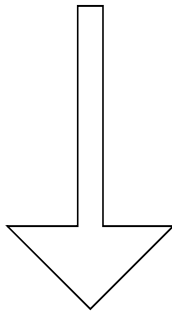


## Cellule de Franz



## Formes Pharmaceutiques et pénétration cutanée

- ❖ Poudre
- ❖ Solution
- ❖ pâte à l'eau
- ❖ gel aqueux
- ❖ émulsion huile dans eau
- ❖ pâte grasse
- ❖ émulsion eau dans huile
- ❖ gel huileux
- ❖ pommade.



## f- Détermination de la consistance

### -viscosité:

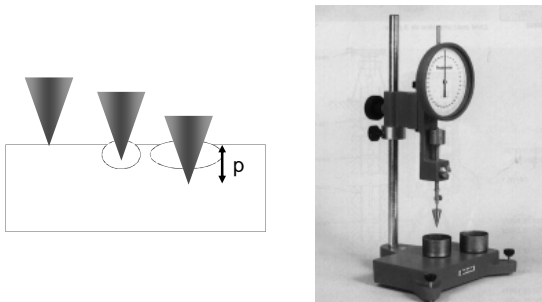
Par un viscosimètre à écoulement, ou à mobile tournant

### -dureté:

par un pénétromètre: L'essai consiste à mesurer l'enfoncement d'un mobile (cône) dans le produit dans des conditions bien définies.



## Principe du pénétromètre



## f- Détermination de la consistance

### -force d'extrusion:

Déterminer la force nécessaire pour expulser une quantité déterminée de pommade à partir d'un tube.

### -capacité d'étalement:

Mesurer la surface d'étalement sous l'action d'une force déterminée.



## f- Détermination de la consistance.

-pouvoir d'adhésion:

Mesurer le temps nécessaire pour séparer deux surfaces solides enduites de pommade à l'aide d'un poids donné.

Tous ces essais se font à une température précise et après maintien à cette température pendant un temps déterminé.



## g-essais microbiologiques

### ❖ Sources de contamination

✓ Fabrication:

● Matières premières: Eau, autres matières (matières premières brutes d'origine naturelle)

➢ Animal (extraits tissulaires, organes protéines....)

➢ Végétales (extraits aqueux, sucs, résines, gommes, eaux florales, amidon, alginates....)

➢ Tellurique (kaolin, talc, bentonite...)

● Locaux

● Personnels

✓ Après Fabrication: contamination par le patient à l'ouverture du conditionnement



## g-essais microbiologiques

### ❖ Les contaminants microbiens

✓ Nature des contaminants

● Après fabrication Bactéries Gram –

● En cours d'utilisation: bactéries de la flore cutanée ou microorganismes de l'environnement

✓ Conséquences de la contamination

● Infections locales ou générales

● Modifications des propriétés de la préparation



## g-essais microbiologiques

### ❖ Facteurs influençant la multiplication et/ou la survie des microorganismes dans les préparations

✓ pH

✓ Eau

✓ Composants de la préparation



## Contrôle de l'efficacité

❖ Contaminer artificiellement le produit

❖ Dénombrer les bactéries



## 4.2 Matériaux de conditionnement

❖ Tubes en aluminium vernissé: revêtement interne = résines epoxydiques réticulées et séchées à chaud

❖ Matières plastiques

❖ Etudes de stabilité et d'interactions contenant contenu



## 5- Les systèmes transdermiques

### Définition (Pharmacopée française)

- ✓ Systèmes destinés à être appliqués sur la peau sur un site déterminé. Ils servent de support ou de véhicules à un ou plusieurs PA, destinés à exercer une action générale après libération et passage à travers la barrière cutanée.
- ✓ TTS : « Therapeutic Transdermic System »



## 5- Les systèmes transdermiques

### Objectifs

- ❖ Administration systémique contrôlée et prolongée de PA mal absorbés par d'autres voies
- ❖ Éviter une dégradation trop importante lors du 1er passage hépatique
- ❖ Pas de variation d'absorption intestinale
- ❖ Pénétration régulière permettant une stabilité des concentrations plasmatiques
- ❖ Meilleure observance



## Pour quel type de principe actif?

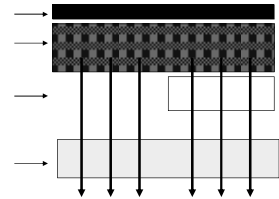
- 1. PA capables doit traverser le tissu cutané**
  - PM < 500
  - Solubilité dans l'eau et l'huile (> 1 mg/ml)
  - Pas d'effet d'irritation local
- 2. PA actifs à faible dose**
  - Dose par voie parentérale comprise entre 10 µg et 2 mg jamais supérieure à 10 mg
  - Faible demi-vie (2-6 h)
- 3. Autres facteurs**
  - PA qui se dégradent le long du tractus GI
  - Médicament posant des problèmes d'observance



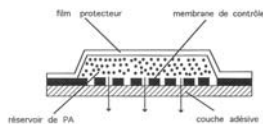
## 5- Les systèmes transdermiques

A partir du haut

- ❖ La fonction occlusive
- ❖ Fonction de réservoir de principe actif
- ❖ Contrôle de la perméabilité par la
  - ✓ diffusion membranaire ou matricielle
- ❖ La fonction d'adhésion cutanée
- ❖ Peut contenir des promoteurs d'absorption



## Systèmes réservoir



- ❖ Solution ou suspension de PA dans un véhicule liquide.
- ❖ Vitesse du transfert du PA dans la membrane régule sa libération qui suit une cinétique d'ordre zéro

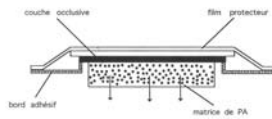


## Composition des systèmes réservoir

- ❖ Support externe: Polyester ou Polyester aluminé
- ❖ Excipient de réservoir: Ethanol 95°, HPMC, Eau, Huile de Silicone, Silice
- ❖ Membrane de contrôle: EVAC, Polypropylène
- ❖ Adhésive: PSA pressure sensitive adhésive
- ❖ Protecteur amovible: Film de polyester siliconé ou fluorocarboné ou Film de terphthalate de polyéthylène siliconé



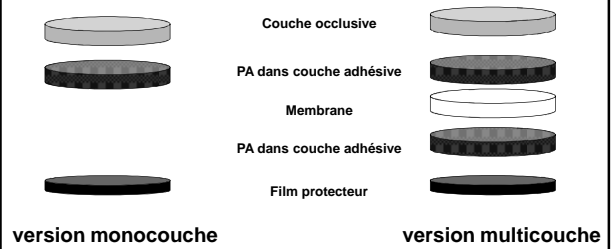
### Systèmes matriciels



- ❖ Masse polymérique dans laquelle est dissous ou dispersé le PA associé à un excipient liquide
- ❖ Libération par diffusion et cinétique linéaire



### système de type adhésif actif



- Faible épaisseur
- Grande souplesse
- Plus confortable pour le patient
- Concentration plasmatique maximale rapidement atteinte

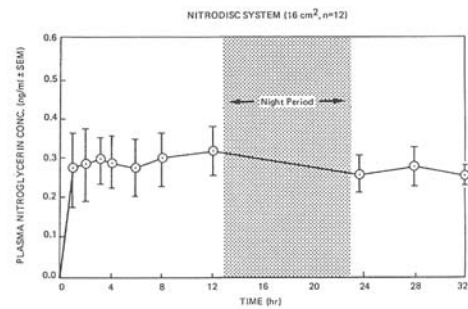


### Composition des systèmes matriciels

- ❖ Support externe: Polyéthylène, Polyester, Copolymère éthylène alcool vinylique, polyuréthane, résine epoxy
- ❖ Matrice adhésive: polymère acrylique, gomme guar...
- ❖ Protecteur amovible: Polyester



### Profil pharmacocinétique



### Conseils d'utilisation

- ❖ Alternier les sites d'application du patch pour éviter les irritations locales.
- ❖ Choisir un emplacement qui n'entraîne pas d'importants plis cutanés.
- ❖ Peau glabre propre et sèche
- ❖ Patches matriciels peuvent être coupés

