

FORMES CUTANÉES

INTRODUCTION AUX PRÉPARATIONS CUTANÉES

- Préparations destinées à être appliquées sur la peau pour :
 - ⇒ Traiter une affection cutanée **locale** (couche cornée épiderme derme) *exemple : antiseptique, antifongique, cicatrisant*
 - ⇒ Exercer une action **régionale** (muscles, articulations) *exemple : anti-inflammatoires, analgésiques*
 - ⇒ Réaliser une action **générale** (diffusion du principe actif dans la circulation générale) *exemple : dispositifs transdermiques*

RAPPELS SUR L'ABSORPTION PERCUTANÉE

Rappels anatomiques	Peau
	♣ Lieu d'application des préparations cutanées : constituée de 3 couches superposées plus organes annexes : ☐ Épiderme : épithélium stratifié limité à l'extérieur par couche cornée et à l'intérieur par couche basale germinative, épiderme vivant ☐ Couche cornée : modifications chimiques importantes des cellules qui progressent vers l'extérieur et se chargent de kératine ☐ Derme : tissu conjonctif fibreux avec nombreux vaisseaux sanguins ☐ Hypoderme : sépare le derme des tissus sous-jacents, constitution varie avec la région considérée mais toujours des panicule adipeux
	Organes annexes
	☐ Glandes sudoripares constituées par un long tube s'enroulant dans l'hypoderme . Le pH à la surface de la peau est réglé par les sécrétions des glandes sudorales (sueur) il varie suivant les régions de (4,5 à 7,2) est selon les pathologies (jusqu'à 8) ☐ Appareil pilosébacée : constitution complexe = poil entouré par une gaine épithéliale dans laquelle se déverse le sébum sécrété par les glandes sébacées
	Effet barrière
	♣ Fonction des caractéristiques des différentes couches : ☐ Sébum : barrière faible épaisseur lipidique mais cholestérol ☐ Couche cornée : principale barrière à la diffusion des principes actifs de la kératinisation des cellules ☐ Epiderme vivant : résistance à la pénétration très faible ☐ Derme : vascularisation importante favorise la résorption
Voies de pénétration	<u>2 voies distinctes</u> : ① Transépidermique principale : diffusion à travers la couche cornée (cellules protéolytiques hydrophiles entourées de ciment lipophile avec zones hydrophiles) ▪ Transcellulaire : traversée à travers les cellules (molécules hydrophiles) ▪ Intercellulaire : traversée entre les espaces cellulaires généralement de faible surface (molécules de faible taille surtout lipophiles parfois hydrophiles) ② Voie Transfolliculaire : limitée ,diffusion à travers les annexes cutanées (zones de moindre résistance) faible surface = 0,1 à 1% de la surface cutanée
Mécanisme de l'absorption percutanée	➤ Résultante de 2 phénomènes : ☐ Pénétration des molécules à travers la peau ☐ Résorption par la circulation sanguine ou lymphatique ➤ Précédés par : ☐ Étape de libération du principe actif ➤ La plupart des molécules sont absorbées par diffusion passive après un temps de latence T qui dépend de : • L'épaisseur de la peau (e) • Constante de diffusion de la molécule dans les différentes structures cutanées (D) ➤ Quand l'équilibre est atteint, la diffusion a lieu en régime constant (quantité de substance qui quitte la face épidermique externe : quantité de substance qui pénètre dans les différentes assises cutanées), régie par la loi de Fick

Facteurs influençant l'absorption percutanée	Peau
	☐ Variabilités anatomiques : organisation structurale spécifique à chaque assise (<i>ex : couche cornée= épaisseurs variables, taille des cornéocytes, espaces intercellulaires, teneur en lipides, richesse en annexes, hydratation, caractères physico-chimiques (densité viscosité), présence de protéine potentiel de fixation, âge, pathologie</i>)
	☐ Métabolisme cutané : éventuel effet de premier passage cutané par enzymes (transformation ,effets secondaires possibles)
	☐ Effet réservoir : rétention du PA (dans la couche cornée mais aussi dans le derme) plus ou moins bénéfique selon toxicité du PA +/- longue suivant le PA
	☐ Substantivité : persistance du PA dans l'épiderme après lavage =action prolongée (sensation qu'il reste encore qch sur la peau)
	Formulation (rôle de libération du PA à partir de la forme galénique)
	☐ Première étape de la mise à disposition du principe actif vis-à-vis de la peau :libération du PA à partir de la forme dermique = rôle de la formulation ☐ Importance de la pénétration essentiellement liée aux <u>caractéristiques physico-chimiques du PA</u> mais les excipients peuvent moduler cette mise à disposition + action sur la peau (excipients occlusifs) = rôle de la formulation
Interactions PA-Peau	
• Solubilité du principe actif dans les différentes couches de la peau • Fixation sur les protéines • Clairance cutanée (élimination) • Métabolisme cutané	
Application du produit	
• Quantité appliquée • Durée de contact • Lavage de la peau (rôle de l'hydratation ,substantivité ,effet réservoir) • Influence du solvant (pénétration/évaporation) • Répétition des applications (variations de la perméabilité fonction du principe actif)	

I-INTRODUCTION AUX FORMES CUTANÉES

➤ La voie cutanée

- Action locale : voie topique
- Action systémique : voie transcutanée ou percutanée

Absorption percutanée : diffusive passive

- ⚡ Seule la fraction non ionisée du PA peut être absorbée.
- ⚡ Lorsqu'on est à une concentration proche de la saturation, on note une bonne diffusion

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

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

J: Flux= vitesse de transfert de matière par unité de surface

ΔCm: Variation de concentration entre milieux donneur / receveur

- Condition « sink » ΔCm=C du milieu donneur
- Seule la fraction dissoute non ionisée du PA peut être absorbée
- Concentration ~ Saturation= Bonne diffusion
- Concentration << Saturation = Mauvaise diffusion

K: Coefficient de partage (K=Cp/Cv, concentrations dans peau et véhicule)

- Si élevé : affinité préférentielle pour la peau
- Si faible : PA reste dans l'excipient ou agir (occlusif/stripping)

D: Coefficient de diffusion : varie en fonction du poids moléculaire

h: Epaisseur de la barrière : Paramètre non constant car l'épaisseur varie en fonction de la zone et de la profondeur à atteindre

Il est possible de définir un coefficient de perméabilité $P = K D / h$ pour chaque molécule/formulation afin de les comparer

2

Préformulation :objectif = avoir un PA soluble dans le constituant principal, afin d'obtenir une solution (saturée si on veut une forte pénétration)

❖ Sélection des constituants de la formule :

- Type de traitement (local/systémique) et degré de pénétration (faible/fort)
- Importance du flux de passage pour une activité significative (systémique)
- Type de forme (liquide, semi-solide ou solide)

- Nature du PA (stabilité et solubilité) Rappel : stabilité du PA dans la forme (hydrolyse, oxydation) -choix d'excipients compatibles -modifications chimiques -ajout de stabilisants	
❖ PA soluble dans constituant principal : - Obtention d'une solution (saturée si on veut une forte pénétration) - Pour augmenter la solubilité dans le constituant si : ✓ Phase aqueuse : - Ajustement du pH - Solvants polaires - Solubilisation micellaire ou cyclodextrines ✓ Phase huileuse : - Co-solvants - Agents de solubilisation	❖ PA insoluble dans constituant principal - Emploi de suspensions ✓ Causes : - Solubilité insuffisante malgré l'emploi de co-solvants ... - Mais aussi : -Stabilité défectueuse des produits dissous -Mauvaise tolérance liée aux solvants ✓ Conséquences : - Effet sur le flux du principe actif : permet de conserver une concentration élevée dans le milieu « donneur » - Flux constant si vitesse de dissolution ~ vitesse d'absorption

II-FORMES CUTANÉES	
Définition	➤ Préparations destinées à être appliquées sur la peau
Différentes formes	☐ <u>Formes semi-solides</u> ☐ <u>Forme adhésives cutanées :</u> ♣ Non médicamenteux (sparadrap) ♣ Médicamenteux : → À usage local en : plâtre, patchs cutanés, pansements adhésifs médicamenteux → À usage systémique : dispositifs transdermiques (<i>formes à libération prolongée</i>) ☐ <u>Autres formes :</u> ♣ Poudres pour application cutanée ♣ Préparations liquides pour application cutanée ♣ Mousses médicamenteuses ♣ Cataplasmes et sinapismes
FORMES SEMI SOLIDES	
Définition	➤ Préparations formulées pour une libération local ou transdermique de substances actives ou pour une action émolliente (substance qui relâche, détend, adoucit et amollit) ou protectrice ➤ D'aspect homogène ➤ Constituées d'un excipient simple(rare) ou composé ,où sont dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs ➤ L'excipient peut avoir une influence sur l'activité de la préparation et sur la libération du PA
Préparations à véhicule monophasique	
☐ Pommades : se composent d'un excipient monophasique dans lequel peuvent être dispersées des substances liquides ou solides ☐ Pâtes : pommades incorporant une grande proportion de poudre ☐ Gels : constitués de liquide gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés	Préparations à véhicule biphasique
	☐ Crème : préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse (émulsion)
POMMADES	⇒ Peuvent avoir une action systémique rarement (<i>exemple : antiseptique bronchique vicks vaporub</i>) ou locale généralement ⇒ <u>Peuvent être classés en 3 catégories :</u> ① Les pommades hydrophobes elles ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau (véhicule/excipient anhydre hydrophobe) ② Les pommades absorbant l'eau (véhicule anhydre hydrophile) ③ Les pommades hydrophiles : préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau (véhicule hydrophile),type qui part très vite après lavage, il ne reste que la substantivité.

Excipients des pommades

Excipients anhydres hydrophobes : Idéal pour solubiliser un principe actif hydrophobe

- ❄ **Huile de silicone :**
 - Polysiloxanes méthyliques : dimétones
 - Hydrophobie marquée
 - Grande inertie chimique
 - Excellente résistance à la chaleur
 - Bonne tolérance
 - Très occlusif
- ❄ **Hydrocarbures :**
 - Chimiquement inerte
 - Très stable
 - Peu pénétrants
 - Vaseline blanche (80% des pommades)
 - Paraffine solide ou liquide (modification de la consistance)
- ❄ **Glycérides :**
 - Formulation des pommades dermiques
 - Composant des huiles végétales

Excipients anhydres hydrophiles : Idéal pour absorber une solution aqueuse de principes actifs hydrophiles

- ❄ **Cire d'abeille :**
 - Solide de couleur blanche
 - Utilisé pour augmenter la consistance
 - Utilisé dans la composition des cérats
- ❄ **Lanoline :**
 - Translucide absorbe 2 fois son poids d'eau et 1 fois son poids de solution saline
 - Contient des tensioactifs ioniques : formation des émulsions H/L et permet l'incorporation de solution aqueuse de PA dans la vaseline

Excipients hydrophiles : Idéal pour solubiliser les principes actifs hydrophiles

- ❄ **Polyéthylène glycols ou macrogols**
 - Soluble dans l'eau
 - Peu occlusif
 - Peu pénétrant
 - Lavable à l'eau
 - Nombreuses incompatibilités (on les choisit en fonction des caractéristiques du PA)

Formulation des pommades

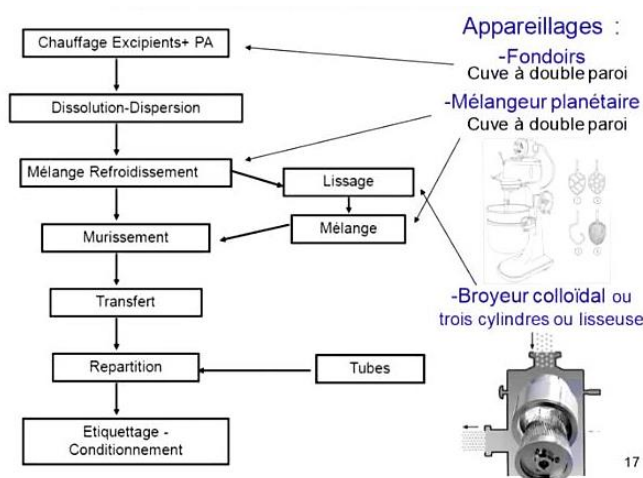
- **Votre formulation devra répondre aux impératifs de :**
 - ⇒ Degré de pénétration à conférer
 - ⇒ Stabilité du principe actif dans la formulation et stabilité de la forme finale
 - ⇒ Pouvoir de libération
 - ⇒ Compatibilité des constituants de la formule entre eux
 - ⇒ Tolérance cutanée
 - ⇒ Consistance
 - ⇒ Critères d'ordre cosmétique
 - **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 (sortie du tube, étalement facile, maintien du contact, capacité de diffusion du principe actif)
 - ⇒ Faciliter la pénétration du principe actif si besoin
 - ✓ Mélange de excipients pour avoir tous ces critères
 - ★ **Choix de l'excipient en fonction :**
 - De la pénétration du principe actif voulu
 - De la solubilité du principe actif dans l'excipient (et donc sa libération de l'excipient)
 - Et capacité de diffusion du principe actif dans les couches de la peau
- 3 niveaux d'action locale :
- ① **Traitement superficiel :** le PA doit être libéré pour agir à la surface de la peau (*ex : antibactériens locaux*) et excipients gras pénétrants (vaseline, paraffine liquide)

- ② **Traitement du tégument** : le PA doit traverser la barrière cutanée et atteindre le derme (*exemple pommades fongiques*), excipients pénétrants, facilement miscibles aux sécrétions sébacées (lanoline), se liquéfiant à la température corporelle (huiles végétales)
- ③ **Traitement des zones sous-jacentes (muscles...)** : le PA doit aller en profondeur (*ex : anti-inflammatoires, myorelaxants*) excipient à fort pouvoir pénétrant et principe actif plus hydrophile

⚠ Attention : ne pas confondre la pénétration de l'excipient et du principe actif

- **Principe actif hydrophile et action de surface** : il faut que le PA sorte de l'excipient mais ne pénètre pas : donc excipients gras non pénétrants où le principe actif pourra être non solubilisé, puis solubilisation par l'eau de surface (sueur : effet occultant puis action locale de surface)
- **Principe actif +/- hydrophobe et action en profondeur** : il faut un excipient gras pénétrant qui va diffuser avec le principe actif, si principe actif plus hydrophile = lanoline, si PA hydrophobe = huile se liquéfiant
- **Action en profondeur** : seuls les principes actifs hydrophiles+ excipients pénétrants pourront aller aussi loin

Fabrication des pommades



GELS

- **Description d'un gel :**
- Macromolécules qui en se solvatant forment un réseau tridimensionnel (différentes solutions épaissies : la viscosité gêne la mobilité des molécules de solvant)
 - Liquide à l'intérieur des mailles
 - A partir d'une solution on va utiliser des agents épaississants qui vont former un gel .On parle d'agents gélifiants ,et il est nécessaire de mesurer la viscosité de ce gel .Il est important d'utiliser des agents gélifiants qui n'ont pas d'incompatibilité avec la substance active .
- **Classés en 2 catégories :**
- ① **Les gels hydrophobes ou oléogels** : véhicule hydrophobe (huileux) très peu utilisés
 - ② **Les gels hydrophiles ou hydrogels** : véhicule hydrophile (souvent l'eau),très utilisés (masque cheveux, shampoings...)

Excipients pour oléogels

- ❖ **À choisir suivant** : le type de gel (hydro/oléo), la viscosité voulue et l'adaptation au PA (incompatibilités)

Excipients aqueux

- ❖ Liquide polaire (eau, alcools, glycols)
- ❖ Humectants (limiter dessèchement ,action hydrophile et hydratante au niveau cutané: glycérol, sorbitol)
- ❖ Gélifiants hydrophiles

Excipients hydrophobes

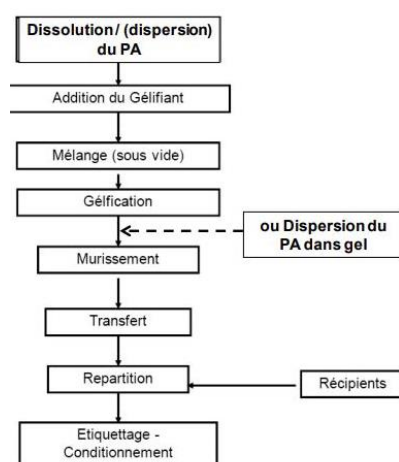
- ❖ Liquides apolaires (hydrocarbures ou huiles végétales)
- ❖ Stéarate d'aluminium ou zinc
- ❖ Silice

Excipients pour hydrogels : gélifiants

Gélifiants

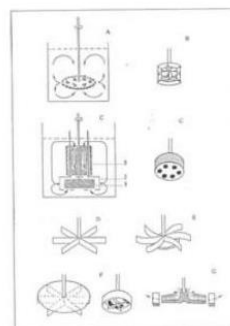
- ❄ **Carbomères** : polymère d'acide acrylique
 - Utilisés sous forme non modifiée ou greffés à des chaînes alkyles.
 - Pour gélifier, addition d'une base minérale ou organique : **augmentation du pH**
- ❄ **Amidon** : Glycérol d'amidon
 - Pour gélifier, chauffage au-delà de 105 °C : **augmentation de la température**
- ❄ **Autres gélifiants/épaississants**
 - Dérivés de la cellulose (*ex* : hydroxyéthylcellulose)
 - Macrogols ou polyéthylène glycols
 - Poloxamers ou copolymères d'oxyde de propylène et d'oxyde d'éthylène
 - Gomme guar
 - Silicates de magnésium-aluminium
 - Carrhagénates

Fabrication des gels



Appareillages :

- Mélangeur sous vide (éviter les bulles)
- Agitateur à turbine



CREMES

❖ Qu'est-ce qu'une crème ou une émulsion ?

- ⇒ Mélange de 2 phases **non miscibles** : phase aqueuse et phase huileuse .
- ⇒ On obtient l'**homogénéité** grâce à des **agents de surface** (tensioactifs) qui ont une structure à **2 pôles** (un pôle hydrophobe et un pôle hydrophile) et qui vont se disposer à l'interface des 2 phases pour réduire la tension interfaciale entre les 2 liquides non-miscibles .
- ⇒ Le choix de l'agent de surface est donc très important .
- ⇒ Les **crèmes** sont donc des **systèmes biphasiques**.
- ⇒ Les **HLB étant additifs** on peut obtenir une diminution de la tension interfaciale en utilisant par exemple 2 agents tensioactifs

❖ Classées en 2 catégories :

- ① **Les crèmes hydrophiles** : la phase externe est une phase aqueuse. Elles contiennent des agents émulsifiants : huile dans eau (HLB haut). Les plus utilisées
- ② **Les crèmes hydrophobes** : la phase externe est la phase lipophile. Elles contiennent des agents émulsifiants : eau dans l'huile (HLB bas) *exemple : cold cream (toucher gras)*

	Formulation des crèmes
	• Choix de la phase lipophile : ⇒ Si traitement de surface : choix cosmétique (aspect) ⇒ Si pénétration cutanée : un ou plusieurs constituants pour assurer la plus grande solubilité du PA ⇒ Pour les crèmes hydrophobes : 50% de la formule seule et pour les crèmes hydrophiles : 30% de la formule seule • Choix de la phase hydrophile : ⇒ Eau éventuellement additionnée d'humectants : glycérol/sorbitol/propylène glycol • Choix des tensioactifs : ⇒ Mélange pour atteindre le HLB critique de l'huile (émulsion L/H la plus stable, fine, peu visqueuse)

	Fabrication des crèmes
	<pre> graph TD A[Préparation Phase aqueuse] --> B[Chauffage] C[Préparation Phase huileuse] --> D[chauffage] B --> E[Incorporation d'une phase dans l'autre] D --> E E --> F[Mélange Refroidissement] F --> G[Murissement] G --> H[Transfert] H --> I[Repartition] I --> J[Etiquetage - Conditionnement] E --> K[Homogénéisation] K --> G K --> L[Réceptacles] </pre> Rappel: généralement phase aqueuse dans phase huileuse, quelque soit le sens final voulu (TA l'impose) => taille de globules plus fins, émulsion plus stable Appareillages : - Agitateur à turbine - Eventuellement homogénéisation : - Homogénéisateur à filière - Homogénéisateur à clapet ou à valve

FORMULES SEMI-SOLIDES	
Formulation des formes semi-solides	
	• Autres constituants : ⇒ Agents suspensifs et épaississants : viscosité, stabilité, libération ralentie, agents thixotropes qui se fluidifient à l'application ⇒ Conservateurs : quand il y a une phase aqueuse, donc concentration limitée (toxicité allergie) ⇒ Antioxydants : (ex : <i>butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, gallate de propyle, alpha tocophérol</i>) ⇒ Parfums et colorants ⇒ Promoteurs d'absorption : concentrations limitées (<i>Solvants (DMSO, Méthanol, Ether, Acétone, Ethanol)</i>), modificateurs de la kératine (<i>Acide salicylique, Allantoïne, Acide lactique</i>), surfactifs (<i>anioniques</i>), autres substances (<i>azone ou dodécylazacycloheptane-2-one</i>).
Conditionnement des formes semi-solides	
❖	Matériaux de conditionnement : ○ Pots (officine), tubes (officine/industrie) ○ Tubes en <u>aluminium vernissé</u> : revêtement interne composés de résines époxydiques réticulées et séchées à chaud ○ <u>Matières plastiques</u>
❖	Etude stabilité de interactions contenant/contenu
Contrôles des formes semi-solides	
❑	Examen des caractéristiques macroscopiques ⇒ Visuelles (aspect, consistance, homogénéité) ⇒ Olfactives (odeur typique, absence d'odeur) suivre durant toute l'étude de stabilité ⇒ Tactiles (toucher, sensation)
❑	Examen microscopique et distribution granulométrique (suspensions et émulsions) ⇒ Taille, forme, homogénéité/stabilité, bulles d'air ⇒ Méthodes : microscope, compteur optique, compteur électronique
❑	Détermination du type de l'émulsion (crèmes)

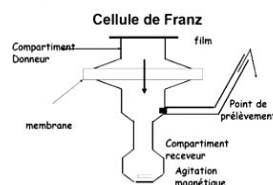
- ⇒ Sens de l'émulsion : H/L ou L/H
- ⇒ Méthodes : conductivité, dilution, colorants

❑ Détermination du pH

- ⇒ Stabilité du PA, viscosité, activité conservateurs, incompatibilités principe actif/ excipients
- ⇒ Méthodes : pH-mètre

❑ Essais de diffusion

- ⇒ 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* : cellules de Franz (2 compartiments : donneur et receveur séparés d'une membrane)
- ⇒ In Vivo : méthodes histologiques ,produits radioactifs, analyse des liquides biologiques ou des tissus



Formes et pénétration cutanée :	
faible	Poudre
	Solution
	pâte à l'eau
	gel aqueux
	émulsion huile dans eau
	pâte grasse
	émulsion eau dans huile
	gel huileux
forte	pommade.

❑ Analyse rhéologique

- ⇒ 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)
- ⇒ Force d'extrusion : déterminer la force pour expulser une quantité déterminée de pommade à partir d'un tube
- ⇒ Capacité d'étalement : mesurer surface d'étalement sous l'action d'une force déterminée
- ⇒ Pouvoir d'adhésion : mesurer le temps pour séparer 2 surfaces solides enduites de pommade à l'aide d'un poids donné

❑ Essais microbiologiques

- ⇒ Sources de contamination : *fabrication* (matières premières, locaux, personnel) *après fabrication* (contamination par le patient à l'ouverture du conditionnement)
- ⇒ Multiplication/survie des microorganismes : liées au pH, eau, composants

Exemples

Exemple de gels

Ibuprofène 5% gel tube de 60g

	Rôle?
Ibuprofène	Principe actif
Alcool isopropylique	Solvant
Alcool benzylique	Conservateur antibactérien
Propylène glycol	Solvant/humectant
Hydroxyethyl cellulose	Gélifiant
Hydroxyde Na	Alcalinisant
Eau purifiée	Solvant

Exemple de pommades

Betneval 0,1% pommade tube de 100g

Betamethasone valerate	0,12g
Paraffine liquide	1g
Vaseline	QSP 100g