REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. YAHIA FARES De MEDEA

Faculté des Sciences et de La Technologie

Département de Génie des Procédés et Environnement

Projet de Fin d'Etude

Pour l'obtention d'un diplôme de Master en Génie des Procédés Pharmaceutiques

Option : Génie des procédés pharmaceutiques et analytiques

Thème

ETUDE DE LA DIFFUSION D'UN PRINCIPE ACTIF A TRAVERS UNE MEMBRANE POLYMERIQUE

Réalisé par :

M^{elle}. GHEFFAR.Chahrazed

Proposé et encadré par :

Pr.MOULAI MOSTEFA.Nadji

Co-Encadré par :

M^{me}. LEFNAOUI. Sonia

JUIN 2012

SOMMAIRE

Remerciement
Nomenclature
Liste des figures
Liste des tableaux
Résumé
Introduction générale

Chapitre 1 : Les formes pharmaceutiques à usage topique

1-1. Introduction……03
1-2. Les fonctions de la peau humaine et les enjeux de l'application topique…..03
1-2.1. Les fonctions de la peau humaine……..……..04
a-La fonction de barrière ……..….04
b-Le contrôle de la température……...04
c-La protection contre les facteurs extérieurs et la réparation.....05
1-3. Les buts de l'application topique…….05
1-4. Avantages et inconvénients de la voie cutanée ……..…….05
1-5. Introduction à la physiologie de l'absorption cutanée……....06
1-5.1. Les facteurs influençant l'absorption…….….07
1-5.1.1. Les facteurs liés à l'état de la peau humaine……..…07
a-Épaisseur et renouvellement du stratum corneum……..07
b- Hydratation du stratum corneum…….....08
c- Température cutanée……....08
d- Flux sanguin……08
e- Âge …….....08
f- Site anatomique ……...…… 09
1-5.1.2. Les facteurs liés aux propriétés physico-chimiques du principe actif.09
a-Le poids moléculaire ……....09
b- L'hydrophilie et la lipophilie…….……...09
c- Point de fusion……...…….…..09
d- Ionisation et pH…….....10
e- Concentration de l'actif dans le solvant…….…..10
1-5.1.3. Les facteurs liés à la formulation……10
1-6. Les polymères…….....11

1-6.1. La cellulose……11
1-6.2. Les dérivés de la cellulose…….....12
a-Hydroxyéthyl Cellulose (HEC) ……..…...13
b- Méthyle cellulose (MC)……14
c- Hydroxypropyl cellulose (HPC)……...14
d-Hydroxypropyl méthyle cellulose (HPMC)……...15
1-7. Les gels pour application dermique……..15
1-7.1. Composition des gels……....15
1-7.2. Classification des gels……...16
1-7.3. Les gels physiques et les gels chimiques…….....17
1-7.4. Le solvant……...18
1-7.5. Les gels hydrophiles (hydrogels)……....…..18
1-7.6. Différents types d'hydrogels formulés en galénique…….……19
a- Les hydrogels préformés ……..…19
b- Les hydrogels formés in situ…….....19
1-7.7. Sensibilité des hydrogels ……....….20
a- Sensibilité des hydrogels à l'environnement ……...…..20
b- Sensibilité des hydrogels aux variations de pH…….……..20
1-7.8. Les gels hydrophobes (oléo gels)……..…...20
1-8. Conclusion ……..…21

Chapitre 2 : La diffusion

2-1. Introduction ……...22
2-2. L'Ibuprofène……...22
2-3. Identification de la substance ……22
2-4. LogP…….23
2-5. Pharmacie de l'ibuprofène…….24
2-5.1. Caractéristiques physiques et chimiques de l'ibuprofène ……..…..24
2-6. Pharmacocinétique de l'ibuprofène……..25
2-6.1. Mécanisme d'action……..25
2-6.2. Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme ……..……..26
2-6.3. Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme 26
2-6.4. Demi-vie et élimination de l'ibuprofène dans l'organisme……....…..26

2-7. Intérêt galénique de la mise en forme pharmaceutique de l'Ibuprofène…..27

2-8. Le modèle diffusionnel utilisé pour l'absorption cutanée……...27

a- Phénomène de diffusion passive……...27

b- Paramètres utilisés pour évaluer l'absorption cutanée et découlant des lois de Fick…….…28

2-9. Expression de l'absorption cutanée……..30

2-10. La structure de la peau et la perméation……....31

a- La perméation à travers la couche cornée……..31

b- La perméation à travers les couches viables de l'épiderme…….32

c- La perméation à travers le derme…….33

d- La perméation à travers des annexes……...33

2-11. L'influence des tensioactifs sur l'absorption percutanée……..34

2-12. le métabolisme des médicaments dans la peau……...…35

2-13. les méthodes d'étude de l'absorption percutanée……...…36

b- La mise en place des essais in vitro……36

2-14. L'utilisation des polymères biodégradables pour la libération contrôlée de principes actifs……....39

2-14.1. Différents types de profiles de la vectorisation de principes actifs…....39

2-14.2. Différents systèmes utilisés pour la vectorisation de principes actifs ...40

2-14.2.1. Systèmes à diffusion contrôlée 40

a- Système réservoir (membrane)……....41

b- Système matriciel (monolithique)……....41

2-14.2.2. Systèmes chimiquement contrôlés……...42

a- Système à gonflement contrôlé……....42

2-15. Conclusion…….....43

Chapitre 3 : Etude Expérimentale

3-1. Introduction……..…...44

3-2. Caractérisation de la spécialité de référence……44

3.2.1. Produits…….…….45

3-2.2.Caractérisation physico-chimique ……..….46

a-*Mesure du pH* ……..…..46

b-Dosage spectrophotométrique du principe actif ……..46
3-2.3. Mesure de l'adhésion……....47
3-2.4.Biodisponibilité in vitro…….....…49
a-Optimisation de la méthode de dosage de L'Ibuprofene ……49
b- Test de dissolution ……..…..51
3-2.5.Test de diffusion ……54
3-3. Formulation et caractérisation des gels à base de dérivés cellulosiques ...56
3-3.1.Préparation des gels à base d'Ibuprofène ……..57
a-Gels sans tensioactif ……57
b-Gels avec tensioactif 57
3-3.2. Caractérisation des gels cellulosiques ……..…...57
a-Caractérisation physicochimique des gels formulés……..…...57
b-Etude de la bioadhésion des gels formulés …….....58
c-Effet du tensioactif (TA) sur la bioadhésion des hydrogels ……..…..... 59
3-3.3. Biodisponibilité in vitro……....60
3-3.4.Etude de la diffusion…….....64
3-3.4.1.La diffusion de l'Ibuprofène à partir des gels à base de dérivés cellulosiques ……..….64
3-3.4.2.Effet du tensioactif sur la diffusion de l'Ibuprofène à partir des gels à base de dérivés cellulosiques ……..…67
3-4. Analyse et interprétation des résultats ……....……69
3-5. Conclusion …….……..…...75

Conclusion générale

Remerciements

Ce travail a été réalisé au niveau de laboratoire de thermo-dynamique dans le HALL TECHNOLOGIQUE de l'UNIVERSITE de MEDEA sous la responsabilité du professeur Moulai Mostefa-Nadji.

Je tiens à remercier en premier lieu ALLAH le tout puissant de m'avoir donné courage, volonté et santé pour achever ce travail.

J'adresse mes plus vifs remerciements au Professeur Nadji- MOULAI MOSTEFA pour m'avoir accueillit dans son équipe.

D'autre part, je remercie M^{me}. Kerrache Sonia pour m'avoir guidé comme co-promotrice. Sa rigueur et sa disponibilité alliées à une gentillesse incomparable, sa patience, sa serviabilité, son soutien, ses compétences et son efficacité ont fortement contribué à la réalisation et au couronnement de ce travail.

Mes sincères remerciements sont adressés à monsieur le président ainsi que les membres de jury, d'avoir accepté sans hésitation de lire, d'apprécier et de juger mon travail.

Je tiens à remercier mes parents pour l'amour, la patience le soutien et les sacrifices, qui sont la cause de ma réussite.

Mes remerciements vont également à toute ma famille et à tous mes amis, particulièrement Hamza.

CHAHRAZED

Nomenclature

Abs : absorbance

Adh : adhésion

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMP : adénosine monophosphate

ATP : adénosine-5'-triphosphate

C : la concentration [$\mu g.cm^{-3}$]

^{0}C: degré Celsius

CEE : Communauté économique européenne

CMC : carboxyméthylcellulose

cm : centimètre

COX : de la cyclo-oxygénase

C10-12 : carbone

D : le coefficient de diffusion [$cm^{2}.h^{-1}$]

Da : dalton

DO : densité optique

f :Le facteur de diffusion

h: heure

h: épaisseur [µm]

H/E : huile dans eau

HEC : Hydroxyéthyl Cellulose

HPC : hydroxypropylcellulose

HPMC :hydroxypropylmethylcellulose

IB :Ibuprofène

J : le flux [$\mu g.cm^{-2}.h^{-1}$]

K_{m} : le coefficient de partage

K_{p} : le coefficient de perméabilité [$cm.h^{-1}$].

Ksc : le coefficient de partage entre une solution aqueuse constituant le perméat et la couche cornée.

logP : coefficient de partage Koctanol/eau

OCDE : Organization for Economic Cooperation and Development

µm: micromètre

mg : milligramme

min : minute

ml : millilitre

Mm *:* masse moléculaire [Da].

PA: principe actif

pH : potentiel hydrogène

PIE : Perte Insensible en Eau

pKa : constante de dissociation

PM : poids moléculaire [Da]

SCCP: Scientific Committee of Consumer Product

SR : standard de référence

t : le temps [h]

TA : tensioactif

TER : la Résistance Electrique Transcutanée

$T_{g:}$ la transition vitreuse

tr/min : tours par minute

tr : Le temps de rétention [min]

UV: ultra violet

x : la distance de diffusion [cm]

Liste des figures

Nom	Titre	Page
Figure 1.1.	Différentes parties de la peau humaine	03
Figure 1.2.	La fonction barrière de la peau	04
Figure 1.3.	Régulation de la température	04
Figure 1.4.	Représentation moléculaire des organismes végétaux Organisation des molécules de la cellulose	12
Figure 1.5.	Formule développée du HEC	14
Figure 1.6.	Formule développée du MC	14
Figure 1.7	Formule développée du HPC	15
Figure 1.8	Formule développée du HPMC	15
Figure 1.9	Schéma de formation d'un gel réversible	17
Figure 1.10	Schéma de formation de gels irréversibles	17
Figure 2.1	Schéma de la cellule de diffusion horizontale	38
Figure 2.2	Schéma de la cellule de diffusion verticale	39
Figure 2.3	Différents types de profiles de libération de principes actifs	40
Figure 2.4	Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée	42
Figure 3.1	Dispositif expérimental de mesure de la bioadhésion	48
Figure 3.2	Courbes d'étalonnage de l'Ibuprofène (a) milieu Tampon6.8, (b) milieu tampon7.4, (c) milieu eau distillée	51
Figure 3.3	Profils de dissolution du gel Antarène®dans différents milieux de dissolution	53
Figure 3.4	Dispositif expérimental du test de diffusion	55
Figure 3.5	Cinétique de diffusion de l'Antarène® dans différents milieux	56
Figure 3.6	Résultats de l'étude de la bioadhésion des différents gels étudiés	58
Figure 3.7	Taux d'adhésion des différents gels contenant le tensioactif	59
Figure 3.8	Profils de dissolution in vitro de l'Ibuprofène à travers le gel 1 (à base d'HPMC)	60
Figure 3.9	Profils de dissolution in vitro de l'Ibuprofène à travers le gel 2 (à base d'HPC)	61
Figure 3.10	Profils de dissolution in vitro de l'Ibuprofène à travers le gel 3 (à base de CMC)	61

Figure3.11	Taux de dissolution maximums l'Ibuprofène dans différents milieux étudiés	62
Figure3.12	Essai de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel 1 (à base d'HPMC)	65
Figure3.13	Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel 2 (à base d'HPC)	65
Figure3.14	Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel 3 (à base de CMC)	66
Figure3.15	Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel à base d'HPMC + TA	67
Figure3.16	Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel à base d'HPC + TA	68
Figure3.17	Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel à base de CMC+TA	68
Figure3.18	Variation des paramètres de diffusion pour les différents gels étudiés	72
Figure3.19	Influence du tensioactif sur le facteur de diffusion des gels étudiés	74

Liste des tableaux

Nom	Titre	Page
Tableau2.1	La Solubilité de l'ibuprofène dans des solvants organiques	25
Tableau2.2	La solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH	25
Tableau3.1	Caractéristiques de la spécialité de référence	44
Tableau3.2	Résultats des tests physico-chimiques de la spécialité de référence Antarène® 5% Gel	46
Tableau3.3	Résultats de mesure de la force d'adhésion	48
Tableau3.4	Résultats de l'ajustement des courbes d'étalonnage de l'Ibuprofène	51
Tableau3.5	Résultats des tests physico-chimiques des gels formulés	58
Tableau3.6	Résultats des paramètres de diffusion des gels étudiés	71

ملخص

الهدف من هذا العمل هو صياغة هلام بيوملتصق يحتوي على ايبوبروفين مشكل بواسطة مشتقات السيليلوزله نفس خصائص الهلام المرجع: اونتغان 5٪. الدراسة الفيزيائية الكيميائية والصيدلانية البيولوجية سمحت لنا فهم الآليات التي تتحكم في تحرير ايبوبروفين من الهلام المشكل بواسطة هيدروكسي ايثيل سيليلوز، ثم نقارن النتائج التي تم الحصول عليها باستبدال المتما ثر هيدروكسي ايثيل سيليلوز بمشتقات السيليلوز مختلفة لدراسة أشكال مختلفة من ثوابت نشرها ونفاذيتها بواسطة تغير عامل مصفوفة. دراسة التوافر الحيوي في المختبر،و انتشار المواد الهلامية المدروسة أظهرت أفضل تدفق و أفضل معامل انتشار للمواد الهلامية المشكلة بواسطة كاربوكسي ايثيل سيليلوز ، مقارنة مع النتائج التي تم الحصول عليها مع اونتغان المشكل بواسطة هيدروكسي ايثيل سيليلوز ،أظهرت المواد الهلامية المشكلة بواسطة هيدروكسي بروبيل مثيل سيليلوز التأخير في التحرير بالمقارنة مع غيرها من المواد الهلامية. أظهرت دراسة بيو التصاق أن جميع مشتقات السيليلوز المدروسة تحمل خصائص بيو التصاق. يتم الحصول على أفضل النتائج مع كاربوكسي ايثيل سيلسلوز.

كلمات مفتاحيه: هلام مائي ، ايبوبروفين ، تحرير ، انتشار، متما ثر، مشتقات السيليلوز.

Résumé

L'objectif de ce travail est la formulation d'un gel bioadhésif contenant l'ibuprofène et formulé à base de dérivés cellulosiques ayant les mêmes propriétés qu'un gel de référence : l'Antarène® 5%. L'étude de ses propriétés physico-chimiques et biopharmaceutiques nous a permis de comprendre les mécanismes qui régissent la libération de l'Ibuprofène à partir de l'hydrogel formé par l'HEC, puis de comparer les résultats obtenus par substitution du polymère HEC par différents dérivés cellulosiques afin d'étudier les variations des constantes de diffusion et de perméabilité en fonction du changement de l'agent matriciel. L'étude de la biodisponibilité in vitro et la diffusion des gels étudiés a montré un flux plus important et un meilleur coefficient de diffusion des gels à base de CMC, par rapport aux résultats obtenus avec l'Antarene®, formulé à base d'HEC. Les gels à base d'HPMC ont présenté un effet retard dans la libération par rapport aux autres gels. L'étude de la bioadhésion a montré que tous les dérivés cellulosiques étudiés présentent des propriétés bioadhésives. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le CMC.

Mots clés : hydrogel, Ibuprofène, libération, diffusion, polymère, dérivés cellulosiques.

Abstract

The objective of this work was the formulation of a bioadhesive gel containing ibuprofen and formulated with cellulose derivatives having the same properties as a reference gel named Antarene ® 5%. The study of its physiochemical and biopharmaceutical properties allowed us to understand the mechanisms governing the release of ibuprofen from HEC based-hydrogel, and then we compare the results obtained by substitution of HEC by different cellulose derivatives in order to study the variations of the diffusion constants and permeability as a function of change in the matrix agent. The bioavailability study in vitro and diffusion showed a greater flow and diffusion coefficient of CMC based-gel, compared with the results obtained with Antarene ®, formulated with HEC. However HPMC based-gels showed a delay in the release effect compared with other gels. The bioadhesion study showed that all cellulose derivatives exhibit bioadhesive properties. The best results were obtained with CMC.

Keywords : hydrogel, ibuprofen, release, diffusion, polymer, cellulose derivatives.

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui possède des effets analgésiques et antipyrétiques, il est destiné pour le traitement des inflammations et des maladies qui en résultent, telles que les manifestations rhumatismales, les fractures, les stomatites et les lésions génitales et urinaires.

Cette molécule est sur le marché depuis plus de 30 ans. Elle existe sous plusieurs formes pharmaceutiques : comprimés, dragées ou suppositoires, parfois même en suspension buvable et sous forme injectable.

Mais la tendance actuelle s'oriente vers les formes topiques à application locale (gels crèmes, émulsion gels ou émulgels,…). Ces formes sont appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de faire pénétrer par voie percutanée le principe actif, pour une meilleur biodisponibilité.

Les gels sont des liquides gélifiés grâce à des agents gélifiants et épaississants, ce qui leur donne une bonne consistance une viscosité caractéristique. Ils sont généralement utilisés comme lubrifiants ou supports pour les principes actifs dans le domaine pharmaceutique. Ce sont des systèmes semi-solides contenant des biopolymères tels que les dérivés cellulosiques ou les gommes naturelles.

La fonction d'un gel à usage pharmaceutique est de retenir le composant actif, de résister à l'écoulement sous l'effet de gravité et au même temps de céder à des forces plus importantes (extrusion et étalement forcé), et de libérer les ingrédients actifs au contact du substrat (peau). Par ailleurs l'aspect résistance à l'écoulement est une caractéristique spécifique pour le gel. Cette résistance dépend de la composition du gel et des matrices le composant. La connaissance des propriétés rhéologiques des gels est très importante parce que l'environnement de la microstructure ou la mobilité, responsable de la diffusion des principes actifs peut être directement lié à la nature des polymères formant la microstructure.

Le principal objectif de ce travail est la formulation d'un gel à base de dérivés cellulosiques dont les propriétés seront analogues à ceux d'un gel de référence (Antarène). Pour la caractérisation des gels formulés, on étudiera principalement la diffusion du principe actif qui est l'Ibuprofène à travers une membrane polymérique en utilisant la cellule de Frantz. On étudiera également la dissolution du principe actif en fonction de la nature des dérivés cellulosiques et la présence de tensioactifs dans les gels. On procédera également à la mesure de l'adhésion des gels formulés qu'on comparera à celle du gel de référence.

Le manuscrit est organisé comme suit :

Le premier chapitre est réservé aux formes pharmaceutiques à usage topique. On donne des notions et des définitions sur le lieu d'application topique qui est la peau humaine, les polymères et les gels.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude de la diffusion de l'Ibuprofène.

Le troisième chapitre donne un aperçu sur la formulation des gels à base de dérivés cellulosiques anis que leurs caractérisations physico-chimiques. Une étude est effectuée sur la mesure de l'adhésion, la biodisponibilité in vitro, le test de diffusion sur la spécialité de référence et sur les gels formulés à base de dérivés cellulosiques.

L'étude se termine en fin par une conclusion générale et des perspectives qui pourront être envisagées pour le futur.

CHAPITRE 1

Les formes pharmaceutiques à usage topique

1-1. Introduction

L'une des principales fonctions de la peau est la fonction barrière qui s'exerce dans les deux sens. Elle évite la perte d'eau, d'électrolytes et d'autres constituants du corps humain et empêche, autant que faire se peut, la pénétration de molécules de l'environnement. Cette fonction barrière n'est cependant pas infaillible et c'est cette perméabilité relative qui est mise à profit pour le passage des médicaments à travers la peau.

Le passage d'une molécule à travers la peau peut être voulu lorsqu'il s'agit d'une molécule active susceptible d'effectuer une action thérapeutique, soit au sein de l'organe peau lui-même, soit sur une cible loco-régionale ou systémique. Le passage transcutané n'est en revanche pas souhaitable pour d'autres ingrédients qui constituent la formulation d'un médicament administré par voie topique [1].

1-2. Les fonctions de la peau humaine et les enjeux de l'application topique

La peau est considérée comme la seule zone de contact direct avec le milieu externe, ceci dit, elle procède de nombreuses fonctionnalités pour assurer la stabilisation du corps. Aussi, la peau est confrontée à chaque moment à de différents risques, sous différentes formes, ce qui peut causer le disfonctionnement de la peau et ainsi du corps. En cas de besoin, il existe des formes pharmaceutiques destinées exceptionnellement à l'usage sur la peau, plutôt dites les formes à usage topique.

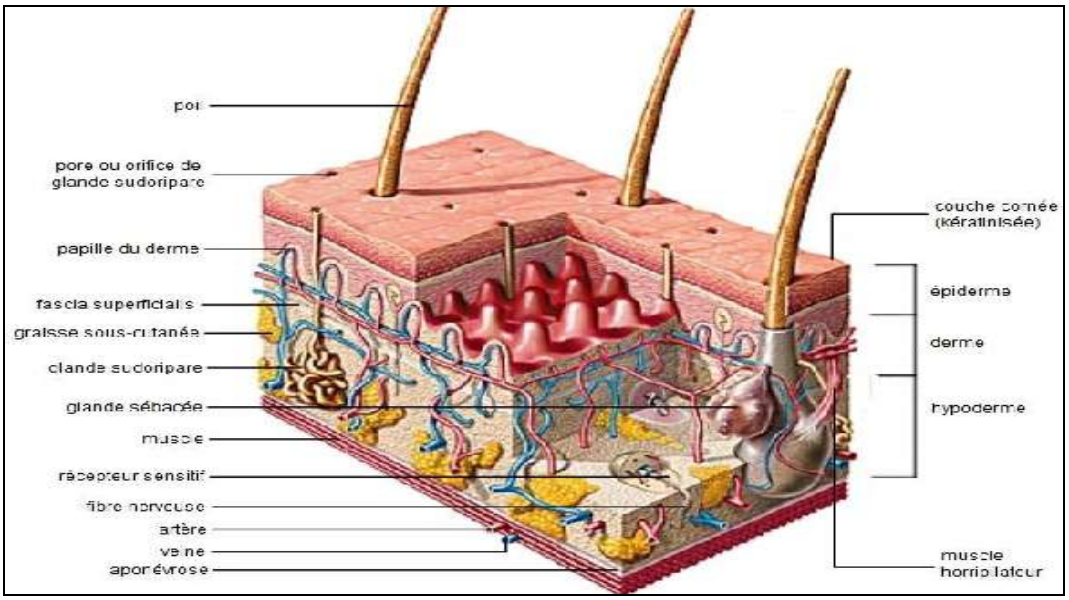


Figure 1.1. Différentes parties de la peau humaine [2].

1-2.1. Les fonctions de la peau humaine

La peau permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Ses fonctions peuvent être divisées en 3 catégories majeures : la fonction barrière, le contrôle de la température et la fonction de la réparation.

a- La fonction de barrière

La peau assure une barrière efficace entre le milieu intérieur et l'environnement extérieur, et protège les organes internes d'influences externes. Elle prévient la perte en eau et empêche la pénétration des substances toxiques et pathogènes. Elle protège aussi contre les forces mécaniques (la fonction d'élasticité).

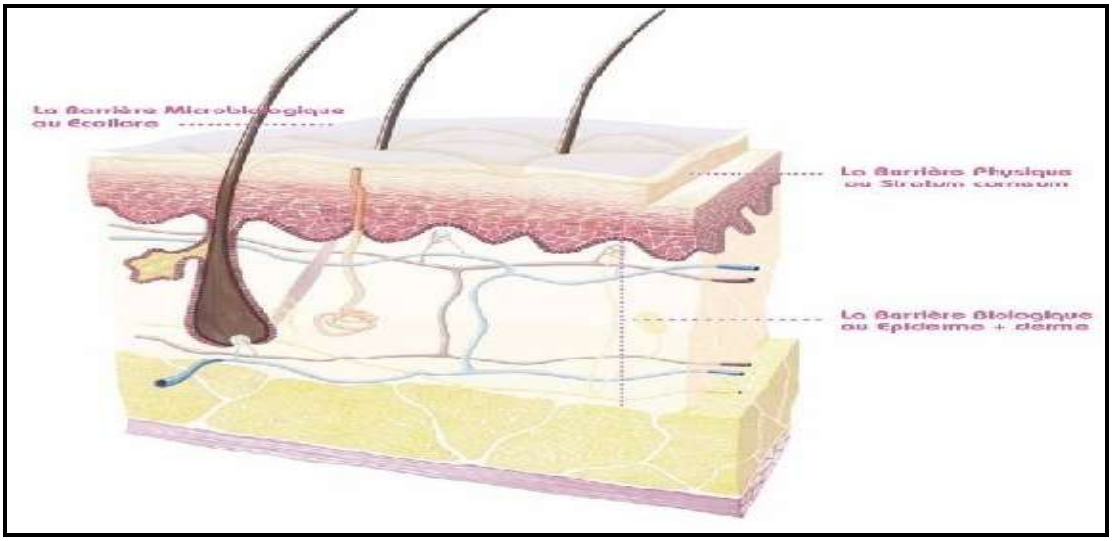


Figure 1.2. La fonction barrière de la peau [2].

b- Le contrôle de la température

La peau joue un rôle essentiel dans la régulation de la température ; cette dernière est régulée par la transpiration et par le flux sanguin. Le flux sanguin qui est de (250 -300 $cm^3.min^{-1}$) peut augmenter jusqu'à 6000-8000 $cm^3.min^{-1}$ en réponse à une élévation de la température.

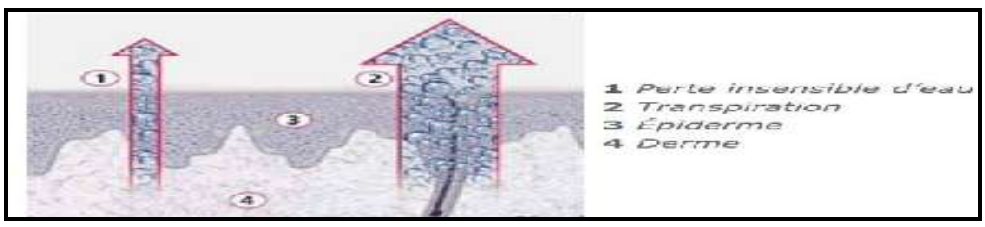


Figure 1.3. Régulation de la température [2].

c- La protection contre les facteurs extérieurs et la réparation

La peau contient des structures qui confèrent la sensibilité au toucher (cellules de Merkel et nocirecepteurs), l'immunité (cellules de Langerhans), la protection contre les radiations UV (mélanocytes), la réparation et le métabolisme. Enfin, la peau est un organe vivant en continuelle régénération et réparation. Son renouvellement dure 28 jours. Il est continu et peut être accéléré en cas de blessures [2].

1-3. Les buts de l'application topique

L'application d'un produit sur la peau est appelée "**application topique**". Cette voie d'administration concerne des formulations pharmaceutiques et cosmétiques.

La peau peut être la cible des principes actifs en elle-même ou bien elle peut être considérée comme une voie d'administration systémique des médicaments. L'usage pharmaceutique consiste à appliquer des formulations sur la peau dans plusieurs buts :

a) pour obtenir une action locale en traitement des maladies dermatologiques de type eczémateux,

b) pour obtenir des effets systémiques en utilisant le passage transdermique (par exemple des patches de nicotine pour cesser de fumer, des patches contenant des dérivés oestrogèniques),

c) pour protéger la surface cutanée (par exemple antisolaires, désinfectants),

d) pour obtenir une action des principes actifs dans les couches profondes de la peau (par exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens pour le traitement des états inflammatoires musculaires).

L'usage cosmétique selon la Directive européenne (76/768/CEE) consiste à appliquer des formulations sur la peau afin de la maintenir en bon état : pour des raisons d'hygiène, dans le but de l'hydrater, de la maquiller ou d'obtenir une protection contre d'éventuels effets néfastes (produits antisolaires, antirides, antipollution, etc.) [3,4].

1-4. Avantages et inconvénients de la voie cutanée [5]

- Avantage de la voie cutanée :
  - Facilité d'utilisation.
  - Action locale : principe actif (PA) au site d'action.
  - Action à différent niveau de profondeur et de structure.
  - Action systémique possible.

- Inconvénients de la voie cutanée :
  - N'est pas adapté à tout les PA.
  - Temps de latence.
  - Fonction de l'état de la peau (pathologie…).

1-5. Introduction à la physiologie de l'absorption cutanée

L'absorption cutanée est un transfert d'une substance xénobiotique (thérapeutique, cosmétique ou toxique) à travers la peau du milieu extérieur jusqu'au sang. Deux phénomènes vont entrer en jeu : une pénétration de la substance dans les différentes couches de la peau, suivie d'une résorption par la circulation sanguine ou lymphatique. Il est possible de définir les différents termes utilisés dans le domaine comme suit :

– pénétration : entrée d'une substance dans une couche cutanée ;

– perméation : migration d'une couche à une autre ;

– résorption : passage dans la circulation sanguine ou lymphatique ;

– absorption : somme de tous ces phénomènes.

L'étape de pénétration est une diffusion passive de la substance qui peut emprunter deux voies, la première est dite voie transépidermique, dans ce cas les molécules appliquées, en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques, passent à travers les espaces intercellulaires ou à travers les cellules de la couche cornée. En dehors de cette voie préférentielle un certain nombre de molécules et une certaine quantité de principes actifs peuvent pénétrer par les orifices sudoripares et par la voie pilo-sébacée. Il s'agit d'une absorption annexielle qui est plus précoce que l'absorption au travers du *stratum corneum*.

Les molécules polaires et les électrolytes utilisent cette voie préférentielle. On considère néanmoins que, quantitativement, cette voie reste peu importante. La couche cornée ou *stratum corneum* est la partie la plus superficielle de l'épiderme et il est reconnu de façon indubitable comme la barrière principale à la diffusion qui agit de façon prédominante comme une barrière lipophile [1].

En cas de délaminations volontaires ou involontaires dues à des pathologies (brulures, eczéma…) la résistance de l'épiderme viable à la diffusion d'une substance est très faible comparativement à celle de la couche cornée [6]. Dans le cas d'une peau non lésée, les structures dermiques contribuent de façon très modeste à la fonction de "barrière" de la peau et la vascularisation favorise la résorption des molécules en provenance de l'épiderme.

Une fois absorbée, la substance est distribuée dans l'organisme puis, après avoir été ou non métabolisée, elle est éliminée. Les molécules actives dont on souhaite le passage sont

rarement isolées, elles se trouvent le plus souvent au sein d'une formulation plus ou moins complexe qui, selon les cas, peut être une crème, une pommade, une lotion, une poudre [7].

Après la phase de contact entre la molécule et la surface de la peau, la substance active devra quitter son véhicule pour pénétrer au sein de la couche cornée, avec plus ou moins de facilité, ce qui est caractérisé par le coefficient de partage (K_m). La phase qui suit consiste en un remplissage du *stratum corneum* au sein duquel s'observeront des concentrations décroissantes de la molécule vers la profondeur. Ce remplissage est caractérisé par sa grande vitesse : les quantités au sein du *stratum corneum* dépendent de l'affinité de la molécule pour cette structure. La phase suivante correspond au phénomène d'absorption proprement dit. Il va s'établir un flux constant correspondant au passage dans le tissu vivant d'une certaine quantité de la molécule ayant rempli le *stratum corneum*. Ce flux est proportionnel à la différence de concentration de la substance, de part et d'autre du *stratum corneum*. Il est ainsi caractérisé par le coefficient de perméabilité (K_p). Une fois le tissu vivant atteint, la molécule peut gagner le derme superficiel et le réseau vasculaire, subir un métabolisme local ou diffuser plus largement.

1-5.1. Les facteurs influençant l'absorption

Les facteurs qui vont influencer l'absorption cutanée sont liés dans une relation triangulaire entre l'état de la peau, les caractéristiques physicochimiques du principe actif ou l'ingrédient actif mais également du type de formulation appliquée et en particulier des excipients qui la compose.

1-5.1.1. Les facteurs liés à l'état de la peau humaine

a- Épaisseur et renouvellement du stratum corneum

Il est aisé de concevoir que plus le *stratum corneum* est épais, moins l'absorption sera importante. Les régions palmo-plantaires, caractérisées par un *stratum corneum* épais, sont ainsi de mauvaises voies de pénétration des médicaments.

Le renouvellement du *stratum corneum* auquel succède son élimination progressive participe au ralentissement de l'absorption cutanée. En revanche, tout ralentissement du renouvellement favorisera le maintien d'une concentration importante de principes actifs au sein du *stratum corneum* et facilitera sa pénétration.

b- Hydratation du stratum corneum

Le caractère hydraté ou non du *stratum corneum* est un facteur influençant de façon conséquente l'absorption percutanée. L'un des moyens d'augmenter l'hydratation du *stratum corneum* est représenté par l'occlusion qui, d'une part, empêche l'élimination trop importante de l'eau, et d'autre part, crée un état d'hydratation apte à faciliter la pénétration des molécules, notamment les molécules hydrophiles, l'autre moyen consiste en apport exogène d'eau et d'ingrédients favorisant sa captation par le *stratum corneum*, les crèmes hydratantes sont formulées dans cet objectif.

c- Température cutanée

Normalement la température cutanée superficielle est d'environ 32°C, et l'augmentation de la température de la peau, notamment au cours des phénomènes inflammatoires, peut favoriser la pénétration de molécules qui y sont appliquées. Il faut avoir cette notion à l'esprit lorsque l'on est amené à traiter des dermatoses inflammatoires étendues (dermite du siège de l'enfant, érythème actinique, psoriasis étendu…).

d- Flux sanguin

L'accélération du flux sanguin cutané participe à l'absorption dans le sens où, en éliminant progressivement les molécules du tissu cutané, elle augmente le gradient de concentration (concentration à la surface de la peau et concentration cutanée). Certaines zones sont physiologiquement plus vascularisées, comme le visage, le cou, la paume et les pulpes des doigts et orteils.

e- Âge

L'absorption percutanée diffère en fonction de l'âge. Le phénomène est d'autant plus important dans le cas d'enfants prématurés (<30 semaines de gestation) qui présentent une très faible barrière cutanée et donc un risque d'absorption multipliée durant les 2-3 premières semaines de la vie [8]. Chez le nourrisson et l'enfant : la barrière cutanée est normale, mais le risque est maintenu en raison du rapport surface/poids, trois fois plus élevé que chez l'adulte, l'absorption de fait s'en trouve accrue accentuant les risques d'intoxication dus au passage systémique des principes actifs présents dans les formulations appliquées [9]. Pour certains territoires cutanés, chez le nouveau-né par exemple, au niveau du siège, plusieurs phénomènes vont se surajouter pour faciliter l'absorption percutanée : une grande surface par rapport à la surface corporelle, une zone richement vascularisée, une hyper-hydratation du *stratum*

corneum, mais surtout une occlusion du fait de l'utilisation de couches de façon quasi permanente.

La peau âgée présente également des variations physiologiques importantes vis-à-vis de la peau normale, elle semble être moins perméable à certaines molécules [10], mais le sujet pourrait être plus complexe [11] un amincissement cutané associé à une xérose et le manque d'études récentes doit conduire à la prudence dans ce domaine.

f- Site anatomique

Des différences existent au niveau cutané en fonction du site anatomique, en particulier sur la densité plus ou moins importante en annexes cutanées mais aussi en épaisseur des couches cutanées. Ces variations influencent l'absorption cutanée et les études déjà anciennes dans ce domaine [12,13] permettent un classement décroissant en terme d'absorption des sites suivants scrotum-front–aisselles-abdomen–bras–jambe–dos-voute plantaire (la liste n'est pas exhaustive).

1-5.1.2. Les facteurs liés aux propriétés physico-chimiques du principe actif

a- Le poids moléculaire

La diffusion d'une molécule est d'autant facilitée que sa taille est petite. Un poids moléculaire supérieur à 500 Da pour une molécule est un facteur très limitant au niveau de l'absorption cutanée, si celui-ci dépasse 1 000 Da, le passage est quasiment impossible sur une peau saine [14].

b- L'hydrophilie et la lipophilie

De part sa nature hydrolipidique, le *stratum corneum* permet l'absorption de molécules de nature amphiphiles et les molécules moyennement lipophiles, que l'on caractérise par son coefficient de partage Koctanol/eau ou logP. Il est admis que le passage est favorisé pour une molécule possédant un logP compris entre 1 et 4, un logP supérieure à 6 sera un facteur très limitant [14].

c- Point de fusion

Le point de fusion d'une molécule influence non seulement la solubilisation de cette molécule mais aussi son absorption. Une molécule dont le point de fusion est bas, présentera une meilleure absorption. Le point de fusion d'un principe actif peut être abaissé par la formation d'un mélange eutectique. C'est un système de délivrance d'un mélange de deux

composés qui a un certain ratio et qui empêche le procédé de cristallisation, dans ce cas le point de fusion est diminué par rapport a celui de chaque composé pris individuellement [14].

d- Ionisation et pH

L'ionisation des molécules va diminuer l'absorption de façon drastique. Il est donc nécessaire de connaître le pKa des molécules actives et ainsi d'évaluer le pourcentage de formes non ionisées par rapport à celles ionisées dans la formulation. Le rapport forme ionisée/non ionisée, sachant que ce pourcentage est susceptible d'être modifié lors du contact avec la surface cutanée [15].

e- Concentration de l'actif dans le solvant

Une substance aura d'autant plus de facilité à être absorbée que celle-ci sera présente dans un solvant en limite de concentration [15].

1-5.1.3. Les facteurs liés à la formulation

Le véhicule est une forme de transport du médicament, ce dernier étant rarement appliqué pur sur la peau. Les ingrédients accompagnant un médicament peuvent être inactifs ou jouer un rôle actif, comme par exemple pour faciliter la pénétration. Le véhicule idéal doit répondre à un certain nombre de critères : il doit être facile à appliquer et à enlever, il doit être non toxique, non irritant, non allergénique, chimiquement stable, homogène, empêcher le développement des bactéries, acceptable sur un plan cosmétique, inerte d'un point de vue pharmacologique et doit faciliter le passage transdermique du médicament [15].

La forme galénique en dermatologie ou en dermato-cosmétologie est destinée à recevoir le principe actif. Le terme « véhicule » qui lui est parfois substitué possède une vocation plus dynamique, puisque le véhicule dermatologique se doit de transporter un principe actif jusqu'au site où celui-ci doit pouvoir agir. L'excipient ou l'adjuvant, quelle que soit la forme galénique dans laquelle il intervient, doit favoriser ou tout au moins ne pas limiter l'action du principe actif.

D'une façon générale, le choix d'un véhicule est dépendant de l'efficacité recherchée et surtout de la profondeur d'action. Les formes galéniques adaptées à la voie cutanée sont particulièrement nombreuses : poudre, solution, pâte à l'eau, gel aqueux, émulsions, gel huileux, pommade… à ces formes s'ajoutent des véhicules dont le but est plus spécifiquement la vectorisation du principe actif. Après son application sur la peau, le véhicule se métamorphose et ne possède plus les mêmes propriétés galéniques initiales.

En effet, le cisaillement exercé par l'application ou le massage transforme la formulation initiale, à ce phénomène s'ajoute plus ou moins rapidement l'évaporation de l'eau et/ou des solvants. Une émulsion ou toute autre préparation contenant un solvant volatil va voir sa formule quantitative se modifier, le principe actif se concentre alors au sein de la phase restante changeant ainsi radicalement les propriétés du produit.

Le véhicule dermatologique doit être décrit comme un transporteur de principe actif avec des spécificités technologiques, biopharmaceutiques et cosmétiques. Son rôle sur la perméabilité cutanée est démontré et reconnu. Le véhicule universel n'existe pas ; chaque principe actif, chaque concentration, chaque cible cutanée demandent un véhicule différent pour un effet thérapeutique optimisé [16].

1-6. Les polymères

Le mot polymère est dérivé du mot grec signifiant plusieurs parties (poly : plusieurs et mères : particules). Il est formé par la jonction de plusieurs petites unités chimiques connues sous le nom de monomères [17,18]. Le nombre moyen de ces unités dans les macromolécules est le degré de polymérisation, si ce degré est élevé on parle de hauts polymères, lorsqu' il est faible, le polymère est dit oligomère [17].

Les monomères sont composés d'un petit nombre d'atomes légers, parmi les quels, on trouve toujours le carbone et l'hydrogène, souvent l'oxygène, l'azote, et parfois le chlore et certains autres éléments [19].

1-6.1. La cellulose

Les macromolécules de cellulose associées forment des micro-fibrilles, qui elles-mêmes associées en couches, forment les parois des fibres végétales. Cela est renforcé par l'établissement de liaisons hydrogènes entre les molécules de glucose des différentes chaînes [20].

La cellulose est le principal constituant du bois, elle se situe dans la membrane cytoplasmique des cellules comme représentée dans la Figure (1.4).

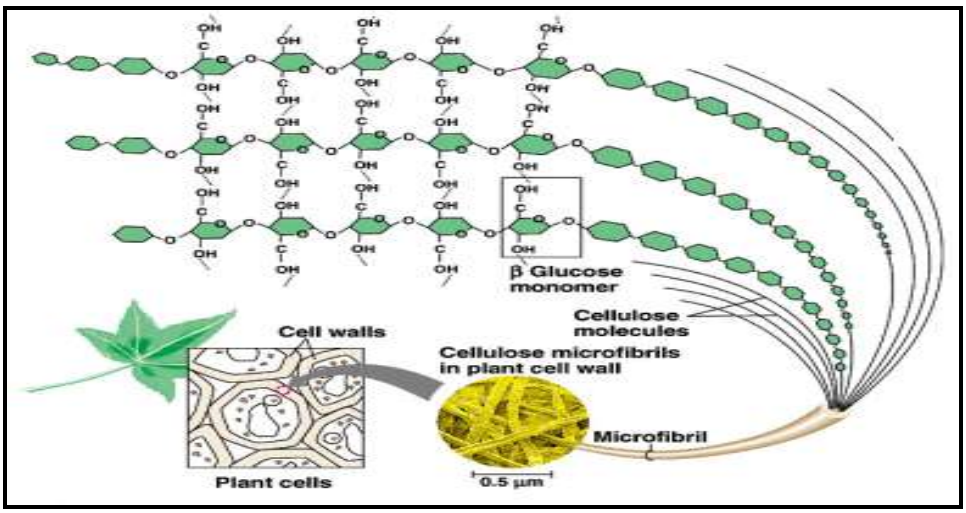


Figure 1.4. Représentation moléculaire des organismes végétaux

Organisation des molécules de la cellulose [21]

La cellulose est un polymère correspondant à la combinaison de plusieurs molécules de glucose, liées entre elles. Les différents monomères de glucose sont liés entre eux par des liaisons bêta 1-4, conduisant à une structure linéaire.

Les polymères de celluloses s'associent entre eux par des liaisons intermoléculaires de type liaison hydrogène (pont hydrogène), lui conférant ainsi une structure fibrillaire. A l'état natif, les chaines de la cellulose s'organisent sous forme de micro-fibrilles qui s'agglomèrent à leur tour dans les macro-fibrilles pour donner enfin la fibre de cellulose.

Les différents types de cellulose utilisés sont obtenus par traitement mécanique ou chimique de la cellulose native (cellulose I). Le traitement mécanique et chimique à l'acide chlorhydrique aboutit à la cellulose en poudre et à la cellulose microcristalline [22,23].

En raison de la présence des groupements hydroxyle sur chaque motif constituant le polymère de la cellulose et par leur facile accessibilité, il y a possibilité de création de liaisons hydrogènes intra- et inter- moléculaires donnant ainsi aux celluloses une tendance a s'agréger pour former des arrangements cristallins très ordonnés [22,23].

Par traitement chimique de la cellulose native (I), on aboutit à trois autres structures cristallines, la cellulose II, la cellulose III et la cellulose IV [23].

1-6.2. Les dérivés de la cellulose

La cellulose est un homopolymère composé d'unités de D-glucose liées entre elles par des liaisons β- 1,4. Les polymères de la cellulose ont une forte tendance à s'agréger et a s'associent entre eux par de fortes liaisons intermoléculaires de type hydrogène entre les

groupements hydroxyles (-OH). Ce qui pousse les chaînes à se regrouper en formant des structures cristallines donnant ainsi aux fibres de celluloses la bonne ténacité et l'insolubilité dans l'eau et dans la plupart des solvants.

Une solution pour améliorer la solubilité de ces polymères est de substituer les atomes d'hydrogènes des groupements hydroxyls par des radicaux (–R) qui vont interférer avec les liaisons hydrogènes. Ces radicaux dans le cas l'éthérification peuvent être des groupements methoxy (-CH3) et/ou hydroxypropoxy (-CH2CH(CH3)-OH).

Donc, on peut amplifier et changer les propriétés de ces polymères par modification chimiques, les groupements hydroxyles vont réagir avec différents composés pour donner les dérivés de cellulose aux propriétés propres [24].

Les principales familles de dérivés cellulosiques sont les esters et les éthers. Les esters de celluloses sont obtenus par estérification de la cellulose ; on peut noter comme exemple l'acétate de cellulose.

Les éthers de cellulose quand à eux sont obtenus par éthérification. En fonction du groupement éther, on distingue les éthers de celluloses insolubles dans l'eau comme l'éthylcellulose et les éthers de cellulose solubles dans l'eau, comme :

- CMC (carboxyméthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique),
- MC (méthylcellulose),
- HPC (hydroxypropylcellulose),
- MEC (méthylméthylcellulose),
- HPMC (hydroxypropylmethylcellulose),

Les dérivés de cellulose sont généralement produits en différentes qualités qui se distinguent par leur degré de substitution et de polymérisation (viscosité) [25].

a- Hydroxyéthyl Cellulose (HEC)

L'Hydroxyéthylcellulose est disponible dans une large gamme de viscosité ; selon le degré de substitution, elle est soluble dans l'eau froide, l'eau chaude ou des mélanges d'eau et de solvants organiques miscibles avec l'eau. La structure non ionique et sa solubilité dans l'eau froide et dans l'eau chaude sont les avantages principaux pour l'utilisation du HEC, qui est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques, Il est principalement utilisé comme un agent épaississant dans les préparations ophtalmique, il est également utilisé comme liant et agent de pelliculage pour les comprimés. Il est présent dans les préparatifs de lubrifiant à sec, d'entretien des lentilles de contact, et la bouche sèche [26,27].

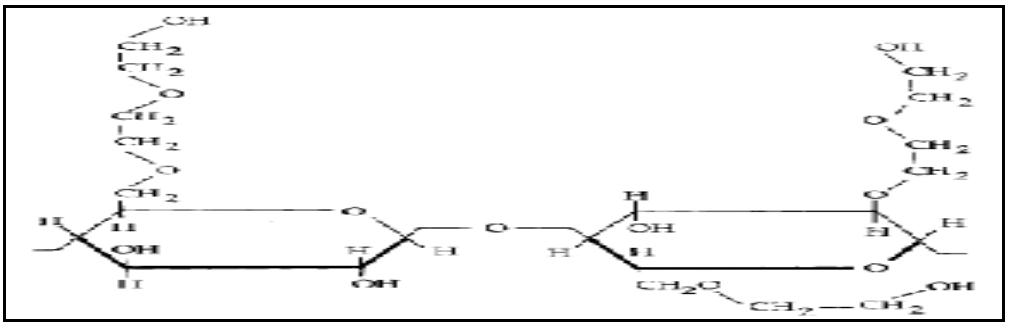


Figure 1.5. Formule développée du HEC [28]

b- Méthyle cellulose (MC)

La solubilité du MC varie avec le degré de substitution et avec le degré de Polymérisation, elle se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale et elle est aussi soluble dans l'éthanol, l'acétone, l'acétate d'éthyle, le benzène, et le toluène.

On l'utilise :

-Dans la préparation des émulsions et des suspensions.

-Comme excipient pour pommades.

On utilise un gel préparé avec le méthyl cellulose à haute viscosité et au quel on a ajouté de la glycérine pour en ralentir la dessiccation, ainsi qu'un antiseptique et un antifongique pour éviter le développement des micro-organismes [28].

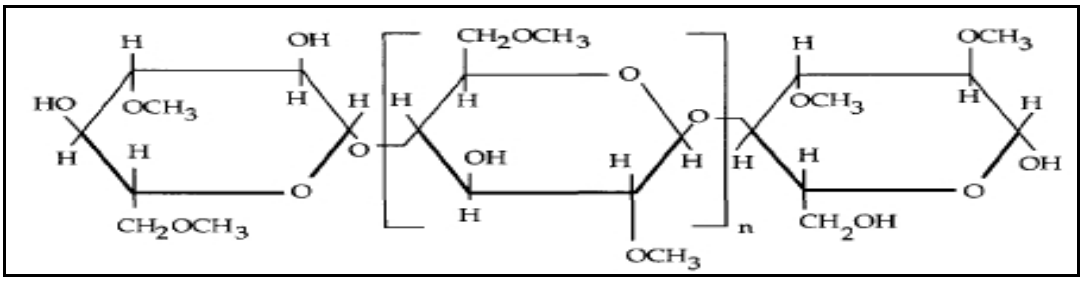


Figure 1.6. Formule développée du MC [28]

c- Hydroxypropyl cellulose (HPC)

L'hydroxypropyl cellulose a une température de gélification identique à celle du MC : c'est thermoplastique. Sa viscosité se situe entre 10 et 30000 mPas (en solution aqueuse à 2% et 25 °C). A cause de son haut degré de substitution et de son caractère hydrophile, l'HPC est soluble dans un grand nombre de solvant organiques mais également dans l'eau.

L'Hydroxypropyl cellulose est largement utilisée dans les formulations topiques et pharmaceutiques, dans les produits par voie orale. Elle est principalement utilisée dans la formulation des comprimés comme liant, pour le pelliculage... [28].

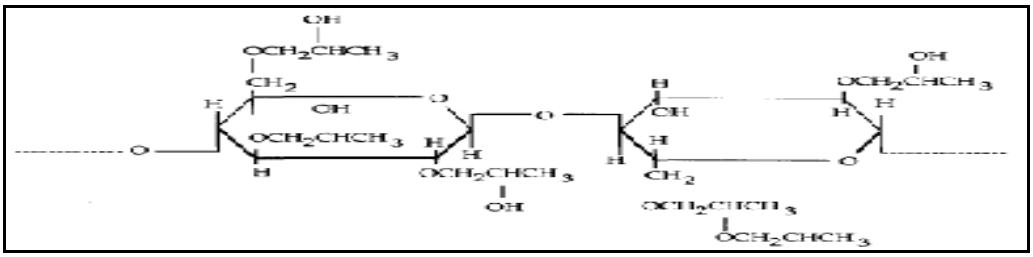


Figure 1.7. Formule développée du HPC [28]

d-Hydroxypropyl méthyle cellulose (HPMC)

L'Hydroxypropyl méthyl cellulose est un copolymère, dérivé du MC. Selon le degré de substituant l'HPMC est soluble dans l'eau et divers solvant organique.

L'Hydroxypropyl méthyl cellulose est un copolymère largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques à usage orale. Il est également utilisé comme un agent de suspension, agent émulsifiant et stabilisant dans les gels topique [28].

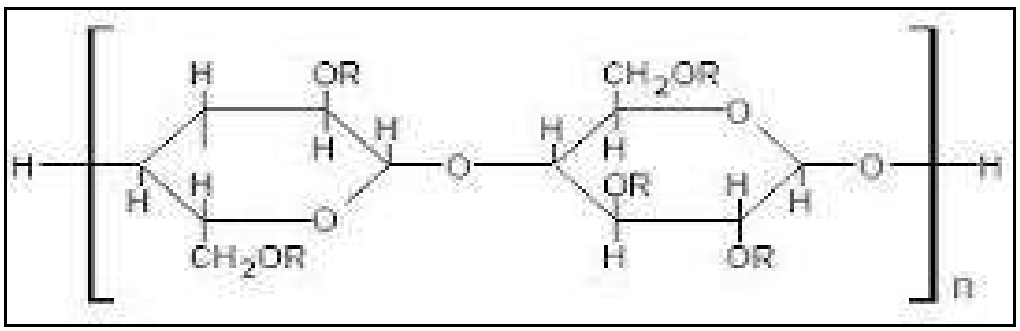


Figure 1.8. Formule développée du HPMC [28]

1-7. Les gels pour application dermique

Les gels sont des réseaux de polymères enchevêtrés (réticulés) gonflés avec un liquide. La souplesse, l'élasticité et la capacité d'absorber un fluide les rendent des matériaux uniques [29]. Cependant, il gonfle et atteint l'équilibre de gonflement quand un solvant est ajouté. Les molécules du solvant sont emprisonnées dans le gel [30].

1-7.1. Composition des gels

Généralement les composés formulant le gel sont connu, mais la composition diffère selon les types des gélifiants, donc on distingue trois modèles :

Les gélifiants les plus courants sont des macromolécules, d'origine biologique (polysaccharides et protéines) ou synthétiques (polyacrylates et polyacrylamides notamment).

Ces macromolécules sont gonflées par un liquide (le solvant), donc le gel a une pression osmotique. D'autre part, elles sont accrochées entre elles par des liens chimiques (donc permanents) ou physiques (permanents dans certaines conditions, temporaires dans d'autres). Ces connections entre macromolécule forment des chemins mécaniques qui traversent tout le système. Par conséquent, le gel présente une résistance au cisaillement. Dans certains cas, les macromolécules n'ont entre elles que des interactions répulsives, et c'est leur enchevêtrement qui assure, aux temps d'utilisation, la résistance à l'écoulement.

Il existe aussi des gélifiants formés par l'association de petites molécules qui étaient initialement dissoutes dans le liquide. Ces petites molécules peuvent être des amphiphiles, ou simplement des molécules qui forment des cristallites très anisotropes, ou encore des monomères qui réagissent entre eux pour former des polymères tridimensionnels. Les structures d'association croissent, s'enchevêtrent ou se connectent, et forment ainsi un réseau qui retient le liquide.

Enfin, on trouve aussi des gels formés par empilement d'objets (particules ou gouttes) dispersés dans un liquide. Ces objets peuvent être des particules minérales (silices, argiles), ou organiques (latex), ou encore des protéines. Dans certains gels, elles sont agrégées, et forment ainsi le réseau qui retient le liquide. Dans d'autres, elles n'ont que des interactions répulsives, qui garantissent à la fois l'existence d'une pression osmotique et la résistance à l'écoulement [31].

1-7.2. Classification des gels

On peut classer les gels de différentes façons, selon la classe de propriétés à prendre en considération :

- ***Les interactions :*** Selon les interactions qui existent au sein du milieu, on classe les réseaux de macromolécules en deux principales catégories: les gels non-permanents ou réversibles et les gels permanents ou irréversibles.

Pour les gels non-permanents, les nœuds de réticulation sont des associations intermoléculaires dues à des liaisons faibles réversibles (énergie de liaisons comprise entre 1 et 40 $kJ.mol^{-1}$: ponts d'hydrogène (ex : H-O···H), interactions électrostatiques de type Van der

Waals, ponts ioniques (ex : COO-···Na···-OOC). Ces liaisons conduisent à la formation de zones de jonction (fig 1.9) ayant une structure plus ou moins ordonnée.

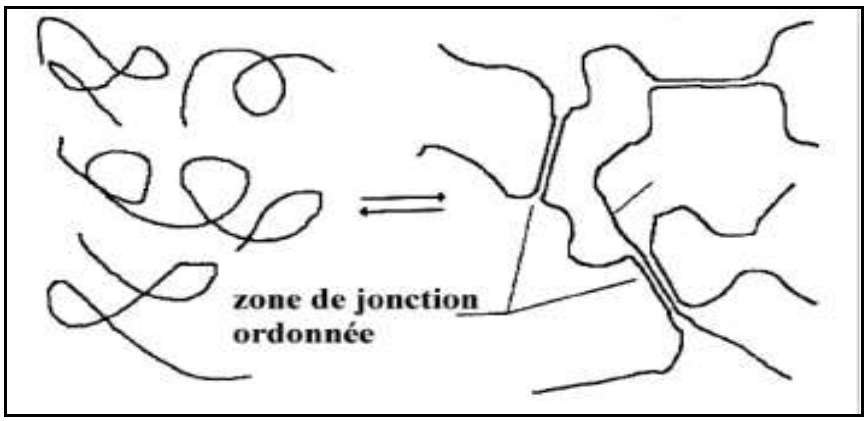


Figure 1.9. Schéma de formation d'un gel réversible [32]

Les gels permanents sont produits par liaisons covalentes (énergie de liaison comprise entre 150 et 900 $kJ.mol^{-1}$ entre chaînes linéaires préexistantes (vulcanisation) ou entre des unités de monomères dont certaines au moins ont une fonctionnalité supérieure à deux (polycondensation) ou encore par polymérisation en chaîne de monomères dont les groupes de réactifs sont des doubles liaisons. Ces trois cas sont représentés sur la (fig 1.10).

La (fig 1.10) représente pour sa part la structure générale d'un gel irréversible de polymères flexibles dans lequel apparaît, outre les points de réticulation, des boucles et des extrémités de chaînes pendantes. Ces réseaux sont très inhomogènes [32].

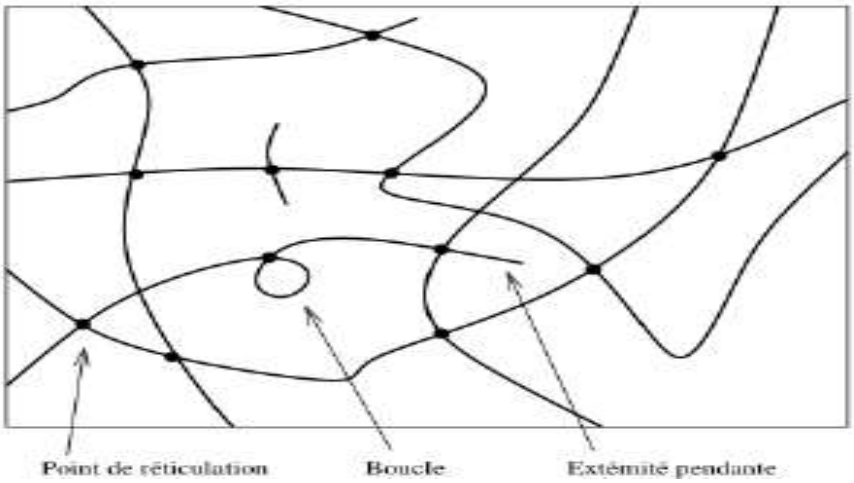


Figure 1.10. Schéma de formation de gels irréversibles [32].

1-7.3. Les gels physiques et les gels chimiques

Il existe dans la littérature une distinction entre «gels chimiques» et «gels physiques».
Les gels chimiques sont formés par un gélifiant dont toutes les connexions sont établies par des liaisons chimiques fortes, c'est-à-dire covalentes. L'écoulement de ces gels est impossible, à moins d'une rupture des liaisons.

Les gels physiques sont formés par des gélifiants dont certaines connexions sont des liaisons dites physiques, c'est-à-dire des liaisons H, des interactions ioniques ou dipolaires, ou des interactions hydrophobes. Ces liaisons faibles autorisent une dissociation du gel sous l'effet de contraintes faibles, puis sa reconstitution lorsque les morceaux sont recollés. En pratique, on exploite la variation d'un paramètre physique (température) ou l'addition d'ions pour établir ou dissocier le réseau de liaisons : appeler la transition «sol-gel».

La distinction entre «gels chimiques» et «gels physiques» parait un peu arbitraire, car selon les situations, les connexions du gel peuvent être permanentes ou temporaires. Il est donc difficile de distinguer des «gels permanents» et des «gels temporaires» sans préciser les conditions d'utilisation. Il semble plus pertinent de distinguer le caractère permanent ou temporaire des liaisons suivant les échelles de temps explorées. Ainsi, les systèmes se comporteront comme des gels aux temps très inférieurs aux durées de vie des liaisons, et comme des solutions du gélifiant aux temps très supérieurs [33].

1-7.4. Le solvant

Un polymère forme un réseau dans un gel s'il a une affinité avec le solvant en contact. C'est ainsi, que le réseau du polymère peut s'entourer avec les molécules de solvant. Ce réseau occupera un plus grand volume, ou, en d'autres termes, le solvant forme un réseau gonflé. Le réseau du polymère absorbe le solvant sans être dissous. Un tel réseau gonflé est connu sous le nom de «**gel** ».

- Quand le solvant absorbé est aqueux, ce sont des hydrogels.
- Quand le solvant absorbé est huileux, ce sont des lypogels.

1-7.5. Les gels hydrophiles (hydrogels)

Hydrogels de polymères sont une classe particulière de gels dans lesquels une certaine quantité d'eau est retenue par une quantité généralement beaucoup plus faible (0,1 à 10 %) de polymères ayant formé un réseau tridimensionnel. Ces systèmes combinent à la fois les propriétés d'un liquide et d'un solide. On dit que ce sont des matériaux viscoélastiques.

La principale caractéristique de l'hydrogel est sa capacité à gonfler en présence d'eau et à se contracter en l'absence d'eau. Cette propriété est conditionnée par la nature des chaines du polymère et par leur densité d'enchevêtrement. Dépendant des interactions mises en jeu.

Plusieurs hydrogels réagissent aux stimulants de leur environnement tel que la température, le pH, la concentration ionique, le champ électrique et la lumière. De nos jours les hydrogels de ce type sont d'intérêt important et forment une nouvelle classe de matériaux désignée par "biomatériaux intelligents" [34].

Ils sont à la base de nombreuses applications industrielles dans l'agro-alimentaire, le biomédical, les cosmétiques, l'industrie pharmaceutique… Ils interviennent par exemple dans l'enrobage de médicaments, comme matrice pour immobiliser des enzymes ou comme support chromatographique. De plus, ces systèmes ont des propriétés chimiques et physiques modulables [35] selon la structure moléculaire du polymère utilisé, la concentration, l'agent gélifiant… Le plus souvent, un hydrogel est formé par incorporation en milieux aqueux de polymères d'origine semi-synthétique (dérivés cellulosique), synthétique (alcool polyvinylique, polyvinylpyrrolidone…), ou naturelle tels que les gommes, les alginates ou les carraghénanes [33].

Les hydrogels possèdent plusieurs propriétés qui font d'eux des matrices idéales et fournissent des réseaux efficaces lors de la libération des principes actifs [36].

1-7.6. Différents types d'hydrogels formulés en galénique

L'efficacité des hydrogels repose sur une augmentation du temps de contact avec la surface de part la présence de polymères dotés de pouvoir viscosifiant et/ou bioadhésif. Ils sont couramment subdivisés en deux catégories, à savoir :

a- Les hydrogels préformés

Ils exercent leur action sous le même état physique (gel) qu'avant administration.

b- Les hydrogels formés in situ

Ils se présentent sous forme de solutions ou de suspensions qui subissent une transition sol-gel à la faveur de certaines conditions physiologiques (augmentation du pH, de la force ionique ou de la température).Cette dernière catégorie offre ainsi l'avantage d'une administration reproductible et aisée a l'instar des solutions avec une efficacité comparable à celle des hydrogels préformés.

Ainsi, les chercheurs se tournent de plus en plus vers de nouveaux véhicules pour la fabrication d'hydrogels avec une préférence très marquée pour les polymères d'origine naturelle ou semi synthétique, notamment les éthers de celluloses, les polysaccharides tels que les alginates, les carraghénanes ou les gommes [37].

1-7.7. Sensibilité des hydrogels

Les hydrogels peuvent être affectés par les variations externes et peuvent être perturbées par de simples changements des conditions du milieu tels que [37]:

- La force ionique ;
- Le PH ;
- La température ;
- Et / ou l'application d'un stress.

a- Sensibilité des hydrogels à l'environnement

Les hydrogels sont tout d'abord utilisés pour protéger les principes actifs d'un environnement hostile, tel que la présence d'enzymes ou variation de pH de l'organisme. De plus, ils peuvent libérer leurs principes actifs par simple réponse à des stimuli physiques ou chimiques [38].

b- Sensibilité des hydrogels aux variations de pH

Les hydrogels sensibles aux variations de pH contiennent des groupements acides tels que l'acide carboxylique ou des groupements basiques tels que les amines qui acceptent ou libèrent des protons en fonction du pH de l'environnement, générant des polymères ionisés connus sous le nom de poly électrolytes. C'est le cas, notamment des protéines**.**

Les hydrogels sensibles aux variations de pH sont très fréquemment utilisés dans le développement de formulation administrée par voie orale. Le pH de l'estomac (<3) est très différent du pH neutre-alcalin (>7.2) des intestins, et une telle différence est suffisamment importante pour entrainer des comportements très différents en milieu gastro intestinal [39,40].

1-7.8. Les gels hydrophobes (oléo gels)

Se composent d'ordinaire de paraffine liquide avec adjonction de polyéthylène ou de corps gras huileux. Un gélifiant de première catégorie est le dioxyde de silice colloïdal (aérosol).

Les gels hydrophobes sont assez sensibles à la température et requièrent une attention aux interactions entre les principes actifs et le gélifiant. En raison de leur consistance rugueuse, les gels de ce type ne sont pas particulièrement appréciés pour les produits cosmétiques [41].

1-8. Conclusion

La peau humaine est un complexe cellulaire multifonctionnel qui joue un rôle de protection, de gérant d'échanges et régulateur d'équilibre interne / externe, en plus d'être un organe d'importance primordiale au sein du corps.

Vu la complexité de la peau, des formes pharmaceutiques spécialisées ont été mises à disposition appelés médicaments à usage topique, qui permettent la bonne libération et le bon comportement des substances guérissantes sur la structure de la peau.

CHAPITRE 2

La diffusion

2-1. Introduction

L'inflammation est un processus biologique de défense de l'organisme contre un agent agresseur. La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réaction spécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique.

Les anti-inflammatoires sont utilisés dans tous les domaines de la pathologie. Ils appartiennent à des classes chimiques différentes les unes des autres et sont souvent doués d'une activité antipyrétique et antalgique périphérique. Le mode d'action des anti-inflammatoires est purement symptomatique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) regroupent différentes classes chimiques de synthèse de structure non stéroïdienne, à la différence des glucocorticoïdes [42].

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens est un groupe contenant un grand nombre de médicaments. Plus de 70 médicaments sont enregistrés dans cette catégorie [43]. Il s'agit de produits qui, quoique ne dérivant pas de la cortisone, possèdent des propriétés anti-inflammatoires plus ou moins comparables. Autrement dit, ils luttent contre l'inflammation et par là, contre la douleur. Leur action est essentiellement périphérique, par inhibition de la sécrétion de substances génératrices de la douleur, les postaglandines [44,45].

2-2. L'Ibuprofène

Parmi les AINS les plus utilisés ces dernières années, on trouve l'ibuprofène. Il a été découvert pour la première fois par le pharmacologiste Anglais Stewart Adams au niveau du département de recherche de Boots Pure Drug Company à Nottingham (UK) dans les années 1960.

Il a été employé pour le traitement des douleurs inflammations et de la fièvre. Il a une large gamme de tolérance et il est souvent plus efficace que l'aspirine et le paracétamol dans le traitement de plusieurs cas de douleurs. Comme l'aspirine, le paracétamol ou l'indométhacine, l'ibuprofène est devenu un standard universel pour la comparaison dans des applications cliniques et méthodes expérimentales. Dans certains pays, l'ibuprofène est le leader sur le marché des AINS topiques [46].

2-3. Identification de la substance [47,48]

· DCI : Ibuprofène ;

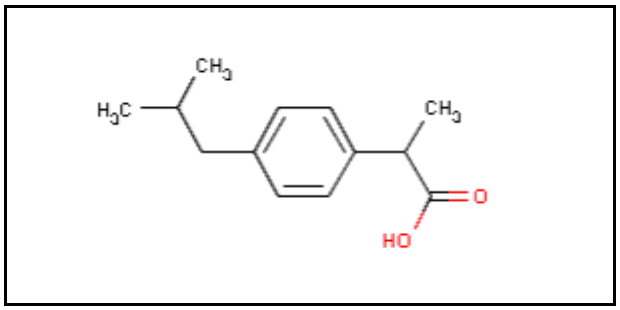
· Sel ou dérivé : Flurbiprofène- Pirpoprofène- Fenoprofène;

· Formule brute : C13 H18 O2 ;

· Nom chimique :

- Acide (±)2-(4-isobutylphényl)propionique
- Acide alpha-méthyle-4-(2-méthylpropyl) benzène acétique;

· Formule développée :



· Poids moléculaire : 206,3 $g.mol^{-1}$;

· PKa (constante de dissociation) : 4,4 - 5,2 ;

.Solubilité : Soluble dans la plupart des solvants organiques ;

· Classe chimique :

- Acide propionique ;
- Arylcarboxylique ;

2-4. LogP

Le LogP, aussi appelé *Log Kow*, est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau).

Le LogP est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau. LogP = Log(C_{oct}/C_{eau}). Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. En effet, si le LogP est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversément. Un LogP nul signifie que la molécule est aussi soluble dans un solvant que dans un autre. Le LogD est une mesure plus raffinée du LogP tenant compte de la modification de celui-ci en fonction du pH de la phase aqueuse et du pKa du composé étudié.

➢ ***Application***

Le logP rend compte de la tendance d'une molécule à s'accumuler dans les membranes biologiques des organismes vivants. S'il est élevé, le risque de bioaccumulation est important.

➢ ***Absorption des médicaments***

Diverses études statistiques ont mis en évidence les valeurs optimales de logP pour qu'un composé (typiquement un médicament) soit absorbé par le corps humain:

- Absorption orale: 1,8
- Pénétration au cerveau: 2,0
- Absoption percutanée: 2,6
- Absorption sub-linguale: 5,5 [49].

L'ibuprofène est une petite molécule avec un coefficient de partage octanol/eau (logP)=3,3 [50].

➢ *Domaines de prédominance*

On en déduit que :

- Si le pH est = au pKa, $[A^-]= [AH]$
- Si le pH est< au pKa , $[A^-]< [AH]$: la forme acide du couple prédomine
- Si le pH est> au pKa , $[A^-]> [AH]$: la forme basique du couple prédomine [51].

2-5. Pharmacie de l'ibuprofène

2-5.1. Caractéristiques physiques et chimiques de l'ibuprofène

L'ibuprofène est disponible sous forme d'une poudre blanche cristallisée. C'est un solide faiblement cireux avec une faible odeur et un goût fort et caractéristique. Une fois avalé, l'IB laisse une sensation brûlante dans la gorge. Comme les méthodes de synthèse de l'ibuprofène sont nombreuses.

L'ibuprofène est une poudre essentiellement non-hygroscopique, car des expériences de stockage de celle-ci dans des endroits de différents pourcentages d'humidité (0, 31, 58, 86, 94 et 100 %) pendant 3 mois ont montré que la masse de l'IB reste constante [46].

L'ibuprofène est faiblement soluble dans l'hexane, mais soluble dans l'éthanol, octanol, diméthylsulfoxyde et chloroforme. Le tableau 2.1.suivant donne la solubilité approximative de l'IB dans certains solvants organiques.

Tableau 2.1. La Solubilité de l'ibuprofène dans des solvants organiques [46].

Solvant	**Solubilité approximative à température ambiante (%)**
Acétone	> 10
Ethanol	> 10
Octanol	33.0
Hexane	3,3
Eau distillée	< 0,1

La solubilité de l'ibuprofène est proportionnelle au pH du milieu. En effet, la solubilité de l'IB augmente brusquement avec le pH, c-à-d le médicament étant en grande partie insoluble à de faibles pH, il devient facilement soluble à des pH alcalins [46].

Tableau 2.2. La solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH [52].

pH	**2,2**	**2,3**	**4,0**	**5,0**	**6,0**	**7,0**	**9,0**	**9,2**
Solubilité ($mg.ml^{-1}$)	0,024	0,027	0,029	0,096	0,52	3,70	7,83	14,8

2-6. Pharmacocinétique de l'ibuprofène

2-6.1. Mécanisme d'action

Comme tous les anti-inflammatoires conventionnels, l'ibuprofène diminue la synthèse des prostaglandines par l'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase (COX). L'activité inhibitrice de l'IB est due à l'énantiomère S-(+).

Toutefois, l'énantiomère R-(-) inactif peut être bio-converti en la forme active S-(+). En effet, environ 40 à 60 % de la forme R-(-) de l'IB est métaboliquement converti à la forme S(+) au niveau de la partie gastro-intestinal et le foie après absorption orale. La première étape implique l'activation de R-(-)-ibuprofène avec ATP Mg pour former la dérivée AMP qui est ensuite estérifié avec le coenzyme A par l'action de acyl-CoA synthétase. Le R-ibuprofèneCoA subit une épimérisation pour donner S-ibuprofène-CoA qui est ensuite hydrolysé pour former S-ibuprofène.

En plus, l'ibuprofène possède des propriétés indépendantes de l'inhibition des prostaglandines. Parmi eux, l'inhibition de facteurs de transcription, qui contribueraient à

l'activité anti-inflammatoire. Ces facteurs de transcription interviennent notamment dans la production de diverses cytokines pro-inflammatoires et dans la maturation des cellules immunitaires [53].

2-6.2. Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme

L'ibuprofène est bien absorbé par le tube digestif. Il est rapidement absorbé dans la partie gastro-intestinal supérieure, et le pic plasmatique des énantiomères R et S est observé 1 à 2 heures environ après administration par voie orale [54].

La plupart des formulations orales de l'ibuprofène montrent une biodisponibilité systémique complète, indépendamment de leur absorption. La biodisponibilité absolu des énantiomères R-(-) et S-(+) de l'IB est égale à 83,6 % et 92,0 %, respectivement. En général, le taux d'absorption,t_{max} et c_{max} dépend de la formulation [55].

2-6.3. Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme

L'ibuprofène est lié à 99 % à l'albumine plasmatique et possède un faible volume de distribution. Dans le liquide synovial, il peut atteindre des concentrations supérieures aux concentrations sériques [56]. Dans le fluide synovial, $_{tmax}$ des deux énantiomères de l'ibuprofène est approximativement 2 heures. La distribution de l'ibuprofène dans les tissus humains est disponible à partir des études in vitro. Ces études ont montré que l'ibuprofène peut se lier aux tissus de la peau, des muscles, sous-cutanés et tendons. Cependant, cette liaison est plus importante avec les muscles, mais elle est moins importante avec les tissus tendons. Il a été montré aussi que des concentrations élevées de l'ibuprofène étaient détectées dans le foie et dans le sang [46].

2-6.4. Demi-vie et élimination de l'ibuprofène dans l'organisme

L'ibuprofène possède une demi-vie courte, située entre 2 et 4 heures chez l'homme et le chien. Cette période de demi-vie est prolongée en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

L'excrétion de l'ibuprofène est souvent complète dans 24 heures. Il est excrété, de 50 à 60 % sous sa forme métabolisée et d'environ 10 % sous sa forme d'origine (ou inchangée), principalement au moyen de filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le reste de médicament est éliminé sous forme d'un résidu solide (métabolites et médicaments non absorbés) [57].

2-7. Intérêt galénique de la mise en forme pharmaceutique de l'Ibuprofène

L'ibuprofène est un médicament prototype de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens, très utilisé dans le monde entier à cause de ses propriétés antiarthritiques, analgésiques et antipyrétiques [46].

Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène sont nombreuses, à savoir :

- Volume de distribution faible de l'IB dans l'organisme comme conséquence de sa liaison avec les protéines plasmatiques (albumine) ;
- Capacité de s'accumuler en quantité appréciable dans les compartiments enflammés où une activité anti-inflammatoire et analgésique est nécessaire ;
- L'ibuprofène possède un temps de demi-vie relativement faible (2 h) et le temps de concentration maximale est entre 1 et 2 heures [58] **;**

Le mode d'action de l'ibuprofène dans l'organisme implique l'inhibition de la cyclo-oxygénase. L'ibuprofène possède un potentiel considérable dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires chroniques et dégénératives ainsi que dans le traitement de certains cancers.

L'utilisation abusive de l'ibuprofène dans le traitement des douleurs pourrait être la cause de la diminution de sont efficacité apparente et par conséquent, des signes de toxicité gastro-intestinales ou rénales peuvent être détectés [46].

2-8. Le modèle diffusionnel utilisé pour l'absorption cutanée

a- Phénomène de diffusion passive

L'absorption cutanée est un phénomène passif qui tend à égaliser des concentrations entre les différents compartiments : donneur, membrane et récepteur. La diffusion est un phénomène de transport dû à la diffusion Brownienne, le modèle de diffusion de Fick qui régit de façon générale le passage d'une substance au travers d'une membrane est volontiers appliquée à la peau.

A partir de la première loi de Fick l'expression du flux d'une substance est donnée par l'équation 2.1. Le taux de transfert par unité de surface d'une substance à moment donné est donc proportionnel au changement de concentration et à la différence de la distance. En présence d'un gradient de concentration $\partial C/\partial x$, on admet qu'il s'établît un flux de substance dans le sens descendant du gradient, et que ce flux est proportionnel au gradient correspondant.

$$J=-D\,(\partial C/\partial x) \qquad (2.1)$$

J est le flux de substance (quantité de substance traversant une surface pendant l'unité de temps) [µg.cm^{-2}.h^{-1}]

D le coefficient de diffusion de la substance dans la membrane [cm^2.h^{-1}]

∂C la concentration de principe actif dans la membrane [µg.cm^{-3}]

∂x la distance de diffusion [cm]

Le signe négatif signifie que le flux a lieu dans le sens décroissant de la concentration (le compartiment donneur s'épuise).

La première loi montre qu'il y a prélèvement de la matière à un endroit pour la transporter en un autre, ceci implique, qu'en tout point, la concentration évolue avec le temps. La deuxième loi de Fick (Equation 2.2) permet de calculer les concentrations en tous points et à n'importe quel temps. La concentration en chaque point dépend à la fois de la distance x et de l'intervalle de temps t. Les dérivées partielles expriment donc la variation des concentrations en fonctions de t et de x.

$$(\partial C/\partial t)=D\ (\partial^2 C/\partial x^2) \qquad (2.2)$$

Où *C* est la concentration du perméat [µg.cm^{-3}], *t* le temps [h], *D* le coefficient de diffusion [cm^2.h^{-1}], *x* la longueur du chemin diffusionnel [µm] [59].

b- Paramètres utilisés pour évaluer l'absorption cutanée et découlant des lois de Fick

On peut déterminer des paramètres importants, permettant de décrire de façon mathématique les caractéristiques du perméat et l'influence de la formulation sur l'absorption percutanée : le flux à l'équilibre, le coefficient de diffusion, le coefficient de partage et le temps de rétention.

Le flux à l'équilibre est déterminé à partir de la partie linéaire du schéma de la cinétique d'absorption. Pour une membrane d'épaisseur *h* [µm], le flux à l'équilibre *Jss* [µg.cm^{-2}.h^{-1}] peut être représenté par l'équation :

$$J\,ss = D(C_1 - C_2)/h \qquad (2.3)$$

Où C_1 et C_2 sont les concentrations des deux cotés de la membrane [µg.cm^{-3}], *D* est le coefficient de diffusion [cm^2.h^{-1}].

Typiquement, le flux à l'équilibre et le coefficient de perméabilité sont déterminés à partir des données des expériences *in vitro* dans lesquelles la concentration dans le compartiment donneur est maintenue constante et le liquide récepteur garantit des conditions "sink" (c'est-à-dire, la concentration de la substance dans le liquide récepteur est égale à zéro $C_2 = 0$, ou très faible). La pente de la phase II représente le flux à l'équilibre.

Le coefficient de diffusion (*D*) exprime la mobilité d'une substance à travers la couche cornée. Il est calculé à partir de l'équation N° 2.3. Ce sont les propriétés physico-chimiques de la molécule elle-même qui influencent cette vitesse. La composition de la formulation a également une influence importante sur la valeur du coefficient de diffusion.

Le coefficient de partage (*Km)* de la substance est le rapport de la solubilité de la substance dans la formulation et dans la couche cornée. En général, c'est la couche cornée qui limite l'absorption. Si *h* est l'épaisseur de la couche cornée [µm] et si la concentration dans le liquide récepteur durant le temps de l'expérience est négligeable (C_2 = 0) alors la concentration dans la couche est à l'équilibre avec la formulation, et l'équation 3 devient :

$$Jss = D.\ Km\ .Cv/h \qquad (2.4)$$

Où *D* est le coefficient de diffusion [$cm^2.h^{-1}$], *Cv* est la concentration dans la formulation [$\mu g.cm^{-3}$], *Km* le coefficient de partage entre la formulation et la couche cornée (sans unité).

Le coefficient de partage entre une solution aqueuse du principe actif et la couche cornée peut être exprimé par une fonction empirique prenant en compte le coefficient de partage eau/octanol [60].

$$log\ K_{sc=} -0{,}024 + 0{,}59 log\ K_{oct/eau} \qquad (2.5)$$

Où *Ksc* est le coefficient de partage entre une solution aqueuse constituant le perméat et la couche cornée, *Koct/eau* est le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau.
Le flux à l'équilibre *(Jss)* peut être aussi exprimé comme suit :

$$J_{ss} = K_p\ .C_v \qquad (2.6)$$

Où *Cv* est la concentration dans la formulation [$\mu g.cm^{-3}$] et *Kp* le coefficient de perméabilité [$cm.h^{-1}$].

Le coefficient de perméabilité (*Kp*) exprime une vitesse de perméation et permet d'établir le bilan d'une expérience d'absorption cutanée : sa valeur est influencée par des paramètres de formulation et des caractéristiques de la peau (par exemple l'épaisseur). nous pouvons également exprimer le coefficient de perméabilité (*Kp*) comme suit :

$$K_p = D.\ Km/h \qquad (2.7)$$

Où *D* est le coefficient de diffusion [$cm^2.h^{-1}$], *Km* le coefficient de partage entre la formulation et la couche cornée (sans unité) et *h* l'épaisseur de la membrane [µm].

Le temps de latence (*tr)* ou "lag-time" : la cinétique d'absorption cutanée ne suivra un ordre zéro qu'après un temps nécessaire pour établir l'équilibre, ce temps est appelé temps de latence. Ce temps de latence traduit l'imprégnation du *stratum corneum*. L'expression mathématique est la suivante :

$$tr = h^2/6D \qquad (2.8)$$

Où *tr* est le temps de rétention [h], *D* le coefficient de diffusion [$cm^2.h^{-1}$] et *h* l'épaisseur de la couche cornée [µm] [3,4].

2-9. Expression de l'absorption cutanée

Il est possible d'exprimer la pénétration d'une molécule de deux façons, la première consiste à donner le pourcentage de la dose appliquée. Cette expression est favorable quant on se trouve dans la situation dite de dose finie, où tout ce qui a été déposé sur la peau a été utilisé.

Le pourcentage d'absorption n'est bien entendu valable que pour une formulation caractérisée par la concentration en principe actif, les caractéristiques de l'excipient, etc., et ne peut être appliqué à des formulations différentes. On donne classiquement un pourcentage d'absorption de la cortisone de 3 %, de l'hydrocortisone de 2 %, de la bétaméthasone de 0,7 %. Des molécules comme la caféine ou l'acide benzoïque ont des pourcentages maximaux d'absorption (d'une dose unique) de plus de 40 %.

La deuxième manière d'exprimer l'absorption passe par la détermination des paramètres cinétiques définis précédemment à partir des données expérimentales en particulier le flux à l'équilibre J_{ss}, le coefficient de perméabilité K_p, et le temps de latence t_r. De façon pratique J_{ss} est calculé à partir de par la pente de la partie linéaire de la courbe d'absorption. Cette

courbe décrit les quantités absorbées par unité de surface en fonction du temps. Le temps de latence quant à lui est obtenu par l'extrapolation de la partie linéaire de la courbe sur l'axe des abscisses.

Il est possible d'obtenir K_p (équation 6), en divisant J_{ss} par C_v, en effet ΔC : $(C_1 - C_2)$ qui correspond à la différence de concentration de part et d'autre de la membrane est fréquemment assimilé à C_V la concentration de molécule diffusante présente à la surface de la peau dans le système donneur [$\mu g/cm^3$] [61].

2-10. La structure de la peau et la perméation

Etape 1 : Le partage. Une molécule placée sur la peau, par exemple sous la forme d'une solution aqueuse, subira d'abord le partage entre la formulation et la couche cornée.

Quand la substance étudiée possède une solubilité supérieure dans la couche cornée que dans la formulation, le coefficient de partage est important. La couche cornée constitue une barrière lipophile à cause de présence des lipides intercellulaires.

Les molécules lipophiles auront un coefficient de partage en faveur de la couche cornée. Ce résultat est inverse pour des molécules hydrophiles.

Finalement, la vitesse de perméation d'une substance et son taux d'absorption sont influencés par la solubilité en termes de perméation, la peau est constituée de trois couches successives qui jouent un rôle barrière très différent.

1) la couche cornée est la barrière la plus externe, très résistante, peu perméable et lipophile,
2) l'épiderme viable a les propriétés d'un gel aqueux,
3) le derme est très hydrophile et riche en vaisseaux sanguins,
4) les annexes cutanées de structures différentes.

Dans ce paragraphe, nous présentons les mécanismes de perméation à travers ces structures, soulignant la fonction de barrière de la couche cornée.

a- La perméation à travers la couche cornée

Prenant en compte la structure et composition chimique de la couche cornée et les propriétés physico-chimiques du perméat, on distingue deux voies de perméation possibles: intercellulaire et transcellulaire. Il a été observé que la plupart des substances empruntent la route intercellulaire, ce que souligne le rôle des lipides du *stratum corneum* dans le processus de perméation [62,63] des molécules dans les lipides de la couche cornée.

Le coefficient de partage entre l'eau et l'octanol (*Koct/eau*) a été plusieurs fois proposé dans les modèles de prédiction de l'absorption percutanée pour exprimer le caractère lipophile du perméat. Le coefficient de partage exprime la propriété d'une substance de se séparer entre deux phases non miscibles. D'autres huiles ont été aussi proposées comme modèles (par exemple le chloroforme et l'éther), mais le coefficient octanol/eau donne une très bonne corrélation avec la perméation à travers la peau [64,65].

Etape II : la diffusion. La diffusion de la molécule dans la couche cornée est freinée par des obstacles tels que la viscosité de la matrice lipidique et la présence des cornéocytes. Le chemin diffusionnel est alors tortueux. La diffusion dans un tel environnement peut être expliquée par la théorie "du volume libre", où la diffusion se traduit par l'échange des molécules avec des volumes libres existants dans la membrane. Ce processus est dépendant de la taille des molécules [64,66].

La relation entre le partage et la diffusion : coefficient de perméabilité. Les deux phénomènes suivants sont étroitement liés:

- la diffusivité à travers la peau (exprimés par un coefficient de diffusion, *D*)
- le partage entre les couches de la peau (exprimé par un coefficient de partage entre l'octanol et l'eau, *Koct/eau*).

La relation entre les deux est défini le coefficient de perméabilité (*Kp*).

La valeur du coefficient de perméabilité (*Kp*) exprime la vitesse avec laquelle la molécule traverse la peau. Elle dépend du chemin diffusionnel des molécules dans la peau.

La longueur du chemin diffusionnel est difficile à déterminer. Le chemin transcellulaire est d'environ 15 μm. Le chemin dans l'espace intercellulaire entre cornéocytes est assez tortueux.

Des études sur le nicotinate de méthyle ont montré que, selon la loi de Fick, elle est de 350 μm [67]. Les travaux de Potts et Francoeur (1991) ont démontré que le chemin diffusionnel de l'eau est de 500 μm. Par conséquence, le calcul de la valeur du coefficient de perméabilité selon l'équation N^0 2.6 présente une incertitude [68].

b- La perméation à travers les couches viables de l'épiderme

Une fois la substance dans la couche cornée, celle-ci diffuse ensuite vers les couches viables de la peau (l'épiderme viable et le derme) selon un gradient de concentration. Le deuxième procédé de partage se produit : à partir des lipides bien structurés dans l'espace intercellulaire de la couche cornée vers un tissu majoritairement hydrophile. La solubilité dans l'eau est en effet nécessaire pour qu'une molécule puisse pénétrer dans cette couche

hydrophile de la peau. Ensuite, la diffusion de la substance dans les couches viables de la peau se produit. Les molécules de caractère lipophile modéré diffusent facilement.

La desquamation de la couche cornée, par stripping ou par des lésions mécaniques [69], expose l'épiderme viable à l'environnement extérieur, donc aussi aux substances qui peuvent être absorbées à travers la peau. Il est reconnu que la desquamation est un élément défavorable au passage des molécules lipophiles dans les assises profondes de l'épiderme Cependant, il n y a pas d'études d'absorption sur peau lésée [70].

D'un point de vue thérapeutique et toxicologique, cet aspect de l'absorption percutanée nécessite encore des études approfondies.

c- La perméation à travers le derme

La substance rejoint, ensuite, le derme qui contient les vaisseaux sanguins et le phénomène de résorption se produit. L'absorption d'une molécule par le derme a été récemment décrite par Krestos et coll. (2008), en soulignant la relation entre la masse moléculaire, le caractère lipophile du perméat, les liaisons du perméat avec des structures dermiques, et l'importance de l'élimination *via* les capillaires. Par exemple, le glucose (*Mm* = 180.2 Da, *Koct/eau* = −3.24) a un coefficient de diffusion à travers le derme de 26.4×10^{7} $cm^2.s^{-1}$. Par contre, la testostérone (*Mm* = 288.4 Da, *Koct/eau* = 3.32) a un coefficient de diffusion à travers le derme de 4.1×10^{7} $cm^2.s^{-1}$.

Cross et Roberts (1993) ont montré que les vaisseaux sanguins permettaient l'élimination de petites molécules comme par exemple la lidocaïne et l'eau, mais pour les molécules de taille plus importante (une protéine telle que l'interféron de masse moléculaire 24000 Da) l'élimination par des vaisseaux lymphatiques est prépondérante.

Les molécules peuvent pénétrer aussi dans les couches plus profondes, par exemple des médicaments antiinflammatoires non-stéroïdiens pénètrent à la profondeur de 3 – 4 mm [71]. La profondeur de pénétration d'une molécule dépend de sa masse moléculaire [72] et de la fraction libre de la molécule dans la peau [73].

d- La perméation à travers des annexes

La surface relative des annexes cutanées de la peau humaine est que 0,1 – 1 %, donc cette voie n'est pas considérée comme prédominante pour l'absorption cutanée [74].

Les annexes pourtant peuvent constituer des voies de "shunt", permettant le transport transcutané rapide pour de grandes molécules polaires [75,76]. L'efficacité immunisante de

l'ADN après application topique a été observée. Puisque la taille de cette molécule est importante, la voie transfolliculaire a été la seule possibilité de transport vers des couches profondes de la peau [77,78]. Les annexes peuvent aussi constituer des réservoirs pour des molécules et des vecteurs tels que les micro- et nanoparticules [79,80].

2-11. L'influence des tensioactifs sur l'absorption percutanée

Les tensioactifs qui sont utilisés pour stabiliser les émulsions peuvent interagir avec des structures de la peau après l'application à sa surface. Il a été observé que ces molécules solubilisent des lipides de la couche cornée et interagissent avec la kératine par adsorption [81-83]. Cela provoque la diminution de la propriété barrière de la peau. Sur la peau lésée, des tensioactifs non ioniques ont provoqué une diminution de la valeur de la perte insensible en eau, suggérant l'absorption de ces molécules dans les bicouches lipidiques [84].

Puisque les tensioactifs diminuent la fonction barrière de la couche cornée, ils peuvent augmenter la pénétration d'autres composés présents dans la formulation. Cet effet est appelé l'effet promoteur d'absorption cutanée.

Les molécules de tensioactifs doivent avoir une certaine affinité pour les lipides intercellulaires pour agir comme promoteurs d'absorption. Cette affinité est dépendante des caractéristiques physico-chimiques des molécules de tensioactif.

Des modèles d'interactions des molécules de tensioactifs avec des membranes lipidiques ont été développés. Des molécules de tensioactifs monomériques en solution peuvent pénétrer dans la membrane lipidique et augmenter la fluidité des lipides. Au-delà de la concentration micellaire critique, le phénomène de solubilisation apparaît. Si le principe actif a une affinité pour les micelles, l'absorption cutanée de ce dernier diminue. Cela est expliqué par la diminution de l'activité thermodynamique du principe actif dans la formulation [85,86].

L'effet promoteur d'absorption est plus important pour les tensioactifs cationiques que pour les tensioactifs anioniques ou non ioniques. Par contre, les tensioactifs cationiques sont plus irritants donc leur utilisation est plus limitée [87,88].

Les tensioactifs non ioniques ont moins d'effet promoteur comparé aux tensioactifs ioniques [89], mais ils sont largement utilisés dans la formulation parce qu'ils sont bien tolérés.

Les tensioactifs ioniques pénètrent la barrière lipidique de la peau plus lentement que les tensioactifs non-ioniques, donc les effets seront retardés. Ashton et coll. (1992) ont confirmé ce mécanisme en étudiant l'influence de tensioactifs ioniques et non ioniques en fonction de

leur longueur de chaîne (C10-12) et en fonction des différents groupements hydrophiles (le bromure de cetyl trimethyl ammonium, le laurylsulfate de sodium, decyl methyl sulfoxide, nonylphenol éther ethoxylates) sur l'absorption percutanée du nicotinate de méthyle.

Les tensioactifs ioniques sont responsables de l'augmentation du flux de principe actif, alors que les tensioactifs non-ioniques ont un effet moindre sur le flux, mais plus rapide (le temps de latence est écourté) [90].

Dans une étude plus récente [91], il a été confirmé que le choix du tensioactif en tant que promoteur d'absorption dépend de la nature du principe actif. Le Tween® 20 est bien adapté pour les composés hydrophiles, et les Span® pour des composes de caractère lipophile moyen. L'effet a été aussi fortement dépendant de la concentration en tensioactif.

Pour les tensioactifs de type nonyl phenol éther éthoxylates (Brij®) il a été observé que l'altération de la barrière dépend de la longueur de la chaîne ethoxy [92,93]. En comparant avec des tensioactifs de classe chimique différente, le polyoxyethylene-2-oleyl éther a eu l'effet promoteur le plus important quand il a été incorporé dans des gels bioadhésifs [94] et des patches [95].

Calderilla-Fajardo et coll. (2006) ont suggéré que la présence d'un tensioactif dans la formulation et sa nature chimique n'étaient pas les seuls facteurs influençant l'absorption de l'octylmethoxycinnamate (OMC) dans la peau. Les tensioactifs étudiés étaient : le laurate et l'oléate de sucrose, formulés en nanosuspensions, nanocapsules et émulsions H/E [96]. Les nanoémulsions formulées avec la laurate de sucrose ont eu le taux d'absorption dans la couche cornée le plus élevé par rapport aux autres formulations. Les effets sur l'absorption cutanée sont souvent mixtes : le type de formulation, la taille des particules, les caractéristiques physico-chimiques du principe actif et la nature chimique du tensioactif ont une influence sur le processus d'absorption [97,98].

2-12. le métabolisme des médicaments dans la peau

On sait actuellement que la peau est capable de métaboliser un certain nombre de substances endogènes et exogènes, les réactions de biotransformation comprenant la fonctionnalisation (phase I) et la conjugaison (phase II). Ces réactions comprennent des réactions d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse, de conjugaison avec l'acide glucuronique, l'acide sulfurique et le glutathion et des réactions de méthylation. Ainsi le spectre des réactions métaboliques qui se déroulent au sein de la peau est-il comparable d'un point de vue qualitatif, mais non quantitatif, à celui que l'on observe au niveau hépatique [61].

Un médicament passant au travers de la peau pourra soit n'être pas métabolisé, soit être métabolisé en une drogue inactive, soit activé par ce métabolisme. Cet effet est important, amenant au concept de prodrogue. Pour certaines d'entre elles, la délivrance cutanée de la prodrogue est plus importante que celle de la drogue elle-même, et le métabolisme intrinsèque va rendre la molécule active.

Il faut aussi connaître le rôle des micro-organismes cutanés dans le métabolisme des médicaments. Cette flore possède en effet un certain nombre d'enzymes aux activités anaboliques et cataboliques. Nous citerons tout particulièrement les lipases (estérases), synthétisées notamment par les staphylocoques. Le rôle de la flore cutanée reste cependant négligeable [99].

2-13. les méthodes d'étude de l'absorption percutanée

a- L'évaluation in vitro

Les études *in vitro* ne remplacent pas les études *in vivo* mais elles ont un rôle spécifique permettant l'investigation des mécanismes d'interaction au cours de l'absorption, elles présentent également l'avantage de pouvoir multiplier les essais ce qui permet la comparaison entre les formulations d'un même principe actif mais aussi d'étudier l'influence des mélanges ou de vérifier les effets des doses multiples [100]. Les études *in vitro* ont été récemment standardisées dans le domaine dermo-cosmétique et l'avis [4] du SCCP (Scientific Committee of Consumer Product) fait référence en Europe sur le sujet, pour les produits chimique l'OCDE (Organization for Economic Cooperation and Development) a également rédigé un référentiel très précis [3].

b- La mise en place des essais in vitro

Les essais *in vitro* sont développés sur des cellules de diffusion en verre ou en téflon. Les cellules sont constituées de deux compartiments, un compartiment donneur et un compartiment récepteur séparés par une membrane dont l'orientation peut-être verticale ou horizontale. Dans ce domaine les études de T.J. Franz dans les années 1970 servent de base à ce type de travaux [101,102] même si nombreux modèles de cellules ont été décrits par la suite les cellules de diffusion les plus utilisées sont dérivées du modèle de Franz. Le récepteur contient une solution physiologique, le plus souvent du chlorure de sodium 0.9 %, contenant ou non une quantité de sérum albumine, des solutions tampons (phosphates le plus souvent) peuvent être également utilisées.

Si la molécule étudiée est très lipophile, des composés (tensioactif, éthanol…) peuvent être ajoutés en vue d'une amélioration de la solubilité dans le liquide récepteur [4]. Le choix de la composition de la phase réceptrice est important en effet celle-ci ne doit pas être rapidement saturée en principes actifs, ce qui biaiserais les résultats. Tout au long de la durée de l'étude la solution réceptrice est agitée au moyen d'un agitateur magnétique, et maintenue à une température de 37°C ce qui permet de conserver la surface de la membrane à 32°C.

Les cellules dynamiques, dotées d'un système de renouvellement de la phase réceptrice, ont une mise en œuvre plus compliquée que les cellules statiques, avec ce dernier système une plus grande quantité de liquide récepteur est utilisée.

Les membranes ont une surface généralement comprises entre 1 et 4 cm^2, elles peuvent être synthétiques (cellulose, polydimethyl siloxane…) mais les biopsies de peaux animales ou humaines sont préférables. Les peaux humaines correspondent aux échantillons de choix, ils proviennent la plupart du temps de déchets de chirurgie esthétique, il n'est donc pas possible de maitriser l'âge, l'état de la peau, la localisation voire le sexe du donneur.

De nombreux travaux ont été conduits en vue de comparer les peaux animales au niveau de la structure et la fonctionnalité vis-à-vis de la peau humaine. La perméabilité cutanée est ainsi décroissante du lapin, au rat, au cobaye, au porc, puis à l'homme [103].

Il est de consensus que la peau humaine est la moins perméable aux substances chimiques que les peaux animales classiquement utilisées dans l'évaluation. Les rongeurs présentent donc comparativement à l'homme une absorption qui lui est très supérieure jusqu'à 10 fois et voire plus, ce qui risque de surestimer les résultats [104] en cas d'étude sur ces espèces. Le porc par contre est un animal qui a été validé et autorisé principalement dans le domaine cosmétique et également pour les produits chimiques [4].

L'avantage réside dans sa similarité cutanée avec la peau humaine mais aussi dans sa disponibilité et dans la maîtrise des échantillons. Dans tous les cas les peaux sont utilisées dermatomées (500µm) ou complètes (environ 1mm), l'intégrité doit être vérifiée macroscopiquement mais également par des techniques physiques comme la mesure de la PIE (Perte Insensible en Eau) ou la mesure de la Résistance Electrique Transcutanée (test TER) [105].

Il est possible également de vérifier l'intégrité de la membrane par le suivi d'un marqueur comme la caféine ou l'eau tritiée. Des membranes en peau reconstruite (SkinEthic®, EpiDerm®…) sont à l'étude pour s'exonérer complètement de l'approvisionnement de plus en plus difficile à maîtriser en peaux animale ou humaine, mais malgré des avancées dans le

domaine, ces peaux reconstruites comparativement à la peau humaine n'ont pas démontrées une équivalence de résultat, dans des conditions similaires d'application. Une plus grande absorption des composés est globalement observée.

Les études sont conduites durant 24 heures en général, mais peuvent être poursuivies sur un temps plus long, dans ce dernier cas une petite quantité d'antibiotique est ajoutée au liquide récepteur afin de limiter la prolifération des germes dans le milieu. Des prélèvements de liquide récepteur sont effectués, à temps réguliers afin de permettre l'établissement de la cinétique d'absorption et de mesurer les paramètres de diffusion. Dans le cas des produits cosmétiques au bout de 24 heures de contact, les cellules de Franz sont démontées, la substance étudiée est quantifiée dans les compartiments suivants : reliquat de formulation, *stratum corneum*, épiderme viable, derme et liquide récepteur. La balance massique peut dans ce cas être établie ce qui permet de quantifier les doses dites « absorbées » (présentes dans le liquide récepteur), « absorbables » (présentes dans l'épiderme viable et le derme), « non absorbées » (présentes dans le reliquat de formulation et le *stratum corneum*). Les études *in vitro* ont été largement développées comme méthodes alternatives pour évaluer le risque suite à l'application cutanée de produits chimiques et/ou de cosmétiques [106].

Il reste à considérer que ces techniques sont particulièrement difficiles à mettre en œuvre, les sources d'erreurs et de biais demeurent nombreuses malgré la publication de lignes directrices dans le domaine [107].

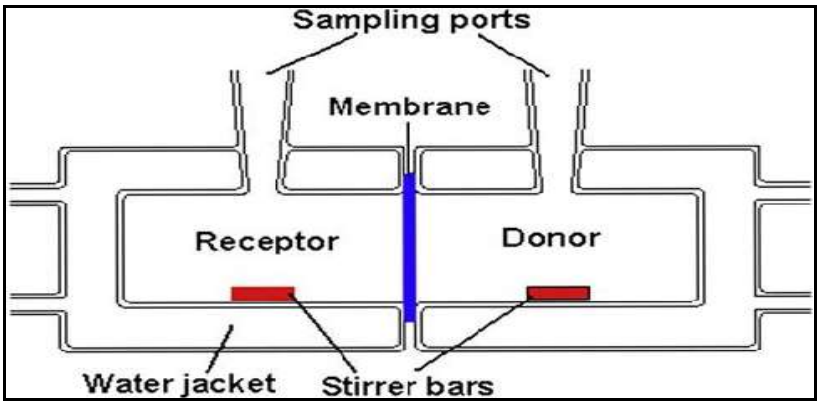


Figure 2.1. Schéma de la cellule de diffusion horizontale [108].

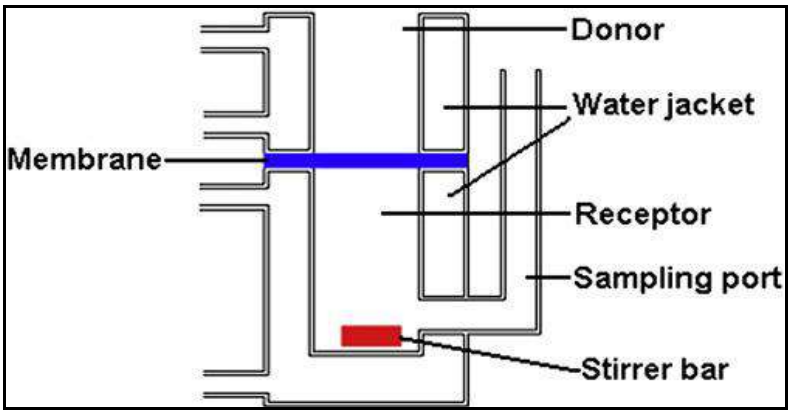


Figure 2.2. Schéma de la cellule de diffusion verticale [108].

2-14. L'utilisation des polymères biodégradables pour la libération contrôlée de principes actifs

Dans un premier temps, la majorité des polymères utilisés pour la vectorisation de principes actifs sont de nature hydrophobes et nondégradables comme le poly(diméthylsiloxane), polystyrène, polyuréthane...etc. Mais l'application de tels polymères comme vecteurs de principes actifs est limité par la nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale pour les extraire du corps. Pour y remédier, des polymères biodégradables naturels et synthétiques sont devenus des candidats très attractifs pour la vectorisation de médicaments [109].

Dans les systèmes polymères, le principe actif est incorporé dans une matrice polymère. La vitesse de libération du principe actif à partir de tels systèmes dépend de plusieurs paramètres, à savoir la nature de la matrice polymère, la géométrie de la matrice, les propriétés du principe actif, la quantité du principe actif initialement incorporée dans la matrice polymère et l'interaction polymère-principe actif. Le mécanisme qui régi la libération du principe actif à partir de la matrice polymère peut être contrôlé physiquement ou chimiquement. Les systèmes physiquement contrôlés peuvent être classifiés en systèmes à diffusion contrôlée et en systèmes à solvant contrôlé.

Les systèmes chimiquement contrôlés peuvent être obtenus par la dispersion du principe actif dans la matrice polymère biodégradable ou par le développement des systèmes complexes biodégradables de type polymère-principe actif [110].

2-14.1. Différents types de profiles de la vectorisation de principes actifs

On distingue cinq profiles différents schématisés dans la figure (2.3) [111,112] :

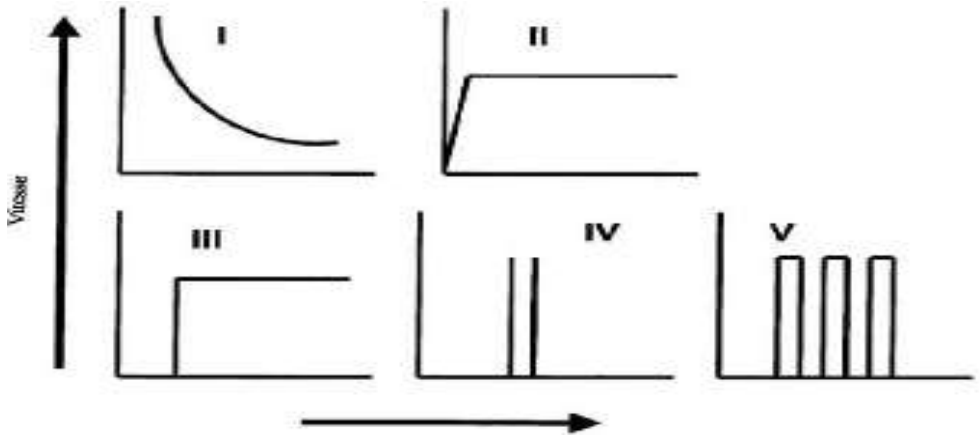


Figure 2.3. Différents types de profiles de libération de principes actifs [111].

(profile I) la vitesse de libération varie exponentiellement avec le temps, (profile II) vitesse de libération constante produisant une cinétique d'ordre zéro, (profile III) libération d'ordre zéro avec effet retard considérable, (profile IV) libération pulsée avec effet retard, (profile V) libérations multiples avec des effets retards constants intermédiaires [111].

Profile I : on remarque que la libération du principe actif est prolongée, mais avec une vitesse qui n'est pas constante.

Profile II : dans ce cas, la libération est constante ou d'ordre zéro. En effet, le principe actif est libéré avec une vitesse constante de sorte que sa concentration dans le sang est maintenue à un niveau thérapeutique efficace.

Profile III : on remarque que la libération du principe actif est considérablement prolongée au début, puis devient constante. De tels systèmes sont utilisés pour la vectorisation de principes actifs pendant la nuit.

Profile IV : on remarque un prolongement de la libération suivi par une libération brusque du principe actif. Ce types de profiles tient compte aussi de la libération de principes actifs pendant la nuit et aussi de la vectorisation des hormones.

Profile V : dans ce cas, on remarque plusieurs pulsations à des périodes spécifiques.

2-14.2. Différents systèmes utilisés pour la vectorisation de principes actifs

Selon le mécanisme de la libération, on distingue :

2-14.2.1. Systèmes à diffusion contrôlée

On distingue deux types fondamentaux de systèmes transdermiques :

a- Système réservoir (membrane)

C'est le système le plus simple. Il s'agit d'un noyau de principe actif dissous, suspendu ou compressé entouré d'une membrane polymère insoluble dans l'eau. La géométrie de ce type de systèmes est généralement sphérique, cylindrique ou sous forme d'un disque. Le mécanisme qui régisse la libération du principe actif à travers la membrane est souvent de type solution-diffusion. En effet, d'abord le principe actif se dissous dans l'un des côtés de la membrane polymère (i.e. dispersion du principe actif dans la membrane polymère), suivi de sa diffusion à travers cette membrane, enfin le principe actif se désorbe à partir de l'autre côté de la membrane [111,113].

Le système réservoir peut rencontrer certains problèmes, par exemple dans le cas d'une rupture accidentelle dans la membrane, une grande quantité du principe actif peut être libérée dans le sang : ce phénomène est appelé décharge du principe actif [113].

b- Système matriciel (monolithique)

Le système matriciel consiste en un principe actif dissous ou dispersé d'une manière homogène dans toute la matrice polymère [111,113]. Le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes de polymères contrôle sa libération, qui n'est généralement pas constante (sauf si l'on crée un gradient de concentration au sein de la matrice avec plusieurs couches de concentration différente en principe actif).

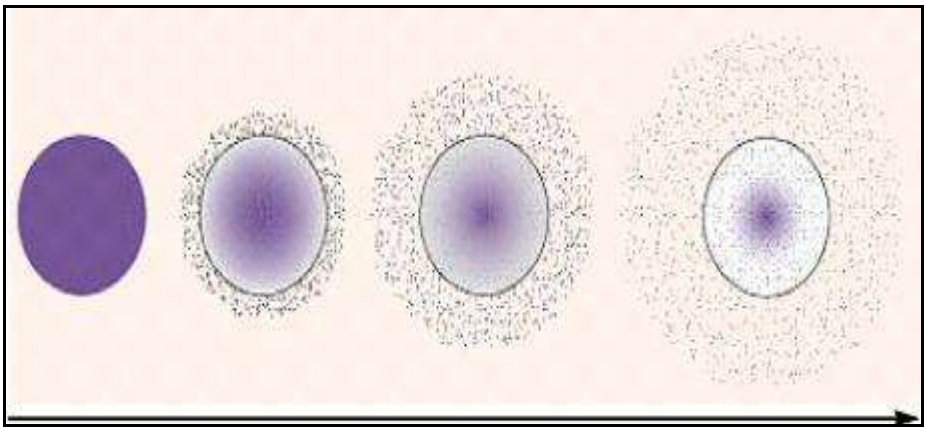
Ce type de patch est un système à libération modifiée et c'est la peau elle-même qui est le facteur limitant la pénétration et la résorption du principe actif. Lorsque l'adhésif recouvre la totalité de la surface de libération et fait partie intégrante de la matrice, on a un système de type adhésif actif qui a l'avantage de présenter une technologie simplifiée, une faible épaisseur et une grande souplesse le rendant plus confortable pour le patient. Il se décline aussi en version multicouche (concentrations croissantes de principe actif, avec membrane de libération) qui permet d'atteindre plus rapidement une concentration plasmatique efficace de médicament [114,115].

Il existe plusieurs approches pour réaliser le système matriciel, citant ce qui suit [111] :

i. Méthode de compression directe : il s'agit de mélanger des particules de polymère et de principe actif suivi par une compression directe pour avoir un comprimé.

ii. Dissolution du polymère et le principe actif dans un solvant approprié (adéquat) suivi par une extraction du solvant.

iii. Incorporation du principe actif dans un polymère par polymérisation du mélange principe actif-monomère ou par le gonflement d'un hydrogel dans une solution du principe actif.



Temps

Figure 2.4. Libération d'un principe actif à partir d'un système matriciel à libération contrôlée [116].

2-14.2.2. Systèmes chimiquement contrôlés

Dans ce type de systèmes, la libération du principe actif s'effectue, en général, dans un milieu aqueux par un ou plus des mécanismes suivants :

i. Biodégradation progressive du système polymère contenant le principe actif ;

ii. Biodégradation de la liaison instable qui lie le principe actif au polymère ;

iii. Diffusion du principe actif à partir du système polymère.

a- Système à gonflement contrôlé

La libération du principe actif dans certains systèmes s'effectue au fur et à mesure que la matrice polymère se gonfle (i.e. changement dans les dimensions de la matrice polymère.

L'exemple typique de cette catégorie de systèmes est l'hydrogel. Ce dernier consiste à une structure enchevêtrée constituée de chaînes macromoléculaires réticulées. Lorsque la matrice hydrogel se trouve au contact d'un solvant thermodynamiquement compatible, les chaînes polymères se relaxes [117]. Ce phénomène est lié à la température de transition vitreuse du polymère, par conséquent, on distingue deux possibilités :

i. Si la température de transition vitreuse (T_g) de polymère est inférieure à la température expérimentale, on dit que le polymère est dans son état caoutchouteux et par conséquent ses

chaînes deviennent plus mobiles et permettent une pénétration facile du solvant dans l'hydrogel chargé du principe actif et une libération ultérieure de ce dernier [111,118].

ii. Si la température expérimentale est inférieure à T_g de polymère, les chaînes polymères dans l'hydrogel ne sont pas suffisamment mobiles pour permettre une pénétration immédiate du solvant [111].

2-15. Conclusion

Comme il a été déjà précisé, l'absorption est un phénomène passif mais seul un nombre restreint de molécules possède la capacité de franchir le *stratum corneum*. Les molécules très hydrophiles ou très lipophiles mais aussi les molécules de grande taille PM > 1 000 seront soit très faiblement absorbées soit ne le seront pas du tout, il n'est donc pas possible d'envisager dans ces conditions l'administration de peptides et de protéines par cette voie par diffusion passive.

Afin de pallier à cette limitation l'utilisation de méthodes avec apport d'énergie extérieure s'est largement développée ces dernières années dans le domaine pharmaceutique mais aussi cosmétique.

CHAPITRE 3

Etude Expérimentale

3-1. Introduction

Dans cette étude expérimentale, une caractérisation de la spécialité de référence est réalisée. Une analyse physicochimique du gel « Antarène®5% »pris comme produit de référence ; c'est un médicament mis sur le marché par le laboratoire Pharma Développement.

Cette étude expérimentale consiste à faire une caractérisation de la spécialité de référence du point de vue dosage du principe actif,étude de l'adhésion et étude biopharmaceutique.

Les résultats obtenus feront apparaitre les différentes spécifications du produit de référence, tant sur le plan expérimental que sur les plans mathématique et statistique.

Au terme de cette étude d'orientation, on préparera des gels à base d'Ibuprofène en utilisant des polymères de dérivés cellulosique et on réalisera les mêmes essais pharmaceutiques réalisés sur la spécialité de référence. Les résultats obtenus nous permettront de comparer la biodisponibilité et la diffusion du principe actif à travers les différentes matrices hydrophiles à base de dérivés cellulosiques et de faire apparaitre les réponses caractéristiques qui serviront de base à l'étape d'amélioration des facteurs potentiellement influents.

3-2. Caractérisation de la spécialité de référence

Dans cette étude, on a réalisé une caractérisation de la spécialité de référence« Antarène® 5%, gel ». Ce médicament se présente sous forme d'hydrogel pour application cutanée. Les caractéristiques de la spécialité de référence données par le **Vidal expert 2010** sont résumées dans le Tableau 3.1.

Tableau 3.1. Caractéristiques de la spécialité de référence.

Nom commercial	Antarène® 5% gel
D.C.I.	Ibuprofène
Classe thérapeutique	Anti-inflammatoire non stéroïdien
N° de lot	PH 54, PH 84, PH 86
Durée de validité	05 ans
Présentation	Tube de 50g et 100g
Forme	Gel
Laboratoire	Pharma Développement
Excipient	Hydroxyéthylcellulose, hydroxyde de sodium, alcool isopropylique, alcoolbenzylique, eau purifiée

La caractérisation expérimentale de la spécialité de référence se fait sur les plans pharmaco-technique et biopharmaceutiques. L'ensemble des tests réalisés portent sur les mesures de pH, titre en principe actif, adhésion (Adh), biodisponibilité et diffusion du principe actif.

3.2.1. Produits

- **Principe actif**

- Ibuprofène
- Lot N° : C100-0806106M
- Date de fabrication : 25/06/2008
- Date de péremption : 24/06/2013
- Fournisseur : Polypharma

- **Les polymères**
  - Hydroxypropyl cellulose (HPC)
  - Hydroxypropyl méthyle cellulose (HPMC)
  - Carboxyméthylcellulose (CMC)

- **L'eau purifiée:** L'eau entre avec une proportion parfois très importante dans les produits dermatologiques. Le gel étudié contient entre 70 et 75 %, c'est donc un constituant majeur et sa qualité doit être parfaitement conforme à la pharmacopée Européenne [119].

- **Les alcools :** Les alcools sont très utilisés dans les formulations de produits dermatologiques comme conservateurs, solvants de produits insolubles dans l'eau ou désinfectants. Ce sont des liquides plus au moins volatils.

Les principaux alcools utilisés dans la présente formule sont une combinaison entre l'alcool benzylique et l'alcool isopropylique. La quantité introduite dans la composition de formulation pour les deux alcools a été évaluée selon les données du Handbook of Pharmaceutical Excipients [120].

- **L'hydroxyde de sodium :** L'hydroxyde de sodium est utilisé en solution pour faciliter la dissolution du PA.

- **Tween 80 :** C'est un surfactant non ionique dérivé du sorbitan polyéthoxylé et de l'acide oléique. C'est un liquide visqueux, soluble dans l'eau [121].

3-2.2.Caractérisation physico-chimique

Lors de cette caractérisation, deux paramètres ont été retenus et mesurés à savoir le pH et le dosage du principe actif.

a- Mesure du pH

La mesure du pH est réalisée à température ambiante, en pesant 1gr du gel dans un bécher qu'on dilue avec de l'eau distillée à 100ml (dilution à 1%) [47]. Le pH est mesurée avec à un pH mètre de marque (Hanna Instruments PH 211).

b-Dosage spectrophotométrique du principe actif

Le dosage de l'Ibuprofène se fait en pesant une prise d'essai de 1gr de gel Antarène® dans une fiole de 100ml, qu'on dilue avec une solution tampon pH6.8. La fiole est placée sous agitation magnétique et chauffée à 60°C, jusqu'à dissolution complète du gel pendant 15minutes. A partir de cette solution, on prélève 1ml qu'on dilue à 10ml avec le même solvant (solution tampon pH6.8).

Une solution étalon à base d'Ibuprofène SR (SR : standard de référence) est préparée à une concentration de 0.1mg/ml. La lecture de la densité optique des solutions se fait à une longueur d'onde de 264.5nm. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 3.2.

Tableau 3.2. Résultats des tests physico-chimiques de la spécialité de référence Antarène® 5% Gel.

N°lotAntarene 5%	pH	Dosage PA
PH 54	7.40	4.98
PH 84	7.42	4.97
PH 86	7.38	5.02

D'après les résultats obtenus, on remarque que les trois lots étudiés donnent des résultats reproductibles. Le dosage du principe actif est dans les limites d'acceptation de la pharmacopée Européenne [122] à savoir que le titre en principe actif est entre [90-110]% du déclaré.

3-2.3. Mesure de l'adhésion

La bioadhésion est déterminée par la méthode de Smart et al. Citée dans M.Veillard et al. [122]. On utilise une technique in vitro qui consiste à revêtir une plaque de verre couverte d'une membrane semi-perméable en cellophane (membrane cellulosique Spectrapor, M.W. cutt-off1200-1400, Fisher Sci. Co., USA) [123], contenant le gel bioadhésif à tester et recouverte d'une deuxième plaque de verre de même dimensions.

La membrane utilisée est préalablement imbibée et saturée par le milieu tampon 7.4, puis utilisée pour le test de la bioadhésion.

Après 7 minutes de contact entre le gel bioadhésif et la membrane, on mesure la force nécessaire d'arrachement de la plaque en verre supérieure.

Les résultats sont exprimés en % de la valeur de la force obtenue avec une plaque sans le gel bioadhésif (équation 3.1).

$$f = \frac{f_{gel}}{f_0} \times 100 \qquad (3.1)$$

Où f_{gel} représente la force nécessaire pour arracher le gel bioadhésif de la membrane [N] et f_0 est la force nécessaire pour arracher la plaque en verre de la membrane dépourvue de gel bioadhésif [N]. Enfin, les résultats obtenus à l'issue de ce test, est le taux d'adhésion exprimé en ($f_{adh}(\%)$).

La méthode d'évaluation de la bioadhésion est constituée d'un dispositif expérimental d'évaluation et de mesure de la force de détachement représenté par la figure 3.1. Ce dispositif est constitué d'une base formée d'une traverse mobile sur laquelle est fixé un support mobile, où est placée une lamelle en verre recouverte par la membrane, portée à 37°C. Un capteur de force est suspendu au-dessus de la membrane, portant une lamelle en verre identique à celle sur laquelle est fixée la membrane comportant le gel bioadhésif étudié.

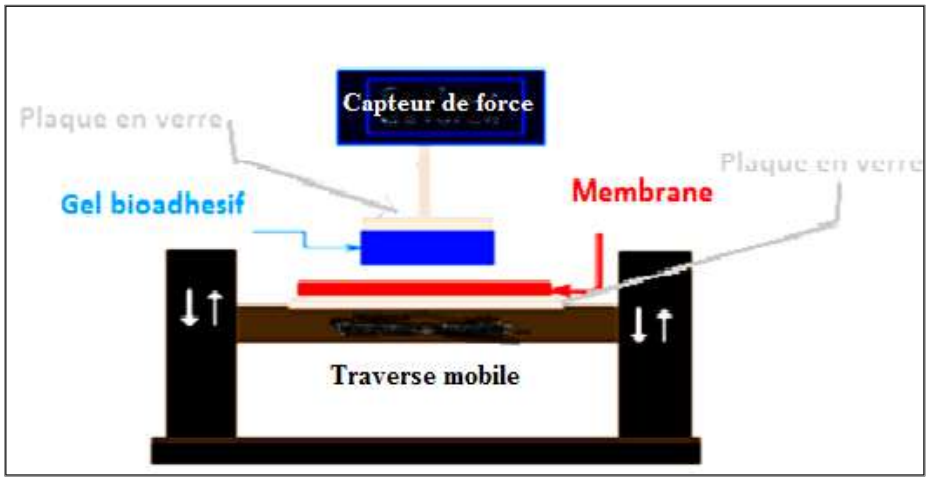


Figure 3.1. Dispositif expérimental de mesure de la bioadhésion [124]

On place 1gr de gel en contact avec la membrane pendant un temps de 30 secondes, puis on place une deuxième plaque en verre identique à la précédente sur la plaque en verre comportant le gel bioadhésif, pendant un temps de contact de 07 minutes. A la fin du temps de contact, on détache la plaque supérieure de la plaque inférieure grâce à la traverse mobile sur la quelle est fixé la plaque en verre avec le gel, et on calcule la force d'arrachement f_{gel}. Un test à blanc est réalisé avec une membrane mais sans la présence du gel bioadhésif f_0.

Les mesures sont réalisées sur trois lots différents du produit de référence Antaréne® et les essais sont réalisés trois fois de suite afin de vérifier la reproductibilé des résultats. Les résultats de la force d'adhésion sont représentés dans le Tableau 3.3.

Tableau 3.3.Résultats de mesure de la force d'adhésion

N° Lot Antarene®	Mesures Expérimentales (g)	Valeur moyenne (g)	CV	f_0 (N)	f_{gel}(N)	f_{adh}(%)
PH 54	35.00 34.00 36.00	35.00	1.00	294.30	343.00	116.54
PH 84	35.70 34.50 36.00	35.40	0.79	294.30	346.92	117.87
PH 86	36.50 34.70 35.00	35.40	0.96	294,30	347.27	118.00

On remarque d'après les valeurs obtenues de la force d'adhésion, que les trois lots de la spécialité de référence Antarène® étudiés présente des résultats reproductibles sur le même lot et sur trois lots différents avec un coefficient de variation inférieur à 5%.

3-2.4.Biodisponibilité in vitro

a- Optimisation de la méthode de dosage de L'Ibuprofene

Dans le but de suivre la cinétique de libération de l'Ibuprofène à partir de l'Antarène® gel, une optimisation de la longueur d'onde optimale pour chaque milieu de dissolution ainsi que l'établissement d'une courbe d'étalonnage dans chaque milieu a été effectuée en utilisant un standard de référence Ibuprofène RS préparé à différentes concentrations à partir d'une solution mère pour chaque milieu de dissolution.

- On fait un balayage de la solution standard d'Ibuprofène à 1mg/ml dans chaque milieu étudié afin de fixer la longueur d'onde optimale.
- Une fois le balayage effectué, on prépare une série de concentrations décroissantes par dilution de la solution mère d'Ibuprofène RS et on lit la densité optique correspondante.
- Une dilution à différente proportions des solutions mères est réalisée pour obtenir des concentrations de 0.1 à 1.00 mg/ml.
- Un blanc est utilisé spécifiquement pour chaque milieu étudié.
- On trace pour chaque milieu de dissolution une courbe d'étalonnage correspondante.

❖ ***Les milieux de dissolution étudiés sont :***

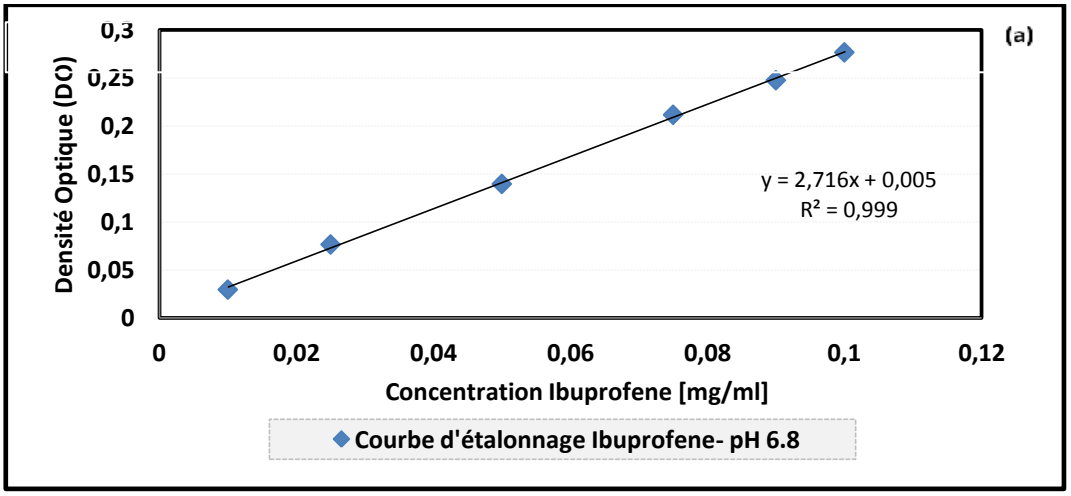
- Eau distillée : le pH de l'eau distillée utilisée est entre 5.5 et 6.
- Solution tampon pH6.8 : la solution tampon est préparée en dissolvant 28.8g de Na_2HPO_4et 11.45g de KH_2PO_4 à 1000 ml d'eau distillée.
- Solution tampon pH7.4 : la solution tampon est préparée avec 87ml de Na_2HPO_4 à 7.15% et 13 ml de l'acide citrique à 2.1%.

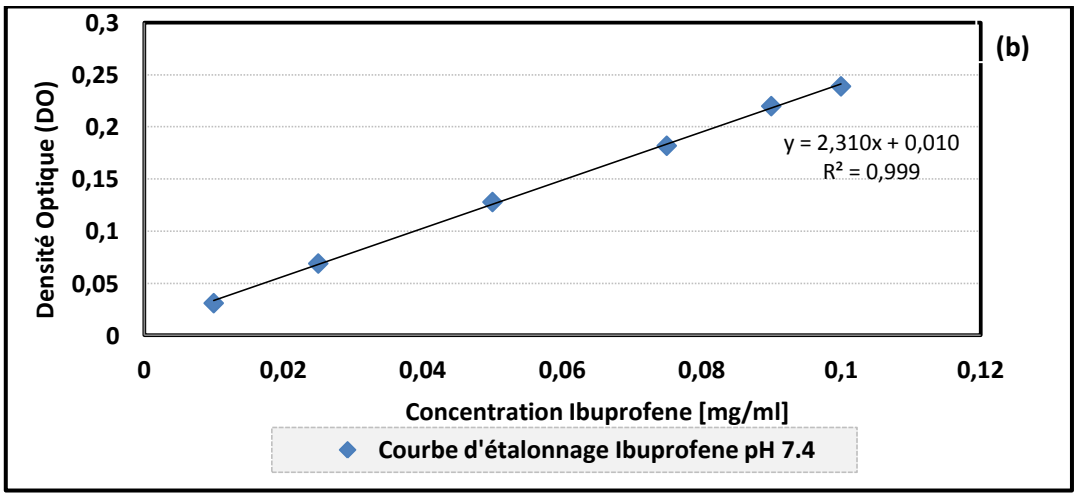
❖ ***Courbes d'étalonnage :*** Le choix de la méthode d'analyse est porté sur le dosage par spectrophotométrieUV Visible de marque (UV mini1240-SHIMADZU) pour les raisons suivantes :

- cette méthode d'analyse est la plus appropriée pour le dosage de l'ibuprofène en solution aqueuse.

- c'est une méthode simple, précise, rapide et reproductible, elle convient très bien pour l'analyse d'un grand nombre d'échantillons.
- cette méthode permet la détermination de la concentration de la solution à l'équilibre de l'adsorption par la mesure de la densité optique de la solution (DO).

Les résultats des courbes d'étalonnage du principe actif Ibuprofène dans différents milieux de dissolution sont représentés dans la figure 3.2-(a, b et c).





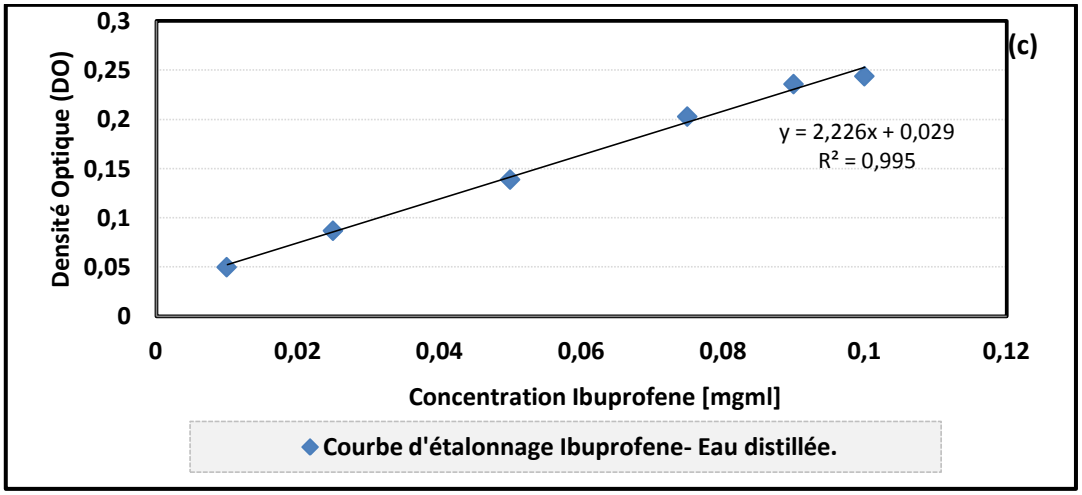


Figure 3.2. Courbes d'étalonnage de l'Ibuprofène (a) milieu Tampon6.8, (b) milieu tampon7.4, (c) milieu eau distillée.

Le Tableau 3.4 résume les résultats obtenus des courbes d'étalonnage à savoir les équations des droites d'étalonnage et les coefficients de corrélation correspondants.

Tableau 3.4. Résultats de l'ajustement des courbes d'étalonnage de l'Ibuprofène.

Milieux de dissolution	Longueur d'ondeoptimale λ opt	Equation de la droite d'étalonnage	Coefficients de corrélation R^2
Milieu Tampon pH 6.8	264.5	y=2,716 x+0,005	0,999
Milieu Tampon pH 7.4	264.5	y=2,310 x+0,010	0,999
Eau distillée	264.5	y=2,226 x+0,029	0,995

D'après les résultats obtenus, il apparait que la méthode de dosage de l'Ibuprofène est convenable pour notre étude étant donné qu'elle offre une bonne spécificité pour la détection et le dosage du principe actif recherché ainsi qu'une bonne linéarité suivant la loi de Lamber-Beer se traduisant par des coefficients de corrélation supérieur à 0.99 pour les trois milieux étudiés.

b- Test de dissolution

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques répondant aux normes de la pharmacopée américaine (USP 25) [125].

Les informations suivantes sont données pour chaque préparation qui est soumise à l'essai de dissolution in vitro :

- l'appareil à utiliser,

- la composition, le volume et la température du milieu de dissolution,
- la vitesse de rotation ou le débit du milieu de dissolution,
- l'intervalle de temps, la méthode et le volume d'échantillonnage de la solution à examiner ou les conditions d'enregistrement continu,
- la méthode d'analyse,
- la ou les quantités de principes actifs qui doivent se dissoudre dans un intervalle de temps prescrit.

Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique. On optera pour l'appareil à panier pour la réalisation de nos essais, étant donné qu'il offre une meilleure libération du principe actif lors de sa diffusion à partir du gel et ce dans toutes les directions.

Toutes les parties de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'adsorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement.

Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que de telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution.

Aucun élément de l'appareil ni de l'assemblage dans lequel il est placé n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui de l'élément de rotation à faible régime.

Il est préférable d'utiliser un appareil en verre qui permette l'observation de la préparation à examiner et de l'élément d'agitation pendant l'essai.

Ce test permet d'obtenir les profils de dissolution traduisant la quantité de principe actif libérée en fonction du temps.

Pour l'étude de la biodisponibilité in vitro, on a utilisé trois milieux de dissolution différents qui sont respectivement :

- Milieu1 : eau distillée
- Milieu2 : pH=6,8
- Milieu3 : pH=7,4
- Une prise d'essai de 1gramme de gel Antarène® est prise comme échantillon et placé dans le dissolutest à 37 ±0.5°C.

- Le volume du milieu de dissolution est constant et égal à 300ml pour chaque milieu de dissolution étudié.
- Des prélèvements de 02ml chaque 15min sont effectués et des dosages spectrophotométriques sont réalisés sur chaque prélèvement.
- Le volume prélevé pour le dosage est remplacé par le même volume de milieu de dissolution frais.
- Les résultats de la dissolution in vitro sont représentés dans la figure 3.3.

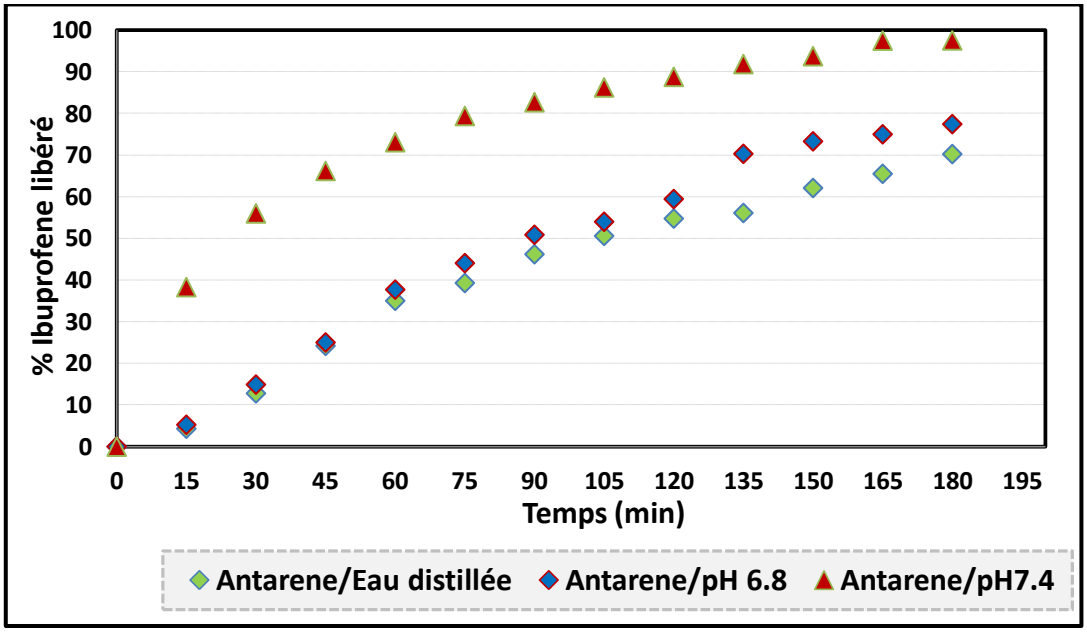


Figure 3.3. Profils de dissolution du gel Antarène®dans différents milieux de dissolution

Interprétation des résultats :

L'essai de dissolution effectué sur trois lots de la spécialité de référence Antarène® permet d'obtenir les profils de dissolution moyens traduisant la quantité de principe actif libérée en fonction du temps.

Au vu du profil de dissolution du produit de référence, nous remarquons que la quantité de principe actif (PA) libérée augmente en fonction du temps selon une fonction non linéaire.

En comparant les profils de dissolution du gel de référence dans les trois milieux étudiés à savoir, tampon 6.8, tampon 7.4 et eau distillée, on remarque que le taux maximal de dissolution atteint 70.25% dans l'eau distillée, 77.44% dans le milieu tampon 6.8 et 97.55% dans le milieu tampon 7.4. Cette variation des taux de libération du PA à partir du gel de référence Antarène® peut être expliqué par le comportement de la matrice hydrophile

composant le gel dans les trois milieux de dissolution ainsi que la solubilité du principe actif Ibuprofène dans les trois milieux étudiés.

En effet, pour l'ibuprofène présent dans le milieu tampon 7.4, la solubilité du principe actif est de 4.2 $mg.ml^{-1}$ alors qu'elle est de 0.52 $mg.ml^{-1}$à pH 6 [52].

Le milieu de dissolution influence la porosité, le gonflement et l'érosion de la matrice formée par le HEC. En effet, les degrés de gonflement et d'érosion sont les deux mécanismes qui commandent la libération du principe actif à partir du gel étudié. Le milieu tampon 7.4 est le milieu le plus favorable pour une libération plus importante du principe actif à partir du gel à base d'ibuprofène.

3-2.5.Test de diffusion

Pour l'étude de la diffusion du gel à base d'ibuprofène, on a utilisé une cellule de Franz modifiée. Le gel est placé sur la membrane semi-perméable séparant le compartiment donneur et le compartiment récepteur. Le compartiment donneur est recouvert de par un film pour éviter toute forme d'évaporation. Le compartiment récepteur est composé d'un volume de 37.5ml de différents milieux de dissolution étudiés. Le dispositif est porté à 32 ± 0.5°C pendant toute la durée du test de diffusion. Le dispositif utilisé est représenté par la figure 3.4.

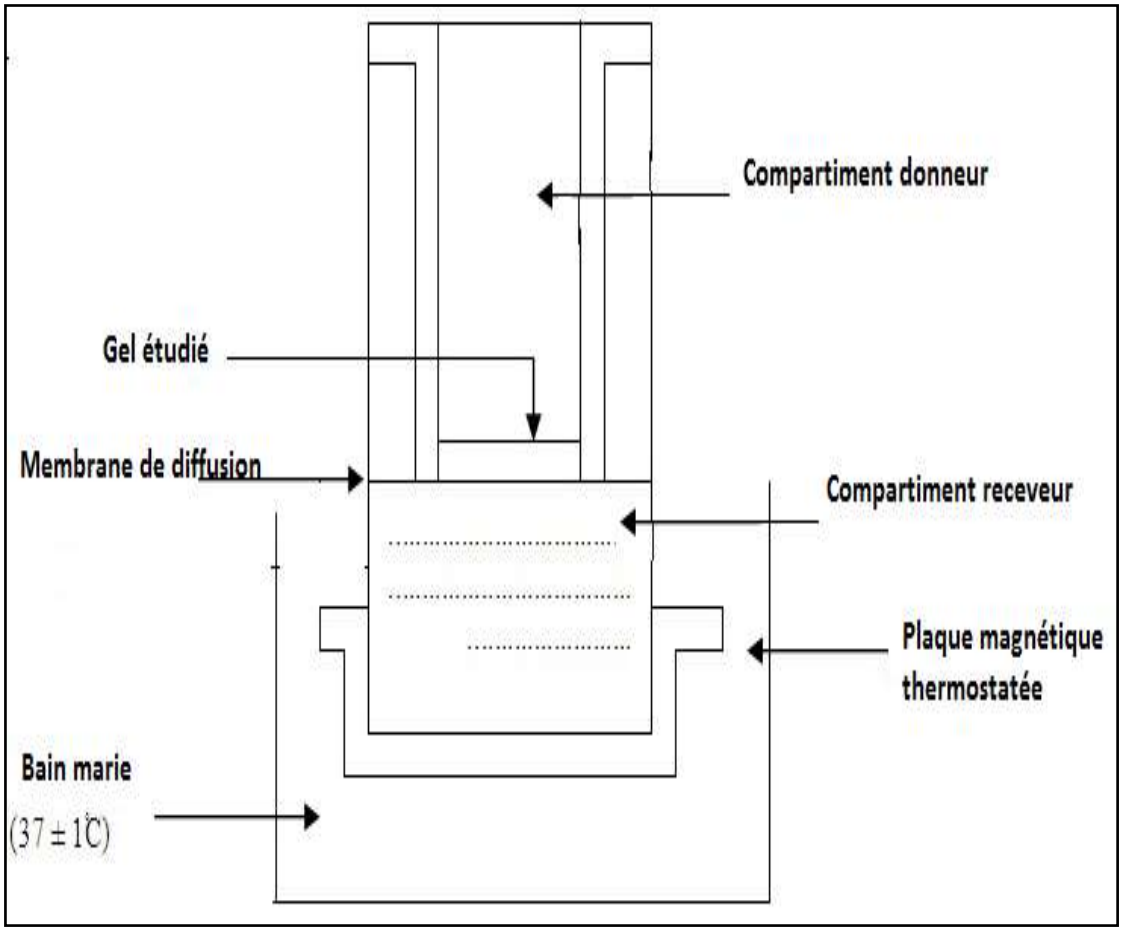


Figure 3.4. Dispositif expérimental du test de diffusion [123]

Des prélèvements sont effectués à des intervalles de temps réguliers (15min), le volume prélevé est dosé par spectrophotométrie UV Visible, et le volume prélevé est remplacé par le même volume de milieu de dissolution. Les résultats obtenus sont représentés dans la figure 3.5.

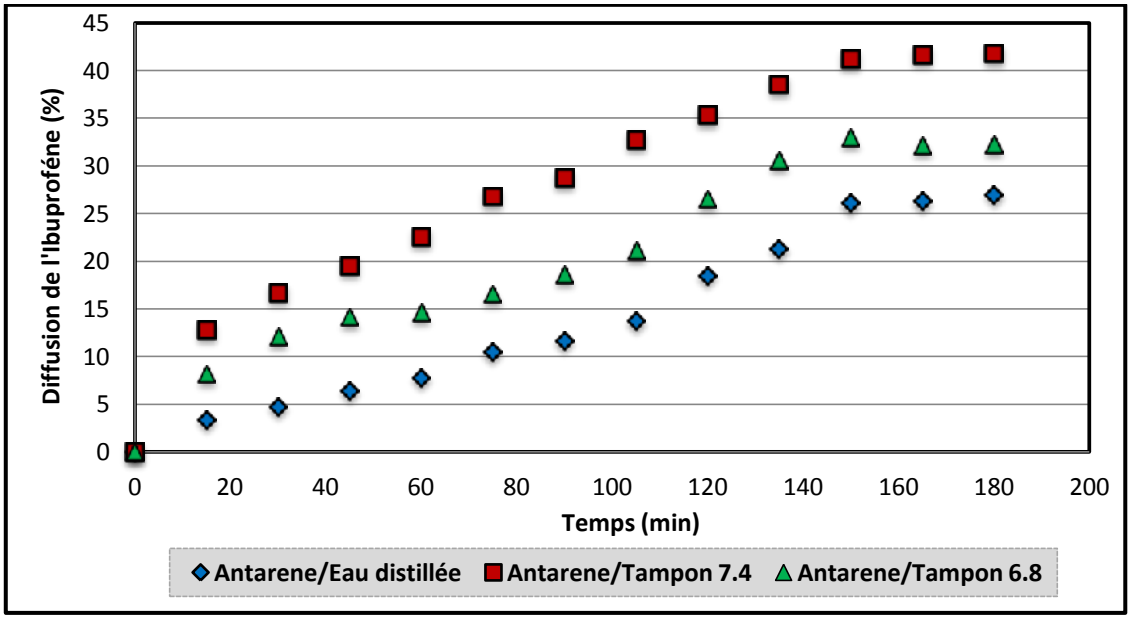


Figure 3.5. Cinétique de diffusion de l'Antarene® dans différents milieux

Interprétation des résultats :

Les résultats de l'étude de diffusion de l'Ibuprofène à partir du gel Antarène® à travers la membrane semi-perméable montre des taux de diffusion qui augmentent avec le temps dans les différents milieux de dissolution étudiés. Au bout de 180min d'étude, on remarque des taux de diffusion finaux variables dans les différents milieux étudiés avec un taux maximal de 41.77% dans le milieu tampon 7.4, de 32.18% dans le milieu tampon 6.8 et un taux de 26.92% dans le milieu d'eau distillée.

Ces résultats expérimentaux montrent que l'Ibuprofène diffuse mieux dans le milieu tampon 7.4. Ceci peut être expliqué par deux paramètres : (i) la stabilité et la dissolution du principe actif dans ce milieu sont meilleures que dans les milieux Tampon 6.8 et l'eau distillée, (ii) la matrice hydrophile à base de HEC a une meilleure affinité avec la membrane semi-perméable dans le milieu 7.4, ce qui fait ouvrir les pores de la membrane et permet une meilleure diffusion du PA au travers de la membrane par rapport à d'autres milieux de dissolution étudiés.

3-3. Formulation et caractérisation des gels à base de dérivés cellulosiques

Afin d'évaluer l'effet des différents polymères cellulosiques sur la biodisponibilité et la diffusion du principe actif à travers la matrice hydrophile composant les gels d'Ibuprofène, différents gels ont été formulés en utilisant le carboxyméthyl cellulose (CMC), l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC) et l'Hydroxypropyl cellulose (HPC).

3-3.1.Préparation des gels à base d'Ibuprofène

***a- Gels sans tensioactif* :**

Dans un bécher en verre, on introduit la solution d'hydroxyde de sodium (2N), en chauffant jusqu'à 40°C, puis on disperse progressivement 5% de principe actif sous agitation magnétique pendant une durée d'une demi-heure.

Après dissolution complète du PA, on ajoute les quantités nécessaires d'alcool isopropyliques et d'alcool benzylique (2,5 % d'alcool isopropylique et 1% d'alcool benzylique). Ensuite, le polymère est introduit progressivement, sous agitation magnétique pour une homogénéisation finale pendant 30 minutes à 400tr/min et à température ambiante.

- Gel1 : composé à base de 5.2% de HPMC.
- Gel2 : composé à base de 5.3% de HPC.
- Gel3 : composé à base de 5.5% de CMC.

Une fois la préparation terminée, on recouvre les gels et on les laisse au repos pendant 24h pour débullage. Les concentrations des polymères ont été déduites d'un travail expérimental réalisé antérieurement.

***b- Gels avec tensioactif* :**

Afin d'étudier l'effet d'un tensioactif sur les paramètres biopharmaceutiques, on ajoute aux gels formulés un tensioactif non ionique (Tween 80) à des concentrations de 1%, 1.5% et 3%.

3-3.2. Caractérisation des gels cellulosiques

a-Caractérisation physicochimique des gels formulés

La mesure du pH est nécessaire, car le pH peut influencer, soit l'aspect technologique, soit l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique.

En effet, le pH peut avoir une influence sur la stabilité physique d'une crème ou d'un gel, ou sur celle d'un principe actif. Il peut également modifier les caractères rhéologiques ou l'activité des conservateurs ou être responsable d'une incompatibilité entre excipients et substances médicamenteuses.

En fin, le pH des gels peut modifier celui de la peau qui est compris entre 4.2 et 5.8.

La mesure du pH doit être déterminée par potentiometrie à l'aide d'un pH-mètre, sur toutes les préparations hydrophiles et dans certains cas, sur des préparations lipophiles. Cette mesure est effectuée, soit directement sur la préparation, soit sur une dilution ou une dispersion, le plus souvent au dixième dans de l'eau distillée [47].

Dans notre cas, la mesure du pH est effectuée sur une solution à 1% de gel dans l'eau distillée. Les résultats de mesure de dosage de l'Ibuprofène dans les gels sont également effectués sur les gels formulés suivant les méthodes déjà appliquées sur le gel de référence Antarene®. Les résultats sont représentés dans le Tableau 3.5.

Tableau 3.5. Résultats des tests physico-chimiques des gels formulés

Gels	pH	Dosage du PA (%)
Antarène	6.28	5.02
Gel N°01 (HPMC)	6.19	4.98
Gel N°02 (HPC)	6.08	4.97
Gel N°03 (CMC)	6.11	5.03

b-Etude de la bioadhésion des gels formulés

Les mesures sont réalisées sur les gels formulés et les essais sont réalisés trois fois de suite afin de vérifier la reproductibilé des résultats. Les résultats de la force d'adhésion moyenne sont représentés dans la figure 3.6.

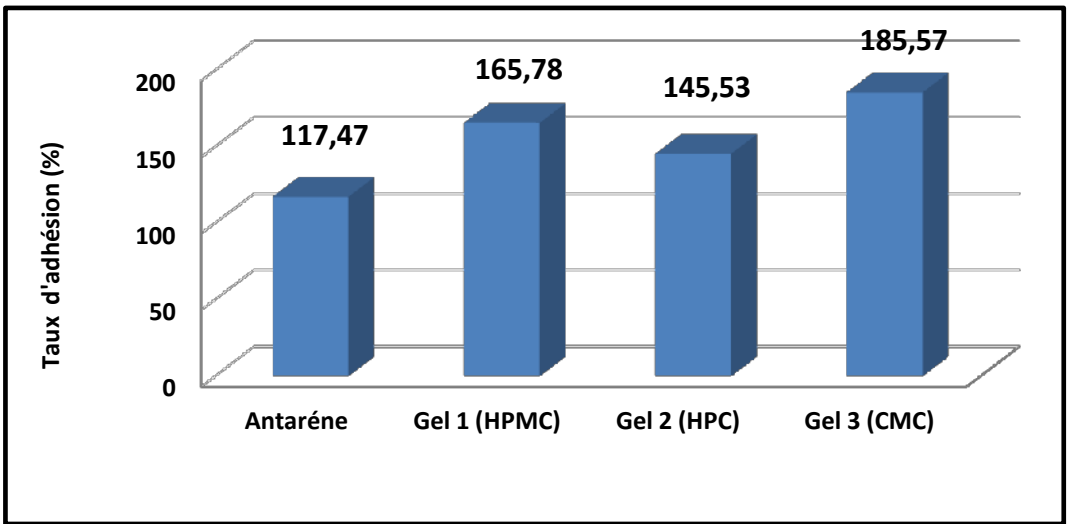


Figure 3.6. Résultats de l'étude de la bioadhésion des différents gels étudiés

Interprétation des résultats :

On remarque d'après les valeurs de la force d'adhésion obtenues, que les trois gels formulés à base des dérivés cellulosique présentent des forces d'adhésion plus importantes que le gel de référence Antarene®. Le gel à base de CMC présente le plus grand taux

d'adhésion à savoir 185.57%, alors que le gel à base d'HPMC présente un taux d'adhésion de 165.78%, et celui à base de HPC représente un taux d'adhésion de 145.53%.

Cette variation dans les taux d'adhésion pourrait être interprétée par l'affinité entre le polymère et la membrane semi-perméable qui peut créer des liaisons hydrogènes plus ou moins fortes et qui peuvent augmenter ou diminuer la force qui lie le gel au substrat (membrane).

c-Effet du tensioactif (TA) sur la bioadhésion des hydrogels

Les résultats de la bioadhésion des gels contenant des concentrations de 1%, 1.5% et 3% en tensioactif sont représentés dans la figure 3.7.

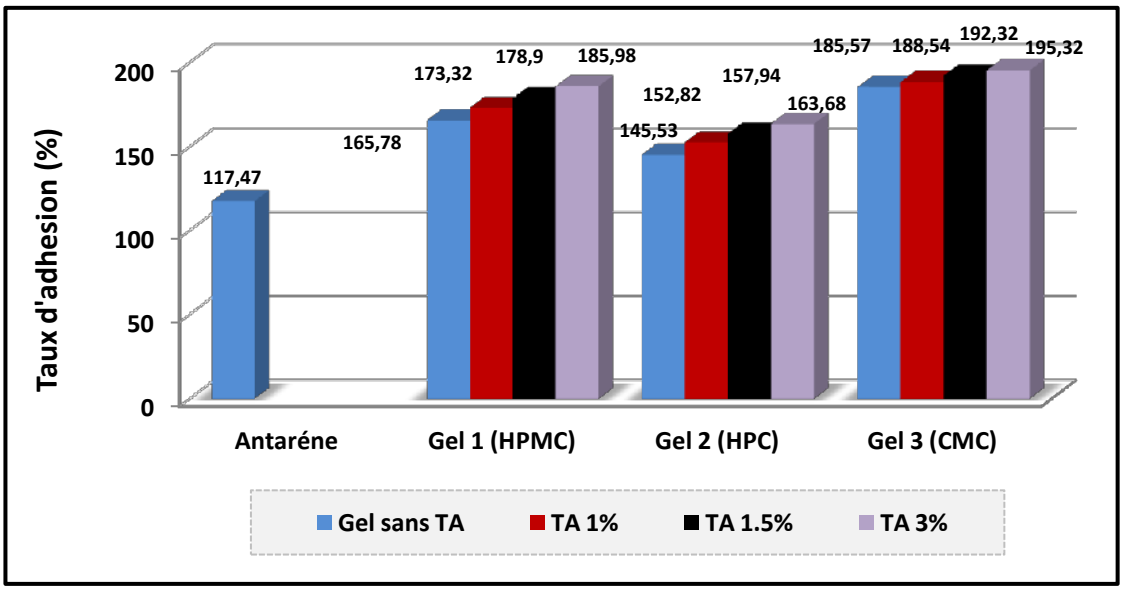


Figure 3.7. Taux d'adhésion des différents gels contenant le tensioactif

Interprétation des résultats :

A la lumière des résultats obtenus, on remarque que l'ajout d'un tensioactif, à savoir le Tween 80, améliore considérablement la force d'adhésion des gels étudiés. En effet, la force d'adhésion augmente dans les trois gels en présence du tensioactif. L'augmentation de la concentration du TA fait augmenter également le taux d'adhésion des trois gels étudiés.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que le TA ayant des propriétés interfaciales, augmente la force de contact des gels avec la surface d'adhésion en abaissant la tension

interfaciale entre le gel et la surface d'adhésion et assure un contact plus intime entre les deux surfaces.

3-3.3. Biodisponibilité in vitro

Pour l'étude de la biodisponibilité in vitro, on a utilisé trois milieux de dissolution différents qui sont respectivement :

- **Milieu1 :** eau distillée
- **Milieu2 :** pH=6,8
- **Milieu3 :** pH=7,4
- Une prise d'essai de 1gramme de chacun des gels formulés est prise comme échantillon et placée dans le dissolutest à 37 ±0.5°C.
- Le volume du milieu de dissolution est constant et égal à 300ml pour chaque milieu de dissolution étudié.
- Des prélèvements de 02ml chaque 15min sont effectués et des dosages spectrophotométriques sont réalisés sur chaque prélèvement.
- Le volume prélevé pour le dosage est remplacé par le même volume de milieu de dissolution frais.
- Les résultats de la dissolution in vitro sont représentés dans les figures 3.8, 3.9 et 3.10.

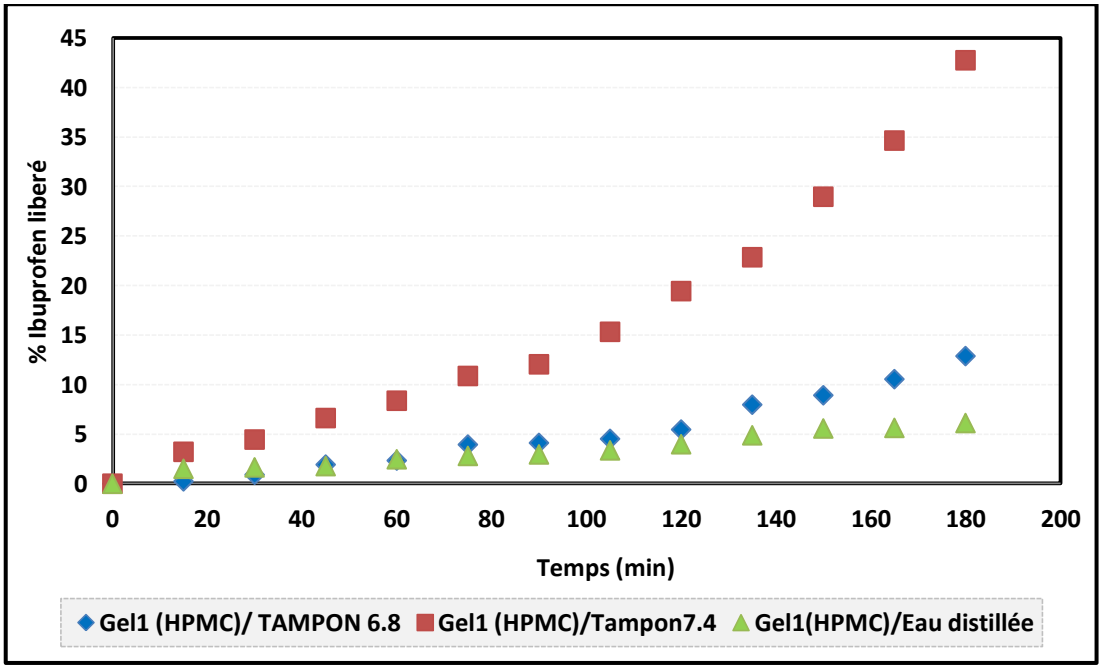


Figure 3.8. Profils de dissolution in vitro de l'Ibuprofène à travers le gel 1 (à base d'HPMC)

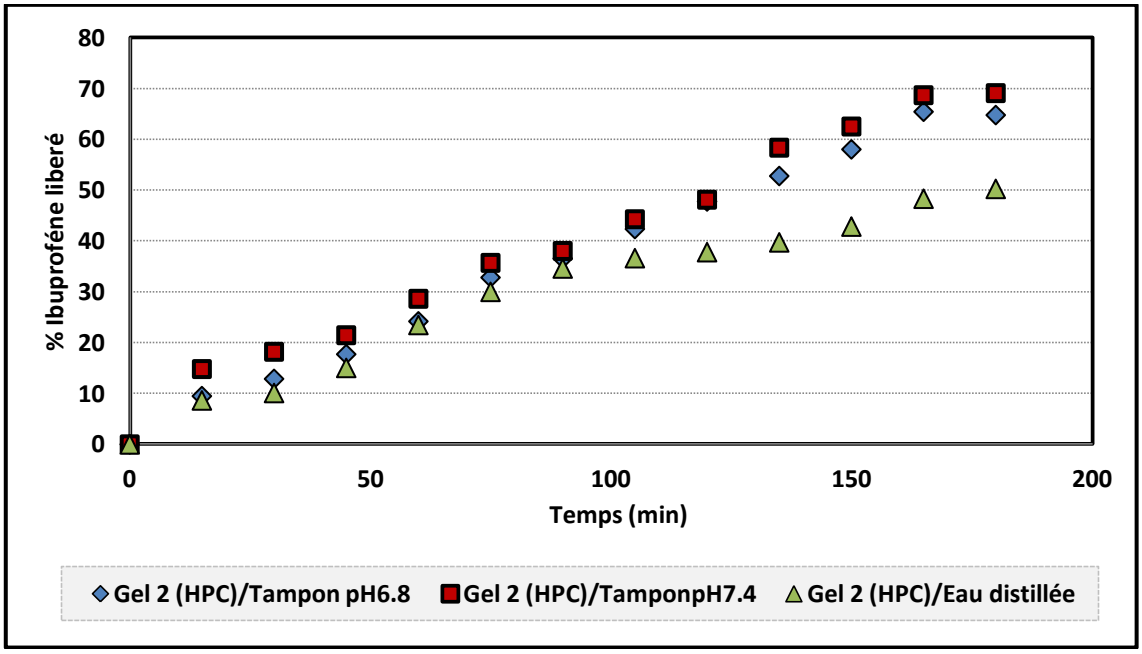


Figure 3.9. Profils de dissolution in vitro de l'Ibuprofène à travers le gel 2 (à base d'HPC)

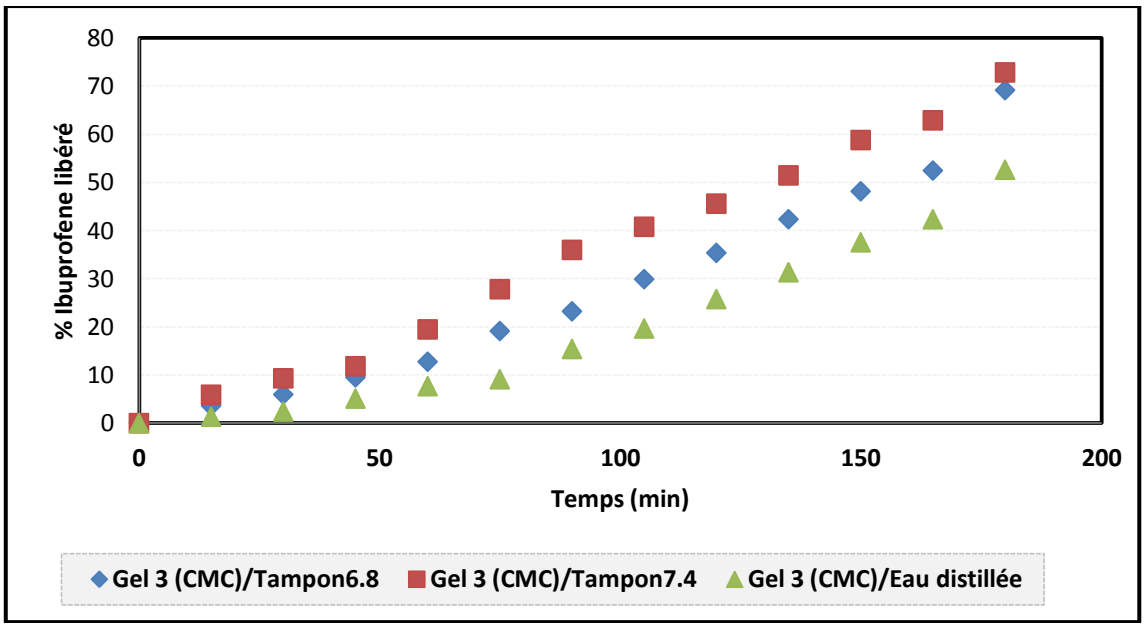


Figure 3.10. Profils de dissolution in vitro de l'Ibuprofène à travers le gel 3 (à base de CMC)

Interprétation des résultats :

Pour les gels à base d' HPMC (gel1), les profils de dissolution présentent une augmentation des taux de principe actif libéré en fonction du temps selon une fonction non linéaire. On observe que les taux maximaux de libération de l'Ibuprofène est plus important

dans le milieu tampon 7.4 (42.76%) par rapport au milieu tampon 6.8 (12.89%) et celui de l'eau distillée (6.13%).

Pour les gels à base HPC (gel2), les profils de dissolution du gel à base d'HPC donnent des concentrations en Ibuprofène dissous maximales de 69.12% dans le milieu 7.4, et des taux de dissolution de 64.8% dans le milieu 6.8 et des taux de dissolution de 50.28% dans l'eau distillée.

Pour les gels à base de CMC (gel3), les tests de dissolution présentent des maximaux de taux de libération du PA de 72.8% dans le milieu tampon pH 7.4, de 69.12% dans le milieu tampon 6.8 et 52.6% dans le milieu d'eau distillée.

La figure 3.11 représente les taux de dissolution maximaux dans les différents milieux de dissolution étudiés pour les trois gels formulés.

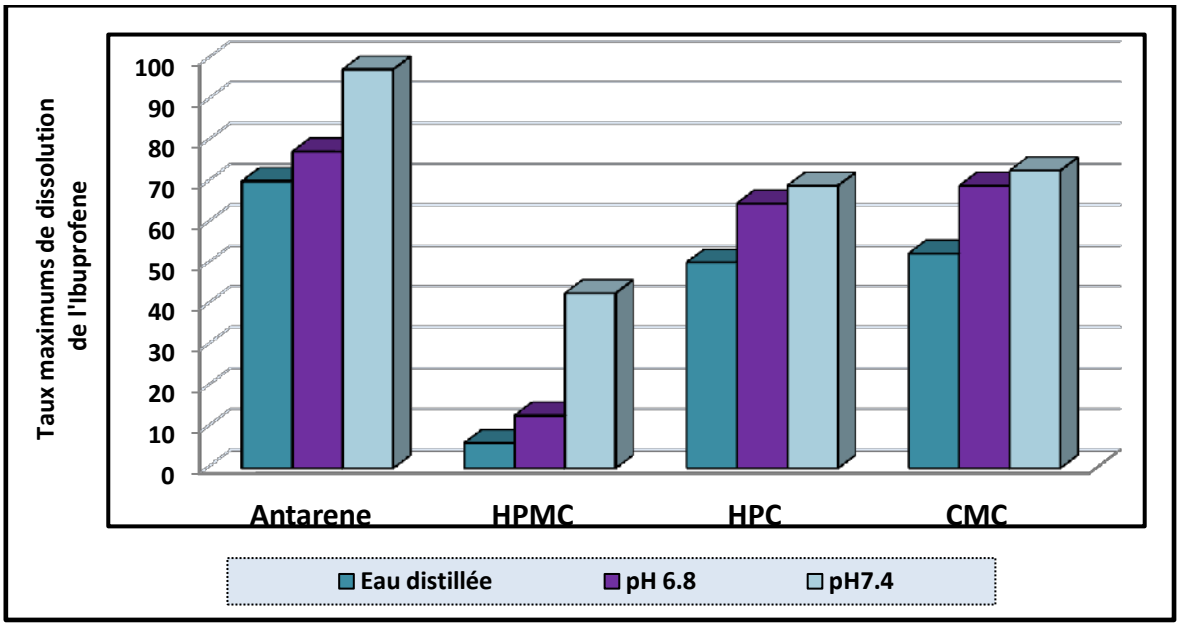


Figure 3.11. Taux de dissolution maximaux l'Ibuprofène dans différents milieux étudiés

Interprétation des résultats :

Cette différence entre les taux de dissolution maximaux des trois gels dans le même milieu peut être expliquée par deux facteurs :

1- *La nature du principe actif :* les taux de libération sont plus importants pour les trois gels dans le milieu tampon 7.4, cela peut être du à la nature du principe actif, à savoir l'Ibuprofène qui présente une plus grande solubilité dans les milieux où le pH est le plus proche de l'alcalinité. En effet, la solubilité de l'Ibuprofène est de 0.096ml.ml^{-1} à pH5, de 0.52ml.ml^{-1} à pH6, et atteint 3.7mg.ml^{-1} à pH7, et 4.2mg.ml^{-1} à pH7.4 [52]. Sachant que l'ibuprofène

présente un pK_a= 4,4, donc aux faibles valeurs de pH, le principe actif n'est pas ionisé et sa solubilité est faible alors qu'aux pH élevés, l'ibuprofène est ionisé et la solubilité est plus importante. Cela explique les taux importants de dissolution dans le milieu 7.4, comparativement aux milieux 6.8 et d'eau distillée.

2- *La nature du polymère formant la matrice du gel*

a) *Les taux de gonflement et d'érosion des polymères :* les taux de libération sont également fonction la capacité de gonflement de chaque polymère constituant le gel. Ainsi le passage du milieu de dissolution du milieu extérieur vers la matrice polymérique constituant les gels provoque le gonflement de la matrice de différents degrés selon la nature du polymère. Une fois l'équilibre entre les deux milieux atteint, l'érosion du polymère provoque la libération du principe actif vers les milieux étudiés. Donc selon la nature du polymère, les taux de gonflement, la résistance à l'érosion et la libération du principe actif sont différents.

b) *Hydrophilie des polymères* : l'hydrophilie du polymère est une caractéristique qui dépend de la structure de la molécule, en particulier de la présence des groupements hydroxyles. L'hydrophilie peut être comparée entre les différents polymères étudiés dans l'ordre suivant : l'hydrophilie est comparable entre l'HPC et la CMC mais elle est inferieure à celles de l'HPMC. Leur degré d'hydrophilie est inferieur à celui de l'HPMC qui à son tour présente une hydrophilie inférieure à celle de l'HEC [126]. En résumé, on peut écrire que l'hydrophilie des polymères étudiés va en décroissance dans l'ordre suivant : HPC=CMC<HPMC<HEC.

c) *La Dissolution des polymères* **:** Les molécules d'un solvant quelconque sont plus mobiles que les chaînes polymériques qui vont être gonflées après la pénétration des molécules du solvant à l'intérieur du réseau polymérique. A cet effet, la solution devient hautement visqueuse, et la dissolution des macromolécules nécessite par conséquent une certaine durée de temps. L'insolubilité d'un polymère dans certains solvants est due à la grande différence de l'énergie d'interaction des segments du polymère avec les molécules du solvant et l'énergie d'interaction entre segments de polymère et entre les molécules du solvant. Ainsi, pour solubiliser un polymère dans un solvant, il faut que l'énergie d'interaction segment-solvant soit comparable à celle entre segment et entre les molécules du solvant [127,128].

Ainsi, l'HPMC est un éther de cellulose non ionique, qui est largement étudié pour ses applications dans les formes orales à libération prolongée. Lorsque ses systèmes sont en contact avec de l'eau ou un autre milieu de dissolution, l'HPMC s'hydrate rapidement et

forme une couche de barrière gélatineuse autour de la matrice. L'HPMC n'est pas affecté par des changements de pH et le pH du milieu de dissolution est connu pour affecter les taux de libération de principe actif à partir des matrices à base d'HPMC à cause des taux de gonflement plus importants en milieux plus basiques qu'acides. Ceci peut expliquer le fait que les taux de dissolution sont inférieurs dans les milieux tampon pH6.8 et eau distillée que dans le milieu tampon pH7.4.

Le carboxyméthylcellulose (CMC) qu'on peut considérer comme un acide faible, est utilisée pour stabiliser les émulsions. Le CMC est un éther de cellulose à haut contour anionique tout autour de sa structure moléculaire, facilement soluble dans l'eau en donnant une solution colloïdale basique ou neutre. Cette solution est stable de pH de 2-10.

L'hydroxypropylcellulose (HEC) est un dérivé de la cellulose non ionique, et soluble dans l'eau froide mais commence à précipiter dès 40°C, il servira essentiellement à stabiliser les émulsions en diminuant la tension superficielle.

En résumant les quatre facteurs cités, la nature du principe actif, la nature du polymère à savoir l'équilibre entre le gonflement et l'érosion, l'hydrophilie du polymère et la solubilité de ce dernier dans les milieux de dissolution contribue à la libération du principe actif à partir des gels étudiés.

3-3.4.Etude de la diffusion

3-3.4.1. La diffusion de l'Ibuprofène à partir des gels à base de dérivés cellulosiques

Pour l'étude de la diffusion des gels à base d'ibuprofène formulés, on a utilisé une cellule de diffusion de Franz modifiée. Le gel est placé sur la membrane semi perméable séparant le compartiment donneur et le compartiment récepteur. Le compartiment donneur est recouvert de par un film pour éviter toute forme d'évaporation. Le compartiment récepteur est composé d'un volume de 37.5ml de différents milieux de dissolution. Le dispositif est porté à 32 ± 0.5°C pendant toute la durée du test de diffusion.

La diffusion est réalisée avec les trois milieux suivants : Milieu1: eau distillée, Milieu2: pH=6.8, Milieu3 : pH=7,4

Des prélèvements sont effectués à des intervalles de temps réguliers (15min), le volume prélevé est dosé par spectrophotométrie UV Visible pour avoir le taux de principe actif qui a diffusé, et le volume prélevé est remplacé par le même volume de milieu de dissolution frais. Les résultats obtenus sont représentés respectivement dans les figures 3.12, 3.13 et 3.14.

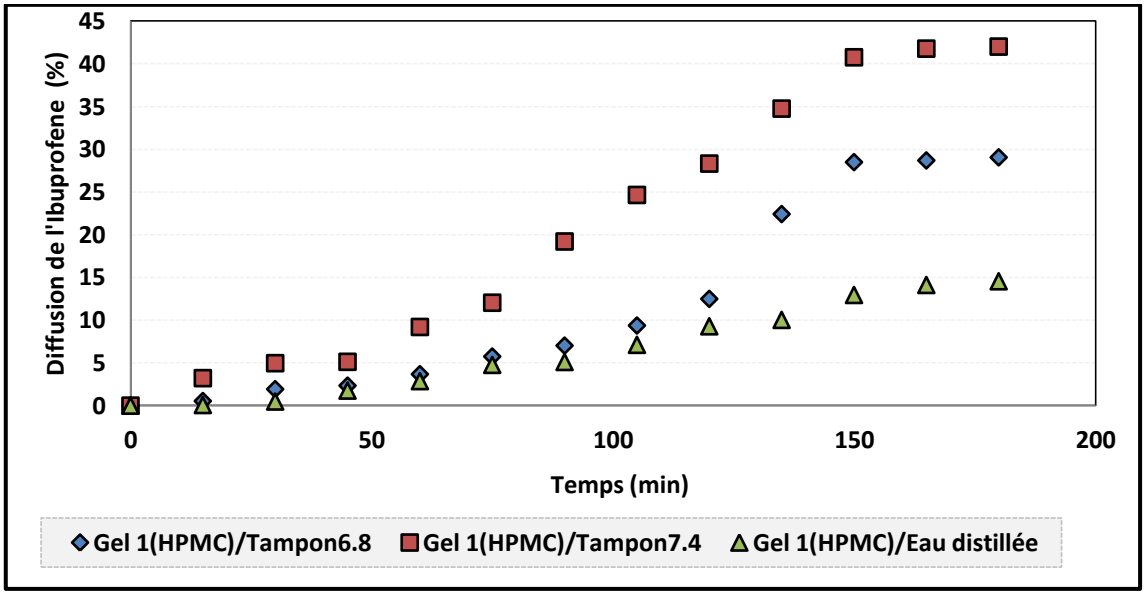


Figure 3.12. Essai de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel 1(à base d'HPMC)

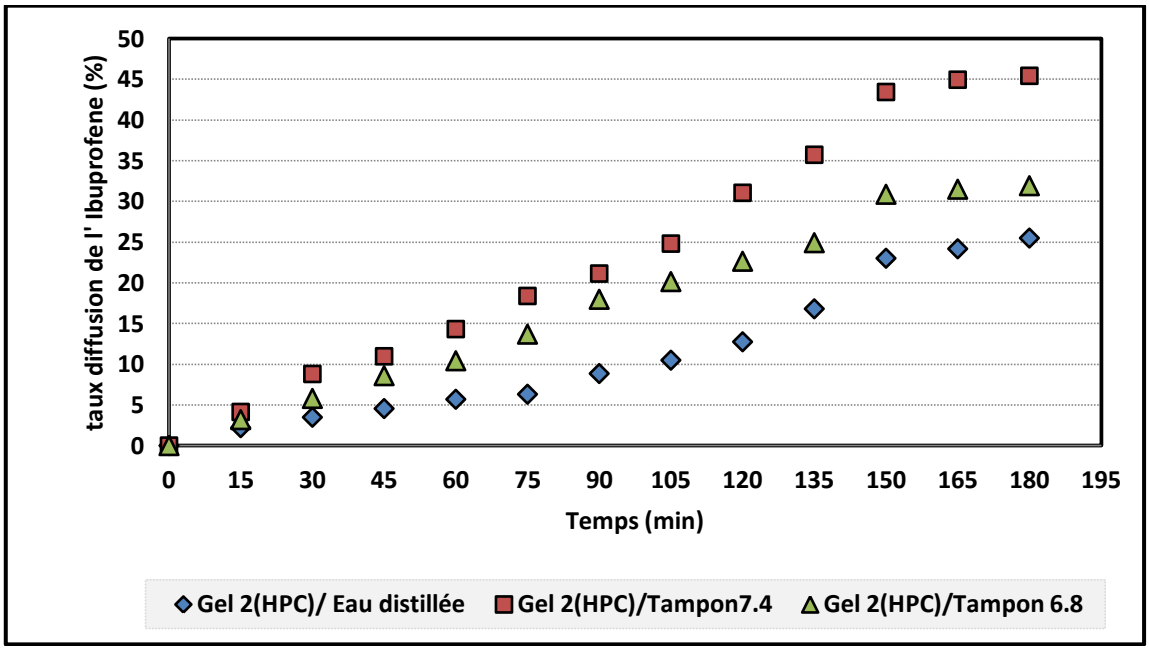


Figure 3.13. Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel 2 (à base d'HPC)

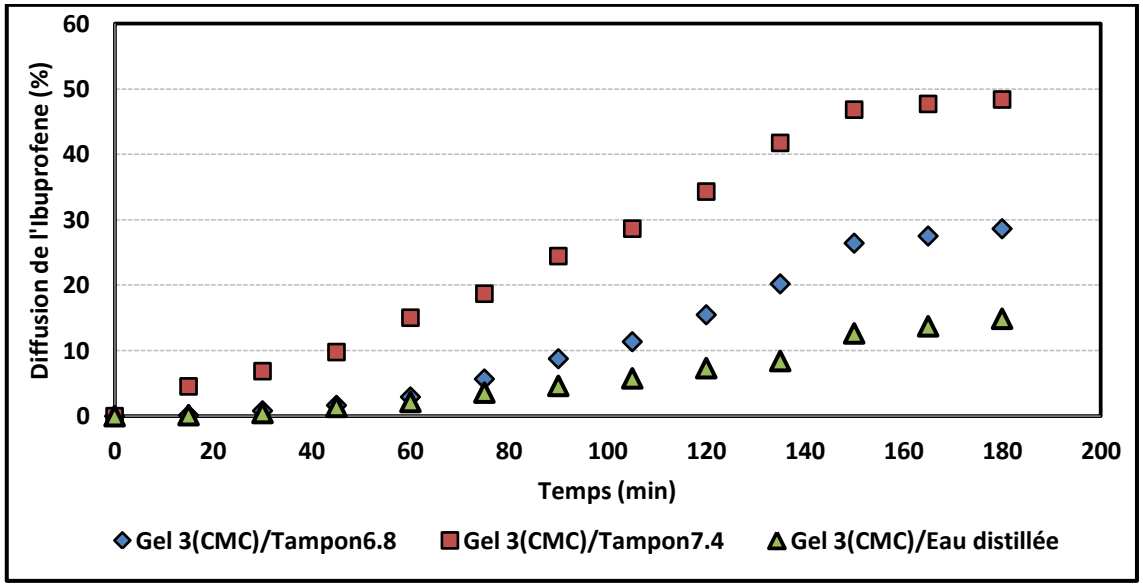


Figure 3.14. Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel 3 (à base de CMC)

La perméation de substances à travers la membrane semi-perméable est un phénomène cinétique. Dans ce paragraphe, nous décrivons les processus de diffusion passive. Dans les expériences de la diffusion, la quantité de principe actif qui a traversé la membrane est mesurée en fonction du temps. Les données sont recueillies pendant 180 min. Les courbes des résultats obtenus pendant les expériences sont présentées sur les figures 3.12, 3.13 et 3.14. Les étapes présentées sur la courbe sont décrites par la suite.

➢ *Le début d'expérience (phase I):* Dans cette étape, la substance commence à traverser la couche de la membrane. L'équilibre n'est pas encore fixé, et le transport à travers les pores est prédominant. La quantité de substance diffusée en fonction de temps n'est pas une fonction linéaire et elle peut être décrite par la deuxième loi de diffusion de Fick.

Cette loi est valable si la molécule n'est ni liée aux structures de la peau ni métabolisée, et si le coefficient de diffusion est le même dans chaque endroit de la peau [129].

➢ *L'équilibre (phase II) :* Pendant la phase II, la quantité accumulée dans la membrane est une fonction linéaire du temps. Un pseudo-équilibre s'installe parce qu'il existe un gradient linéaire de la substance à travers la membrane. Cette partie du graphique est décrite par la loi de diffusion passive de Fick (première loi de Fick) qui décrit la diffusion des substances à travers une membrane, où l'on calcule le flux (J) de la substance à travers la membrane [$\mu g.cm^{-2}.min^{-1}$] et le coefficient de diffusion, D ($cm^2.min^{-1}$).

La première loi de Fick peut être appliquée pour décrire la diffusion passive dans chaque couche de la peau, parce qu'elles sont considérées comme des membranes pseudo-homogènes. C'est-à-dire que chaque couche n'est pas homogène dans le sens de la structure interne, mais elle est homogène dans le sens des caractéristiques de diffusion [130].
A partir de la phase II, on peut déterminer des paramètres importants permettant de décrire de façon mathématique les caractéristiques du perméat et l'influence de la formulation sur la diffusion : le flux à l'équilibre, le coefficient de diffusion, et le temps de latence.

➢ *La fin d'expérience (phase III) :* La phase III correspond à la fin de l'expérience de diffusion. La molécule de principe actif est encore disponible à la surface de la membrane durant toute l'expérience, ce qui lui permet d'être dans une condition dite de dose infini. Il est alors possible d'obtenir un flux maximum et constant durant la phase II. On observe ensuite dans la phase III que la quantité de substance cumulée atteint un plateau [131].

3-3.4.2.Effet du tensioactif sur la diffusion de l'Ibuprofène à partir des gels à base de dérivés cellulosiques

Afin de déterminer l'effet de l'ajout d'un tensioactif sur la diffusion de l'Ibuprofène à partir des gels à base de dérivés cellulosiques, des essais de diffusion ont été réalisés sur des gels contenant des concentrations de 1%, 1.5% et 3% de Tween 80 dans le milieu de dissolution tampon 7.4. Les résultats obtenus sont résumés sur les figures 3.15, 3.16 et 3.17.

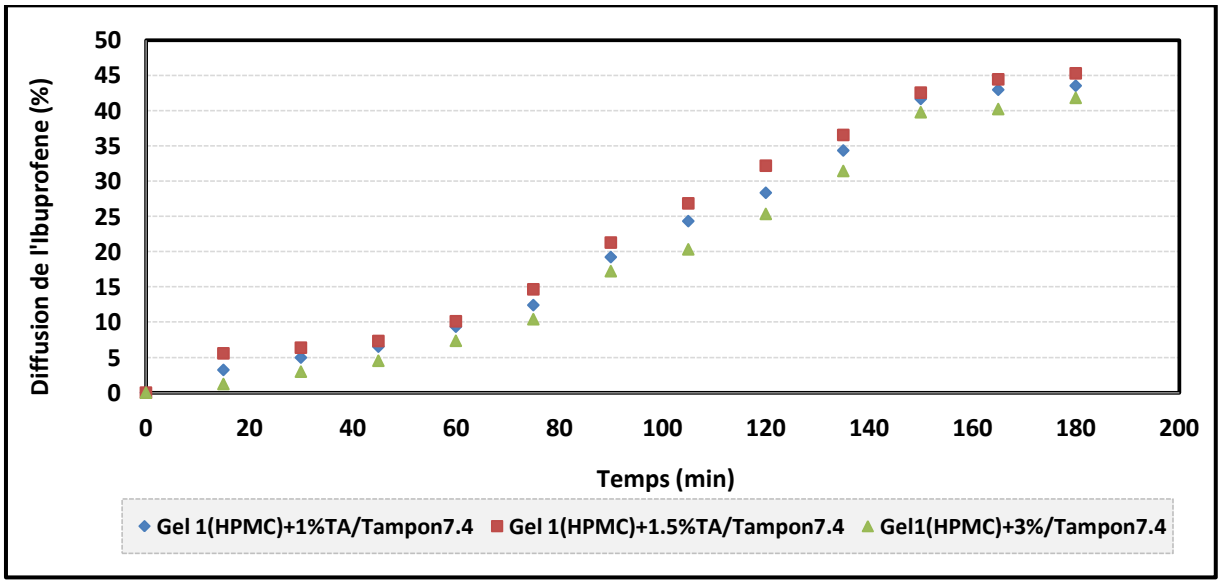


Figure 3.15. Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel à base d'HPMC + TA

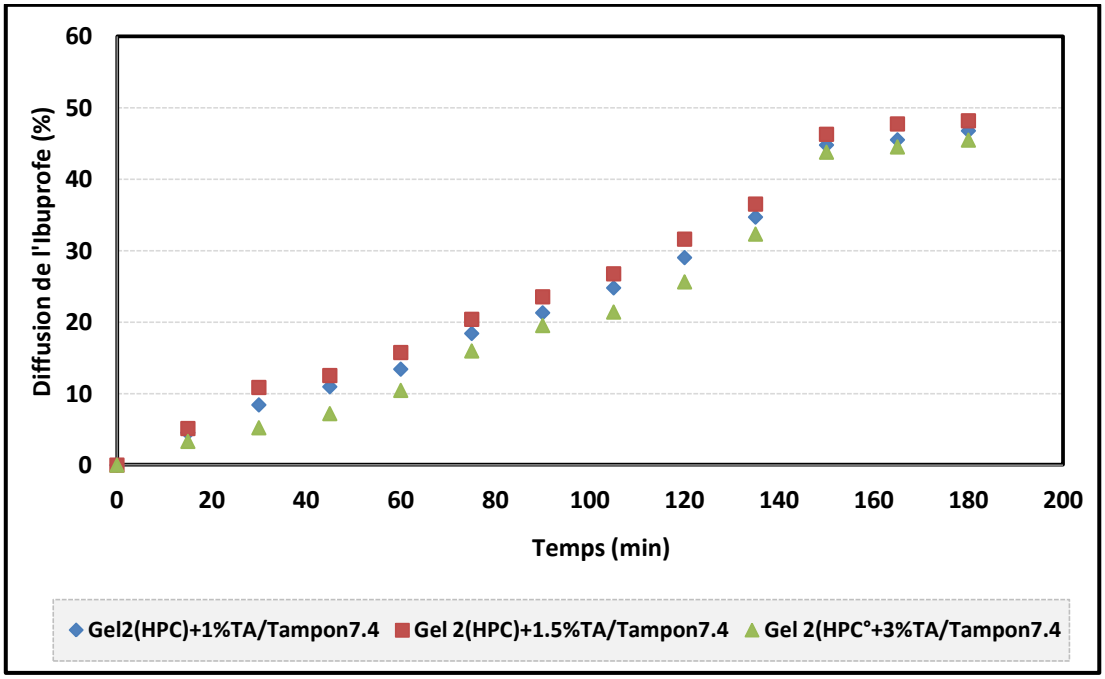


Figure 3.16. Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel à base d'HPC + TA

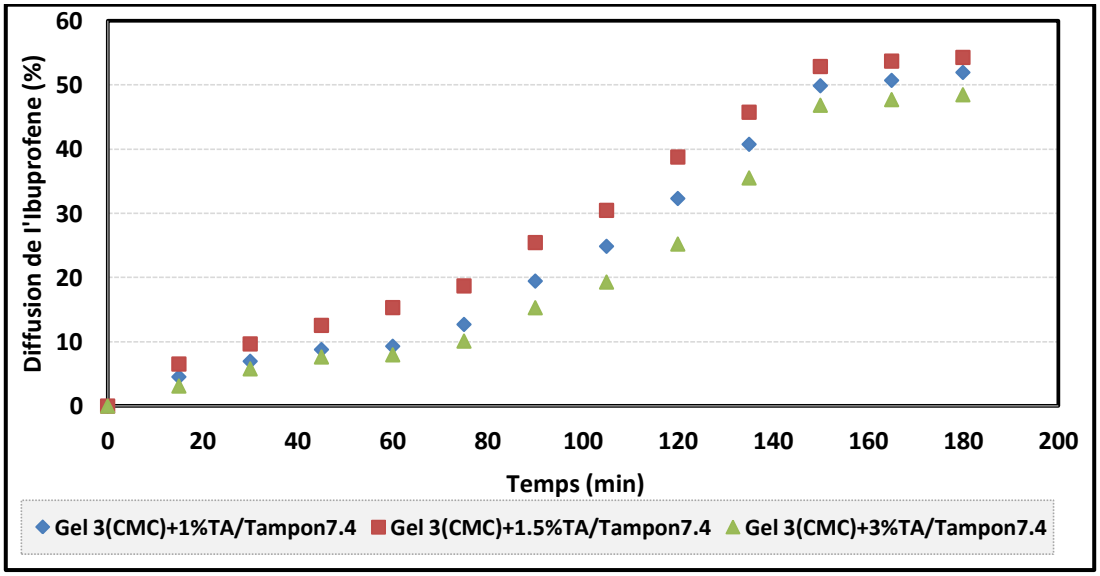


Figure 3.17. Test de diffusion de l'Ibuprofène à travers le gel à base de CMC+TA

D'après les résultats de la figure 3.15, 3.16 et 3.17, on remarque que l'ajout d'un agent tensioactif, à savoir le tween 80 dans la matrice hydrophile constituant le gel à base d'HPMC, HPC et CMC modifie les taux de diffusion de l'Ibuprofène.

En effet, à des concentrations de 1% de tween 80, on observe des taux maximaux de diffusion de 46.80% pour le gel1, 43.52% pour le gel2 et 51.98%pou le gel3. En augmentant la concentration à 1.5%, les taux maximaux de diffusion de l'Ibuprofène atteignent une

valeur plus importante avec un taux de 48.26% pour le gel1, 45.28% pour le gel 2 et 54.32%pour le gel 3, et ce dans le milieu tampon 7.4.

Il est clair que le tween 80 améliore le flux de diffusion du PA à travers la membrane étudiée en réduisant l'effet de la barrière de diffusion (membrane). Il permet à plus de PA de diffuser à travers la membrane (augmentation de la perméabilité de la membrane).

Il a été également démontré à partir des essais in vivo sur une membrane animale (peau de lapin) [131] que le tensioactif émulsifie les couches lipidiques de la peau et cause une érosion de la couche surface, ce qui augmente le volume des pores de la membrane biologique. Ceci conduit à une plus grande vitesse de diffusion du principe actif.

L'effet du TA sur la solubilité du PA est également un autre facteur favorisant l'augmentation de la dissolution.

Une concentration trop élevée en TA (3%) conduit à une réduction des taux maximaux de diffusion avec 45.50% pour le gel1, 41.80% pour le gel2 et 48.5% pour le gel3.

On peut donc dire que l'augmentation au-delà d'une certaine concentration du TA (3%) peut entrainer une tendance à diminuer la solubilité du PA qui peut être attribué à la formation d'un éventuel complexe.

Une autre interprétation de la diminution des taux de diffusion peut être du à la réduction de la concentration en PA libre due à la formation de micelles d'encapsulation et une réduction de la pénétration du PA car le tensioactif peut causer la formation d'une barrière interfaciale considérable retardant le transfert du PA solubilisé mais piégé dans les micelles.

3-4. Analyse et interprétation des résultats

Dans le but d'étudier les résultats obtenus lors des tests de dissolution et de diffusion du gel Antarène et des gels formulés à bases de dérivés cellulose, le calcul des coefficients de diffusion **D**, le coefficient de perméabilité **Kp,** le temps de latence **tr,** et le facteur de diffusion sont résumés dans le Tableau 3.6.

-Le flux à l'équilibre J_{ss} : Il est déterminé à partir de la partie linéaire du schéma de la cinétique d'absorption (phase II). Typiquement, le flux à l'équilibre est déterminé à partir des données des expériences *in vitro* dans les quelles la concentration dans le compartiment donneur est maintenue constante (conditions de la dose infinie) et le liquide récepteur garantit des conditions "sink" (c'est-à-dire, la concentration de la substance dans le liquide récepteur est égale à zéro $C_2 = 0$, ou très faible). La pente de la phase II représente le flux à l'équilibre.

- Le coefficient de diffusion D : Le coefficient de diffusion (*D*) exprime la mobilité d'une substance à travers la couche de la membrane. Il est calculé à partir de l'équation (3.2). Ce sont les propriétés physico-chimiques de la molécule elle-même qui influencent cette vitesse. La composition de la formulation a également une influence importante sur la valeur du coefficient de diffusion [132].

$$D= Q^2 \pi/4\ C_0{}^2\ t \qquad (3.2)$$

Avec :

D : coefficient de diffusion [$cm^2.min^{-1}$]

Q : quantité de médicament libérée par unité de surface [$\mu g.cm^{-2}$]

C_0 : concentration initiale du PA dans le gel [$\mu g.cm^{-3}$]

t: temps écoulé depuis le début de l'expérience de libération [min].

- Le coefficient de perméabilité Kp : Le coefficient de perméabilité (*Kp*) exprime une vitesse de perméation. Il permet d'établir le bilan d'une expérience d'absorption cutanée ; sa valeur est influencée par des paramètres de formulation et des caractéristiques de la membrane (par exemple l'épaisseur).

$$K_p=J_{ss}/C_v \qquad (3.3)$$

Kp : coefficient de perméabilité [$cm.min^{-1}$]

Cv : concentration dans la formulation [$\mu g.cm^{-3}$]

Jss : flux à l'équilibre *Jss* [$\mu g.cm^{-2}.min^{-1}$].

- Le temps de latence ou le temps de rétention du perméat tr : La partie linéaire de la phase II peut être extrapolée à l'axe de temps. Cela permet de déterminer le temps de rétention ou lag-time", lequel selon la deuxième loi de diffusion de Fick peut être mathématiquement exprimé par :

$$tr=h^2/6D \qquad (3.4)$$

Où tr est le temps de latence [min], *D est* le coefficient de diffusion [$cm^2.min^{-1}$] et, *h* l'épaisseur de la couche cornée [μm] [3,4].

- ***Le facteur de diffusion***

Il est donné par la formule suivante :

$$f = (P\ enh/P\ control) \times 100 \quad (3.5)$$

Avec:

P enh : coefficient de perméabilité obtenu pour les gels contenant l'activateur [$cm.min^{-1}$].

P control : coefficient de perméabilité obtenu pour les gels sans activateur [$cm.min^{-1}$] [133].

Les résultats expérimentaux de l'étude de la diffusion de l'Ibuprofène sont résumés dans le Tableau 3.6.

Tableau 3.6. Résultats des paramètres de diffusion des gels étudiés

Gels	**Référence**	**Gels à base d'HPMC**				**Gels à base d'HPC**				**Gels à base d'CMC**			
	Antarène	**Gel1**				**Gel2**				**Gel3**			
% TA	**0**	**0**	**1**	**1.5**	**3**	**0**	**1**	**1.5**	**3**	**0**	**1**	**1.5**	**3**
Temps (min)	**Quantité de principe actif diffusé /unité de surface [µg/cm^2]**												
15	100.2	78.39	78.39	120.28	80.88	97.99	109.79	110.48	78.39	107.79	107.79	100.28	100.49
30	160.36	130.58	180.38	185.88	180.59	191.08	205.78	5210.57	150.38	166.58	166.58	186.18	210.08
45	250.3	200.48	280.78	280.38	250.38	240.07	264.57	303.77	230.38	240.07	280.58	290.27	310.18
60	350.6	305.48	385.37	390.97	360.38	350.87	335.27	382.16	310.77	367.46	350.37	400.37	380.08
75	431.56	360.49	450.77	488.6	410.77	420.36	450.75	499.75	387.06	455.65	450.67	500.16	480.97
90	520	430.76	550.35	580.36	500.36	500.48	519.35	573.24	475.25	622.24	550.76	600.25	580.36
105	620.36	490.66	650.84	676.43	595.84	610.54	607.54	660.41	560.14	700.63	660.44	720.54	659.36
120	720.36	580.85	750.83	783.92	670.34	666.44	710.43	770.13	650.14	764.33	780.84	845.53	760.34
135	818.22	650.64	837.82	819.71	788.82	774.13	847.62	891.71	769.23	896.61	923.12	945.61	857.34
150	911.31	720.02	975.01	1000.8	901.51	847.62	921.11	975.21	872.12	950.51	980.49	1100.49	975.01
165	970.11	800.6	1063.2	1100.59	970.71	975.01	999.51	1038.7	960.31	1043.6	1100.59	1150.58	1085.6
180	1050.1	900.19	1146.49	1180.79	1112.19	1028.9	1050.2	1107.3	1024	1185.69	1200.98	1315.78	1185.69
Jss	5.918	4.850	6.326	6.578	5.799	5.726	5.989	6.442	5.59	6.455	6.537	7.058	6.481
D(10^4)	0.5	0.36	0.59	0.63	0.56	0.48	0.5	0.55	0.47	0.63	0.65	0.78	0.63
Kp(10^3)	0.6	0.49	0.64	0.67	0.59	0.58	0.61	0.65	0.57	0.65	0.66	0.72	0.66
tr	0.33	0.46	0.28	0.26	0.29	0.34	0.33	0.3	0.35	0.26	0.25	0.21	0.26
f	100.00	100.00	130.61	136.73	120.4	100.00	105.17	112.06	98.27	100.00	101.53	110.76	101.53

Selon les résultats obtenus dans le tableau 3.6, nous avons établis les figures 3.18 et 3.19.

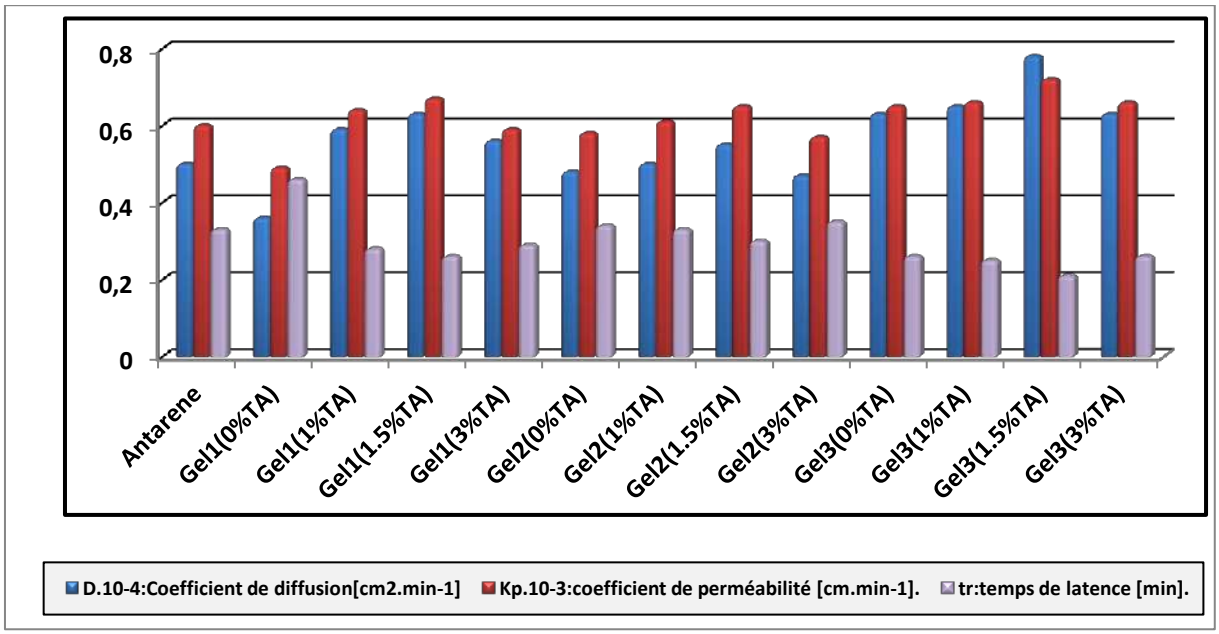


Figure 3.18. Variation des paramètres de diffusion pour les différents gels étudiés

Les résultats obtenus montrent que l'Antarene présente un coefficient de diffusion égal à $0.5.10^{-4}cm^2.min^{-1}$ et un coefficient de perméabilité égal à $0.6.10^{-3}cm.min^{-1}$ et un temps de latence de 0.33min. Les résultats obtenus pour les autres gels étudiés montrent que le gel 3 à base de CMC montre les plus importants coefficients de diffusion ($0.63.10^{-4}cm^2.min^{-1}$) et un coefficient de perméabilité de $0.65.10^{-3}cm.min^{-1}$ alors que le coefficient de diffusion le plus bas est retrouvé pour le gel 1 à base d'HPMC avec un coefficient de diffusion de $0.36.10^{-4}$ $cm^2.min^{-1}$ et un coefficient de perméabilité de $0.49.10^{-3}cm.min^{-1}$.

Les gels contenant le tween80 comme tensioactif offrent de meilleurs coefficients de diffusion pour les trois gels, ainsi le coefficient de diffusion le plus important est retrouvé pour le gel 3 avec une concentration optimale de 1.5% en tween 80, donnant un coefficient de diffusion de $0.78.10^{-4}cm^2.min^{-1}$ et un coefficient de perméabilité de $0.72.10^{-3}cm.\ min^{-1}$.

La valeur du coefficient de perméabilité (*Kp*) exprime la vitesse avec laquelle la molécule traverse la membrane ou la peau en réalité. Elle dépend du chemin diffusionnel des molécules dans la peau.

La quantité du perméat qui traverse la membrane est importante pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Cela est lié à la valeur du coefficient de perméabilité et à la concentration dans la formulation. Le flux maximal sera, alors, en fonction du coefficient de

perméabilité et de la solubilité du principe actif dans l'eau à une température donné (on considère toujours la solution aqueuse comme formulation de référence) [133]. Une fois le principe actif choisi pour son activité thérapeutique, nous avons la possibilité de modifier sa perméation à travers la peau en changeant les paramètres de la formulation.

Le problème principal se pose pour la sélection du principe actif idéal en absorption percutanée. Quand *Koct/eau* augmente, la perméabilité augmente aussi, mais la solubilité diminue. Le meilleur compromis est obtenu pour la valeur de log*Koct/eau*=2. Ces études indiquent également que le perméat idéal doit avoir un point de fusion bas.

L'influence des propriétés physico-chimiques du principe actif sur la perméation est très forte. En effet, il a été démontré dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo* que les molécules idéales pour la perméation ont pour caractéristiques physicochimiques un caractère lipophile modéré et une certaine solubilité dans l'eau. Dans notre cas, l'Ibuprofène présente un *K*oct/eau 3.3 et une solubilité de 4.2mg.ml^{-1} à pH7.4.

La relation entre la perméabilité d'une molécule et ses propriétés physico-chimiques pour construire un modèle est très importante. Premièrement, la perméabilité d'une substance à travers la membrane peut être estimée à partir du coefficient *K*oct/eau et la masse moléculaire [64]. La signification physique de cette équation empirique est la suivante : les molécules les plus lipophiles ont la meilleure perméabilité parce que le partage dans la couche de la peau est favorable. Cependant, pour les molécules de masse moléculaire plus importante, la diffusion est freinée pour les molécules de masse moléculaire plus importante. Il a été aussi démontré que le flux maximal que l'on peut obtenir dépend de la masse moléculaire : le flux le plus élevé a été obtenu pour des molécules de masse inférieure à 100 Da [134]. Dans notre cas, l'Ibuprofène présente une masse molaire de 206.3 g/mol.

Par ailleurs, il a été démontré que le nombre de groupements fonctionnels du perméat influence la perméation à travers la peau, probablement en raison des liaisons hydrogène qui se créent entre les groupements polaires des céramides des lipides intercellulaires. Par conséquence, la charge de la molécule a une influence importante sur la diffusion [135].

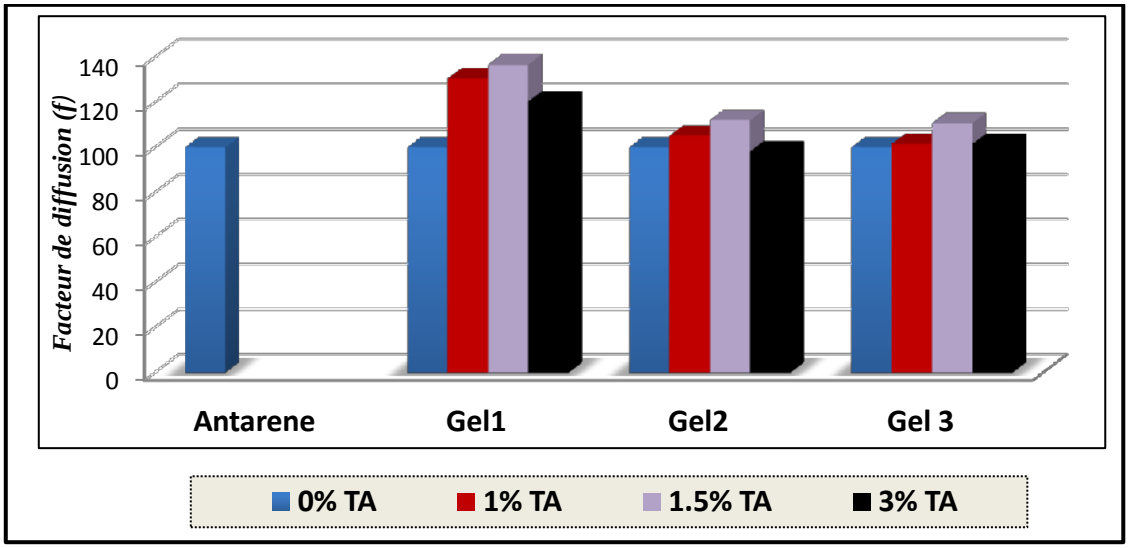


Figure 3.19. Influence du tensioactif sur le facteur de diffusion des gels étudiés

La diffusion de la molécule dans la membrane peut être modifiée par l'ajout de promoteurs d'absorption dans la formulation. C'est la stratégie la plus étudiée. Des molécules lèsent de façon réversible la fonction barrière de la peau. Cela permet une meilleure perméation des médicaments. La nature chimique des promoteurs d'absorption est variable : on distingue des alcools, des polyalcools, des pyrrolidones, des amines, des amides, des acides gras, des sulfoxides, des esters, des terpènes, des alcanes, des tensioactifs et des phospholipides [136,137].

Dans notre cas, nous avons étudié l'effet de l'ajout d'un tensioactif non ionique au gel étudié et nous avons étudié son influence sur la diffusion de l'Ibuprofène à travers la membrane semi-perméable. Le calcul du facteur de diffusion (Figure 3.19) nous a permis de remarquer que le tween 80 améliore la diffusion du principe actif a travers la membrane semi-perméable à des concentrations optimales de 1.5%. Son influence est très favorable dans les trois gels étudiés étant donné que les facteurs de diffusion sont de l'ordre de 136.73%, 112.06% et 110.76% pour les gels 1, 2 et 3 respectivement.

Le tensioactif provoque la diminution de la propriété barrière de la membrane. Il peut donc augmenter la pénétration du principe actif présent dans la formulation. Cet effet est appelé effet promoteur d'absorption cutanée.

Si le principe actif a une affinité pour les micelles, l'absorption cutanée de ce dernier diminue. Cela est expliqué par la diminution de l'activité thermodynamique du principe actif dans la formulation [86,88].

L'effet promoteur d'absorption est plus important pour les tensioactifs cationiques que pour les anioniques ou non ioniques. Cependant les cationiques sont plus irritants, ce qui limite leur utilisation [87,88]. Les tensioactif non ioniques ont moins d'effets promoteurs comparés aux ioniques [89], mais ils sont largement utilisés dans la formulation parce qu'ils sont bien tolérés. Les tensioactif ioniques sont responsables de l'augmentation du flux de principe actif, alors que les non-ioniques ont un effet moindre sur le flux, mais plus rapide (temps de latence écourté) [90]. Dans une étude plus récente [91], il a été confirmé que le choix du tensioactif en tant que promoteur d'absorption dépend de la nature du principe actif. Le Tween® 20 est bien adapté pour les composés hydrophiles, et les Span® pour des composés de caractère lipophile moyen. L'effet a été aussi fortement dépendant de la concentration en tensioactif.

3-5. Conclusion

La quantité de principe actif qui traverse la membrane est importante pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Cela est lié à la valeur du coefficient de perméabilité. Le flux maximal sera, alors, fonction du coefficient de perméabilité et de la solubilité du principe actif.

Les facteurs influençant la diffusion d'un principe actif à travers une membrane sont souvent mixtes : le type de formulation, la taille des particules, les caractéristiques physico-chimiques du principe actif et la nature chimique du tensioactif ont une influence sur le processus de diffusion. Selon les résultats expérimentaux obtenus, on peut conclure que :

- les propriétés biopharmaceutiques des gels étudiés dépendent de la nature du principe actif, de la nature du polymère formant l'hydrogel et de la présence d'un promoteur d'absorption.
- parmi les polymères bioadhésifs étudiés, le CMC présente le meilleur taux d'adhésion.
- le test de dissolution des gels étudiés a montré des profils de dissolution différents pour les quatre gels étudiés dans les différents milieux avec des taux plus importants de dissolution des gels à base de CMC dans le milieu tampon 7.4
- un effet de dissolution retard est observé pour les gels à base d'HPMC pour les trois milieux de dissolution étudiés.
- le test de diffusion a montré une meilleure diffusion de l'Ibuprofène à travers les gels formulés à base de CMC.
- l'utilisation d'un tensioactif non ionique (Tween 80) a permis d'améliorer les facteurs de diffusion des gels étudiés mais à des concentrations optimales de l'ordre de 1.5%.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

La peau est considérée comme la seule zone de contact direct avec le milieu externe, ceci dit, elle procède de nombreuses fonctionnalités pour assurer la stabilisation du corps.

Le passage d'une molécule à travers la peau peut être voulu lorsqu'il s'agit d'une molécule active susceptible d'effectuer une action thérapeutique, soit au sein de l'organe peau lui-même, soit sur une cible loco-régionale ou systémique.

L'absorption cutanée est un phénomène passif qui tend à égaliser des concentrations entre les différents compartiments : donneur, membrane et récepteur.

La quantité de principe actif qui traverse la membrane est importante pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Cela est lié à la valeur du coefficient de perméabilité. Le flux maximal sera, alors, fonction du coefficient de perméabilité et de la solubilité du principe actif.

L'influence des propriétés physico-chimiques du principe actif sur la perméation est très forte. En effet, il a été démontré que les molécules idéales pour la perméation ont pour caractéristiques physicochimiques un caractère lipophile modéré et une certaine solubilité dans l'eau.

La nature du polymère à savoir l'équilibre entre le gonflement et l'érosion, l'hydrophilie du polymère et la solubilité de ce dernier dans les milieux de dissolution contribue à la libération du principe actif à partir des gels étudiés.

L'effet du tensioactif sur la diffusion de l'Ibuprofène à partir des gels à base de dérivés cellulosiques, à savoir le tween 80, est d'augmenter le flux de diffusion du principe actif à travers la membrane étudiée en réduisant l'effet de la barrière de diffusion (membrane), et permet à plus de principe actif de diffuser à travers la membrane (augmentation de la perméabilité de la membrane). Une concentration trop élevée en tensioactif (3%) conduit à une réduction des taux de diffusion. L'effet du tensioactif sur la solubilité du principe actif est également un autre facteur favorisant l'augmentation de la dissolution.

Parmi les polymères bioadhésif étudiés, le CMC présente le meilleur taux d'adhésion, une meilleure diffusion de l'Ibuprofène, et un taux plus important de dissolution.

Ce travail est loin d'être terminé et il serait intéressant d'entreprendre une nouvelle étude sur les gels à base de dérivés cellulosiques en recherchant les concentrations optimales de chaque polymère ainsi que sur leurs mélanges en solution afin de comparer les mélanges de polymères avec les copolymères. Cette partie sera complétée par une étude approfondie sur

l’amélioration du taux de diffusion, de dissolution et d’adhésion des gels en faisant des recherches sur les relations qui existent entre le gonflement et l’érosion des matrices hydrophiles constituants les gels.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

[1] Hadgraft J., Lane M.E., Skin permeation: the years of enlightenment. Int. J. Pharm. 305: 2-12, 2005.

[2] Melissopoulos A., Levacher C., La peau : structure et physiologie. Tec & Doc Lavoisier; Editions Médicales internationales, 1998.

[3] OECD, Guidance document for the conduct of skin absorption studies N°28, 2004.

[4] SCCP (Scientific Committee on Consumer Products, European Commission) Opinion on basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of Cosmetic ingredients. SCCP/0970/06, 2006.

[5] Seillier M.M, Martini C., Formes pharmaceutique pour application locale, 2éme Ed. Tec&Doc, Lavoisier, Paris, 1996.

[6] Barry B.W., Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. Eur. J. Pharm. Sci. 14 : 101-114, 2001.

[7] Agache P., Panisset F., Pirot F., Absorption cutanée. Encycl Méd Chir (Paris), Dermatologie, 12-235-C-30, 10 pages, 1995.

[8] Cartlidge P., The epidermal barrier. Semin. Neonatal. 5: 273-280, 2000.

[9] Rutter N., Applied physiology: the newborn skin. Current Paediatrics 13: 226-230, 2003.

[10] Roskos K.V., Maibach H.I., Guy R.H., The effect of aging on percutaneous absorption in man. J. Pharmacokinet. Biopharm. 17: 617-630, 1989.

[11] Schaefer H., Aging/influence on percutaneous absorption. Pharmacol. Res. 31 : 307, 995.

[12] Rougier A., Dupuis D., Lotte C. et al. Regional variation in percutaneous absorption in man: measurement by the stripping method. Arch Dermatol, 278: 465-469, 1986.

[13] Wester R.C., Maibach H.I., Regional variation in percutaneous absorption. In: RL. Bronaugh and H.I. Maibach (Eds), Percutaneous Absorption: Mechanism Methodology Drug Delivery, Marcel Dekker, New York, pp 111-120, 1980.

[14] Nyqvist-Mayer A.A., Brodin AF, Frank SG., Drug release studies on an oil-water emulsion based on a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine as the dispersed phase. J. Pharm. Sci 75: 365-373, 1986.

[15] Surber C., Smith E. The vehicle : the pharmaceutical carrier of dermatological agents. In: G. Gabard, P. Elsner, C. Surber, P Treffel P. Dermato-pharmacology of topical preparations: a product-development-oriented approach. Berlin, Springer : 5-21, 2000.

[16] Wehrle P., Pharmacie galénique. Formulation et technologie pharmaceutique. Paris, Maloine, 359 p, 2007.

[17] A.Ram, Fundamentals of polymère engineering, Ed. Plenum Press, New York, 1997.

[18] P.A. Miran;F. A. Bovey; L. W. Jelinsky; Encyclopedia of physical science and technology, Third Ed. Polymers; 857-901, 2003.

[19] G.W. Ehrenstein et F. Montagne, Matériaux polymères. Structure, propriétés et applications, Hermès, Paris 2000.

[20] S. Kamel, N.A., K. Jahangir, S. M. Shah, A. A. El-Gendy, Pharmaceutical significance ofcellulose: A review, in EXPRESS Polymer Letters,p. 758-778 , 2008.

[21] http://www.papiergeschiedenis.nl/images/techniek/tech_stof_cellulose_01.gif.

[22]BIGANSKA, O., Etude physico-chimique des solutions de cellulose dans la NMethylmorpholine-N-Oxyde, in Collège doctoral. ECOLE DES MINES:PARIS, 2002.

[23] EGAL, M., Structure and Properties of Cellulose/NaOH : Aqueous Solutions,Gels and Regenerated objects. ECOLE DOCTORALE SFA, ECOLE DES MINES:PARIS, 2006.

[24] METOLOSES, in Documentation Shin Etsu, 2009.

[25] Grosse, L., Cellulose derivatives, in S.T.P. PHARMA 6 (hors serie). P. 83-86, 1990.

[26] R.C. Rowe, P.J .Sheskey, Handbook of Pharmaceutical excipients, Fifth Edition London, UK.

[27] Rieger M.M., Emulsions. In: Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L., eds. TheTheory and Practice of Industrial Pharmacy. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger: 502-533, 1986.

[28] Jordi Reguant, Marguerite Rinaudo, Etude bibliographique sur les matériaux issus de la biomasse végétale.CERMAV6NRS61/09/98-31/05/99.

[29] K. Dušek ; Responsive Gels : volume Transitions I ; Ed. Springer-V, 1993.

[30]P. Keller, D. L. Thomsen, J. Naciri, B. Ratna, Proceedings du 10ème colloque Francophone sur les Cristaux Liquides, Toulouse 18 - 21 septembre 2001.

[31]B.Cabane, S. Hemon, Liquides: Solutions, Dispersions, Emulsions, Gels. Collection,Echelle, 2004.

[32] Linda PAYET, viscoélasticité et structure de gels à base de chitosane –relations avec les propriétés diffusionnelles demacromolécules dans ces biogels, 2005.

[33] S.B. Ross-Murphy, Formation, structure and properties of physical networks, In:Step to,R.F.ed. Polymer networks: principles of their formation, structure and properties, Blackie Academic and professional, London, pp: 289-315, 1998.

[34] Najla Ben Ameur, Synthèse et Caractérisation des Hydrogels Obtenus par réticulation de la polyéthylèneimine linéaire. Université de Fribourg, Département de Chimie,2004.
[35] R. Rodriguez, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, Cationic cellulose hydrogels : kinetics of the cross-linking process and characterization as pH- / ion-sensitive drug delivery systems, Journal of Controlled Release, 86, 253–265, 2003.
[36] F. Simonet, C. Garnier, J.L. Doublier, Partition of proteins in the aqueous guar/dextran two- phase system. Food hydrocolloids, 14, 591-600, 2000.
[37] S.Vervoort, Comportement d'hydrogels gonflés de solutions de polymères sous action mécanique, Thèse de doctorat, Science et génie des matériaux, Ecole des Mines de Paris, 19 Mai 2006.
[38] L. Yang, R. Fassihi, Modulation of Diclofenac release from a totally soluble controlled release drug delivery system, Journal of Controlled Release , 44,135-140, 1997.
[39] A .Yamauchi, Gels Handbook, vol.1, Academic Press, San Diego, 4-11, 2001.
[40] Dong Wang. Characterization of thermoreversible pH-sensitive physical gels of chitosan. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de maitrise en sciences appliquées (m.sc.a) (génie chimique), July 1999.
[41] SA-Hanseler, Gels, Pommade, Crème et pates. Bulletin d'information N°11, Mars 1998.
[42] D. Muster. Médicament de l'inflammation. EMC-Stomatologie 1, 21-29, 2005.
[43] Sally Roach,Introduction clinical pharmacology,(7th Ed) and LWW Drug guide package, 2007.
[44] Marie-Laurence Castelli,Dr.Léopold Bravermann,Les 1000 médicaments les plus tilizes, Ed.Hachette,Paris 1988.
[45] http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmacol/poly/antalgique.html.
[46] K. D. Rainsford. Ibuprofen : A critical bibliographic review. Taylor & Francis (ed.), London 1999.
[47] Pharmacopée européenne, 5ème Edition, Tome 1, 2005.
[48] Kleeman and Engels, Pharmaceutical substances, 4th edition, 2000.
[49] http:// fr.wikipedia.org/wiki/LogP.
[50] G.L. Perlovich, S.V. Kurkov, A.N. Kinchin, A. Bauer-Brandl, Solvation and hydration characteristics of ibuprofen and acetylsalicylic Acid, AAPS PharmSci. 6 (1). Article 3, 2004.
[51] www.scientillula.net/tstc/chimie/partieB/page23/cadres.html

[52] Watkinson A.C., Brain K.R., Walters K.A. ,The penetration of ibuprofen through human skin in vitro: vehicle, enhancer and pH effects. In: Prediction of Percutaneous Penetration, vol. 3B. Ed. Brain K.R., James V., Walters K.A. STS. Publishing, pp.335–341, 1993.

[53] I. Tegeder, J. Pfeilschifter, G. Geisslinger. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. FASEB J., 15, 2057-72, 2001.

[54] K. D. Rainsford. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacol 17, 275-342, 2009.

[55] H. Cheng, J. D. Rogers, J. L. Demetriades, S. D. Holland, J. R. Seibold, E. Depuy. Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen enantiomers in humans. Pharmaceutical Research 11, 824-830, 1994.

[56]N. M. Davies. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. The first 30 years. Clin Pharmacokinet, 34 ,101-54, 1998.

[57] J. A. Richardson, DVM; R. A. Balabuszko, CVT. Ibuprofen Ingestion in Ferrets: 43 Cases. The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2001.

[58] K. P. Stock, G. Geisslinger, D. Loew, W. S. Beck, G. L. Bach and K. Brune. S-Ibuprofen versus ibuprofen-racemate: A randomized double-blind study in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol. Int. 11, 199-202, 1999.

[59] Täuber U. Drug metabolism in the skin : advantages and disadvantages. In : J Hadgraft, RH Guy. Transdermal drug delivery : developmental issues and research initiatives. New York, Marcel Dekker: 99-112, 1989.

[60] Roberts M.S., Pugh W.J., Hadgraft J., Epidermal permeability: Penetrant structure relationships. 2. The effect of H-bonding groups in penetrants on their diffusion through the stratum corneum. Int J. Pharm., 132: 23–32, 1996.

[61] Täuber U. Drug metabolism in the skin : advantages and disadvantages. In : J. Hadgraft, RH Guy. Transdermal drug delivery : developmental issues and research initiatives. New York, Marcel Dekker : 99-112, 1989.

[62] Bouwstra J., Pilgram G., Gooris G., Koerten H., Ponec M., New aspects of the skin barrier organization. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 14(Suppl. 1): 52–62, 2001.

[63] Ponec M., Weerheim A., Lankhorst P., Wertz P., New acylceramide in native and reconstructed epidermis. J. Invest Dermatol, 120: 581–588, 2003.

[64] Potts R.O., Guy R.H., Predicting skin permeability. Pharm. Res., 9: 663–669, 1992.

[65] Hodgson E., A textbook of modern toxicology. 3rd Ed. John Wiley & Sons, 2004.

[66] Guy R.H., Potts R., Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. Am. J. Ind. Med., 23: 711–719, 1993.

[67] Albery W.J., Hadgraft J., Percutaneous absorption: in vivo experiments. J. Pharm.Pharmacol., 31: 140-7, 1979.
[68] Dias M., Farinha A., Faustino E., Hadgraft J., Pais J., Toscano C., Topical delivery of caffeine from some commercial formulations. Int. J. Pharm., 182: 41-47, 1999.
[69] Ohman H., Vahlquist A., In vivo studies concerning a pH gradient in human stratum corneum and upper epidermis. Acta Derm Venereol, 74: 375-9, 1994.
[70] Surber Ch., Schwarb F.P., Smith E., Tape-stripping technique. In: Percutaneous absorption: drugs–cosmetics–mechanisms– methodology, 4th ed. Ed. Bronaugh RL, Maibach H.I. Marcel Dekker, pp. 395-409, 2005.
[71] Lee C.M., Maibach H.I., Deep percutaneous penetration into muscles and joints. J. Pharm. Sci., 95: 1405-1413, 2006.
[72] Magnusson B., Anissimov Y.G., Cross S.E., Roberts M.S., Molecular size as the main determinant of solute maximum flux across the skin. J. Invest Dermatol, 122: 993-999, 2004.
[73] Higaki K., Asai M., Suyama T., Nakayama K., Ogawara K., Kimura T., Estimation of intradermal disposition kinetics of drugs: II. Factors determining penetration of drugs from viable skin to muscular layer. Int. J. Pharm., 239: 129-141, 2002.
[74] Hadgraft J. Skin, the final frontier. Int J. Pharm., 224: 1-18, 2001.
[75] Scheuplein R.J., Mechanism of percutaneous absorption. II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration. J. Invest. Dermatol, 48:79-88, 1967.
[76] Feldmann R.J., Maibach H.I. ,Regional variation in percutaneous penetration of 14C cortisol in man. J. Invest. Dermatol, 48: 181–183, 1967.
[77] Hoffman R.M. ,The hair follicle as a gene therapy target. Nature Biotechnol, 18: 20–21, 2000.
[78] Fan H.R., Lin Q., Morrissey G.R., Khavari P.A., Immunization via hair follicles by topical application of naked DNA to normal skin. Nature Biotechnol, 17: 870–872, 1999.
[79] Li L., Lishko V.K., Hoffman R.M., Liposomes can specifically target entrapped melanin to hair follicles in histocultured skin. In Vitro Cell Dev. Biol., 29: 192–194, 1993.
[80] Lieb L., Ramachandran C., Flynn G., Weiner N., Follicular (pilosebaceous unit) deposition and pharmacological behaviour of cimetidine as a function of formulation. Pharm. Res., 11: 1419–1423, 1994.
[81] Ashton P., Walters K.A., Brain K.R., Hadgraft J.,Surfactant effects in percutaneous absorption II. Effects on protein and lipid structure of the stratum corneum. Int. J .Pharm. ,87: 265-269, 1992.

[82] Bouwstra J.A., Honeywell-Nguyen P.L., Gooris G.S., Ponec M.,Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. Progress in Lipid Research, 42: 1-36, 2003.
[83] Hagedorn-Leweke U.C., Lippold B., Accumulation of sunscreens and other compounds in keratinous substrates. Eur. J. Pharm. Biopharm., 46: 215-221, 1998.
[84] Barany E., Lindberg M., Loden M., Unexpected skin barrier influence from nonionic emulsifiers. In.t J. Pharm., 195: 189-195, 2000.
[85] Walters K.A., Surfactants and percutaneous absorption. In: Prediction of Percutaneous Penetration. Vol.1. Ed. Scott R.C., Guy R.H., Hadgraft J. IBC Technical Services, pp. 148-162, 1990.
[86] Ktistis G. Niopas I., A study on the in-vitro percutaneous absorption of propranolol from disperse systems. J. Pharm. Pharmacol., 50: 413-418, 1998.
[87] Cooper E.R., Berner B., Skin permeability. Methods in skin research. Ed. Skerrow D.,Skerrow C.J.. John Wiley and Sons, pp. 407-432, 1985.
[88] Walters K.A., Surfactants and percutaneous absorption. In: Prediction of Percutaneous Penetration. Vol.1. Ed. Scott RC, Guy R.H., Hadgraft J. IBC Technical Services, pp. 148-162, 1990.
[89] Tupker R.A., Pinnagoda J., Nater J.P., The transient and cumulative effect of sodium lauryl sulphate on the epidermal barrier assessed by transepidermal water loss:inter-individual variation. Acta. Derm. Venereol., 70: 1-5. 21, 1990.
[90] Ashton P., Walters K.A., Brain K.R., Hadgraft J. (1992) Surfactant effects in percutaneous absorption I. Effects on the transdermal flux of methyl nicotinate. Int. J. Pharm., 87: 261-264.
[91] Lopez A., Llinares F., Cortell C., Herraez M., Comparative enhancer effects of Span® 20with Tween® 20 and Azone® on the in vitro percutaneous penetration of compounds with different lipophilicities. Int. J. Pharm.,202: 133-140, 2000.
[92] Walters K.A., Dugard P.H., Florence A.T., Non-ionic surfactants and gastric mucosal transport of paraquat. J. Pharm.Pharmacol., 33: 207–213, 1981.
[93] Walters K.A., Florence A.T., Dugard P.H., Interaction of polyoxethylene alkyl ethers with cholesterol monolayers. Colloid. Interface Sci., 89: 584–587, 1983.
[94] Shin S.C., Kim H.J., Oh. I.J., Cho. C.W., Yang K.H,. Development of tretinoin gels for enhancedtransdermal delivery. Eur.J. Pharm. Biopharm., 60: 67–71, 2005.
[95] Shin S.C., Choi J.S., Enhanced efficacy of triprolidine by transdermal application of the EVA matrix system in rabbits and rats. Eur. J. Pharm. Biopharm., 61: 14–19, 2005.

[96] Calderilla-Fajardo S.B., Cazares-Delgadillo J., Villalobos-García R., Quintanar-Guerrero D.,Ganem-Quintanar A., Robles R. Influence of Sucrose Esters on the In Vivo Percutaneous Penetration of Octyl Methoxycinnamate Formulated in Nanocapsules, Nanoemulsion, and Emulsion. Drug Dev Ind Pharm, 32: 107–13, 2006.

[97] Foldvari M. ,Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in elivery system design. Pharm. Sci. Tech. Today, 3: 417-425, 2000.

[98] Santoyo S., Ygartua P., Effect of skin pretreatment with fatty acids on percutaneous absorption and skin retention of piroxicam after its topical application. Eur. J.Pharm. Biopharm., 50: 245-250, 2000.

[99] J. Hadgraft, R.H. Guy, Denyer S.P., McN abb C. Microbial metabolism of topically applied drugs. In . Transdermal drug delivery : developmental issues and research initiatives. New York, Marcel Dekker: 113-134, 1989.

[100] Williams F.M., In vitro studies - how good are they at replacing in vivo studies for measurement of skin absorption?. Env Toxicol Phamacol, 21: 199-203, 2006.

[101] Franz T.J., Percutaneous absorption on the relevance of in vitro data. J. Invest. Dermatol., 64: 190-195, 1975.

[102] Franz T.J., Finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man. Curr. Prob. Dermatol., 7: 58-68, 1978.

[103] Bartek M.J., La Budde J.A., Maibach H.I. Skin permeability in vivo: comparison in rat, rabbit, pig and man. J. Invest. Dermatol., 58: 114-123, 1972.

[104] van Ravenzwaay B., Leibold E.,The significance of in vitro rat skin absorption studies to human risk assessment. Toxicol In Vitro, 18: 219-225, 2004.

[105] Davies D.J., Ward R.J., Heylings J.R., Multi-species assessment of electrical resistance as a skin integrity marker for in vitro percutaneous absorption studies. Toxicol In Vitro, 18: 351-358, 2004.

[106] Sartorelli P., Andersen H.R., Angerer J. et al. Percutaneous penetration studies for risk assessment. Env. Toxico.l Phamacol., 8: 133-152, 2000.

[107] Hadgraft J., Skin deep. Eur. J. Pharm. Biopharm., 58: 291-299, 2004.

[108] Pal, K., Banthia, A. K., and Majumdar, D. K., Preparation and characterization of polyvinyl alcohol-gelatin hydrogel membranes for biomedical applications. AAPS. Pharm.Sci.Tech. 8 (1), 21–24, 2007.

[109] T. Allen, P. Cillis. Drug delivery systems : entering the mainstream, Science, 303 1818-1822, 2004.

[110] S. Lakshmi, C. T. Laurencin. Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. Adv. Biochem. Engin/Biotechnol. 102 47-90, 2006.
[111] A. K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane. Responsive polymers in controlled drug delivery. Progress in Polymer Science 33, 1088-1118, 2008.
[112] N. B. Graham. Polyethylene glycol chemistry. In: Harris J.M., editor. Biotechnical and Biomedical Application. New York: plenum Press; 1-13, 1992.
[113] V. V. Ranade, M. A. Hollinger. Drug delivery systems. 2nd edition, by CRC Press LLC 2004.
[114] Falson-Rieg F., Présent et futur des systèmes transdermiques passifs. 7èmes Rencontre Pharmapeptides, Archamps, 2001.
[115] Tan H.S., Pfister W.R., Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. Pharm. Sci. Technol.; 2: 60-9, 1999.
[116] L. Brannon-Preppas. Biomaterials: Polymers in controlled drug delivery. Medical Plastics and Biomaterials Magazine, 1997.
[117] S. Shukla, A. K. Bajpai, J. Bajpai. Swelling controlled delivery of antibiotic from a hydrophilic macromolecular matrix with hydrophobic moieties. Macromol Res. 11(4) 273-282, 2003.
[118] R. A. Grinsted, J. L. C. Koenig. Study of cyclic sorption-desorption into poly(methylmethacrylate) rods using RMN imaging. Macromolecules. 25, 1235-1241, 1992.
[119] pharmacopée européenne 2001.
[120] J.M. Aiache, J. Devissaguet, A.M. Guyot-Hermanw, Galénica 2, Biopharmacie, (2ème édition), Technique et Documentation, Lavoisier, Paris, 1982.
[121] http:// en.wikipedia.org/wiki/Polysorbate_80
[122] M.Veillard, M.A.Longer, T.W.Martens, J.R.Robinson, Preliminary studies of oral mucosal delivery of peptide drugs, J.Contr.Rel., 6, 123-131, 1987.
[123] Afaf A.Ramadan ,Formulation and Evaluation of Bioadhesive Gels Containing Miconazole Nitrate. Journal of Applied Sciences Research, 4(9): 1052-1065, 2008.
[124] Y.Jaques, Bioadhésion, mucoadhésion, application à la conception de systèmes mucoadhésifs pour absorption bucale, Eur.J.Pharm.Biopharm., 38, 195-198, 1992.
[125] A. Lehir, Pharmacie Galénique : Bonne pratique de fabrication des médicaments, 8ème édition, Masson, Paris, 2001.
[126] C. F. RODRIGUEZ, et al., Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers : influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets, in Handbook of

Pharmaceutical Controlled Release Technology D.L. Wise, Editor, Marcel Dekker p. 1-30, 2000.
[127] B.Jonsson, B. Lindman, K. Holmbeg, B.Kronberg, Surfactants and Polymères in Aqueous Solution, Ed. John Wiley et Sons, p.220-222-231, 1999.
[128] R.J.Stokes,D.F.Evans,Fundamentals of Interfaciale Engineering, Ed. Wiley-VCH.INC? p.313-314, 1997.
[129] Crank J., The Mathematics of Diffusion. 2nd Ed. Oxford Univ. Press, 1975.
[130] Scheuplein R.J., Blank I.H., Permeability of the skin. Physiol Rev, ,51: 702–747, 1971.
[131] Gbolahan Samuel Oladiran, Hannah Katharine Batchelor Determination of ibuprofen solubility in wax: A comparison of microscopic, thermal and release rate techniques, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 67, 106–111, 2007.
[132] Shojaei, A.H., B. Berner and X. Li,.Transdermal delivery of acyclovir. Part 1. In-vitro determination of routes of buccal transport, Pharm.Res.,15: 1182, 1998.
[133] Valvani S.C., Yalkowsky S.H., Roseman T.J., Solubility and partitioning. 4. Aqueous solubility and octanol–water partition-coefficients of liquid non-electrolytes. J. Pharm. Sci., 70: 502–507, 1981.
[134] Magnusson B., Anissimov Y.G., Cross S.E., Roberts M.S., Molecular size as the main determinant of solute maximum flux across the skin. J Invest Dermatol, ,122: 993-999, 2004.
[135] Pugh W.J., Degim I.T., Hadgraft J., Epidermal permeability-penetrant structure relationships: 4, QSAR of permeant diffusion across human stratum corneum in terms of molecular weight, H-bonding and electronic charge. Int. J. Pharm., 197:203–211, 2000.
[136] Walters K.A., Hadgraft J., Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement. Marcel Dekker, 1993.
[137] Smith E.W., Maibach H.I., Percutaneous Penetration Enhancers. CRC Press, 1995.