

UE6 - Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutiques

Chapitre 7 :

Formes galéniques administrées par voie cutanée

Professeur Denis WOUESSI DJEWE

Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Introduction: ☞ Voie d'administration sans effraction du tissu.

➤ Objectifs recherchés

- Une action locale, superficielle: ex. anesthésique locale...
- Une action profonde: ex. action anti-inflammatoire...
- Une action systémique ou générale: ex. action anti-angor

➤ Obstacle: le franchissement de la peau... barrière de protection très efficace.

➤ Franchissement de la peau par les P.A. fonction de:
- Nature et physico-chimie du P.A.

Masse moléculaire, hydrophilie, lipophilie, stabilité...

- Formulation du médicament

Excipients lipophiles, hydrophiles, amphiphiles, promoteur d'absorption

- Nature et l'état de la peau

Localisation, âge, épaisseur (1 à 8 mm...), vascularisation....

Anatomie et physiologie du tissu cutané

Trois couches :

Épiderme

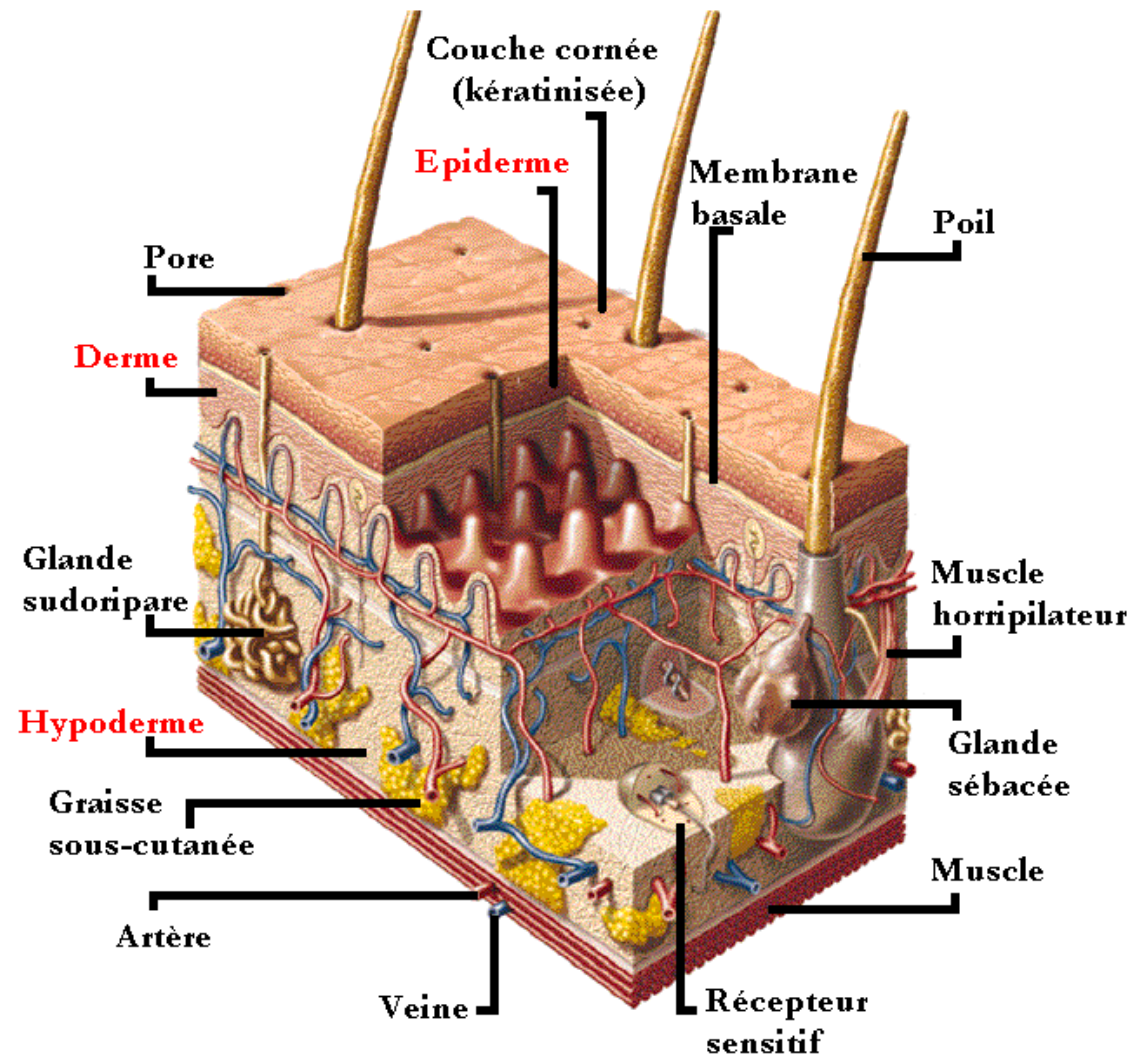
Derme

Hypoderme

Annexes :

Appareil pilo-sébacé

Glandes sudoripares



Mécanisme de pénétration des P.A. à travers le tissu cutané est très complexe et ne sera pas discuté dans le cadre de ce cours...

« *Les formes galéniques destinées à la voie cutanée sont extrêmement nombreuses :*

- *Préparations semi-solides pour application cutanée*
- *Mousses médicamenteuses*
- *Préparations liquides pour application cutanée*
- *Cataplasmes*
- *Formes adhésives cutanées*
- *Poudres pour application cutanée*

⇒ Nous discuterons essentiellement des préparations semi-solides pour Application cutanée et des formes adhésives (systèmes transdermiques).

Définition générale des préparations semi-solides destinées à la voie cutanée (*Pharmacopée Européenne 6.0.*)

- Préparations semi-solides pour application cutanée, destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une **action locale ou transdermique** de P.A.
- Elles sont également utilisées pour leur action **émolliente ou protectrice**.
- Elles présentent un **aspect homogène**.
- Les préparations destinés à être appliquées sur des **plaies ouvertes importantes** ou sur une **peau gravement atteinte** doivent être **stériles**.
- Elles sont constituées d'un **excipient simple ou composé**, dans lequel sont habituellement **dissous ou dispersés** un ou plusieurs **principes actifs**

Les excipients:

- ▶ Origine naturelle ou synthétique, constitués d'un système à une seule ou à plusieurs phases.
- ▶ Selon la nature de l'excipient → la préparation à propriétés hydrophiles ou hydrophobes.
- ▶ Préparation pouvant également contenir :
 - des agents antimicrobiens,
 - des anti-oxydants,
 - des agents stabilisants,
 - des agents émulsifiants ou
 - des agents épaississants.

◆ Principaux types de préparations semi-solides pour application cutanée

- Les pommades

- Les pâtes

- Les gels

- Les crèmes



■ Les pommades

◆ Définition

Préparations composées d'un **excipient monophasé** dans lequel peuvent être dissoutes ou dispersées des substances liquides ou solides

◆ Différents types de pommades

- Pommades hydrophobes
- Pommades absorbant l'eau
- Pommades hydrophiles

▶ Pommades hydrophobes ou lipophiles

Pommade n'absorbant pas d'eau, ou de très *très* petites quantités d'eau

Les excipients fréquemment rencontrés sont :

- Hydrocarbures : vaseline, huile de paraffine
- Huiles végétales : huiles d'amande douce, d'olive...
- Cires : cire d'abeille, cire synthétique

▶ Pommades absorbant l'eau

Pommades capables d'absorber des quantités appréciables d'eau :

- Excipients hydrophobes + émulsifiants E/H
- Alcool gras : alcool cétostéarylique
- *Lanoline* : graisse de laine de mouton

▶ Pommades hydrophiles

Pommades constituées d'excipients miscibles à l'eau

Excipients: - Macrogols de masses moléculaires élevées...

Exemples de formules qualitatives de pommades

Oxyde zinc

Huile de vaseline

Vaseline

Pommade hydrophobe

P.A. x

Cire blanche d'abeille

Huile d'amande douce

Eau distillée de rose

Borate de sodium

Pommade hydrophobe appelé également **Cérat de Galien**

Sulfate de cuivre

Sulfate de zinc

Oxyde de zinc

Lanoline

Vaseline

Eau purifiée

Pommade hydrophobe absorbant l'eau grâce à l'excipient lanoline

■ Les pâtes

◆ Définition

Préparations semi-solides contenant de fortes proportions de poudres (> 50%) finement dispersées dans l'excipient

◆ 2 types de pâtes

- Pâte lipophile ou hydrophobe : excipient = corps gras ou mélange de corps gras

- *Pâte hydrophile : excipient à base d'eau + excipient miscible à l'eau*

◆ Exemple de formule d'une pâte hydrophobe

- Oxyde de zinc	25 %
- Amidon de blé	25 %
- Lanoline	25 %
- Vaseline	25 %

■ Les gels

◆ Définition

Préparations constituées par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés

◆ Différents types de gels

▶ Oléogels: gels hydrophobes:

Excipients: paraffine liquide + PE, huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou savons d'aluminium ou de zinc

▶ Hydrogels: gels hydrophiles: les plus fréquents, lavables

Les principaux composants:

- solvant(s) hydrophile(s): *eau, glycérol, propylène glycol*

- agents épaississant et/ou gélifiants:

. *gomme adragante,*

. *alginates,*

. *dérivés cellulosiques, polymères carboxyvinyliques...)*

■ Les crèmes

➤ Définition

Les crèmes ou émulsions épaissies sont des préparations multiphasiques.

Elles sont en général constituées:

- d'une *phase lipophile* (huileuse...)
- d'une *phase hydrophile* (aqueuse...)

Pour stabiliser les deux phases, il est nécessaire d'ajouter:

- un ou plusieurs *tensioactifs* et
- un agent *épaississant* ou *viscosant*

Formule ou Composition qualitative d'une crème

Principe actif

Phase lipophile

Phase hydrophile

Agent(s) tensioactifs = émulsionnants

= **EMULSION**

Agent(s) épaississant(s)

Agents conservateurs (antioxydant, antimicrobien)

Agents aromatisants et agents colorants...

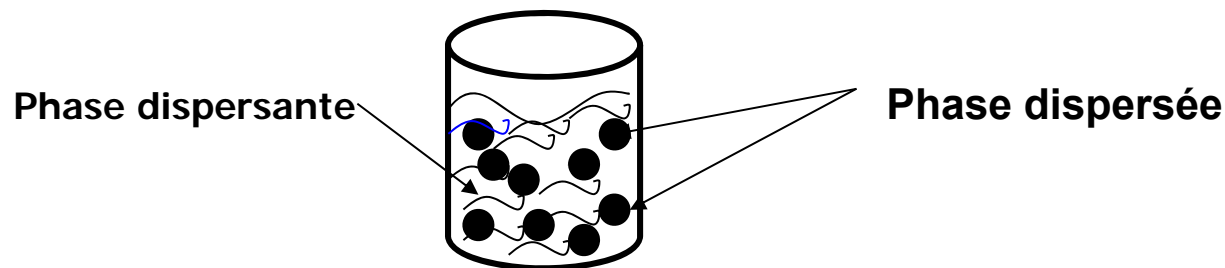
N.B: La compréhension des caractéristiques physico-chimiques et pharmacotechniques d'une **crème** passe par la compréhension de celles d'une **émulsion**...

Définition d'une émulsion

Une émulsion est une **dispersion** d'un **liquide A**, sous la forme de **fines gouttelettes** ou **globules** de diamètre généralement $< 0,1 \mu\text{m}$ au sein d'un autre **liquide B**. Le liquide **A** est **non miscible** au liquide **B**.

→ Les **gouttelettes** ou les **globules de A** constituent la **phase dispersée, interne** ou **discontinue**,

→ Le **liquide B** constitue la **phase dispersante, externe** ou **continue**.



- La phase dispersante (liquide B) est hydrophile: on parle d'émulsion Lipophile/Hydrophile (L/H)

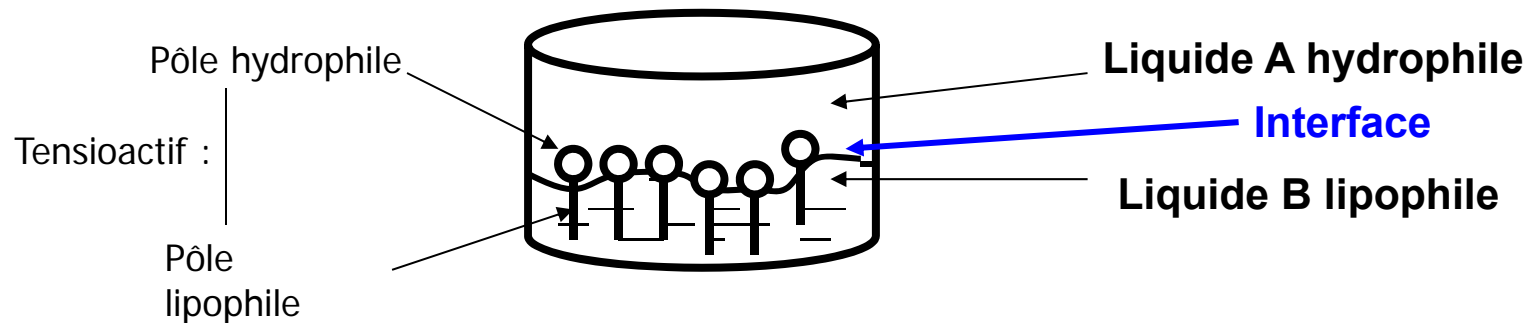
- La phase dispersante (liquide B) est lipophile: on parle d'émulsion Hydrophile/Lipophile (H/L)

Stabilisation de l'émulsion par la présence de tensioactif(s) émulsionnant(s) : Mécanisme de stabilisation

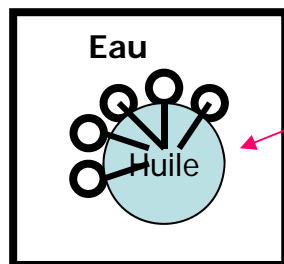
Définition d'un tensioactif: molécule amphiphile constituée de 2 parties : 1 tête polaire hydrophile et une queue lipophile



Cette structure amphiphile conduit les molécules de tensioactifs à s'organiser aux interfaces : *ex: 2 liquides A et B non miscibles*

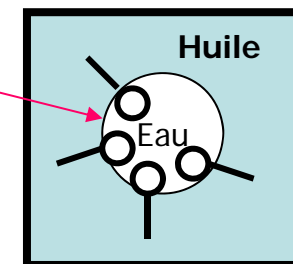


Schématisation de globules d'émulsion stabilisés par des molécules de Tensioactif



Globule d'une émulsion lipophile/hydrophile

Globule d'une émulsion hydrophile/lipophile



Caractéristiques physiques des tensioactifs : Balance Hydrophile Lipophile (HLB en anglais)

La **BHL** ou **HLB** est une **caractéristique physique** qui indique pour chaque tensioactif **l'importance de la partie hydrophile par rapport à la partie lipophile**

☞ Par convention...et avec des unités arbitraires

- $HLB > 7 \rightarrow$ tensioactif à tendance hydrophile
- $HLB < 7 \rightarrow$ tensioactif à tendance lipophile

▶ 1 TA à HLB élevée se mélange ou se dissout dans la phase hydrophile de l'émulsion

▶ 1 TA à HLB basse se mélange ou se dissout dans la phase lipophile de l'émulsion

➤ Classification chimique des tensioactifs

- **Tensioactifs anioniques**: la charge négative est portée par la partie la plus importante du tensioactif (*chaîne laurylsulfate*)

Ex. Laurylsulfate de sodium

- **Tensioactifs cationiques**: la charge positive est portée par la partie la plus importante du tensioactif : *Ex.* Chlorure de benzalkonium

- **Tensioactifs amphotères**: portent sur la *même molécule* une charge – et une charge + : *Ex.* les dérivés de la bétaine

- **Tensioactifs non ioniques ou neutres**: les deux parties du tensioactif ne sont pas chargées. Les liaisons qui relient ces deux parties sont de deux types:

liaison ESTER ou RCOOR' *Ex.* Esters de sorbitane polyoxyéthylénés : polysorbates (*Tween*®)

liaison ETHER ou ROR'

Ex. Ethers d'alcools aliphatiques et de PEG

➤ Instabilité des émulsions

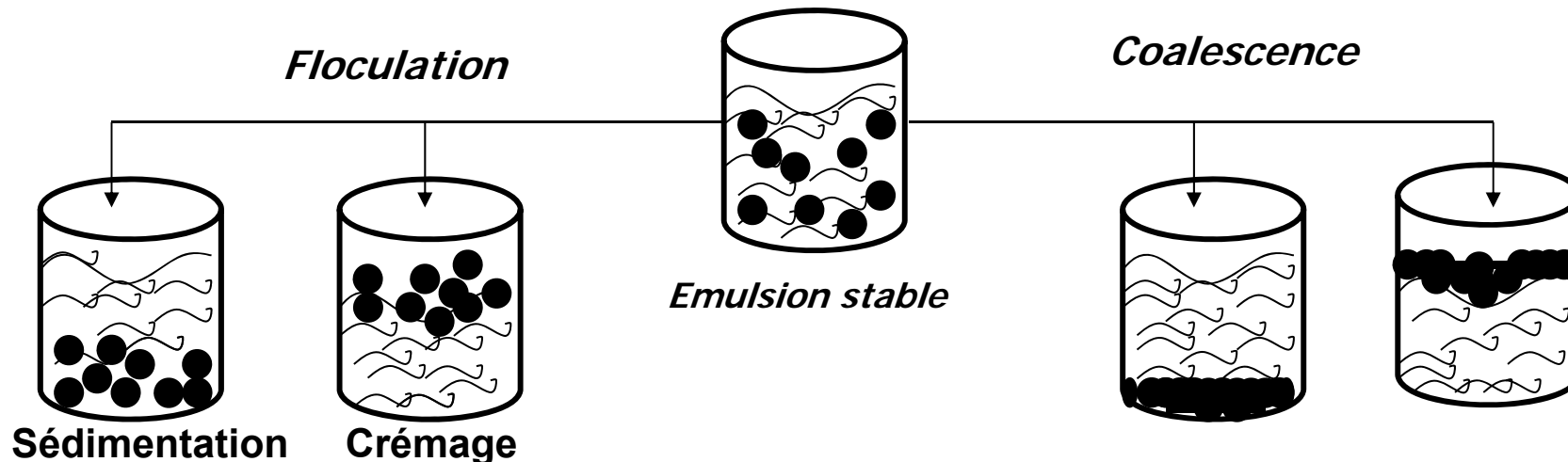
Malgré la stabilisation par les tensioactifs, une émulsion demeure potentiellement instable sur le plan physique

- Rapprochement des globules, sans fusionner → **Floculation**
 - Globules rassemblées au fond = **sédimentation**
 - Globules rassemblées au-dessus = **crémage**

Floculation = phénomène réversible car globules peuvent être remises en suspension par agitation de la préparation.

- Rapprochement des globules et fusion → **Coalescence**.

Coalescence = phénomène irréversible: émulsion coalescée, «cassée»



➤ **Instabilité d'une émulsion ou d'une crème : Loi physique permettant de la traduire et de la contrôler : Loi se STOCKES**

➔ **Vitesse de sédimentation (ou de crémage) des globules: V**

$$V = \frac{2}{9} \frac{R^2 (D_1 - D_2) \cdot g}{\eta}$$

V : en $\text{cm} \cdot \text{S}^{-1}$

R : rayon des gouttelettes ou des globules d'émulsion en cm

D_1, D_2 : densité des phases dispersée et dispersante, en g.cm^3 à 20 °C

g : accélération de la gravité, 981 cm.S^{-2}

η : viscosité de la phase dispersante ou phase continue, en **Poise** ou **Pa.S**

⇒ **Pour diminuer la vitesse de sédimentation des globules d'une émulsion ou d'une crème, il faut:**

- ***Soit réduire la taille des globules de l'émulsion***

- ***Soit augmenter la viscosité de la phase dispersante***

➤ Exemples d'excipients mis en œuvre dans la fabrication des crèmes

- Exemples d'excipients de la phase hydrophile :

- Eau purifiée – Glycérol – Propylène glycol – Macrogols...

- Exemples d'excipients pour la phase lipophiles

- Huile minérale: paraffine liquide ou huile de vaseline
- Huile végétale: arachide, olive, amande douce

- Exemples d'excipients épaississants ou viscosants

- Alcool gras: alcool cétylique, alcool cétostéarylique...
- Polymères hydrophiles: acide polyacrylique...

- Exemples de tensioactifs

- En général, les tensioactifs non chargés sont préférés...

- Exemples de conservateurs

- Conservateurs antioxydants: tocophérol (Vit E), vitamine C,
- Conservateurs antimicrobiens: parahydroxy benzoate de méthyle

➤ Mode de préparation des émulsions ou des crèmes

- Mélanger: Excipients hydrophiles + P.A. + TA hydrophiles = phase hydrophile → porter l'ensemble à une température à 50 -70 °C
- Mélanger: Excipients lipophiles + P.A. et TA lipophiles = phase lipophile : porter l'ensemble à une température à 50 - 70 °C
- Additionner les 2 phases (en versant l'une dans l'autre) sous agitation
- Continuer l'agitation quelques minutes tout en laissant refroidir...
- Arrêter l'agitation, récupérer la préparation, procéder aux essais :
 - *Mesure de la taille des globules*
 - *Détermination du sens de l'émulsion*
 - *Mesure de la viscosité de la préparation*
 - *Essais de stabilité de la préparation (à la température, centrifugation)*
 - *Dosage du P.A...*

◆ Préparation pour passage transdermique: Dispositifs transdermiques



Définition : Pharmacopée Européenne

« Préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, qui servent de support à un ou plusieurs principes actifs.

Placés sur la peau non lésée, ils sont destinés à libérer et diffuser un ou plusieurs principes actifs dans la circulation générale après passage de la barrière cutanée »

Intérêt des dispositifs transdermiques

- Prolongation d'action du P.A. (heures / jours / semaines)
- Libération de taux constants de P.A. : cinétique d'ordre zéro
- Confort du patient: Prises espacées de médicament
- P.A. non dégradé (pas d'effet de 1^{er} passage hépatique)

Types de Systèmes ou de Dispositifs Transdermiques

- **Système matriciel:** Excipient contenant le P.A. en contact direct avec la peau: P.A. diffuse progressivement de l'excipient → peau...

matrice simple



- couche externe imperméable
- couche matricielle polymérique
- adhésif

- **Systèmes réservoir:** Excipient contenant le P.A. est séparé de la peau par une membrane polymère: le P.A. doit franchir progressivement cette membrane avant d'atteindre la peau

système réservoir



- couche externe imperméable
- adhésif
- membrane de contrôle de libération

Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.