

UNIVERSITE MOHAMMED V –RABAT–
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2014

THESE N° :86

**LES SYSTÈMES DE DELIVRANCE DES
MEDICAMENTS AU NIVEAU CUTANÉ**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

PAR

Mr EL AYARI Abderrahman

Né le 27 MARS 1987 à CASABLANCA

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT
EN PHARMACIE**

MOTS CLES : Peau humaine, Délivrance, Promoteurs de pénétration, absorption
percutanée.

MEMBRES DE JURY

Mr. M.ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. A.LAATIRIS

Professeur de Pharmacie galénique

Mme. S.TELLAL

Professeur de la Biochimie

Mme. S.ELHAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mr. A.BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
 Pr. BENSaid Younes
 Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
 Janvier, Février et Décembre 1987
 Pr. AJANA Ali
 Pr. CHAHED OUZZANI Houria
 Pr. EL YAACOUBI Moradh
 Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
 Pr. LACHKAR Hassan
 Pr. YAHYA OUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
 Pr. DAFIRI Rachida
 Pr. HERMAS Mohamed
 Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990
 Pr. ADNAOUI Mohamed
 Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
 Pr. CHAD Bouziane
 Pr. CHKOFF Rachid
 Pr. HACHIM Mohammed*
 Pr. KHARBACH Aïcha
 Pr. MANSOURI Fatima
 Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 Pr. TAZI Saoud Anas
 Février Avril Juillet et Décembre 1991
 Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 Pr. AZZOUZI Abderrahim
 Pr. BAYAHIA Rabéa
 Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
 Pr. BENSOUDA Yahia
 Pr. BERRAHO Amina
 Pr. BEZZAD Rachid
 Pr. CHABRAOUI Layachi
 Pr. CHERRAH Yahia
 Pr. CHOKAIRI Omar
 Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 Pr. KHATTAB Mohamed
 Pr. SOULAYMANI Rachida
 Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Neurologie

Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Traumatologie Orthopéd
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Neurologie



Chirurgie Pédiatrique
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Médecine-Interne
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Adil
 Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie



Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique

Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie



Pr. NASSIH Mohamed*

Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil

Pr. BALKHI Hicham*

Pr. BELMEKKI Mohammed

Pr. BENABDELJLIL Maria

Pr. BENAMAR Loubna

Pr. BENAMOR Jouda

Pr. BENELBARHDADI Imane

Pr. BENNANI Rajae

Pr. BENOUACHANE Thami

Pr. BENYOUSSEF Khalil

Pr. BERRADA Rachid

Pr. BEZZA Ahmed*

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pr. BOUMDIN El Hassane*

Pr. CHAT Latifa

Pr. DAALI Mustapha*

Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Pr. EL HIJRI Ahmed

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL MOUSSAIF Hamid

Pr. EL OUNANI Mohamed

Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi*

Pr. GOURINDA Hassan

Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABBAJ Saad

Pr. KABIRI EL Hassane*

Pr. LAMRANI Moulay Omar

Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MAHASSIN Fattouma*

Pr. MEDARHRI Jalil

Pr. MIKDAME Mohammed*

Pr. MOHSINE Raouf

Pr. NOUINI Yassine

Pr. SABBAH Farid

Pr. SEFIANI Yasser

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*

Pr. AMEUR Ahmed *

Pr. AMRI Rachida

Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef *

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Ophtalmologie

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Médecine Interne

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

Chirurgie Générale

Urologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pédiatrie



Anatomie Pathologique

Urologie

Cardiologie

Gastro-Entérologie

Biochimie-Chimie

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétr
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétr
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétr
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétr
 Pédiatrie

Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disposition)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHARCHIOU Abdelkader*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrie
Chirurgie Cardio -
Gynécologie Obstét
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale



Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phthisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice



Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSCHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad

Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-ENT2ROLOGIE
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

Dédicaces



Je dédie ce travail :

À mes parents qui m'ont permis d'accéder à une profession tant désirée. Leur soutien dans quelques moments difficiles fut précieux et je suis heureux d'avoir pu partager avec eux les joies d'un parcours alhamdoulillah réussi grâce à ALLAH et à eux.

À toute ma famille pour son affection et son appui.

À mes très chers amis Houria, Nadia, Abdellatif, Hasnaa, Fatimazahraa, Asmaa, mustapha, youness, ibrahim ,s'haimi, hind, rabab, zack, fouad, ilyass...., qui m'ont donné leurs conseils et soutien au cours de l'élaboration de ce travail.

Sans leur participation, cette thèse n'aurait pu voir le jour.

A tous les autres que je n'ai pas cités mais à qui je pense aussi.

À mes très chers amis et frères membres de l'association marocaine de la renaissance sociale (AMARES), grâce à Allah et à vous j'ai pu toucher le cote humaniste des Marocains, j'ai pu acquérir les notions de faire le bien pour le bien et pas autres choses, grâce à vous j'ai pu avoir une idée sur les sacrifices du temps, et de l'argents dont il faut que chacun de nous pense aux autres citoyens qui n'ont rien et qui ont besoin de notre et votre sourire, soutien.

Un grand Merci à vous chers bienfaiteurs.

Remerciements



A notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur M.ZOUHDJ

*Professeur de Microbiologie à la faculté de médecine et de
pharmacie de rabat*



Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous sommes forts impressionnés par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre haute estime.

A notre maitre et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur A. LAATIRIS
Professeur de Pharmacie galénique à la faculté de
médecine et de pharmacie de rabat



Votre compétence, votre droiture et votre simplicité sont autant de qualité qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de veiller à son élaboration en ne ménageant ni votre temps ni vos conseils.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur notre gratitude et nos vifs remerciements.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur S. TELLAL
Professeur agrégé de la Biochimie à la faculté de
médecine et de pharmacie de rabat



Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver ici, chère maitre, l'expression de notre respectueux dévouement.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur S. ELHAMZAOU
Professeur de la microbiologie à la faculté de médecine et
de pharmacie de rabat



Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur A. BELMEKKI

*Professeur d'Hématologie à la faculté de médecine et de
pharmacie de rabat*



Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Liste des figures

Figure.1 : Anatomie de la peau

Figure.2 : Structure de l'épiderme

Figure.3 : Structure du SC

Figure.4 : L'organisation lamellaire du SC

Figure.5 : Processus d'absorption à travers la peau en fonction de différents facteurs

Figure.6 : Représentation schématique des voies de pénétration

Figure. 7: Représentation schématique de nanoparticules.

Figure 8 : Méthode d'émulsification-évaporation de solvant - obtention de NS

Figure.9: Procédé de nanoprécipitation – obtention de NS ou NC

Figure.10: Méthode de « salting out » pour l'obtention de NS

Figure. 11: Méthode d'émulsification-diffusion - obtention de NS ou NC

Figure. 12: Méthodes de polymérisation

Figure. 13: Représentation schématique des microsphères b) et microcapsules

Figure. 14: Représentation schématique de la production de MLS

Figure. 15: Mécanismes d'encapsulation.

Figure. 16: Structure d'un liposome unilamellaire.

Figure. 17: Schéma développé d'une molécule de phospholipide Propriétés

Figure. 18: Représentation des principaux changements de phase au sein des membranes lipidiques

Figure. 19: A. Phospholipide « tout trans » ; B. Phospholipide avec une liaison cis ; C. Membrane en conformation β ; D. Membrane en conformation α .

Figure. 20: Représentation schématique de la dynamique des lipides au sein des membranes

Figure. 21: Classification des liposomes

Figure. 22: Méthodes de formation des liposomes

Figure. 23: Préparation des liposomes par la méthode d'hydratation du film lipidique.

Figure. 24: Mécanismes d'action possibles des liposomes au niveau cutané.

Figure. 25: Schéma représentant le passage de liposomes déformables au travers de petits pores grâce au gradient d'hydratation.

Figure. 26: la structure des ethosomes.

Figure. 27: Mécanisme de pénétration des médicaments à partir des Ethosomes.

Figure. 28: Effet de l'éthanol et de l'ethosome.

Figure. 29: Action de l'éthanol.

Figure. 30: Action des Ethosomes.

Figure. 31: la méthode générale de la préparation des ethosomes.

Figure. 32: Structure générale des niosomes

Figure. 33: Structure schématique de VUS, LUV et MLV

Figure. 34: Méthodes de préparation des niosomes.

Figure. 35: Protocole de préparation des niosomes par la méthode d'hydratation THF

Figure. 36: Protocole de préparation des niosomes par la Méthode MIE

Figure. 37: Protocoles de préparation des niosomes par Le Procédé d'évaporation en phase inverse.

Figure. 38: Protocole de préparation des niosomes par la méthode de chauffage.

Figure. 39: Schéma du principe de formulation des NCL par inversion de phase.

Figure. 40: Représentation d'une émulsion avec un émulsifiant.

Figure. 41: Emulsions multiples : A - E/H/E, B - H/E/H.

Figure. 41: la structure d'une solution micellaire, microémulsion et d'une émulsion conventionnelle.

Figure. 42: Schéma des émulsions stabilisées par des particules : huile-dans-eau et eau-dans-huile.

Figure. 43: Structure de PAMAM et PPI.

Figure. 44: Représentation de la structure des dendrimères.

Figure. 45: Représentation schématique des composants principaux des dendrimères

Figure. 46: Principe de l'approche divergente.

Figure. 46: Principe de l'approche convergente

Figure. 47: Représentation schématique des mécanismes potentiels de pénétration du médicament dans la peau.

Figure. 48: Représentation schématique du mode de l'internalisation des dendrimères PAMAM

Figure. 49: livraison classique et transdermique aiguille entraînée par rapport à l'anatomie de La peau

Figure. 50: Représentation schématique des micro-aiguilles creuses et de l'approche "poke and flow"

Figure. 51: Représentation schématique des micro-aiguilles Solides et de l'approche "poke and patch"

Figure. 52: Représentation schématique des micro-aiguilles dissolvables et l'approche "poke and release"

Figure. 53: Représentation schématique des micro-aiguilles revêtues et l'approche "coat and poke "

Figure. 54: Aspect des patches à réservoir et à matrice

Figure. 55: Principe de l'iontophorèse.

Figure. 56: Types de transport de la molécule à travers la barrière cutanée suite à l'iontophorèse

Figure. 57: Dispositif de sonophorèse appliqué à la peau

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Principaux facteurs influençant l'absorption dans la peau humaine.
Tableau 2:	Exemples des permeats et leurs constantes physicochimiques
Tableau 3:	Caracteristiques du permeat favorables au passage cutané
Tableau 4 :	La solubilité et perméabilité (K_p) de l'ibuprofène en fonction du pH
Tableau 5 :	Exemples des matériaux utilisés récemment dans la fabrication des nano et microparticules pour l'application topique.
Tableau 6:	Principaux polymères constituant le cœur des vecteurs
Tableau 7 :	Avantages et limites des procédés de micro-encapsulation
Tableau 8 :	Exemples de groupement chimique associé au groupement phosphate des phospholipides
Tableau 9 :	Tableau récapitulatif des différentes classes de liposomes :
Tableau 10 :	Avantages et inconvénients des méthodes de préparation des liposomes.
Tableau 11:	Exemples d'ingrédients de la phase huileuse.
Tableau 12:	Quelques exemples de Systèmes thérapeutiques transdermiques

La liste des abréviations

a	est l'activité thermodynamique de la molécule dans la formulation
ADN	acide desoxynucleotidique
a/ γ	est équivalent à la concentration du perméat dans la formulation
ARN	acide ribonucleotidique
B	est une constante caractéristique de la membrane
BCG	Le bacille de Calmette-Guérin
CCFM	concentration critique pour la formation de micelles
cs,m	est la solubilité du principe actif dans la membrane
csv	est la solubilité du principe actif dans la formulation (mg.ml ⁻¹).
cv	la concentration du principe actif dissout dans la formulation(μ g.ml ⁻¹)
D	coefficient de diffusion,
DADS	disulfure de diallyle
Dm	la diffusivité du perméat dans la membrane
Do	la diffusivité d'une molécule hypothétique du volume moléculaire nul
DRM	Méthode de déshydratation réhydratation
ΔS_f	est l'entropie de fusion
E/H	Emulsion eau-dans huile inverse
E/H/E	Emulsion eau-dans-huile-dans-eau
FAT	La méthode de Congélation et décongélation
FAT-MLV	vésicules multilamellaires congelées et décongelées
FDA	Food drugs administration
γ	est l'activité thermodynamique effective de la molécule dans la membrane
h	est l'épaisseur de la couche cornée.
H/E	Emulsion huile-dans-eau directe
H/E/H	Emulsion huile-dans-eau-dans-huile
HSM	La méthode de la Main tremblante
J	est le flux de la substance à travers la membrane
Koct/eau	est le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
Kp	le coefficient de perméabilité
L	le chemin diffusionnel
LUV	Les vésicules unilamellaires
MIE	Procédé d'injection d'éther
MLS	Microparticules lipidiques solides
MLV	les vésicules multilamellaires
Mm	la masse moléculaire

MV	est le volume moléculaire du perméat.
NC	nanocapsules
NCL	Nanocapsules lipidiques
NS	nanosphères
OMC	octylméthoxy-cinnamate
PA	Principe actif
PAMAM	les dendrimères poly-(amidoamine)
PC	la phosphatidylcholine
PE	la phosphatidylethanolamine
PEG	polyéthylène glycol
PEPE	les dendrimères polyether-copolyester
Pf	point de fusion
PGA	les polymères d'acide glycolique
PIE	Perte insensible en eau
PLA	les polymères d'acide lactique
PLGA	les copolymères d'acide lactique et glycolique
PPI	les poly-(propylène imine)
PS	la phosphatidylsérine
PT	Technologie des Proniosomes
Q	la somme des charges de la molécule entrante
REV	Le Procédé d'évaporation en phase inverse
Saq	la solubilité aqueuse du perméat à la température T
SC	Stratum corneum
SDM	systèmes de délivrance de médicaments
SG	Stratum germinativum
SIDA	Syndrome d'immunodéficience immune
SLN	Nanparticules solides lipidiques
SS	Stratum spinosum
SUV	les petites vésicules unilamellaires
Tc	la température de transition de phase gel-cristal liquide des phospholipides
TFH	La Méthode d'hydratation Thin-Film
TH1	réponse immune cellulaire
TH2	réponse immune humorale
US	Ultrasons
uv	Ultra-violets

Table des matières

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE: L'industrie pharmaceutique.	2
DEUXIEME PARTIE: LA PEAU HUMAINE	4
I. La peau humaine : la structure et les fonctions	5
Les fonctions de la peau humaine.....	5
2. La structure de la peau	6
1.2. L'épiderme.....	7
1.1.2 La matrice lipidique du Stratum corneum (SC) :.....	10
2.2. Le derme	13
3.2. L'hypoderme.....	14
4.2. Les annexes cutanées	14
3. Les enjeux de l'application topique	16
1.3. Les buts.....	16
2.3. La complexité de la voie topique	16
3.3. Les formulations utilisées dans l'application topique	19
4. Les facteurs influençant l'absorption percutanée.....	20
1.1.4. La perméation à travers la couche cornée	21
2.1.4. La perméation à travers les couches viables de l'épiderme	23
3.1.4. La perméation à travers le derme.....	24
4.1.4. La perméation à travers des annexes.....	25
2.4. L'influence des propriétés physico-chimiques du principe actif sur la perméation.....	25
3.4. L'effet réservoir de la peau	29
4.4. Influence de la formulation sur la perméation	30
5.4. Autres facteurs influençant la perméation percutanée	32
II. L'intérêt de la peau par rapport aux autres voies	34
TROISIEME PARTIE: Les systèmes de délivrance des Médicaments	37
Introduction générale.....	37
I. Les Systèmes matriciels: Les systèmes particuliers.....	39
1. Les Nanoparticules	40
1.1. Généralités :	40
2.1. Les nanoparticules à base de polymères :	41
1.2.1. Les principaux constituants:	42
2.2.1. Méthodes de préparations :	44
3.1. Les nanoparticules solides lipidiques.....	53
1.3.1. Structure et composition	53
2.3.1. Méthodes de préparation des SLN.....	54
3.3.1. Encapsulation de principes actifs.....	55
4.3.1. Inconvénients:	56
4-1 L'encapsulation des actifs par les nanoparticules.....	56
5.1. La Stabilité des nanoparticules	57
2-Les microparticules	58
1.2. Les microparticules biodégradables (polymères)	58

1.1.2. La structure et la taille:	58
2.1.2 Encapsulation et cinétique de libération	59
3.1.2 Modes de préparation des microparticules.....	60
4.1.2 Avantages et inconvénients:	61
2.2 Les Microparticules lipidiques solides : MLS	62
1.2.2 Structure et taille.....	62
2.2.2 Avantages et inconvénients des MLS	63
3.2.2 Modes de préparation des MLS	63
4.2.2 Usage topique des MLS	66
4. La pénétration des Systèmes Particulaires dans la peau	68
II. Les systèmes vésiculaires.	71
1-les liposomes.	71
1.1 Les constituants majeurs des liposomes : les phospholipides.....	72
2.1 Les différentes classes de liposomes.....	76
3.1 Stabilité des liposomes.....	78
4.1 Formation des liposomes	79
5.1 Méthodes pour augmenter l'encapsulation des principes actifs.....	84
6.1 Avantages et inconvénients.....	85
7.1 Pénétration cutanée des liposomes :	87
8.1 Applications des liposomes.....	89
2. Les Ethosomes.	91
1.2 Introduction.....	91
2.2 La structure.	92
3.2 La composition:	93
4.2 Mécanisme de Pénétration.	94
5.2 Méthode de préparation	97
6.2 Les applications des ethosomes :	99
7.2 Les avantages et limites des ethosomes :	99
3. Les Niosomes.....	100
1.3 Les principales caractéristiques de niosomes	100
2.3 Structure des niosomes.	101
3.3 Les types de niosomes.	102
1.3.3 Vésicules multilamellaires (MLV):	103
2.3.3 Grandes vésicules unilamellaires (LUV):	103
3.3.3 Petites vésicules unilamellaires (SUV):.....	104
4.3 Méthodes de Préparation.....	104
5.3 Avantage et limite des niosomes.....	112
6.3 Les Applications des Niosomes.	113
4. Les Transferosomes.	113
1.4 La structure des transferosomes.....	114
2.4 Mécanisme de pénétration	114
3.4 Modes de Préparation.	115
4.4 Avantages et inconvénients des transférosomes.	115
5.4 Applications des transférosomes.....	116
5. Les Nano-capsules lipidiques.	116
1.5 Les constituants.....	116
2.5 Structure des nano-capsules lipidiques	116
3.5 Propriétés des nano-capsules lipidiques.....	117
4.5 Mode de fabrication.	117

III. Autres formes :	119
1. Les émulsions	120
1.1 Définitions:	120
2.1 Composition (294).	120
1.2 Phases lipophile et hydrophile	120
2.2 Émulsifiants	121
3. Applications dans L'industrie pharmaceutique et cosmétique	127
4. L'influence des tensioactifs sur l'absorption percutanée	128
5. L'application topique des émulsions.	129
2. Les Dendrimères	132
1.2 Structure	134
2. Les différentes approches de synthèses des dendrimères.	136
1.2 Méthode divergente	136
2.2 Méthode convergente	137
3. 2 L'encapsulation et le transport des actifs par les dendrimères.	138
4.2 Le passage à travers la peau.	140
5.2 Applications des dendrimères:	143
Quatrième Partie: Les dispositifs transdermiques	144
I. Micro-aiguilles	146
1.1 Définition et structure :	146
2.1 La géométrie des Micro-aiguilles.	147
3.1 Méthodes d'administration de médicaments à travers la peau par des micro-aiguilles...	147
1.3.1 Micro-aiguilles Creuses	147
2.3.1 Micro-aiguilles Solides	149
1.2.3.1 L'approche "Poke and patch"	149
2.2.3.1 L'approche "Poke and release"	151
a. Micro-aiguilles poreuses.	151
b. micro-aiguilles dissolvables.	152
3.3.1 L'approche "Coat and Poke "	153
4. Dispositifs d'application des micro-aiguilles	155
5. Applications des micro-aiguilles	155
II. Systèmes transdermiques : PATCHS	156
1.2 Introduction ;	156
2.2 Structure des systèmes transdermiques:	157
3.2 Facteurs déterminants du passage transdermique	159
4.2 Déroulement de l'absorption transcutanée	160
5.2 Recommandations d'utilisation	161
6.2 Avantages et inconvénients	164
III. Méthodes physiques	165
1.3 L'iontophorèse	165
2.3 Sonophorèse.	170
3.3 Electroportation	172
4.3 Magnétophorèse	174
Conclusion:	175
Résumé	176
BIBLIOGRAPHIE.	179

INTRODUCTION

Le début des années 50 a connu la commercialisation du premier médicament pour application cutanée. Ce produit se présentait sous la forme d'une pommade contenant de la nitroglycérine comme substance active et permettait de traiter de façon systémique les angines de poitrine. Ce médicament ouvrait l'ère des systèmes transdermiques, mais ce n'est qu'au début des années 80 qu'une forme plus adaptée fut mise sur le marché sous la forme d'un patch. Cette avancée technologique en matière de formulation marquait l'apparition des concepts de *Drug Delivery Systems* travaillés aujourd'hui par de nombreux acteurs de l'industrie pharmaceutique (1.2).

Ce manuscrit comprend, dans :

- *Un premier chapitre, l'évolution de l'industrie pharmaceutique. Qui a connu la transition des officines artisanales aux industries proprement dites.

- *Un second chapitre aborde la peau comme organe cible où on va parler de ses différentes strates, les enjeux de l'application topique, les facteurs qui influencent l'absorption cutanée. Et on finira par une comparaison de la voie cutanée par rapport aux autres voies d'administration.

- *Un troisième chapitre est consacré à une revue bibliographique des différents systèmes de délivrance cutanée, où nous présentons les systèmes les plus importants à savoir les nano et les microparticules d'origine lipidiques et polymériques ainsi que les liposomes largement employés comme vecteurs des bioactifs.

- *Le quatrième chapitre sera consacré aux dispositifs transdermiques comme :

- Les micro-aiguilles, les systèmes transdermiques "les PATCHS", les techniques physiques à savoir l'iontophorèse et la magnétophorèse.

PREMIERE PARTIE: L'industrie
pharmaceutique.

L'EVOLUTION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'industrie pharmaceutique est issue de l'officine. À l'origine, les pharmaciens dans leur arrière officine entreposaient et préparaient les médicaments. Cette pratique artisanale a débouché par la suite sur une industrialisation de la pharmacie. L'industrie pharmaceutique a débuté, il y a moins d'un siècle et demi. Les Expositions Universelles, dès le milieu du 19^{ème} siècle, et jusque dans les années trente, ont favorisé l'industrie pharmaceutique naissante.

Elles ont permis de dévoiler les différents procédés de fabrication ce qui a eu pour effet de propager ce nouveau savoir. Le passage à une activité industrielle a donc correspondu pour les pharmaciens à une révolution culturelle: d'une activité individuelle, ils sont passés progressivement à une structure organisationnelle. Et à partir de leurs origines familiales, ils sont devenus de véritables entrepreneurs. Ils ont pris des risques financiers et conduit une expansion qui a fait connaître les médicaments à travers le monde. Pendant longtemps, ces entreprises étaient le fief de familles qui offraient un emploi à vie et se transmettaient de génération en génération.

Durant l'entre deux guerres mondiales, les laboratoires pharmaceutiques ont connu une forte croissance et un développement considérable. Ceci étant dû à l'accroissement de la demande de médicaments provenant de l'amélioration du niveau de vie. En devenant graduellement des firmes importantes, elles sont dès lors conduites par des managers qui concilient les objectifs de rentabilité avec les liens familiaux.

Progressivement ces entreprises ont atteint une taille critique, c'est pourquoi durant la fin du 20^{ème} siècle, une concentration du marché a été nécessaire. Par fusion, ces sociétés sont devenues des multinationales pouvant ainsi répondre aux exigences d'un marché devenu mondial.

Effectivement, l'industrie pharmaceutique est un secteur dynamique avec un marché mondial aux perspectives de forte croissance. C'est aussi l'un des plus internationalisé actuellement dominé par des groupes mondiaux (3).

DEUXIEME PARTIE:
LA PEAU HUMAINE

I. La peau humaine : la structure et les fonctions

La peau est l'organe le plus important de l'organisme, avec la surface environ 1,8 m² et un poids d'environ 4 kg pour un adulte de 70 kg. C'est un organe hétérogène, composé de plusieurs couches et annexes. Structurellement et en relation avec son origine embryologique, la peau est divisée en deux régions très différentes : l'épiderme qui a une origine ectodermique et le derme d'origine mésodermique (4.5.6).

Les fonctions de la peau humaine

La peau permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Elle a des fonctions principales :

Protection

Avant toute chose, la peau constitue une barrière qui protège l'organisme des agressions extérieures : soleil, bactéries et virus, effets nocifs des produits chimiques...

La peau se défend et s'adapte continuellement aux agressions. Son pouvoir de protection est cependant limité. À force d'être agressées par les ultra-violets (UV) par exemple, les cellules de la peau peuvent subir des transformations qui aboutissent dans certains cas au développement d'un cancer de la peau, notamment le mélanome.

Détection des informations extérieures:

La peau contient des récepteurs nerveux qui nous permettent de réagir au froid, à la chaleur, à la douleur ou à la pression. Ils sont très nombreux, en particulier au bout des doigts.

Régulation de la température corporelle:

Même au repos, notre organisme produit en permanence de la chaleur par la transformation des aliments. En l'absence de fièvre, la température du corps humain est cependant maintenue constante à 37°. Elle est régulée par la transpiration mais également par la circulation

sanguine présente à la surface de la peau qui permet à la chaleur d'être évacuée et de s'échapper dans l'air.

Production de vitamines:

Le corps fabrique de la vitamine D dès que notre peau est exposée au soleil. La vitamine D a pour fonction essentielle d'augmenter la capacité d'absorption du calcium et du phosphore par l'intestin. Cette bonne absorption permet notamment d'assurer une minéralisation optimale des os, des cartilages et des dents. Une carence en vitamine D provoque des maladies : rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte.

La réparation :

La peau contient des structures qui confèrent la sensibilité au toucher (cellules de Merkel et nocirécepteurs), l'immunité (cellules de Langerhans), la réparation et le métabolisme. Enfin, la peau est un organe vivant en continuelles régénération et réparation. Son renouvellement dure 28 jours. Il est continu et peut être accéléré en cas de blessures (7).

2. La structure de la peau

La peau est composée de trois couches principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (voir Figure 1).

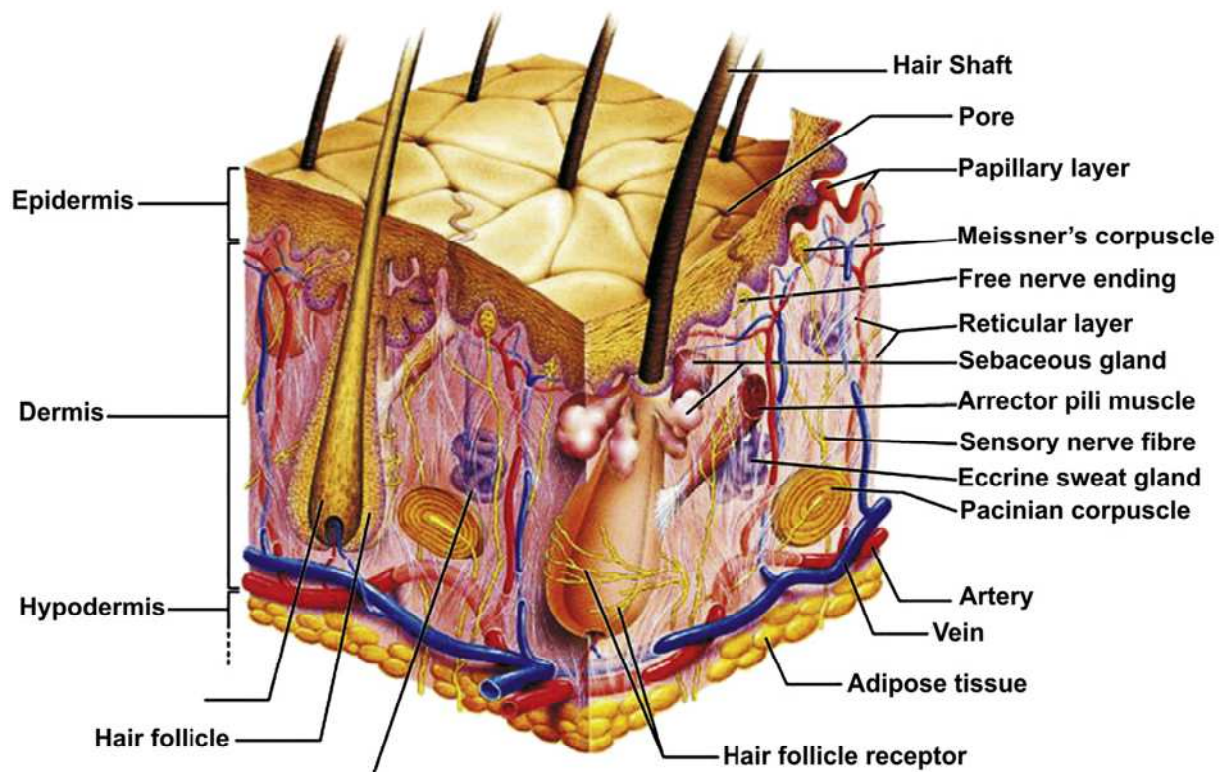


Figure.1. Anatomie de la peau (8)

1.2. L'épiderme.

L'épiderme est un **épithélium**, de revêtement pavimenteux stratifié (plusieurs couches cellulaires), squameux et kératinisant (il produit de la kératine) qui a une épaisseur moyenne de 1mm. On peut le séparer en deux parties : une face supérieure située à la surface de la peau appelée **surface cutanée** et une face plus profonde. Il n'est pas vascularisé (son incision ne provoque pas de saignements) mais il est innervé (9.10).

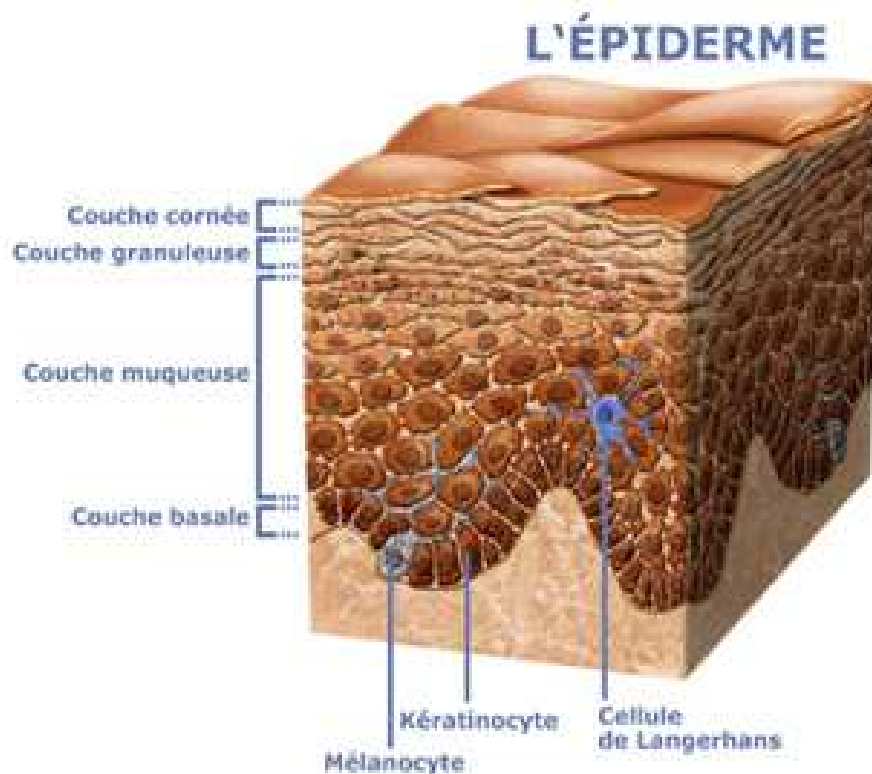


Figure 2. Structure de l'épiderme (11).

- **La couche cornée ou *Stratum Corneum*.**

La couche cornée est la couche la plus superficielle de la peau et son épaisseur est de 10 – 20 μm . Elle est composée de cellules mortes, les *cornéocytes*, qui sont empilés sous forme de couches superposées. Ces cellules sont hexagonales, 40 μm en longueur et 0,5 μm d'épaisseur. Elles sont enveloppées d'une couche protéique qui est particulièrement insoluble et très stable à cause du degré élevé de liaisons des protéines (12).

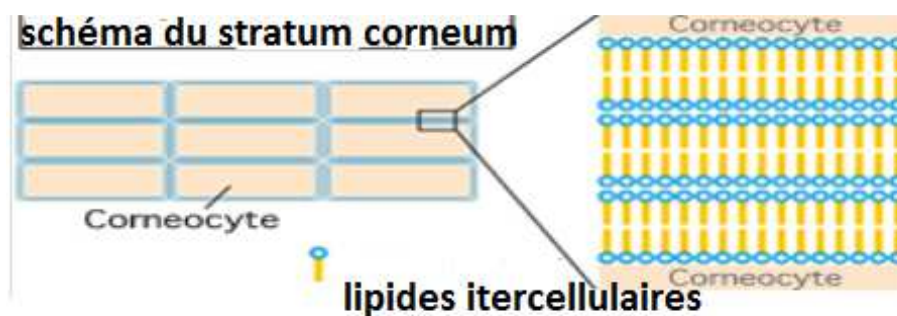


Figure 3. Structure du SC (13).

L'épaisseur de la couche cornée est variable selon l'endroit du corps. Elle est plus épaisse au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds. La densité de la couche cornée est élevée (1,4 g.cm⁻³ de tissu sec) et le niveau d'hydratation est bas (15 – 20 %), par rapport aux 70 % retrouvés en moyenne pour les autres tissus. Les cellules de la couche cornée sont composées majoritairement de kératine (environ 70 %) et de lipides (environ 20 %), localisés aussi dans la membrane cellulaire (5 %) (14). La cohésion de cellules est assurée par des desmosomes appelés cornéodesmosomes. La couche cornée est une couche desquamante ce qui assure son renouvellement chaque 2 - 3 semaines.

La couche cornée est composée de deux sous-couches :

- **la couche compacte (*stratum compactum*)** : formée de cellules kératinisées étroitement soudées par les cornéodesmosomes formant une structure compacte. La cohésion cellulaire du *stratum compactum* est assurée par des cornéodesmosomes et des lipides. Cette couche assure la fonction barrière de l'épiderme.

- **la couche desquamante ou *stratum disjonctum*** est la couche la plus extérieure de la peau.

Elle a une épaisseur de 5 µm et à sa surface les cornéocytes desquament. La desquamation est assurée d'une part par la destruction des cornéodesmosomes et d'autre part par le remaniement des lipides.

Les lipides remplissent les espaces intracellulaires entre les cornéocytes. Ces espaces ont une largeur moyenne de 0,1 µm. Les lipides sont un mélange hétérogène et ils proviennent des

corps d'Odland, organites lamellaires contenus dans les cellules du stratum granulosum (15). Le mélange des lipides intercellulaires est constitué de 45 - 50 % de céramides, 25 % de cholestérol, 15 % d'acides gras à chaînes longues (majoritairement C22 et C24) et 5 % d'autres lipides (sulfate de cholestérol, esters de cholestérol, glucosylcéramides) (16. 17. 18. 19. 20).

La composition des lipides intercellulaires est variable selon la profondeur dans la couche cornée. À partir de la couche basale, les kératinocytes produisent des quantités croissantes de lipides, parmi lesquelles prédominent progressivement (et au détriment des phospholipides) les acides gras libres, le cholestérol-3-sulfate, le cholestérol, les esters de stérol et les sphingolipides (les céramides). Dans la couche supérieure (desquamante) des glucosidases et des sulfatases transforment respectivement les glucosylcéramides en céramides et le cholestérol sulfate en cholestérol. Cela conduit à la desquamation. Les lipides jouent un rôle dans la cohésion entre les cornéocytes (21. 22).

1.1.2 La matrice lipidique du Stratum corneum (SC) :

La matrice lipidique

Les lipides de la couche cornée humaine sont organisés en bicouches lamellaires. Dans la structure de ces couches, on peut distinguer *in vivo* deux formes d'organisation des lipides : l'état cristallin (arrangement orthorhombique) et un état gélifié (arrangement hexagonal).

L'état cristallin représente la conformation la plus dense conférant au SC des propriétés barrière optimales. La plus grande proportion de lipides dans un ordre hexagonal se situe dans les couches les plus superficielles de la surface de la couche cornée (23).

Les lipides sont plus organisés dans les couches plus profondes qu'à la surface. La microscopie électronique des strypes de SC a démontré la perte d'organisation lamellaire des lipides dans les couches les plus superficielles de la couche cornée. La relation entre l'organisation des lipides et la composition dans la peau malade a aussi été démontrée. Par exemple, dans la dermatite atopique, on observe une diminution du contenu en céramides, en acides gras oméga-6 à longue chaîne et une augmentation de la teneur en cholestérol (24). Le groupe de J. Bouwstra a largement étudié la structure des régions lipidiques lamellaires du

SC. Ce groupe a montré que la matrice lipidique est organisée en lamelles parallèles à la surface des corneocytes (Figure 4).

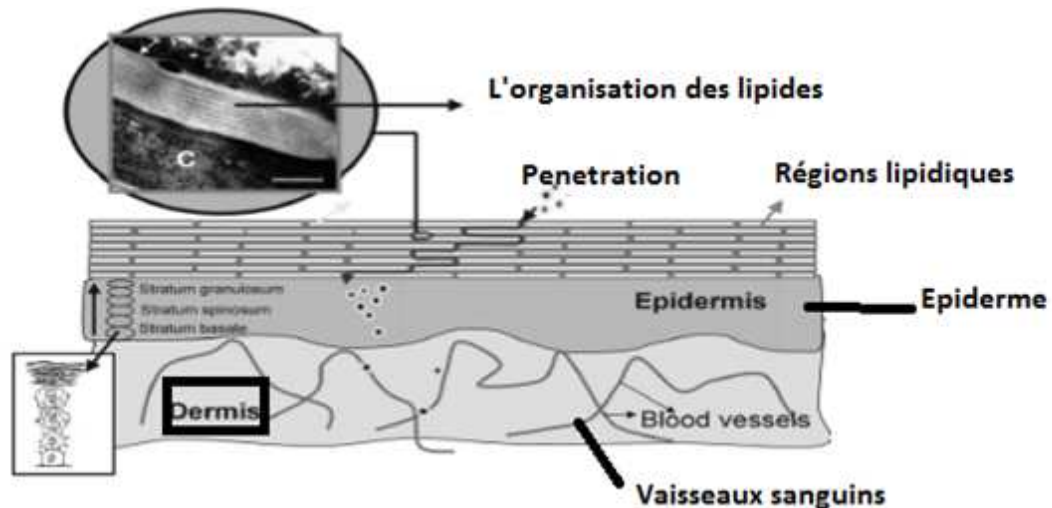


Figure 4 : l'organisation lamellaire du SC (25).

Deux phases lamellaires coexistent dans le SC. Une phase possède une périodicité d'environ 6,4 nm, et l'autre une périodicité d'environ 13,4 nm (24). Bien que la majorité des lipides soient présents dans un état cristallin appelé arrangement orthorhombique, quelques lipides sont occasionnellement présents dans un état gel appelé arrangement hexagonal dans la couche la plus superficielle de la couche cornée. Cette nature cristalline et la présence d'une phase lamellaire de 13 nm sont considérées comme les facteurs critiques pour la fonction de barrière de la peau. Un modèle moléculaire a été proposé pour décrire cette organisation, appelé « le modèle sandwich » (26).

Récemment, Groen *et al.* ont cependant suggéré que l'organisation lamellaire était plus importante que l'arrangement orthorhombique pour les propriétés de barrière du SC. Ils ont observé que la perméabilité de l'acide benzoïque n'était pas influencée par une transition de l'arrangement orthorhombique vers l'arrangement hexagonal. Par contre, en substituant les longues chaînes d'acide gras libres par des chaînes courtes, une augmentation de la

perméabilité a été observée a cause de changements drastiques dans la structure lamellaire (27).

La couche cornée assure la fonction barrière de la peau. Cette fonction barrière empêche aussi l'évaporation par diffusion passive de l'eau de la peau, appelée le PIE ou perte insensible en eau. Chez un sujet sain, cette évaporation est inférieure à $15 \text{ g.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$. La fonction barrière et la relative imperméabilité à l'eau de la couche cornée dépendent largement de la composition du *ciment* lipidique et de ses propriétés structurales uniques. Les acides gras essentiels polyinsaturés qui sont incorporés dans les phospholipides, et les lipoprotéines de la membrane de l'épiderme vivant participent à la perméabilité membranaire. La présence d'acide linoléique dans les bicouches de céramides accroît l'effet barrière (28).

La fonction barrière de la peau quand elle est lésée, est restaurée par la peau chez un sujet sain grâce à la synthèse du cholestérol et des acides gras libres, puis des sphingolipides de façon plus retardée. La destruction mécanique de la couche cornée augmente la valeur de la perte sensible en eau. Par exemple, après stripping* de la peau la valeur de la PIE double (profondeur $6 \mu\text{m}$). Des perturbations de la teneur en céramides sont aussi étroitement liées dans l'augmentation de PIE. La couche cornée joue aussi un rôle de réservoir pour certaines substances absorbées (29).

« « *Le stripping est une procédure qui consiste à enlever la couche cornée à l'aide d'une bande adhésive spéciale sur une surface limitée. Il peut être effectué *in vitro* mais également *in vivo*. C'est une des techniques qui permet de déterminer l'intégrité de la couche cornée et aussi la distribution de substances actives dans la couche cornée (30). » »

● L'épiderme viable

L'épiderme viable est composé de couches de kératinocytes de niveau de différenciation variable. L'épaisseur de l'épiderme viable est d'environ $150 \mu\text{m}$ (31).

La membrane basale (ou lame basale) est située entre le derme et l'épiderme viable. Elle constitue la jonction dermo-épidermique. Elle consiste en de fins feuillets de matrice

extracellulaire et est divisée en deux couches, visibles au microscope électronique: la lamina lucida et la lamina densa. Elles contiennent majoritairement des protéines comme le collagène de type IV, la laminine, le nidogène et la fibronectine. Les hémi-desmosomes assurent la jonction avec les cellules de l'épiderme. Du côté du compartiment dermique, les fibres d'ancrage composées de collagène assurent la jonction avec le derme.

La couche basale (couche germinative, *stratum germinativum*) adhère à la membrane basale par des cellules spécifiques. Elle contient des kératinocytes qui possèdent une activité métabolique et sont capables de se diviser. Les cellules subissent la différenciation et progressent vers les couches les plus superficielles de l'épiderme : SS, SG et finalement SC.

La couche épineuse (SS) est constituée de 3 - 4 couches de cellules au dessus de la couche basale. Ces cellules sont liées par des desmosomes (jonctions adhésives, (32).

Dans cette couche on trouve des mélanocytes et des cellules de Langerhans et de Merkel. Les mélanocytes produisent la mélanine le pigment principal de la peau humaine. Les cellules de Langerhans jouent un rôle important dans la défense immunologique. Elles peuvent métaboliser les substances chimiques exogènes. Les cellules de Merkel ont un rôle de récepteur sensoriel du toucher.

Les cellules du stratum spinosum migrent vers la troisième couche de l'épiderme : couche granuleuse *stratum granulosum*. Ces cellules produisent les lipides extracellulaires de la couche cornée. La couche claire (*stratum lucidum*) est présente uniquement au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds. Elle est composée de cellules aplaties et compactes. La dernière couche de l'épiderme viable est en contact avec des cellules mortes de la couche cornée (33).

2.2. Le derme

Le derme permet non seulement d'apporter les nutriments, l'immunité et d'autres supports à l'épiderme mais aussi d'avoir un rôle dans la régulation de la température, de la pression et de la douleur. Le derme a une épaisseur de 0,1 à 0,5 cm. C'est un tissu conjonctif composé de fibres de collagène (70%) et de fibres élastiques dans une matrice extracellulaire riche en proteoglycanes et glycoprotéines. Il est le siège d'un important réseau vasculaire et nerveux. Les principales cellules présentes sont les fibroblastes qui produisent le tissu conjonctif, et les

mastocytes qui sont impliqués dans l'immunité et les réponses inflammatoires. Des cellules dendritiques et des globules blancs sont également présents. On distingue plusieurs régions dans le derme en fonction de l'organisation des fibres conjonctives (34).

- ***Le derme papillaire***

Il s'enchevêtre avec l'épiderme par des papilles. Il est constitué d'un tissu conjonctif lâche dans lequel on observe des fibres de collagène qui ne sont regroupées en faisceaux et des fibres élastiques, toutes étant orientées perpendiculairement à la jonction dermo-épidermique. La membrane basale est ancrée au derme par des fibrilles de collagène.

- ***Le derme réticulaire***

Il est très riche en fibres et constitue de faisceaux épais de fibres de collagène formant des travées onduleuses disposées parallèlement à la surface cutanée. Cette richesse en fibres lui confère une grande résistance mais a pour conséquence de le rendre moins souple que le derme papillaire et l'hypoderme.

- ***Le derme profond***

Il est constitué d'épais faisceaux de collagène se continuant dans l'hypoderme (9).

3.2. L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau et constitue 15 à 20 % du poids corporel. C'est un réseau de cellules graisseuses (adipocytes) qui sont regroupées sous forme de lobules et attachées au derme par des fibres de collagène et d'élastine. On y trouve aussi des fibroblastes et des macrophages. Elle agit comme isolant thermique, protège contre les chocs et constitue aussi un réservoir énergétique.

4.2. Les annexes cutanées

Dans le derme et dans la partie supérieure de l'hypoderme se trouvent des annexes cutanées, les follicules pilosébacés, les glandes sébacées, les glandes sudoripares et les phanères (ongles

et cheveux). Les annexes sont présentes sur tout le corps mais leur nombre varie beaucoup selon l'endroit.

Des follicules pilosébacés sont des invaginations tubulaires épidermiques produisant les poils ou les cheveux et le sébum. Ils se trouvent sur le corps entier à l'exception des lèvres, de la paume des mains et la plante des pieds. La peau humaine contient 40 - 70 follicules pilosébacés par cm².

Des glandes sudoripares excrètent la sueur. Elles ont une structure tubulaire. Chez l'homme en moyenne on trouve 200 - 250 glandes sudoripares par 1 cm². On distingue deux types de glandes sudoripares:

- les glandes sudoripares, présentes sur toute la surface corporelle. Ces glandes sont responsables de la transpiration, dont la régulation dépend de l'état nerveux **(35)**.
- les glandes sudoripares, annexées aux glandes sébacées et aux poils, sont abondantes dans les régions axillaires (aine, aisselle) et urogénitales. Leur rôle chez l'homme reste mal connu.

Les glandes sébacées sont des glandes acineuses en grappe, réparties dans le derme moyen sur toute la surface corporelle (sauf au niveau des paumes des mains et de la voûte plantaire).

Les glandes sébacées sont en nombre variable selon la région cutanée, pouvant aller jusqu'à 900 par cm². Les lipides du sébum sont constitués de cires, de triglycérides, d'acides gras, de squalènes et en faible quantité, de cholestérol et d'esters de cholestérol. Le sébum protège et lubrifie la peau et maintient le pH de la peau autour de 5.

La surface cutanée est recouverte d'un film hydrolipidique défini comme une émulsion sébum – sueur, la phase lipidique étant composée de sébum excrété par les glandes sébacées et la phase aqueuse ayant pour origine la sueur et l'eau provenant de la perte insensible en eau **(9)**.

3. Les enjeux de l'application topique

1.3. Les buts

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 (par exemple des corticostéroïdes dans le cas de dermatite),
- 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 oestrogéniques),
- c) Pour protéger la surface cutanée (par exemple antisolaire, 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).

2.3. La complexité de la voie topique

L'absorption percutanée est un terme assez général qui décrit le transport de substances de la surface de la peau vers les couches profondes de la peau, voire dans la circulation sanguine.

Cela prend en compte plusieurs termes différents :

- la pénétration – décrit l'entrée de la substance dans une couche ou structure particulière, par exemple dans la couche cornée
- la perméation – décrit la pénétration d'une couche vers une autre, qui est fonctionnellement et structuralement différente de la première couche
- la résorption – décrit le transport de la substance vers les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques ; dans la plupart des cas ce processus conduira la substance résorbée vers la circulation sanguine générale

- l'absorption – concerne l'ensemble des processus mentionnés ci-dessus, indiquant la quantité finale de la substance qui se retrouve dans la peau après son application sur la surface de la peau.

La connaissance des processus d'absorption percutanée est obligatoire pour évaluer les profils toxicologiques de plusieurs classes de produits, tels que les excipients cosmétiques ou pharmaceutiques, les principes actifs ou encore les solvants et autres matières premières destinées à l'industrie chimique. Par ailleurs, ces études sont utiles pour évaluer les formulations contenant les principes actifs d'intérêt (36. 37). Pour des études d'absorption percutanée, il faut prendre en compte la complexité des phénomènes qui se déroulent dès l'application d'une substance sur la peau (**Figure 5**).

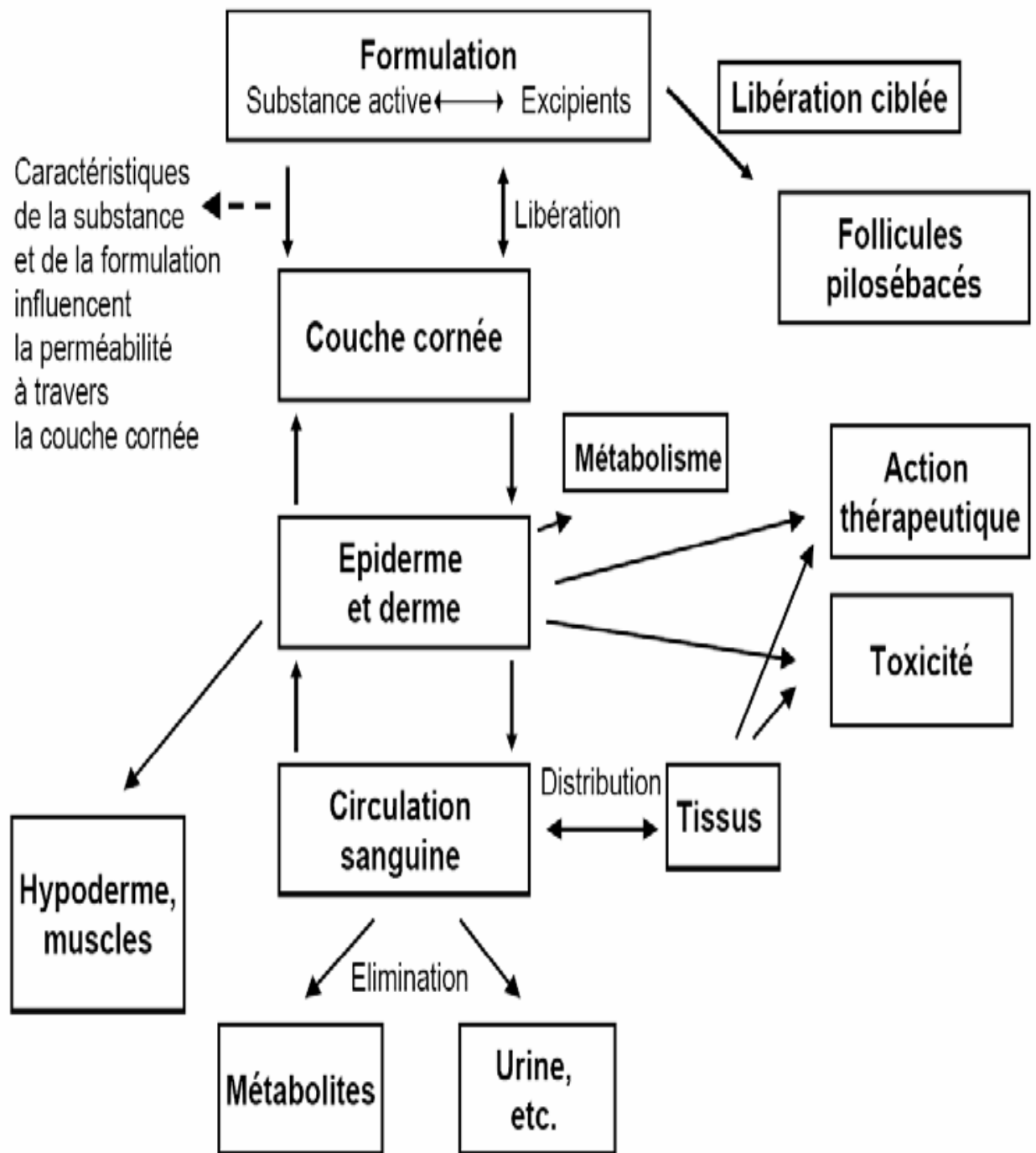


Figure 5. Processus d'absorption à travers la peau en fonction de différents facteurs, ainsi que différents résultats possibles. (38).

Dans les paragraphes suivants, nous présenterons en détail les étapes de l'absorption percutanée et les modèles mathématiques permettant de décrire l'ensemble des processus de perméation percutanée, l'influence des caractéristiques de la peau sur ces processus et finalement les effets des formulations sur l'absorption cutanée. La formulation contient des substances actives et des excipients, et tous ces éléments peuvent interagir avec la peau. La connaissance de la physiologie cutanée et la compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans les maladies cutanées est également nécessaire (39).

3.3. Les formulations utilisées dans l'application topique

La "formulation à l'usage topique" consiste en l'administration d'une substance sur la peau. Il existe une grande variété de formulations qui peuvent être utilisées sur la peau.

On peut distinguer différentes formes : solides (par exemple patches), semi-solides (par exemple sticks, pommades, crèmes) et liquides (par exemple lotions, laits et shampooings). D'un point de vue physicochimique, nous parlons d'émulsions, de mousses, de gels, de suspensions, de poudres et de solutions aqueuses et huileuses (40).

Dans les formulations pour application topique on peut incorporer des vecteurs de substances actives. Cela peut considérablement modifier la biodisponibilité d'un actif. On peut accélérer son passage à travers la peau, cibler une couche particulière ou favoriser un effet réservoir avec une libération modifiée. Parmi les vecteurs de substances actives il existe les nanoparticules lipidiques solides (SLN), les micro- et nanoparticules polymériques, les liposomes, les émulsions multiples, les microémulsions (41).

Le développement de formulations permettant d'obtenir l'absorption contrôlée et ciblée de substances actives est toujours d'un grand intérêt. De plus, la voie topique, qui est la moins invasive, semble être la voie d'avenir pour l'administration de certains principes actifs, tels que des vaccins. Récemment il a été démontré que les immunomodulateurs administrés sous forme des patches transdermiques ont été une formulation efficace pour l'immunisation contre le virus de la grippe H5N1chez les souris (42).

4. Les facteurs influençant l'absorption percutanée

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'absorption des substances dans la peau humaine (Tableau 1). Il s'agit de facteurs physiologiques relatifs à la cible et de facteurs galéniques avec notamment les caractéristiques physicochimiques de formulation.

Tableau 1 : Principaux facteurs influençant l'absorption dans la peau humaine.

Élément	Paramètre
Propriétés du perméat	poids moléculaire coefficient de partage eau/huile ionisation concentration distribution dans la couche cornée
Formulation	solubilité - polarité volatilité excipients vecteurs promoteurs d'absorption pH
Application	surface de peau exposée dose par unité de surface durée de contact occlusion applications multiples
Peau	race, âge, sexe site anatomique température hydratation de la couche cornée métabolisme vitesse de desquamation

1.4. La structure de la peau et la perméation

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 (43).

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

1.1.4. 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:

Inter-cellulaire et trans-cellulaire (Figure 6). Il a été observé que la plupart des substances empruntent la route intercellulaire, ce que souligne le rôle des lipides du SC dans le processus de perméation (20. 44).

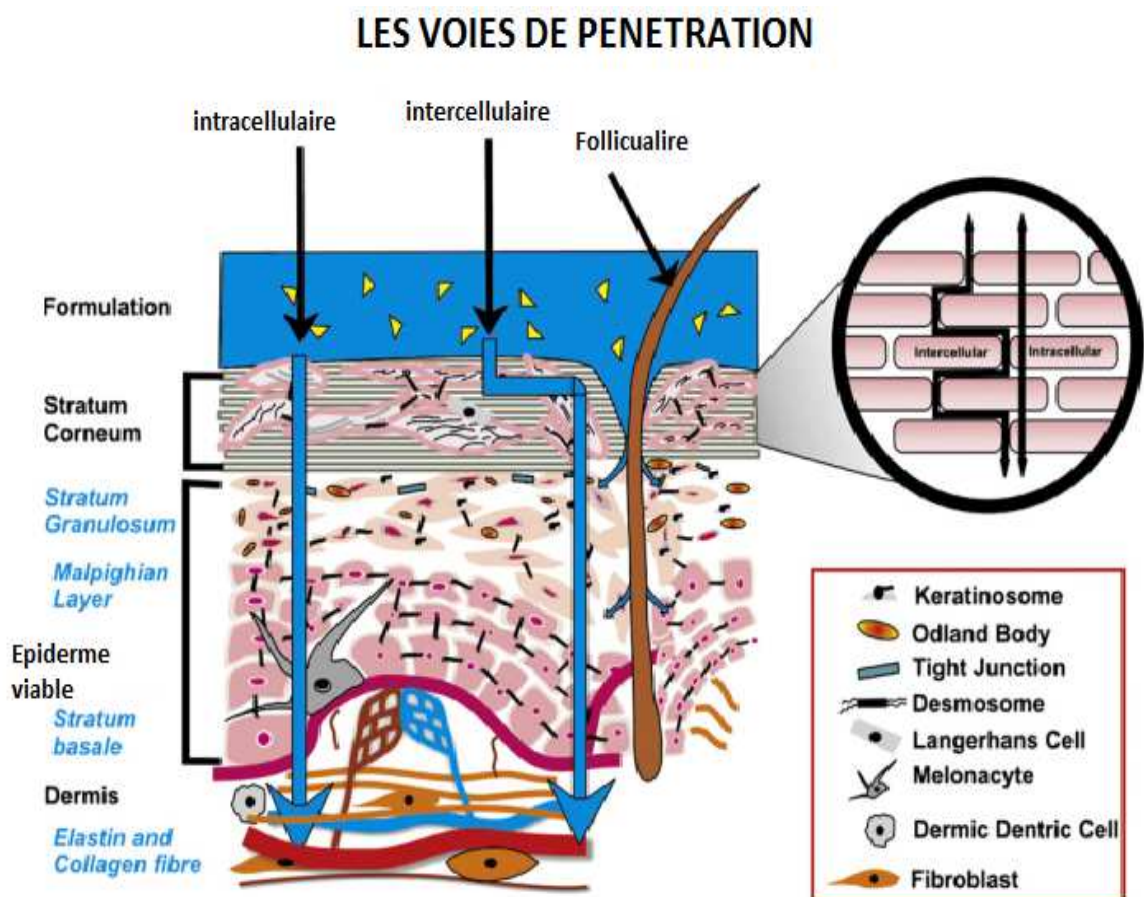


Figure. 6 Représentation schématique des voies de pénétration (7).

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. Pour des molécules trop lipophiles un effet de rétention dans la couche cornée peut apparaître.

Finalement, la vitesse de perméation d'une substance et son taux d'absorption sont influencés par la solubilité des molécules dans les lipides de la couche cornée (45).

Le coefficient de partage entre l'eau et l'octanol ($K_{oct/eau}$) 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 (46).

Etape 2: 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 (47):

$$D_m = D_o \cdot \exp(-\beta \cdot M_v) \quad (Eq. 1)$$

Où D_m est la diffusivité du perméat dans la membrane, D_o est la diffusivité d'une molécule hypothétique du volume moléculaire nul, β est une constante caractéristique de la membrane, MV est le volume moléculaire du perméat.

La diffusivité du perméat diminue exponentiellement quand le volume moléculaire (donc la masse moléculaire) augmente. Cela explique la très bonne pénétration des petites molécules non-ionisées : elles ont une très bonne diffusivité dans la peau **(48)**.

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, $K_{oct/eau}$).

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

La valeur du coefficient de perméabilité (K_p) 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 **(49)**. Les travaux de Potts et Francœur ont démontré que le chemin diffusionnel de l'eau est de 500 μm . Par conséquent, le calcul de la valeur du coefficient de perméabilité selon l'équation No1 présente une incertitude **(50)**.

2.1.4. 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 (51), 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 (52). D'un point de vue thérapeutique et toxicologique, cet aspect de l'absorption percutanée nécessite encore des études approfondies.

3.1.4. 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. (53), 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 ($Mm = 180.2 \text{ Da}$, $K_{oct/eau} = -3.24$) a un coefficient de diffusion à travers le derme de $26.4 \times 10^7 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Par contre, la testostérone ($Mm = 288.4 \text{ Da}$, $K_{oct/eau} = 3.32$) a un coefficient de diffusion à travers le derme de $4.1 \times 10^7 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Cross et Roberts (54) 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 anti inflammatoires non-stéroïdiens pénètrent à la profondeur de 3 – 4 mm (55).

La profondeur de pénétration d'une molécule dépend de sa masse moléculaire et de la fraction libre de la molécule dans la peau (56).

4.1.4. La perméation à travers des annexes

Plusieurs auteurs ont souligné le rôle des annexes dans l'absorption cutanée (glandes sudoripares, follicules pilosébacés). La surface relative des annexes cutanées de la peau humaine n'est que de 0,1 à 1 %, donc cette voie n'est pas considérée comme prédominante pour l'absorption cutanée. Cependant, dans les zones de forte pilosité ce transport peut être important. Les annexes pourtant peuvent constituer des voies de "shunt", permettant le transport transcutané rapide pour de grandes molécules polaires. 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. Les annexes peuvent aussi constituer des réservoirs pour des molécules et des vecteurs tels que les micro- et nanoparticules (57).

2.4. L'influence des propriétés physico-chimiques du principe actif sur la perméation

Il a été démontré dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo* que les molécules idéales pour la perméation dans les couches viables ont pour caractéristiques physicochimiques un caractère lipophile modéré, une certaine solubilité dans l'eau et un petit volume moléculaire (une longueur comprise entre 0,7 et 1,5 nm et un volume moléculaire compris entre 0,2 et 1,8 nm³) (Tableau 2 et 3) (58).

Tableau 2. Exemples des perméats et leurs constantes physico-chimiques.

M_m - masse moléculaire (Da); P_f - point de fusion (°C);

$\log K_{oct/eau}$ - logarithme du coefficient de partage entre l'octanol et l'eau ;

S_{aq} - solubilité dans l'eau (mg.ml⁻¹); K_p - coefficient de perméabilité (cm.h⁻¹.10³)

Adapté de Naik et coll., 2000.

Perméat	M_m	P_f	$\log K_{oct/eau}$	S_{aq}	K_p
Scopolamine	303	59	1,24	75	0,5
Clonidine	230	140	0,83	30	35
Trinitrate de glycérol	227	13,5	2,05	1,25	20
Œstradiol	272	176	2,49	<0,1	5,2
Fentanyl	337	83	2,93	0,2	10
Nicotine	162	80	1,17	100	3
Testostérone	288	153	3,31	<0,1	400

Tableau 3. Caractéristiques du perméat favorables au passage cutané. $K_{oct/eau}$ – le coefficient du partage entre l'octanol et l'eau.

Propriété	Valeur
Solubilité dans l'eau	> 1 mg.ml ⁻¹
Le caractère lipophile	10 < $K_{oct/eau}$ < 1000
Masse moléculaire	< 500 Da
Point de fusion	< 200 °C
pH de la solution aqueuse saturée	5 - 9

Plusieurs chercheurs ont étudié la relation entre perméabilité d'une molécule et ses propriétés physico-chimiques pour construire un modèle. Premièrement, la perméabilité d'une substance à travers la couche cornée peut être estimée à partir du coefficient $K_{oct/eau}$ et la masse moléculaire (Potts et Guy, 1992):

$$\text{Log}K_p(\text{cm.h}^{-1}) = -2,74 + 0,71\log K_{oct/eau} - 0,0061M_m \quad (\text{Eq. 2})$$

Où K_p est le coefficient de perméabilité, $K_{oct/eau}$ est le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau et M_m est la masse moléculaire du perméat.

Cette équation est utilisée pour prédire le coefficient de perméabilité à partir d'une solution aqueuse du perméat. 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 cornée 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 (59).

D'autres équipes ont développé des modèles permettant de séparer les effets du partage et de la diffusion. 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 conséquent, la charge de la molécule a une influence importante sur la diffusion (60).

Elle s'exprime par la relation :

$$\log(D/h) = -2,66 - 0,00269 M_m \cdot Q \quad (Eq. 3)$$

Où D est le coefficient de diffusion ($\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$), h est la longueur du chemin diffusionnel (cm), M_m est la masse moléculaire et Q la somme des charges de la molécule entrante.

La quantité du perméat qui traverse la peau 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, fonction du coefficient de perméabilité et de la solubilité du principe actif dans l'eau à une température donnée (on considère toujours la solution aqueuse comme formulation de référence (61) :

$$\log S_{aq} = -\log K_{oct/eau} - \frac{1,11 \Delta S_f (P_f - T)}{4,577(273 + T)} - 0,54 \quad (Eq. 4)$$

Où S_{aq} est la solubilité aqueuse du perméat à la température T , $K_{oct/eau}$ est le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau, ΔS_f est l'entropie de fusion, P_f est le point de fusion du perméat.

La comparaison des équations No 2, 3 et 4 montre le problème principal qui se pose pour la sélection du principe actif idéal en absorption percutanée. Quand $K_{oct/eau}$ augmente, la perméabilité augmente aussi, mais la solubilité diminue. Le meilleur compromis est obtenu pour la valeur de $\log K_{oct/eau} = 2$. L'Equation No 4 indique aussi que le perméat idéal doit avoir un point de fusion bas.

Effectivement, la nitroglycérine ($P_f = 13,5^\circ\text{C}$, $\log K_{oct/eau} = 2,2$) et la nicotine ($\log K_{oct/eau} = 1,17$) sont de bons perméats (57). Par conséquent, il existe même des formes patches pour ces deux principes actifs.

Tableau 4. La solubilité et perméabilité (Kp) de l'ibuprofène en fonction du pH(62)

pH	2,2	2, 3	4,0	5,0	6,0	7,0	9,0	9,2
Solubilité	0,0	0,	0,0	0,0	0,0	3,7	7,8	14,
(mg.ml-1	24	027	29	96	52	0	3	8
Kp (cm.h-1)	0,0	0,	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	6	053	45	36	19	066	024	012

Les substances ionisées ne pénètrent pas bien à travers la peau. De nombreuses expériences ont démontré que les substances ionisées sont moins liposolubles que leurs espèces non ionisées et pénètrent moins bien à travers la peau sous leur forme dissociée (63). Dans ce cas,

l'influence du pH sur l'absorption sera très importante. Par exemple, l'ibuprofène ($pK_a = 4,4$) aux faibles valeurs de pH n'est pas ionisé mais la solubilité est faible (**Tableau 4**).

Aux pH élevés, l'ibuprofène est ionisé et la solubilité est importante. Il a été démontré que pour la perméation le facteur de solubilité était le plus important. Par conséquent, l'absorption cutanée augmente quand le pH est élevé (**62**).

Le coefficient de perméabilité à travers la couche cornée pour les perméats non-ionisés est 10-100 fois plus élevé que pour la forme ionisée du même perméat (**64**).

Des études récentes ont démontré que les molécules ionisées pouvaient pénétrer à travers la peau, par la route intercellulaire. Cela a été expliqué par la nature dipolaire des lipides intercellulaires. Le changement de la nature dipolaire des lipides par l'addition de la phloretine a amélioré la perméation des ions lipophiles mais aussi de la lignocaïne (**65**).

3.4. L'effet réservoir de la peau

La substance peut s'accumuler partiellement ou entièrement dans la peau et agir comme "un réservoir", avec une libération retardée ou non. La libération peut être par exemple provoquée par un facteur appliqué *a posteriori* : les stéroïdes se libèrent du réservoir cutané après occlusion. La durée dépend de la nature du perméat, du véhicule, de la température de la peau, et de l'humidité relative (**66**). De nombreuses études ont démontré le rôle de la couche cornée dans l'effet réservoir, mais l'épiderme viable, le derme, les annexes cutanées ou encore les tissus plus profonds peuvent agir de la même façon.

Le potentiel d'une molécule pour la création d'un effet réservoir peut être en partie prédit par sa liaison avec les protéines de la peau, le taux d'absorption percutanée et les propriétés de solubilité. L'effet réservoir est très important pour de nombreuses molécules lipophiles. Le parfum xylol a montré une diffusion importante dans la peau 72 heures après application.

Un effet identique a été aussi observé pour des molécules polaires et non polaires qui se lient dans les structures de la peau telles que des kératinocytes. Ainsi que la nicotine, la caféine, les

bétabloquants cationiques, les tensioactifs, la testostérone, les colorants capillaires, l'acide lactique et l'acide glycolique peuvent être stockés dans la peau (67).

4.4. Influence de la formulation sur la perméation

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. Pour certaines molécules on souhaite les faire pénétrer dans les couches profondes de la peau (par exemple les oestrogènes pour obtenir une phase de résorption par des vaisseaux sanguins du derme) alors que la pénétration d'autres principes actifs n'est pas souhaitable (antiseptiques, filtres solaires).

Pour illustrer l'influence de la formulation sur le flux de la substance, la première loi de Fick peut être présentée sous la forme suivante (68) :

$$J = \frac{D_m \cdot c_{s,m}}{L} \cdot \frac{c_v}{c_{s,v}} \quad (Eq. 5)$$

Où J est le flux de la substance ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$), D_m est le coefficient de diffusion dans la peau ($\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$), $c_{s,m}$ est la solubilité du principe actif dans la membrane (peau) ($\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$), L le chemin diffusionnel (μm), c_v la concentration du principe actif dissout dans la formulation ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$), $c_{s,v}$ est la solubilité du principe actif dans la formulation ($\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$).

- **La diffusivité de la molécule dans la membrane (D_m)**

La diffusivité 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. Leur modes d'action sont variées et souvent complexes. Par exemple, les alcools, tels que l'éthanol, peuvent solubiliser et extraire

des lipides de la couche cornée. Des acides gras (e.g. acide oléique) peuvent provoquer la fluidisation des lipides, c'est à-dire que l'arrangement en bicouches est perturbé (69).

- **La solubilité de la molécule dans la membrane (cs,m)**

Elle dépend du caractère lipophile de la molécule. Cette caractéristique décide de la perméation d'une molécule dans la couche cornée mais aussi de sa libération de cette couche. Donc le transport à travers la peau n'est pas favorisé pour des molécules très lipophiles : elles seront stockées dans les structures de la couche cornée. Le caractère lipophile d'une molécule peut être modifié chimiquement par la synthèse des pro-drogues. Ce sont des molécules avec une perméation améliorée, qui après le passage à travers la peau sont modifiées par des réactions chimiques ou enzymatiques pour obtenir la molécule finale. Cette stratégie est utilisée notamment pour des anti-inflammatoires stéroïdiens. Par exemple, l'acétonide de triamcinolone est 1000 fois plus active que la triamcinolone en raison de sa solubilité plus élevée dans les lipides. Cela permet de diminuer la dose appliquée. De même, la valérate de 17-betamethasone est 450 fois plus puissant que la betamethasone, à la même dose appliquée. La solubilité du perméat dans la membrane peut être aussi améliorée par l'ajout des cosolvants dans la formulation. Ces agents pénètrent dans les espaces intercellulaires en se mélangeant avec des lipides et augmentent la solubilité du médicament dans les lipides de la couche cornée. Le solvant comme le Transcutol® (diethyl éther de diéthylène glycol) améliore la solubilité des molécules dans la couche cornée plutôt qu'il n'améliore la diffusivité. Les autres exemples sont : des propylène-glycols, l'éthanol, le monoethyl éther de diéthylène glycol et la N-méthyle pyrrolidone (70).

- **Le degré de saturation (le ratio $cv/cs,v$)**

Le degré de saturation peut être changé par l'augmentation de la concentration du principe actif dans la formulation ou par la diminution de sa solubilité. Cela augmente l'activité thermodynamique de la molécule dans la formulation et, par conséquent, augmente le flux (71) :

$$J=Da/\gamma$$

(Eq.6)

Où J est le flux de la substance à travers la membrane, a est l'activité thermodynamique de la molécule dans la formulation, γ est l'activité thermodynamique effective de la molécule dans la membrane, D est le coefficient de diffusion dans la couche cornée, h est l'épaisseur de la couche cornée.

Selon Higuchi (72), comme a/γ est équivalent à la concentration du perméat dans la formulation, dans les conditions idéales, pour chaque formulation saturée le flux obtenu sera le même. La dépendance du flux à l'activité thermodynamique a été aussi démontrée par Twist et Zatz (73). La formulation saturée (avec une activité thermodynamique égale à 1) donne le flux maximal à travers la peau.

Par exemple, la formulation supersaturée d'hydrocortisone est dermatologiquement aussi active qu'une formulation 20 fois plus concentrée utilisée habituellement (74).

Les solutions supersaturées peuvent être obtenues par évaporation du solvant volatile (75), par utilisation des mélanges de co-solvants, par changements de la température et par absorption de l'eau dans la formulation de la surface de la peau. Les formulations supersaturées sont thermodynamiquement instables, c'est à dire qu'il y a un risque de précipitation.

Cela peut être empêché par l'ajout de polymères qui empêchent la nucléation, par exemple l'hydroxypropyl méthyl cellulose qui améliore la stabilité pour plusieurs heures. La supersaturation peut être obtenue aussi par évaporation des composantes volatiles de la formulation au moment de l'application ou bien par le système de co-solvants mélangés immédiatement avant administration.

5.4. Autres facteurs influençant la perméation percutanée

- **L'espèce.**

Il y a des différences entre les animaux et les humains. Pour la majorité des substances, la peau des animaux de laboratoire est plus perméable. Les raisons sont attribuées aux différences qualitatives et quantitatives de composition des lipides, la structure et l'épaisseur de la couche cornée (76). Les animaux ont plus d'annexes cutanées. La peau des souris, des rats et des cochons d'Inde donne souvent des taux d'absorption plus élevés que pour la peau humaine. Une revue de la littérature concernant des propriétés des peaux animales utilisées pour ce type d'études est présenté par Vecchia et Bunge (66).

- **L'âge, le sexe et la race.**

Les nourrissons prématurés et de petit poids corporel ont une couche cornée très peu développée mais après 4 semaines elle se développe. Bien évidemment, il n'y a pas d'études d'absorption cutanée sur la peau de nourrisson, mais il faut être conscient de la fragilité de sa barrière cutanée. En revanche, la peau âgée subit des changements qui comprennent les éléments suivants : une sécheresse cutanée, en raison de la diminution de la production du sébum ; des glandes sébacées moins productives en sébum ; une jonction dermo-épidermique est aplatie et le réseau capillaire est atrophié.

Certaines études ont démontré que la barrière cutanée augmente mais il y a peu d'études sur ce sujet. En général, les propriétés de barrière sont équivalentes, en fonction de la race, du sexe ou des conditions environnementales. Par exemple, il n'y a pas de différences observées pour l'absorption de l'acide benzoïque, de la caféine et de l'acide acétylsalicylique chez les Asiatiques, les Africains et les Caucasiens (77. 78).

- **Le site anatomique.**

Les variations dans la perméation viennent de l'épaisseur variable selon les endroits du corps : sur la paupière l'épaisseur de la peau est de 0,05 cm et sur l'intérieur de la main elle est de 0,4 cm (5). L'épaisseur importante de la couche cornée diminue l'absorption de plusieurs molécules, telles que le salicylate de méthyle par rapport à l'application sur d'autres régions du corps.

- **L'état de la peau.**

L'état de la peau a une influence significative sur l'absorption cutanée surtout si la barrière est abîmée. La perméabilité peut être augmentée par des facteurs physiques (le froid, le soleil, l'occlusion), chimiques (les solvants, détergents, acides, bases) et pathologiques (mécaniques, maladies) (79).

- **La température et le flux sanguin.**

La température a une influence sur la perméation de deux façons. Premièrement, elle augmente la diffusion dans la peau par la modification de la structure des bicouches lipidiques de la couche cornée. Deuxièmement, l'augmentation de température augmente le flux sanguin cutané. Ce mécanisme influence la quantité de substances lipophiles absorbées **(8)**. Aussi l'élimination de molécules absorbées par la peau peut être influencée : elle est plus rapide pour des molécules petites, moyennement lipophiles qui pénètrent la peau rapidement mais qui passent dans le sang lentement **(80)**.

- **L'hydratation.**

Le contenu de l'eau dans la couche cornée peut augmenter jusqu'à 50 % contre 13 % en moyenne. Cela influence la perméation des substances à travers la peau. Idson (81) a démontré que l'hydratation augmentait la perméation à travers la peau, mais il existe aussi des études montrant l'effet inverse. Bucks et coll. a démontré que l'absorption diminue pour les molécules hydrophiles quand l'hydratation augmente. C'est le cas pour l'hydrocortisone ($\log K_{oct/eau} = 1.61$).

À l'inverse, Wurster et Kramer ont observé que l'occlusion prévient la perte en eau et la perméation des molécules hydrophiles augmentent.

II. L'intérêt de la peau par rapport aux autres voies (82. 83. 84)

À cause de sa localisation, la peau est soumise à un stress continu à cause des facteurs externes au potentiel nocif (agents thermiques, agents chimiques, radiations, attaques mécaniques) et souvent sa capacité de défense est dépassée. Les traumatismes produits imposent la nécessité du traitement local de maladies comme les infections fongiques, bactériennes, les réactions allergiques, les piqûres d'insectes, les brûlures, la perte des cheveux, les ulcères, les troubles viraux ou liés au cancer, etc. D'autre part, la peau est une cible intermédiaire pour la libération systémique, la route de libération transdermique représentant un moyen d'administration de plus en plus utilisé car on peut éviter les effets

adverses qui apparaissent dans le cas d'autres méthodes d'administration. Par exemple, en utilisant les systèmes transdermiques on peut éviter les douleurs qui apparaissent à l'utilisation de ceux hypodermiques dans le cas de l'administration sous-cutanée, musculaire ou intraveineuse et des effets adverses comme les ulcérations, les douleurs abdominales, les irritations de la muqueuse intestinale, la vomissure, les indigestions produites par administration par voie orale des diverses molécules bioactives ou l'affection indirecte d'autres organes.

En utilisant ces principes de libération des médicaments on peut bénéficier de la réduction de la dose thérapeutique à cause de l'évitement du premier passage au niveau du foie mais aussi à cause de la capacité de viser les médicaments directement sur le lieu d'action. Ces aspects liés à la libération des médicaments ont été observés, il y a un siècle, par Paul Ehrlich, le fondateur de la chimiothérapie, en appelant le médicament idéal "la balle magique" qui est capable de détruire sélectivement les cellules "malades" tout en protégeant dans le même temps les cellules viables.

La complexité du développement des systèmes transdermiques apparaît premièrement de la restriction de perméabilité pour les grandes molécules mentionnées antérieurement et d'autre part, des variations structurales et mécaniques de la peau qui apparaissent en fonction de l'âge et du sexe du malade, du type de peau, niveau d'hydratation, la localisation géographique, l'état de la peau et la localisation dans l'organisme.

De plus, la libération des médicaments administrés par voie transdermique est limitée aux principes actifs qui peuvent être utilisés à faible dose, qui ont des points de fusion bas et une solubilité dans l'eau ou les huiles minérales plus grande que 1 mg/mL [85].

TROISIEME PARTIE:
Les systèmes de délivrance des
Médicaments

Introduction générale

Définition

S.D.M. Est le sigle anglo-saxon utilisé pour Drug Delivery System. En français ce terme se traduit par « système de délivrance des médicaments » (S. D. M.) alors que le terme exact devrait être : « système de délivrance des substances actives » (86).

Donc les S. D. M. sont définis comme : “ **Toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d’un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération, dans l’organisme, de la substance pharmacologiquement actives.** ” (87)

De plus, doit être ajouté à ce domaine tout système capable de favoriser l’observance des patients.

Une telle définition fait que les S. D. M. comprennent:

— pratiquement toutes les formes pharmaceutiques sauf, notamment, les comprimés simples, les gélules simples et les solutions injectables, formes dites parfois conventionnelles, (88).

— un certain nombre de dispositifs médicaux tels, par exemple, les stylos injecteurs programmés pour un mode de délivrance approprié, les ciments osseux conçus pour libérer un antibiotique selon une cinétique donnée, les endoprothèses pharmaco-actives etc (89, 12).

I. Les Systèmes matriciels: Les systèmes particuliers

Notions générales

Les systèmes particuliers tels que micro- et nanoparticules renferment un principe actif dans le cœur de la particule, ce qui est appelée l'encapsulation. Le but de l'encapsulation est de protéger des principes actifs non stables, d'obtenir une libération modifiée, le plus souvent prolongée, et de cibler l'action des principes actifs. Selon les caractéristiques physicochimiques de la particule et de la nature chimique du principe actif, ces vecteurs peuvent être utilisés en dermatologie ou en cosmétologie. Ils peuvent être préparés à partir de différents matériaux (**Tableau 5**).

Les micro- et nanoparticules ont notamment été étudiées comme alternatives aux formulations topiques classiques telles que les émulsions contenant des promoteurs d'absorption (**90**).

Tableau 5. Exemples des matériaux utilisés récemment dans la fabrication des nano et microparticules pour l'application topique.

Type de particule	Matériau
Microparticule	Silice Dérivés de la cellulose PLGA Lipides Polyamides
Nanoparticules	PCL PLGA PCL-PEG Polycyanoacrylate d'éthyle Polycyanoacrylate de butyle PVA conjugué avec des acides gras

L'intérêt des systèmes particuliers en application topique est double :

1) La modulation de la biodisponibilité des principes actifs.

La présence des systèmes particuliers dans une formulation peut moduler la diffusion du principe actif à travers la peau, par modification de l'activité thermodynamique des molécules et/ou par modification de son partage entre la formulation et la couche cornée et de sa diffusivité.

Par conséquent, les cinétiques d'absorption et de biodistribution dans la peau sont modifiées **(91)**

2) L'accumulation dans les annexes de la peau et dans la couche cornée permet une libération prolongée des principes actifs.

Ces deux phénomènes sont fortement dépendants de la taille des particules. D'autres propriétés physicochimiques, telles que la structure interne des particules, le type de matériau et les propriétés de surface jouent un rôle important **(92)**.

1. Les Nanoparticules

1.1. Généralités :

Les nanoparticules sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 nm, à base de polymères généralement biodégradables, ou de lipides capables de retenir une ou des molécules actives par séquestration et/ou adsorption. Dans la matrice de polymère, ou de lipides, on parle alors de NS (NS). Les nanoparticules peuvent aussi être de type réservoir, il s'agit alors de NC (NC), constituées d'un cœur généralement liquide entouré d'une fine membrane de polymère généralement dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres. (Figure 7)

En alternative aux liposomes, permettent d'obtenir une meilleure stabilité in vivo et durant le stockage. Les nanoparticules lipidiques offrent la possibilité d'éviter la présence de produits de dégradation des polymères.

Les nanoparticules se sont avérées être des vecteurs très intéressants pour de nombreux principes actifs administrés par voie parentérale, orale ou topique (anti-cancéreux, anti-inflammatoires, anti-fongiques, protéines...) en fonction de la nature des polymères ou des lipides utilisés.

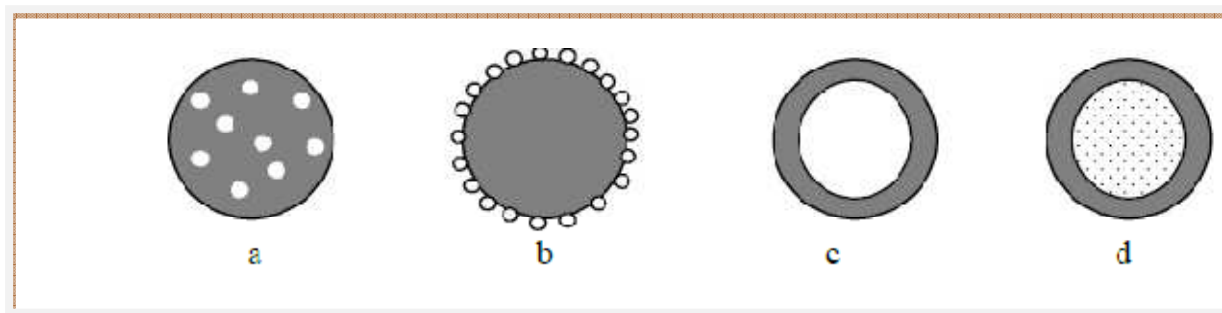


Figure 7: Représentation schématisée de nanoparticules. a : NS (NS), b : NS + principe actif adsorbé, c, d : NC (NC) principe actif dissous (c) ou dispersé(d)

2.1. Les nanoparticules à base de polymères :

Ces particules désignent des systèmes de type cœur-couronne (core/shell) comportant une matrice solide de polymère recouverte d'une couronne hydrophile adsorbée ou greffée pour assurer leur stabilisation in vivo. Le PA peut être encapsulé dans le cœur, adsorbé ou conjugué à la surface des particules. Elles présentent une meilleure stabilité in vivo et lors de leur stockage que les liposomes. Leur taille varie de quelques dizaines de nanomètres à quelques micromètres de diamètre.

Les nanoparticules à base de polymères synthétiques ont été pour la première fois décrites par Couvreur et al. en 1979 (93) avec la préparation de NS de poly(cyanoacrylates d'alkyles) (PACA).(Figure 7)

1.2.1. Les principaux constituants:

(a) Matériaux du cœur.

Les propriétés physico-chimiques du polymère qui constitue le cœur des particules vont influencer la quantité de PAs encapsulables ainsi que sa cinétique de libération. Les molécules liposolubles seront facilement encapsulées dans des matrices de polymère hydrophobe formant des nanoparticules. En revanche les molécules hydrosolubles vont plutôt se positionner à l'interface cœur/couronne ou peuvent être encapsulées dans la matrice par exemple via une préparation par double émulsion/évaporation de solvant mais dans ce cas la taille des particules va considérablement augmenter (94).

Les polymères employés (tableau 6) sont principalement hydrophobes ou nécessitent une hydrophobisation préalable comme pour les poly(acides aminés). Ils doivent être biocompatibles, non toxiques et pouvoir être dégradés ou excrétés par l'organisme. (95).

Tableau 6: les principaux polymères constituant le cœur des vecteurs.
(96. 97. 98. 99. 100. 101. 102)

Les polymères	Les propriétés
* Les poly (cyanoacrylates d'alkyle)	adhésives, les 1ers polymères employés comme matrice de particules.

*les polyesters : - Les poly (α-hydroxy esters) : PGA, PCL, PLA, PLGA. - Les poly (hydroxy alkanotes) : PHB - Les poly (β-amino esters)	→synthétiques, hydrophobes, biocompatibles et biodégradables dans l'organisme (encapsulent les PA hydrophobes : protéines, anticancéreux), anioniques. Les plus utilisés →Naturels (synthétisés par des bactéries à partir du sucre ou de lipides), sont plus utilisés sous forme de copolymères PHBV. →polymères hydrophobes et sensibles au ph.
* Les poly (acides aminés) : PAAs	→Naturels, hydrophiles, biocompatibles et dégradables par voie enzymatique.

(b) Les principaux polymères de surface

Le matériau cœur des nanoparticules polymères est le plus souvent hydrophobe ; il faut donc les recouvrir d'une couche hydrophile pour éviter leur agrégation dans les solvants aqueux. Le recouvrement de la surface peut se faire par adsorption ou greffage à l'aide de molécules amphiphiles.

Voici les principales molécules utilisées comme constituants de la couronne des particules polymères :

- (i) Le poly(éthylène glycol) (PEG) (103).
- (ii) Les poly(vinyles)
 - (a) Le poly(alcool vinylique) : PVA (104)
 - (b) La poly(N-vinyl-pyrrolidone): PVP (105)
- (iii) Les polysaccharides
 - (a) Le chitosane (106).
 - (b) L'alginate (107)
 - (c) Le dextrane (108)

2.2.1. Méthodes de préparations :

Les méthodes de préparation des nanoparticules polymères sont basées soit sur des mécanismes de polymérisation de monomères soit sur l'utilisation de polymères préformés, afin de contourner les inconvénients liés à la polymérisation in situ. Les méthodes de préparation des nanoparticules lipidiques peuvent nécessiter quant à elles la mise en œuvre de méthodes spécifiques.

1.2.2.1. Méthodes utilisant des polymères préformés

Le principe de ces méthodes, développées plus récemment que les méthodes de polymérisation, consiste à insolubiliser un polymère préalablement dissous dans un solvant, pour former des nanoparticules solides.

Les méthodes diffèrent essentiellement par le fait d'utiliser ou non une étape préalable d'émulsification et par la façon de provoquer l'insolubilisation du polymère. **La figure 10(a, b, c, d)** représente les principales méthodes décrites dans les paragraphes suivants **(109)**.

a. Emulsification - évaporation de solvant

Cette méthode est adaptée de celle permettant de produire des microparticules. Le polymère synthétique et le principe actif sont dissous dans une phase organique non miscible à l'eau. La solution ainsi obtenue est dispersée dans l'eau pour former une émulsion grossière. L'émulsion est ensuite traitée pour obtenir des gouttelettes plus fines (homogénéisateurs, ultrasons). L'élimination de la phase organique volatile sous l'effet de la chaleur, du vide ou encore sous l'action combinée des deux conduits à l'obtention des NS : chaque gouttelette de l'émulsion donne naissance à une nanoparticule après évaporation de la phase organique **(figure 8a)**.

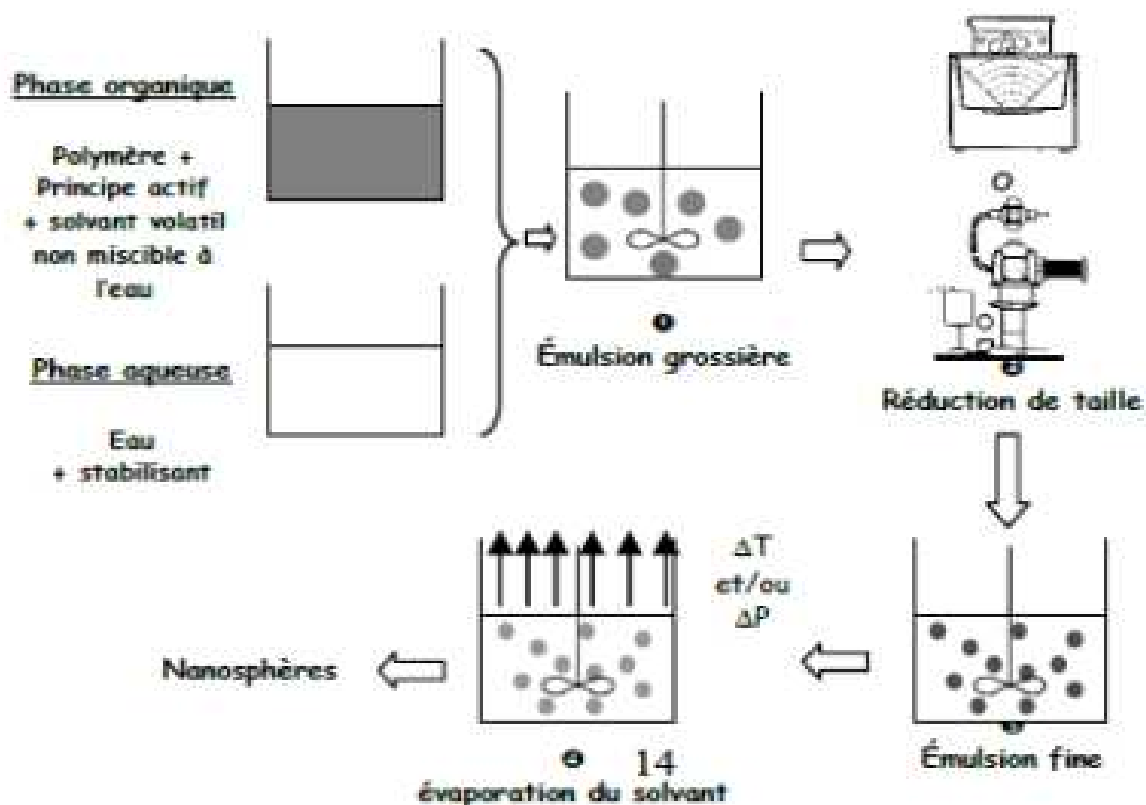


Fig 8a. / Méthode d'émulsification-évaporation de solvant - obtention de NS (110).

La technique d'émulsification-évaporation permet de produire des particules dont la taille dépend des conditions de l'étape d'homogénéisation et de réduction de taille. Elle est adaptée aux principes actifs lipophiles. Les PA hydrophiles qui diffusent vers la phase externe pendant l'émulsification ne sont donc pas piégés dans les particules (111. 112).

b. Nanoprécipitation

La technique de nanoprécipitation, décrite parfois sous le nom de « déplacement de solvant », permet de produire des NS ou des NC. Elle consiste à dissoudre un principe actif et éventuellement une huile (pour des NC) dans une solution organique de polymère. Le solvant choisi est généralement un solvant semi polaire tel que l'acétone ou l'éthanol qui doit être miscible à l'eau en toutes proportions. Cette solution est injectée, sous agitation modérée, dans une phase aqueuse comprenant éventuellement un surfactant hydrophile, dans laquelle le polymère, l'huile (si elle est présente) et le principe actif ne sont pas solubles. Les

nanoparticules se forment alors instantanément sous l'effet de la diffusion du solvant vers la phase aqueuse.

Le polymère, insoluble dans le mélange eau solvant précipite sous forme de NS piégeant le principe actif. Dans le cas de NC, le polymère quitte les gouttelettes et se dépose à l'interface du fait de son insolubilité à la fois dans la phase externe (mélange eau-solvant) et dans l'huile.

Le solvant organique est ensuite éliminé par évaporation sous pression réduite.

La méthode de nanoprécipitation présente l'avantage principal de ne pas utiliser d'énergie (agitation mécanique, ultra sons, homogénéisation haute pression) pour obtenir des particules de taille comprise entre 100 et 500nm. En effet, la formation des particules est spontanée et instantanée si les conditions de miscibilité entre solvant et eau et de solubilité du polymère sont respectées.

Tout comme la méthode précédente elle est bien adaptée aux principes actifs lipophiles. Les principes actifs hydrophiles conduisent eux à des rendements d'encapsulation très faibles dus à leur diffusion vers la phase aqueuse lors de la précipitation **(113)**.

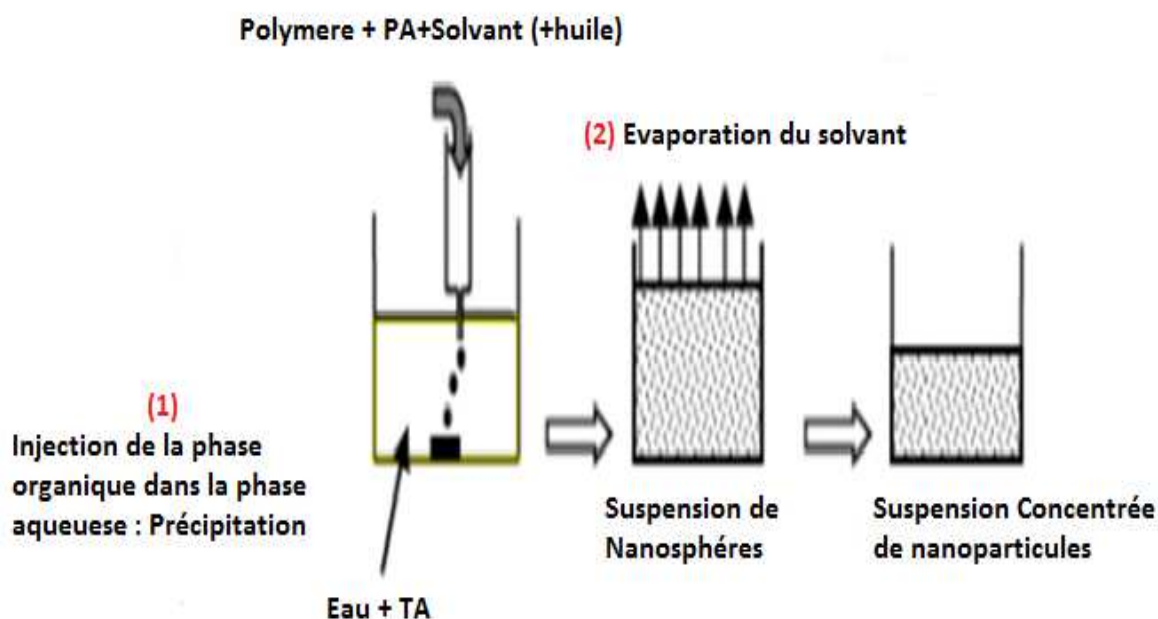


Figure 8b. /Procédé de nanopréciipitation – obtention de NS ou NC (110)

L'inconvénient majeur de cette technique est le manque de contrôle de la taille des particules obtenues, lié aux conditions opératoires (concentrations en polymère et stabilisant, nature du solvant).

c. « Salting out »

Contrairement au précédent, le procédé de salting out passe par une étape d'émulsification préalablement à la production de nanoparticules. Le polymère et le principe actif sont dissous dans un solvant organique miscible à l'eau, généralement l'acétone. Une émulsion huile/eau est obtenue en ajoutant, sous agitation mécanique vigoureuse (de type rotor stator), la solution organique dans une solution aqueuse saturée en électrolyte (chlorure de magnésium la plupart du temps) et contenant un stabilisant. La saturation de la solution aqueuse empêche la diffusion de l'acétone et permet l'obtention d'une émulsion. L'émulsion est ensuite diluée par une quantité suffisante d'eau afin de provoquer la diffusion de l'acétone vers la phase aqueuse et la formation des NS par agrégation du polymère. Enfin, une dernière étape de purification (filtration ou cycles centrifugation/lavages) est nécessaire pour éliminer le sel et le solvant. Le

schéma récapitulatif des étapes de préparation est donné dans la **figure 10c**. La méthode de salting out est, comme les précédentes, limitée aux principes actifs lipophiles.

Elle permet un meilleur contrôle de la taille des particules cependant, une étape de purification est nécessaire afin d'éliminer le sel utilisé pour la saturation de la phase aqueuse. Il faut également s'assurer de la compatibilité des autres constituants (principe actif, tensioactif) avec le sel et vérifier le non toxicité de ce dernier (145).

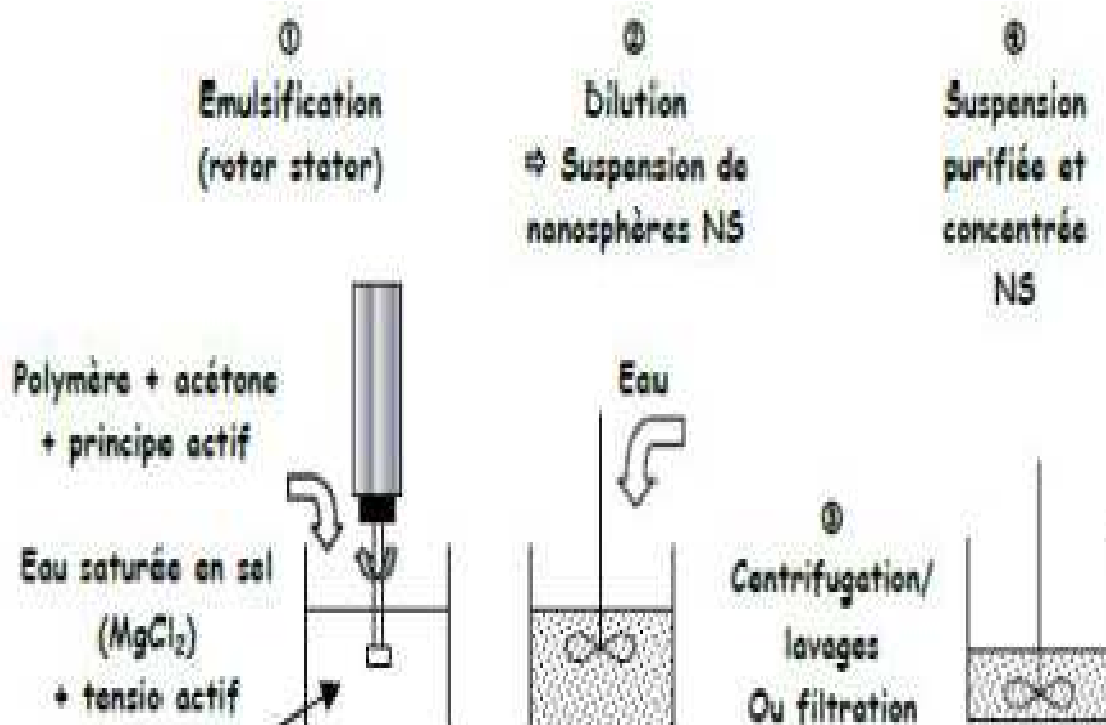


Figure 8c. /Méthode de « salting out » pour l'obtention de NS (110)

d. «Emulsification - Diffusion »

La méthode d'émulsification diffusion est une alternative à la méthode précédente permettant d'éviter l'utilisation d'un électrolyte dont l'élimination est parfois longue et difficile. Le principe est basé sur l'emploi d'un solvant partiellement miscible à l'eau (acétate d'éthyle par exemple). Le solvant et l'eau sont mutuellement saturés avant leur utilisation pour la préparation des phases organique et aqueuse. La phase organique contient le polymère, le principe actif et éventuellement une huile pour la production de NC, la phase aqueuse

contient un stabilisant. L'émulsion est réalisée comme précédemment sous agitation mécanique de type rotor stator. Sa dilution provoque ensuite la formation de nanoparticules par diffusion du solvant vers la phase aqueuse externe. Le solvant est enfin éliminé par évaporation ou filtration selon sa volatilité. La méthode est représentée sur la **figure 8d**.

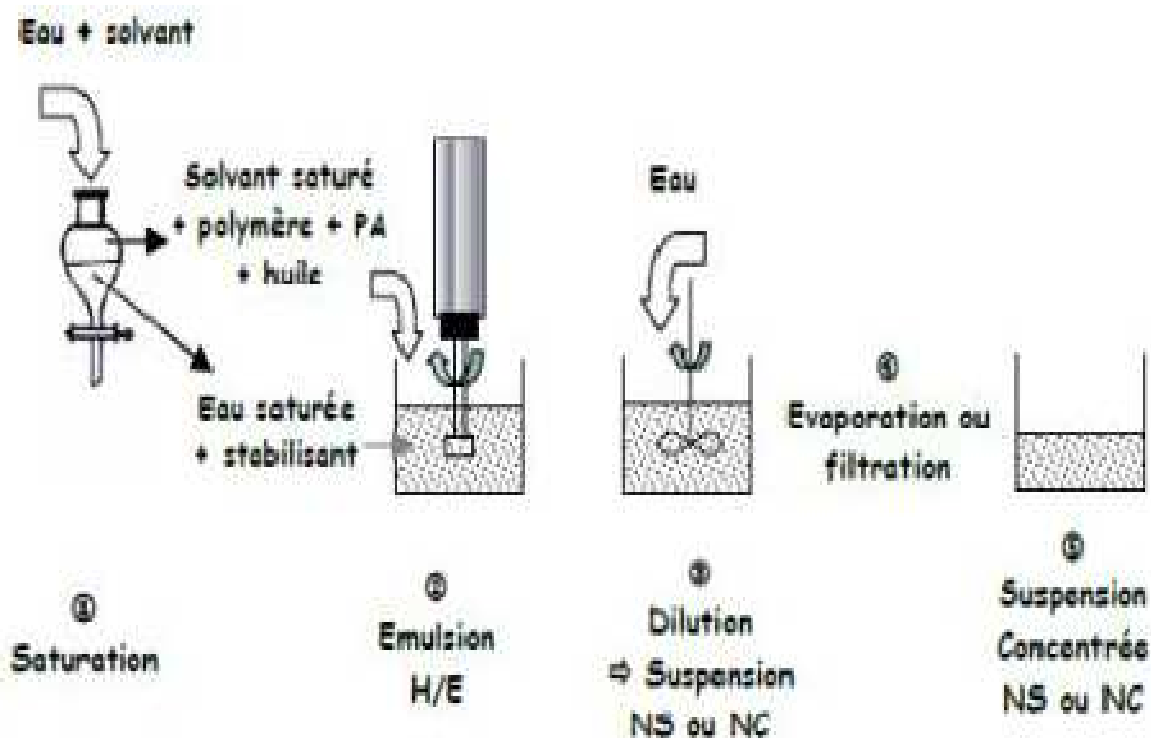


Figure 8d/ Méthode d'émulsification-diffusion - obtention de NS ou NC (110).

La technique d'émulsification diffusion permet l'obtention de nanoparticules de taille comprise entre 100 et 1000 nm contrôlée par l'étape d'émulsion, en étant adaptée aux principes actifs lipophiles. Elle permet la production de NS ou de NC par ajout d'huile dans la phase organique (115).

2.2.2.1. Méthodes de préparation des NPP par polymérisation :

Il y a deux grandes approches pour la préparation des nanoparticules par polymérisation in situ : lorsque le monomère à polymériser est émulsionné dans un non-solvant, on parle de polymérisation en émulsion; dans le cas où le monomère est dissous dans un solvant qui se

comporte comme un non-solvant du polymère à obtenir, on parle de polymérisation en dispersion (116).

a. Polymérisation micellaire : microémulsion inverse

Cette technique est employée pour préparer des NS de polyacrylamide. Le principe actif est dissous dans la phase aqueuse interne émulsionnée dans une phase organique contenant des quantités importantes de tensioactif. Les monomères hydrophiles sont ajoutés à l'émulsion, ils diffusent vers les micelles inverses stabilisées par le tensioactif. La polymérisation est initiée par irradiation γ ou par voie chimique en présence d'un initiateur, elle aboutit à la formation de NS ou NC qui peuvent être isolées et purifiées par ultracentrifugation ou dialyse.

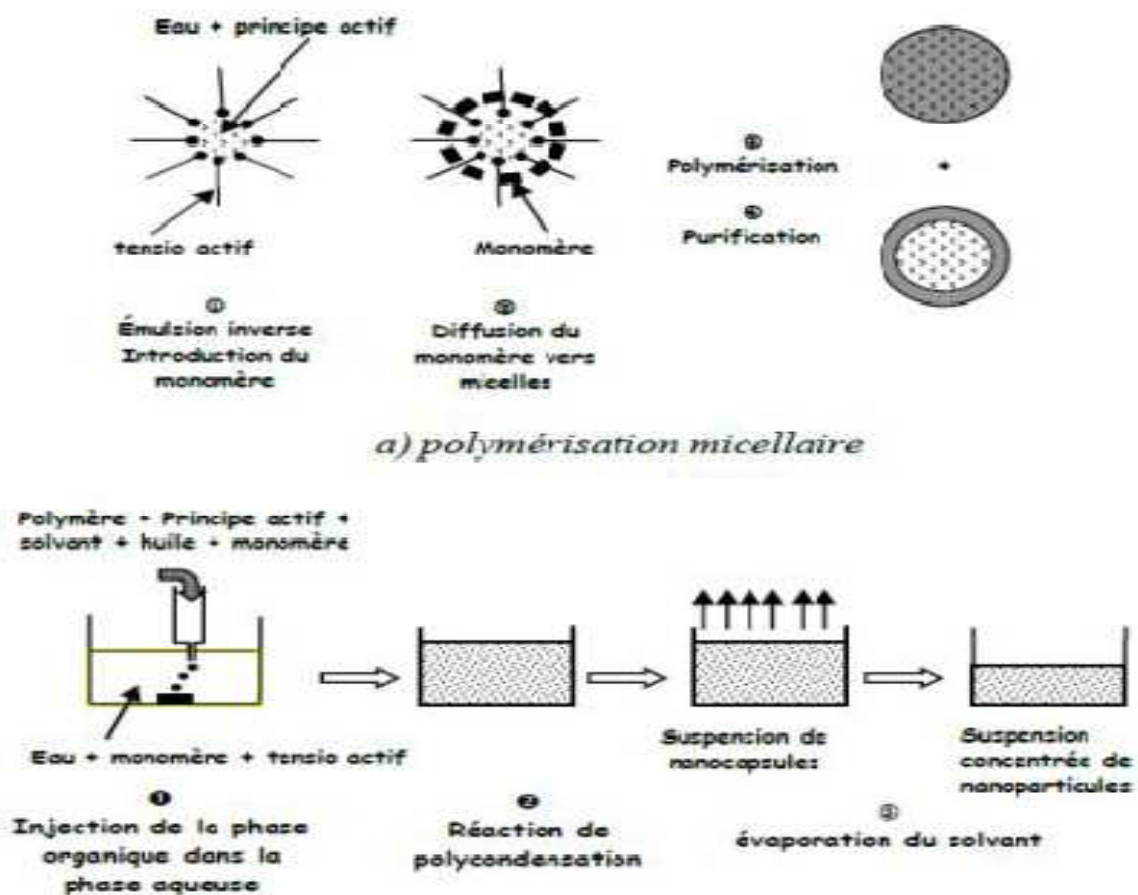


Figure 9: Méthodes de polymérisation (141)

Cette technique permet d'encapsuler essentiellement des principes actifs hydrophiles. Elle a l'inconvénient d'utiliser de grandes quantités de solvants organiques et de surfactants toxiques nécessitant des étapes de purification difficiles. D'autre part, l'absence de biodégradabilité du polymère est un handicap majeur pour l'utilisation de ces particules (117. 118. 119).

b. Polymérisation en dispersion

Le principe de la polymérisation en dispersion consiste à dissoudre un monomère hydrophile dans un milieu aqueux contenant éventuellement un surfactant non ionique. La polymérisation est directement initiée dans le milieu aqueux par irradiation γ ou par des agents chimiques (peroxodisulfate d'ammonium ou de sodium).

La polymérisation conduit à la formation d'oligomères qui, au-delà d'une certaine masse moléculaire, précipitent pour donner naissance à des particules primaires stabilisées par le surfactant. Enfin, ces particules fusionnent pour donner naissance à des nanoparticules. Le principe actif est introduit avant la formation (cas des P.A. hydrophiles) ou après la formation (cas des P.A. lipophiles) des nanoparticules. Cette méthode présente l'avantage de se développer en milieu aqueux contrairement à la précédente, cependant la polymérisation est initiée par voie chimique ou physique entraînant des risques de dégradation du principe actif et une purification nécessaire (120. 121).

c. Polymérisation en émulsion : phase continue aqueuse

Ce procédé consiste à émulsionner un monomère insoluble ou partiellement soluble à l'eau dans une phase aqueuse additionnée d'une quantité importante de tensioactif. La méthode a été appliquée à la production de nanoparticules à base de polyalkylcyanoacrylates. Les monomères de type cyanoacryliques présentent en effet l'avantage de polymériser spontanément au contact des anions présents dans le milieu (polymérisation anionique). Les monomères lipophiles d'alkylcyanoacrylate sont émulsionnés dans une phase continue aqueuse contenant un principe actif et un stabilisant. Le principe actif peut être introduit dans le milieu réactionnel après la formation des NS ; il est alors adsorbé en surface. La polymérisation est initiée par des ions hydroxydes (OH^-) présents dans le milieu aqueux et se propage soit au sein des micelles contenant les monomères (si le monomère est très lipophile)

soit dans le milieu aqueux puis dans les micelles (si le monomère n'est pas très lipophile). La vitesse de polymérisation est dépendante du pH du milieu.

A pH trop élevé, la polymérisation est très rapide et conduit à la prise en masse ; inversement à pH trop faible, le ralentissement de la polymérisation conduit à la formation de grosses particules. Le pH doit se situer dans un intervalle idéal de 2 à 3 afin d'assurer l'obtention de NS monodispersées de l'ordre de 200nm. Cette acidité du milieu représente l'inconvénient majeur de cette technique, elle peut en effet nuire à la stabilité de certains principes actifs.

d. Polymérisation interfaciale.

Les méthodes interfaciales consistent à préparer des nanoparticules en mettant en contact une phase dispersée contenant le principe actif et un ou plusieurs monomères avec une autre phase (non miscible à la première) contenant un ou plusieurs autres monomères susceptibles de réagir avec le(s) premier(s) pour donner un polymère. Lors de la mise en contact des deux phases, les monomères réagissent et polymérisent à l'interface des phases pour créer une membrane polymérique autour du principe actif liquide. Il est également possible d'obtenir des NC en appliquant l'émulsification spontanée à la polymérisation interfaciale (122). La polymérisation interfaciale se fait selon deux mécanismes connus qui sont la Poly-addition interfaciale (123) et la polycondensation interfaciale (124).

Les avantages de ces méthodes interfaciales sont leur facilité, leur rapidité et l'efficacité d'encapsulation (voisin de 100% pour les produits lipophiles).

Leurs inconvénients sont :

- la présence de résidus monomères, oligomère ou réactifs.
- les interactions possibles entre le principe actif et les monomères utilisés pour former la membrane.
- la solubilité de la matière active dans les solvants organiques ou la phase aqueuse, qui peut limiter le taux d'encapsulation.

Enfin, l'utilisation d'un solvant organique en phase externe entraîne un coût important pour son élimination et son remplacement par l'eau.

En comparaison les méthodes utilisant des polymères synthétiques biodégradables permettent également de former des NS ou NC de taille variable (100 – 1000nm) avec des polymères dont les propriétés sont bien définies. Les étapes de purification des monomères résiduels et tensioactifs (utilisé en faible quantité) ne sont plus nécessaires, cependant l'utilisation de solvant organique peut être une limite à ces techniques.

Elles sont plus généralement appliquées aux principes actifs lipophiles, l'efficacité d'encapsulation de principes actifs hydrophiles est très faible (125).

3.1. Les nanoparticules solides lipidiques

1.3.1. Structure et composition

Introduites en 1991, les nanoparticules solides lipidiques (SLN) se présentent comme une alternative aux nanoparticules polymériques et aux liposomes. Elles sont produites par homogénéisation à haute pression de lipides naturels (mono-, di-, triglycérides, palmitate de cétyle) fondus et dispersés dans l'eau à haute température. Ces SLN peuvent être synthétisées sur une échelle industrielle et lorsque stabilisées en présence de lécithine, elles sont stérilisables par autoclave (126). Les SLN combinent les avantages des nanoparticules polymériques et des liposomes. Elles procurent une matrice solide et stable pour la libération contrôlée de médicaments et ont une faible toxicité (127).

Cependant, à cause de leur faible hydrophilicité et des éléments utilisés pour leur synthèse, l'incorporation de peptides et de protéines y est impossible.

De par leur nature lipidique, les SLN possèdent aussi des propriétés recherchées pour la cosmétologie. Elles augmentent la perméation transcutanée des substances incorporées dans leur matrice (128) et elles possèdent des propriétés occlusives qui permettent de réguler l'hydratation de la peau (129).

Elles sont composées d'un cœur lipidique recouvert par des tensioactifs.

Les SLN présentent plusieurs avantages :

- leurs méthodes de préparation ne nécessitent pas d'utiliser des solvants organiques
- leur production à grande échelle est relativement aisée à mettre en œuvre

- leur conservation au fil du temps est beaucoup plus facile **(130)**.

Le choix du cœur lipidique dépend bien entendu des caractéristiques souhaitées pour les SLNs (taille, type de principe actif encapsulé, température d'utilisation,...), elles font partie des composés dits « GRAS » (Generally Recognize As Safe).

Il s'agit le plus souvent de tri-glycérides, di-glycérides, mono-glycérides ou de stéroïdes utilisés dans la mesure où le cœur de la particule sera biodégradable, bioassimilable et non toxique **(131)**.

2.3.1. Méthodes de préparation des SLN.

Les 2 méthodes principales de production des SLN sont l'homogénéisation à haute pression et les ultrasons **(132)**.

• Homogénéisation haute pression

La première étape consiste à dissoudre le principe actif à encapsuler dans le cœur lipidique ; cette opération a lieu à une température supérieure de 5 à 10 °C à la température de fusion du lipide choisi.

L'homogénéisation peut ensuite se faire à chaud ou à froid.

À chaud, le mélange est ensuite dispersé sous agitation dans une solution aqueuse de surfactant chauffée à la même température de fusion du lipide choisi, ce qui conduit à la formation d'une pré-émulsion qui va ensuite être homogénéisée dans un homogénéisateur à haute pression. Le refroidissement de cette nano-émulsion entraîne la recristallisation du cœur lipidique et au final la formation de nanoparticules lipidiques solides **(133)**.

Cette technique permet d'encapsuler des principes actifs relativement sensibles à la température car les temps de chauffage sont relativement courts et n'entraînent pas une dégradation trop importante.

La technique d'homogénéisation à froid est employée si les principes actifs sont très sensibles à la température ou s'ils sont hydrophiles. Dans ce cas, le mélange principe actif-cœur lipidique fondu est refroidi rapidement (pour assurer la répartition statistique du principe actif lors de la recristallisation) puis pulvérisé en microparticules de quelques dizaines de µm de diamètre par broyage. Elles sont ensuite dispersées à froid dans une solution aqueuse de

surfactant. Puis la pré-émulsion obtenue est homogénéisée à froid afin d'obtenir les nanoparticules.

Contrairement à la technique d'homogénéisation à chaud, l'homogénéisation à froid conduit à la formation de particules plus grosses et dont la polydispersité est plus élevée.

Ces techniques sont déjà largement utilisées pour la production à grande échelle dans l'industrie pharmaceutique.

• **Ultrasons**

De la même manière que pour l'homogénéisation à chaud, le principe actif est chauffé avec le cœur lipidique puis dispersé dans une solution aqueuse de surfactant à chaud. Après agitation, la pré-émulsion formée est ensuite soniquée, la cavitation acoustique va rompre les microgouttelettes et conduire à la formation de nanoparticules **(134)**.

Cette technique possède l'avantage d'être facilement mise en oeuvre au niveau d'un laboratoire mais conduit à la formation de particules plus grosses et plus polydispersées que dans le cas de l'homogénéisation. L'utilisation d'une sonde métallique peut aussi contaminer les lots de particules préparés en raison de la libération de petites particules métalliques.

3.3.1. Encapsulation de principes actifs

Les SLNs sont majoritairement utilisées pour l'encapsulation de composés hydrophobes. Les principaux facteurs régissant l'efficacité d'encapsulation sont la solubilité et la miscibilité du principe actif dans le cœur lipidique fondu ainsi que les caractéristiques chimiques, physiques et le polymorphisme du matériau cœur une fois recristallisé **(135)**. Lors de la phase de refroidissement des SLNs, le cœur va peu à peu cristalliser et ainsi piéger les principes actifs. La structure cristalline du matériau cœur est donc un paramètre essentiel d'une part au niveau du taux d'encapsulation mais aussi du point de vue de la cinétique de libération du principe actif. Cette recristallisation n'est pas forcément uniforme, c'est pourquoi on parle de polymorphisme cristallin. Les glycérides par exemple peuvent cristalliser sous 3 formes principales : α , β , β' .

Un refroidissement rapide des SLNs composées de glycérides va entraîner une cristallisation sous la forme α qui est instable et va au cours du temps aboutir à une cristallisation sous forme β . Cette évolution tend à former un cristal avec le moins de défauts possibles et conduit à l'expulsion progressive des principes actifs encapsulés. Si cette caractéristique est connue et maîtrisée, elle peut être un atout très puissant en vue de libérer des molécules à un moment précis. Si au contraire on souhaite limiter la formation de « cristaux parfaits », il devient alors intéressant d'utiliser un mélange de matériaux cœurs.

La phase de refroidissement du cœur lipidique est le point clé de l'encapsulation. Lorsqu'une zone a cristallisé, les principes actifs ne peuvent plus y pénétrer ou en sortir ; on peut donc, si les caractéristiques du matériau sont suffisamment connues, choisir en quelque sorte où vont être encapsulés les principes actifs.

4.3.1. Inconvénients:

Les SLNs possèdent cependant quelques inconvénients et notamment une tendance à la gélification. Lors du passage d'une structure cristalline à une autre, il semblerait que l'apparition de zones cristallisées et pauvres en tensio-actif en surface favorisent la gélification des particules. Cette transformation est le plus souvent irréversible.

La structure cristalline du cœur lipidique limite aussi la quantité de principe actif encapsulable. Enfin leur trop grande stabilité peut s'avérer un problème pour la délivrance de molécules d'intérêt au niveau du corps humain.

4-1 L'encapsulation des actifs par les nanoparticules

La capacité d'encapsulation dépend à la fois des propriétés du principe actif et du procédé utilisé. Elle est généralement supérieure pour les principes actifs lipophiles sauf si la production des particules se fait en phase externe organique.

La mesure de l'efficacité d'encapsulation se fait après séparation des nanoparticules du milieu par ultrafiltration et/ou ultracentrifugation. La quantité de principe actif contenue dans les particules est alors dosée après dissolution, la quantité de principe actif non encapsulé dans la phase externe peut également être dosée. L'efficacité d'encapsulation est alors décrite comme

le rapport entre la quantité de principe actif initialement introduite dans la formule et la quantité incorporée dans les nanoparticules. Elle dépend de la solubilité du principe actif dans le cœur huileux pour les NC, de son coefficient de partage entre les phases organique et aqueuse, de la concentration initiale et des interactions éventuelles polymère/principe actif.

La capacité d'incorporation est bien sûr très supérieure pour les NC, le rapport principe actif/polymère est alors élevé (>1) alors qu'il est généralement inférieur à 0,5 pour les NS (136).

5.1. La Stabilité des nanoparticules

La stabilité des nanoparticules sous entend la stabilité physique de la dispersion, la stabilité chimique du système ainsi que la stabilité de l'encapsulation. La stabilité physique de la dispersion correspond à l'absence de sédimentation ou d'agglomération, elle peut être évaluée par des contrôles de distributions de taille qui doivent restées inchangées lors du stockage. La stabilité peut être améliorée en ajoutant un dispersant dans la préparation.

Dans le cas des nanoparticules lipidiques solides, les lipides utilisés possèdent plusieurs formes cristallines vers lesquelles ils peuvent évoluer en modifiant l'encapsulation et la libération des actifs. La stabilité chimique permet d'assurer la non dégradation du polymère ou des phospholipides.

Elle peut être suivie par mesure de la variation éventuelle de la masse molaire du polymère ou par une modification du pH du milieu. Il est également nécessaire de s'assurer de la permanence de l'encapsulation, en vérifiant que la charge des nanoparticules en principe actif n'évolue pas au cours du temps au stockage et qu'il n'y a pas de dégradation du principe actif encapsulé.

La stabilité physicochimique des nanoparticules à long terme peut être améliorée en ajoutant une étape de séchage des suspensions. La lyophilisation est alors généralement utilisée, elle permet, moyennant l'utilisation d'agents cryoprotecteurs et le choix des conditions opératoires

(en particulier lors de la congélation) de présenter les nanoparticules sous forme de poudre aisément redispersible dans l'eau.

2-Les microparticules

1.2. Les microparticules biodégradables (polymères)

1.1.2. La structure et la taille:

Les microparticules biodégradables sont composées de polymères d'origine naturelle (**ex. : albumine, alginates, chitosan**) ou synthétique (**ex. : polyesters dont les plus communément utilisés sont les polymères d'acide lactique (PLA), d'acide glycolique (PGA) ou les copolymères d'acide lactique et glycolique (PLGA)**). Le choix du polymère et/ou de la technique de production influence les propriétés physiques des particules (taille, densité, porosité,...) et le devenir in vivo des microparticules **(137. 138)**.

Les microparticules à base de polymères sont représentées par les microsphères et les microcapsules. Les microsphères sont des particules sphériques constituées d'une matrice polymérique dans laquelle le principe actif est dispersé ou adsorbé (figure 7). Les microcapsules sont des systèmes réservoirs composés d'une enveloppe polymérique continue entourant un cœur liquide (huileux ou aqueux) (figure 7). Le principe actif des capsules est généralement un solide, un liquide ou parfois un gaz. Il peut être dissous dans la cavité interne ou la constituer, être finement dispersé dans l'enveloppe du polymère ou se trouver à la fois dans la cavité centrale et dans la matrice des polymères **(139)**.

L'avantage principal des microcapsules par rapport aux microsphères est leur grande capacité d'encapsulation permettant ainsi d'atteindre des rapports actif/polymère très élevés. Les microcapsules sont par contre plus fragiles et moins stables **(140)**.

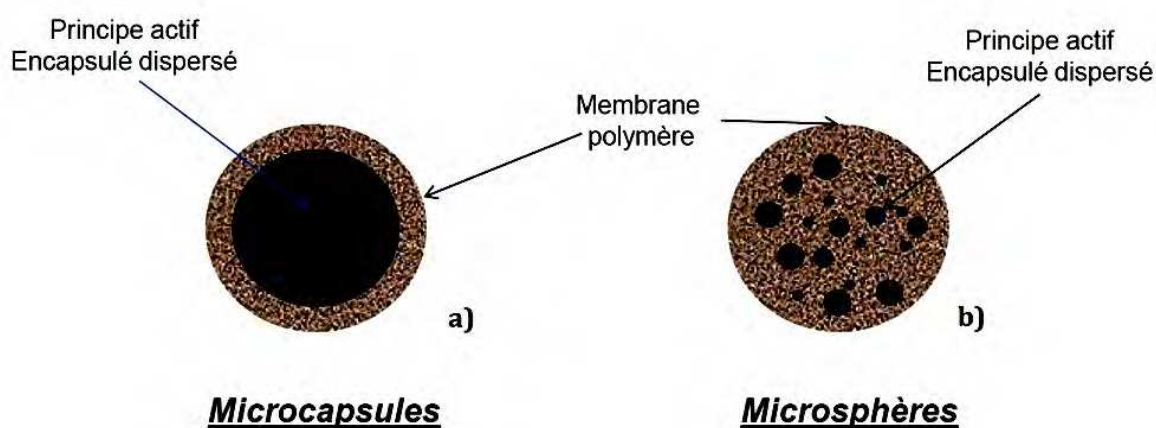


Figure 10: représentation schématique des microsphères b) et microcapsules

2.1.2 Encapsulation et cinétique de libération

Les microparticules contiennent de manière très variable entre 1 et 90% en masse de matière active. Les taux d'encapsulation déterminés par HPLC ou spectrophotométrie sont généralement plus élevés au sein des réservoirs formés par les microcapsules.

Différents facteurs physico-chimiques tels que la charge électrique de surface, la mouillabilité, la porosité et le degré de gonflement des microparticules, ainsi que les polymères utilisés (caractérisés par analyse calorimétrique différentielle ou chromatographie d'exclusion stérique) peuvent influencer la libération du principe actif encapsulé.

L'état physique de ce dernier est également un facteur à connaître. En effet, une dispersion moléculaire de matière active encapsulée ne se libérera pas de la même manière que des cristaux et n'aura pas non plus la même stabilité au sein du système. Certaines particules fabriquées pour l'encapsulation sont destinées à garder leur contenu, d'autres doivent le libérer de manière brutale.

Dans ce cas, la membrane doit être étanche et la libération se fera par éclatement ou fusion de la particule sous les effets respectifs de la pression ou de la température. Lorsque la libération de la matière active doit être prolongée, deux mécanismes principaux existent et peuvent cohabiter: diffusion passive et dégradation ou dissolution du matériau enrobant. Les cinétiques de libération obtenues par diffusion passive pour des microcapsules suivent logiquement les lois de Fick et sont généralement d'ordre 0 ou 1. Dans ce dernier cas, la

vitesse initiale de libération peut être soit accélérée si beaucoup de matière active se trouve à la surface de la particule, soit retardée si au contraire, un laps de temps est nécessaire pour que la matière active imprègne la membrane de la microcapsule, étape indispensable à sa libération dans le milieu extérieur.

3.1.2 Modes de préparation des microparticules

Il existe une variété de matériaux enrobant composant les microparticules. Cette variété de matériaux implique de multiples applications des microparticules et par conséquent une diversité de procédés de préparation.

En fonction de l'application recherchée, des matériaux à utiliser et des problématiques de taille et de structure des microparticules souhaitées, certaines techniques paraissent plus adaptées que d'autres. Le tableau 6 résume l'ensemble des avantages et des inconvénients de chaque technique employée :

Tableau 6 : avantages et limites des procédés de micro-encapsulation (141)

Procédés	Structure	Taille (µm)	Avantages	Limites
Coacervation simple	MS*/MC*	20-200	Forts rendements production et encapsulation	Nécessité d'un savoir-faire
Coacervation complexe	MC	5-200	Pas de solvant organique Rendement de production très élevé	Choix limité de couples d'électrolytes Difficulté à encapsuler des PA* hydrosolubles
Evaporation-extraction de solvant	MS	0,5-200	Rendement de production proche de 100% Procédé facile à mettre en œuvre Pas d'équipement sophistiqué	Traces de solvant organique résiduel Volumes de solvant organique évaporé à recycler
Gélification thermique	MS	30-300	Procédé simple Transposition d'échelle simple	Polymorphisme de certains lipides pouvant entraîner des formes cristallines non souhaitées
Gélification ionique	MS	>200	Procédé réalisable à température ambiante Adapté aux cellules vivantes	Choix limité des polymères Taille élevée des MS
Polycondensation interfaciale	MC	0,5-100	Membrane polymère semi-perméable Activité biologique protégée	Réaction possible entre le PA et les monomères Solubilité possible du PA dans les solvants
Polymérisation en milieu dispersé	MS	0,1-15	Technologie bien établie Coût relativement faible	Conditions de production industrielle incompatibles avec les normes pharmaceutiques
Spray-coating	MC	>100	Capacité de production élevée Coût de revient faible Simplicité de mise en œuvre	Agglomération des particules < 100µm Faible homogénéité de l'enrobage Contraintes mécaniques
Spray-drying	MS/MC	1-50	Procédé facilement industrialisable	Pertes importantes sur les parois de l'appareil Morphologie irrégulière et PA en surface
ASES	MS	1-50	Bons rendements de fabrication PA polaire	Traces potentielles de solvant résiduel
RESS	MS	0,5-20	Absence de tout solvant Température de mise en œuvre peu élevée	Matière première doit être soluble dans le CO ₂ supercritique (polarité proche de l'hexane) MS très poreuses
Extrusion-broyage-sphéronisation	MS	>50	Absence de tout solvant Appareillage facilement disponible	PA doit être stable entre 70 et 150°C Nécessité d'un savoir-faire
Congélation de gouttes	MS	>200	Transposition d'échelle simple Distribution granulométrique très étroite	Taux d'encapsulation faibles Taille élevée des MS

* MS : microsphères, MC : microcapsules, PA : principe actif

ASES: Aerosol solvent extraction system/ RESS : rapid expansion of supercritical solutions

4.1.2 Avantages et inconvénients:

Ce type de véhicule présente les avantages suivants (142):

-Les microparticules polymériques sont plus stables que les liposomes à la fois in vivo et in vitro, ce qui permet d'obtenir une libération prolongée du principe actif, mais également durant le stockage.

-De nombreux Principes actifs, tant hydrophiles que lipophiles peuvent être encapsulés dans des microparticules polymériques, et ce, avec un bon rendement d'encapsulation.

Toutefois les microparticules polymériques ont également quelques inconvénients :

- La plupart des techniques de production impliquent l'utilisation de solvants organiques. Des résidus de ces solvants peuvent donc se retrouver dans les microparticules.

-Il est difficile de produire des microparticules polymériques à l'échelle industrielle (143).

- La dégradation de certains polymères comme les PLGA crée un micro-pH acide qui peut endommager certains principes actifs comme les peptides et les protéines (144).

-Le profil toxicologique de bon nombre de polymères est incertain.

En effet, la biodégradation peut être lente (jusqu'à 4 semaines) et des effets toxiques systémiques peuvent être causés par altération du système réticulo-endothélial (145). IL est important de noter que la durée de la biodégradation du polymère est généralement bien plus longue que la durée de libération du principe actif à partir des microparticules polymériques (146).

La biocompatibilité des PLA, PGA et PLGA a été démontrée dans le cas d'implants constitués de ces polymères (147).

2.2 Les Microparticules lipidiques solides : MLS

1.2.2 Structure et taille.

Les microparticules lipidiques solides (MLS), également appelées microsphères lipidiques solides ou liposphères désignent des microparticules possédant un diamètre généralement compris entre 0,2 et 500 μm , composées d'une matrice hydrophobe dans laquelle les composés actifs (le plus souvent lipophiles) sont dissous ou dispersés (148). Les lipides utilisés pour la production de MLS peuvent être des tri-, di- ou mono- glycérides, des acides gras, du cholestérol, des cires, ...

Les MLS peuvent être administrées par voie orale, intramusculaire, sous-cutanée, topique (149).

2.2.2 Avantages et inconvénients des MLS

Les MLS sont considérées comme avantageuses à plusieurs égards :

- Les lipides utilisés dans la fabrication de MLS sont proches ou similaires aux lipides physiologiques et sont donc considérés comme biocompatibles.
- Les MLS sont physico-chimiquement stables.
- Les coûts de production des MLS et des matières premières sont relativement peu élevés.
- Selon le mode de fabrication utilisé, il est possible d'éviter de recourir à l'utilisation de solvants organiques.
- La production à l'échelle industrielle est possible.
- Leur nature hydrophobe permet de réduire la tendance à l'agglomération et à l'adhésion des particules (150).

L'inconvénient principal de ce type de formulation réside dans le fait que les principes actifs doivent de préférence être suffisamment lipophiles afin d'être incorporés efficacement dans les MLS. Certaines techniques particulières de production permettent toutefois d'incorporer dans des MLS des principes actifs plus hydrophiles sous forme dispersée et non dissoute.

3.2.2 Modes de préparation des MLS

Différentes études ont montré qu'un simple mélange physique du principe actif avec les constituants lipidiques ne prolongeait pas la libération du principe actif ou bien le rendre plus stable. La technique de production doit dès lors permettre à la substance active de se dissoudre ou de se disperser dans la matrice lipidique (151. 152).

Les méthodes de production des MLS sont nombreuses. Voici un aperçu des techniques les plus couramment utilisées :

a- La méthode par évaporation de solvants (Figure 8):

Les lipides et le principe actif sont dissous dans la phase organique. La solution organique obtenue est émulsifiée dans une phase aqueuse contenant le tensioactif. On laisse évaporer le solvant sous agitation **(153)**. Cette technique offre l'avantage d'éviter une étape de chauffage et est recommandée pour les principes actifs thermosensibles mais nécessite l'utilisation de solvants organiques avec le risque de retrouver des résidus de solvants dans le produit fini.

b- L'émulsification H/E à chaud suivie d'un mélange à haute vitesse de cisaillement (« Melt dispersion technique ») (Figure 8):

Le principe actif est dissous dans les lipides fondus. Le tensioactif est dissous dans l'eau et la solution obtenue est chauffée à une température supérieure au point de fusion des lipides. La phase lipidique chaude est émulsifiée dans la solution aqueuse à l'aide d'un agitateur à haute vitesse de cisaillement. Cette technique très fréquemment utilisée est simple et offre de bons rendements d'encapsulation de molécules lipophiles dans les MLS **(154)**.

c- L'homogénéisation sous haute pression à chaud ou à froid:

L'homogénéisation sous haute pression à chaud consiste à forcer une ou plusieurs fois le passage sous pression d'une pré-émulsion à travers un homogénéisateur préchauffé. L'homogénéisation sous haute pression à froid est une variante qui permet de limiter l'exposition des principes actifs à la chaleur. Cette technique consiste à dissoudre le principe actif dans les lipides fondus, à laisser solidifier l'ensemble puis à le porphyriser dans un mortier. Les particules obtenues sont dispersées dans une phase aqueuse contenant un tensioactif.

La taille des particules de la suspension obtenue sera réduite par un ou plusieurs passages sous pression à travers l'homogénéisateur **(155)**.

d- L'émulsification par microcanal:

Cette technique ne comporte pas d'étape de pré-émulsion. Ainsi, les lipides et la phase aqueuse sont chauffés simultanément dans deux modules séparés de l'appareil à microcanal. Une pression croissante est appliquée sur les lipides fondus afin de passer à travers un microcanal vers la phase aqueuse. Lorsque la pression de rupture est atteinte, il y a formation

de gouttelettes lipidiques à la sortie du microcanal et sous un flux de phase aqueuse, générant une émulsion H/E, qui après refroidissement donnera lieu à une suspension de MLS (156). Cette technique présente l'avantage de se faire en une seule étape et de fournir des particules monodispersées. Toutefois elle nécessite l'utilisation d'un appareillage spécifique complexe. Les suspensions aqueuses de microparticules obtenues par les techniques décrites ci-dessus sont généralement filtrées afin d'isoler les MLS. Celles-ci sont ensuite rincées à l'eau puis séchées sous vide.

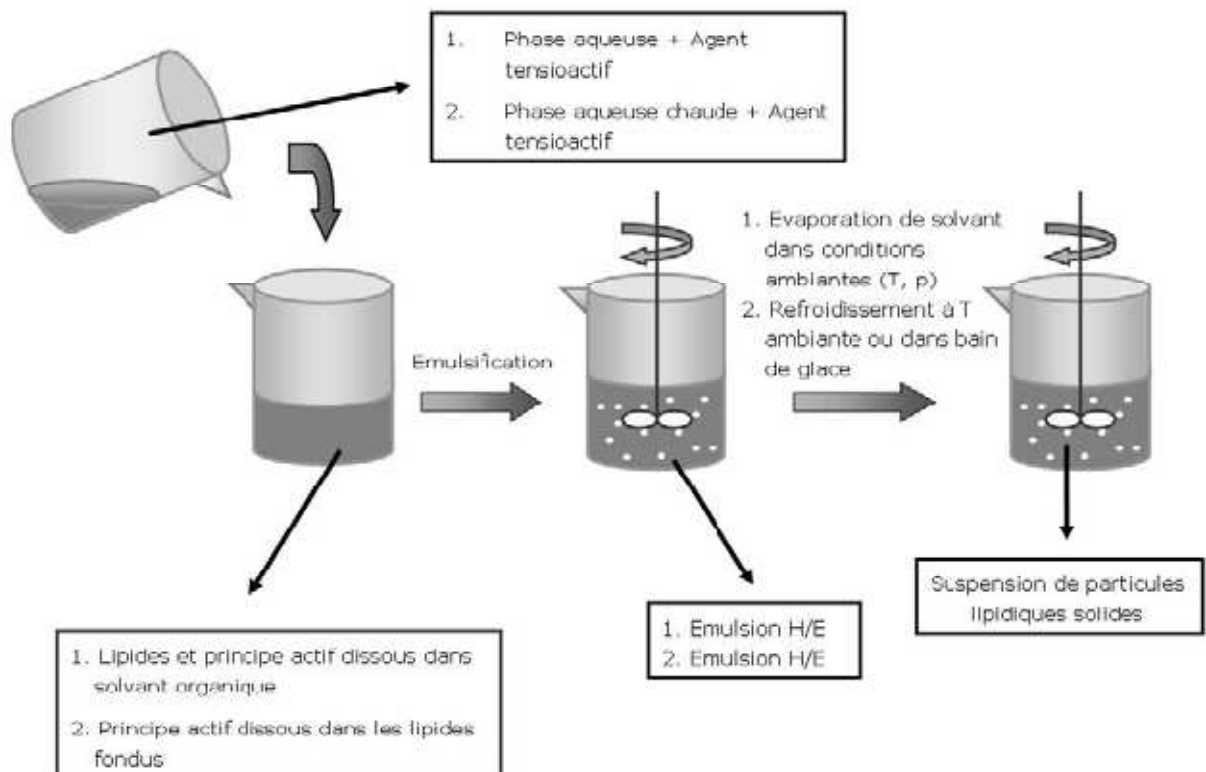


Figure 11: Représentation schématique de la production de MLS par: (1) évaporation de solvants, (2) émulsification H/E à chaud suivie d'un mélange à haute vitesse de cisaillement. (157).

D'autres techniques de production des MLS peuvent également être citées :

-La micronisation cryogénique :

Cette technique consiste à congeler une matrice lipidique dans laquelle le principe actif a été dissous par chauffage préalable de l'excipient lipidique ou obtenue par dissolution des lipides et du principe actif dans un solvant organique suivie d'une évaporation du solvant à l'air libre.

La matrice lipidique est ensuite broyée dans un moulin ; la poudre obtenue est finalement tamisée (158).

-L'atomisation par « spray-congealing » :

Le mélange liquide composé des lipides et du principe actif qui s'y est dissous par chauffage est atomisé sur les parois d'un récipient refroidi. Les MLS se forment par la solidification du liquide atomisé lors du contact avec les parois froides (159). Les rendements d'atomisation sont généralement assez faibles.

-L'atomisation par « spray-drying » :

C'est un procédé permettant la transformation d'une solution ou d'une suspension du principe actif en une poudre sèche en une étape unique (160). Dans le cas de l'atomisation de lipides, ceux-ci sont généralement dissous ou dispersés dans un solvant organique puis atomisés sous forme de gouttelettes dans une chambre de séchage contenant un gaz inerte chauffé. Au contact de la chaleur, le solvant des gouttelettes s'évapore donnant ainsi naissance à des particules solides. Ce type d'appareillage n'est cependant pas étudié pour atomiser des substances telles que les corps gras ayant une température de fusion peu élevée. La température de sortie doit être suffisamment basse pour éviter la fusion ou le ramollissement des particules lipidiques séchées, ce qui nécessite quelques adaptations de l'appareillage. De plus, bien que l'exposition aux hautes températures soit de courte durée, cette technique est de préférence à éviter pour les composés thermosensibles.

4.2.2 Usage topique des MLS

L'usage topique de MLS est jusqu'à présent peu répandu. La plupart des applications concernent les écrans solaires. Yener a notamment incorporé un agent anti-UV (octylméthoxy-cinnamate ou «OMC») dans des MLS composées de cire d'abeille ainsi que d'un agent tensioactif, le polysorbate 80. Les MLS obtenues ont été incorporées à leur tour dans différents véhicules à usage dermatologique, à savoir une crème H/E, un gel de carbomère et une crème E/H. L'incorporation de l'OMC dans des MLS a permis de ralentir sa libération et donc de prolonger sa durée d'action. L'incorporation dans des MLS a également

permis d'améliorer la photo-stabilité de certains agents anti-UV ainsi que de la mélatonine (161).

3. La libération des PA à partir des Systèmes particuliers :

Le principe actif encapsulé peut être dispersé, dissous ou adsorbé à la surface des particules (Figure 14) (162).



Figure 12. Mécanismes d'encapsulation : le principe actif est dispersé, dissout, ou bien adsorbé : A) capsules et B) sphères.

La libération d'un principe actif est le résultat de la structure interne de la particule et du mécanisme d'encapsulation :

- a)** Pour un principe actif dispersé ou dissout dans une matrice polymérique (Figure 14B1 et 14B2), la libération de celui-ci s'établit selon deux mécanismes possibles : **la diffusion** à travers la matrice vers le milieu de libération et la **bio-érosion** si le polymère est biodégradable. Cela peut donner une libération lente et contrôlée.
- b)** Pour des molécules adsorbées à la surface de la particule (Figure 14A3 et 14B3), la libération est due à la diffusion du principe actif vers le milieu externe. Cette diffusion est rapide et totale. L'adsorption d'un principe actif à la surface d'une particule est responsable d'une libération rapide observée dans les premières minutes d'une expérience de libération.
- c)** La libération à partir des capsules (Figure 14A1 et 14A2) est liée aux phénomènes de partage entre les phases non miscibles, c'est-à-dire entre le cœur huileux et le milieu aqueux de dispersion. L'équilibre de ce partage est dépendant de deux facteurs : du coefficient de partage du principe actif entre la phase aqueuse externe et le cœur huileux, et du rapport

volumique de ces deux phases. Donc la libération est totale et immédiate. La diffusion des molécules à travers la membrane polymérique d'une capsule n'est pas une étape limitante à la libération **(163)**.

d) La surface spécifique importante des systèmes nanoparticulaires, permet la diffusion rapide des principes actifs. Cela constitue un avantage surtout dans le cas des principes actifs peu solubles dans l'eau, en permettant une libération homogène **(164)**.

4. La pénétration des Systèmes Particulaires dans la peau

La pénétration des particules dans la peau est déterminée principalement par leur taille. Des particules peuvent être accumulées dans les différentes structures de la peau, tel que la couche cornée et follicules pilosébacés.

Une des premières études sur la pénétration des microparticules dans la peau a mis en évidence l'influence de taille. Rolland et coll. (165) ont étudié le passage percutané de microsphères de PLGA contenant l'adapalène (anti acnéique) in vitro et in vivo. L'étude a été menée sur la peau humaine et sur la peau de rat rasée. Ils ont observé l'accumulation de particules de taille de 5 μm dans les follicules pilosébacés. En revanche, aucune pénétration des particules dans la couche cornée n'a été mise en évidence.

Dans les études suivantes, plusieurs auteurs ont observé que les microparticules et les nanoparticules s'accumulaient à la surface de la peau et ne pénétraient pas dans les couches viables de la peau. Récemment, il a été démontré que des microparticules d'une taille inférieure à 7 μm contenant d'insuline restaient à la surface de la peau **(165)**.

D'autres études, menées sur des nanoparticules inorganiques, ont démontré que des nanoparticules de dioxyde de titane recouvertes de silice (taille 100 nm) restaient à la surface de la couche cornée sous forme d'une couche dense **(166)**. L'application sur la peau peut provoquer le passage par la voie transfolliculaire. Son importance dans le processus d'accumulation des microparticules dans la peau a été confirmée par Toll et coll. **(167)**.

La perméation a été étudiée sur deux types de peau différents : une peau normale et une peau où l'entrée des follicules pilosébacés a été bouchée avec une colle acrylique.

Cette méthode permet de différencier la voie folliculaire de la voie trans- ou intercellulaire. Des microparticules de polystyrène de taille de 0,75 à 6,0 μm ont été appliquées sur la peau. Les particules qui se sont accumulées dans les follicules pilosébacées avaient une taille de 1,5 μm en moyenne, et la profondeur de leur pénétration était de 2300 μm . Pour les échantillons de peau où les follicules ont été obturés, il a été mesuré deux fois moins de particules dans la peau et la profondeur maximale était de 1000 μm . Plus récemment, Pitaksuteepong et coll. **(168)** ont étudié le passage transfolliculaire de particules d'alginate/chitosan. La taille optimale pour le ciblage folliculaire était situé dans l'intervalle entre 2 et 6 μm . Il existe donc une taille optimale pour l'accumulation des particules dans les follicules pilosébacés **(169)**.

La voie transfolliculaire peut être une de passage privilégié pour les principes actifs. À titre d'exemple, l'absorption cutanée du minoxidil encapsulé dans des nanoparticules de PCL-PEG sur la peau rasée de rat et sur la peau normale de rat (en présence des follicules pilosébacés) a été étudiée **(170)**.

Pour la peau normale, l'absorption du minoxidil était 1,5 fois plus élevée dans l'épiderme et 1,7 fois dans le liquide récepteur pour des nanoparticules de 40 nm de diamètre comparativement à des nanoparticules de 130 nm. Pour la peau sans follicules pilosébacés, la perméation n'est pas dépendante de la taille des particules, et la quantité totale absorbée est beaucoup moins importante. Cette étude montre donc que la pénétration des nanoparticules dans la peau se fait principalement via les follicules pilosébacés.

Dans le cas de nanoparticules de dioxyde de titane **(171)** et de polystyrène **(172)**. Il a été démontré que la distribution peut être mixte : avec une couche dense de particules à la surface de la peau, et une accumulation simultanée importante dans des follicules pilosébacés.

Cependant, les propriétés de la formulation dans laquelle des microparticules sont incorporées influencent beaucoup sur la distribution dans la peau. Grams et Bouwstra **(173)** ont démontré que des véhicules lipophiles amélioraient le ciblage vers les follicules pilosébacés, et Illel **(174)** a démontré que des véhicules polaires tels que le propylène glycol favorisaient l'accumulation des particules dans l'infundibulum des follicules pilosébacés.

Il existe peu d'études portant sur la pénétration des particules intactes dans des couches profondes de la peau (épiderme viable et derme). De Jalon et coll. **(175)** ont démontré que des microparticules de PLGA d'un diamètre de $4,6 \pm 0,8 \mu\text{m}$ peuvent pénétrer la couche cornée et atteindre l'épiderme viable. En effet, les coupes verticales et horizontales de peau ont montré la présence de ces microparticules dans la couche cornée, l'épiderme et le derme, l'accumulation la plus importante ayant été observée dans la couche cornée. En revanche, les particules de taille plus importante (environ $10 \mu\text{m}$) n'ont pas pénétré la peau et sont restées à la surface de la peau. Miyazaki et coll. **(176)** ont découvert la présence des nanoparticules intactes dans le derme.

Cependant, les nanoparticules qui ont pénétré à travers la peau, n'ont pas été détectées dans la circulation systémique **(177)**.

D'autres auteurs discutent la possibilité de pénétration des microparticules à travers la peau, en soulignant que seules des particules déformables de taille de l'ordre du nanomètre passent à travers la peau.

Cependant, les chercheurs s'inquiètent sur le facteur responsable de la pénétration des nanoparticules intactes à travers la peau.

Deux mécanismes ont été proposés :

- 1) basé sur le potentiel électrique trans-épidermique.
- 2) basé sur le gradient d'hydratation.

Concernant le premier mécanisme, l'étude de Kohli et Alpar **(178)** a montré que des particules chargées négativement de taille comprise entre 50 nm et 500 nm ont pénétré à travers la peau, alors que des particules neutres et chargées positivement n'ont pas pu pénétrer.

De façon surprenante, les particules chargées négativement de taille comprise entre 100 nm et 200 nm n'ont pas pénétré. Une étude supplémentaire a démontré que la concentration en charge à la surface est un paramètre important. Le potentiel zêta et la cristallinité de la matrice des particules sont des paramètres critiques pour la pénétration **(179)**. Le potentiel électrique transépidermique est donc une force motrice **(180)**.

Le gradient d'hydratation à travers la couche cornée a été aussi suggéré comme une force motrice, à condition que la surface de la particule colloïdale soit hydrophile et que la peau ne soit pas sous occlusion **(181)**.

La force mécanique externe peut être un facteur favorisant la pénétration des microparticules intactes dans la peau. Des microparticules ont été retrouvées dans des ganglions lymphatiques et le derme des personnes qui marchent pieds nus sur du sable en Afrique. Cela suggère que la force mécanique externe est nécessaire à la pénétration des microparticules dans la peau **(182)**.

L'association de la pression extérieure et de la translocation des particules d'une taille de l'ordre de 1 μm a été confirmée par des études in vitro avec des particules fluorescentes **(183)**. Un autre facteur influençant la pénétration des particules est l'état de la peau. Quand la couche cornée est lésée, des particules colloïdales pénètrent rapidement dans les couches profondes de la peau. Cependant, aujourd'hui il n'existe pas d'études sur la peau lésée.

II. Les systèmes vésiculaires.

1-les liposomes.

Préambule

Les liposomes sont des vésicules (structures fermées) sphériques composées de bicouches phospholipidiques qui encapsulent une partie du solvant dans lequel elles se trouvent **(184)**. Ont été découvertes par Bangham en **1965 (185)**, mais c'est Mezei, qui le premier a suggéré que les liposomes pouvaient se révéler utiles comme systèmes de transport médicamenteux pour le traitement des maladies cutanées **(186. 187)**. Leur taille varie d'une vingtaine de nanomètres à quelques micromètres.

L'épaisseur d'une bicouche phospholipidique mesure quelques nanomètres (en fonction de la nature des phospholipides). En solution, la membrane des liposomes (la ou les bicouches) a un caractère dynamique, c'est-à-dire qu'elle va interagir avec le milieu et évoluer **(188)**. Une partie des phospholipides sont solubilisés en solution et une autre partie des phospholipides sont donc organisés en bicouches. Des échanges de molécules de phospholipides se font entre les bicouches d'un même liposome, entre liposomes et entre les bicouches et la solution. Ce point est abordé dans certaines études **(189)** et constitue la principale difficulté du travail

expérimental sur les liposomes, tant il est difficile de les former, de les analyser et de les conserver.

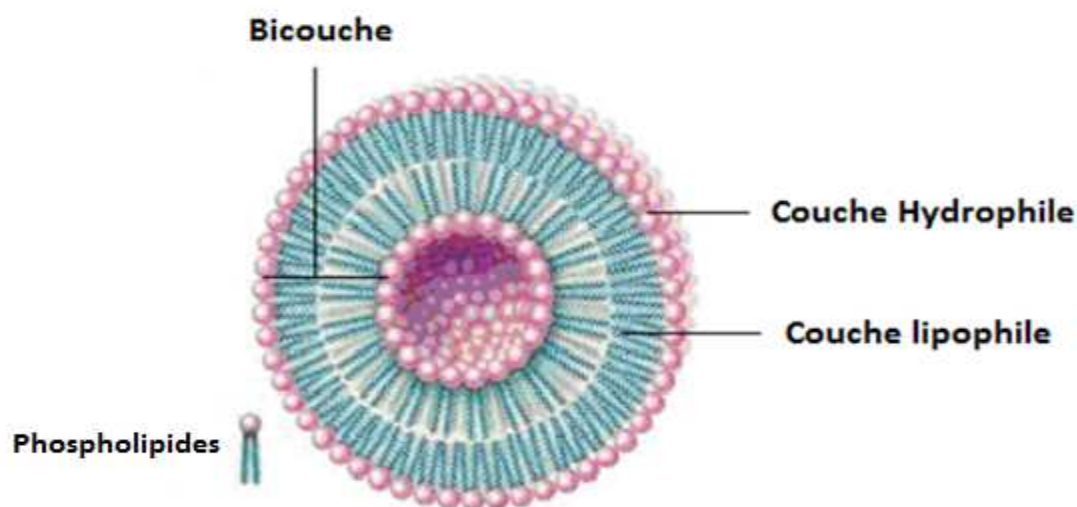


Figure 13: Structure d'un liposome unilamellaire.

1.1 Les constituants majeurs des liposomes : les phospholipides

1.1.1 Définition

Les lipides sont des corps gras d'origine naturelle. Les lipides les plus répandus au niveau des membranes biologiques sont les glycérolipides, les sphingolipides et les stérols. Les phospholipides font partie de la famille des glycérolipides. Les glycérolipides sont construits à partir du glycérol, dont deux fonctions alcool ont été estérifiées par des acides gras qui forment la zone hydrophobe (apolaire) de la molécule de phospholipide. La troisième fonction alcool porte un groupe polaire, qui constitue la tête polaire du lipide. Dans le cas des phospholipides, il s'agit du groupe phosphate, lui-même estérifié par différents groupements, souvent azotés. Les acides gras possèdent généralement 16 ou 18 atomes de carbone et peuvent comporter une ou plusieurs insaturations, non conjuguées en général. C'est essentiellement la tête polaire (groupe phosphate dans notre cas) qui va dicter le comportement des différents lipides et qui va permettre leur classification ; ainsi, dans le cas des phospholipides, on trouve : la phosphatidylcholine (PC), la phosphatidylethanolamine (PE), la phosphatidylsérine (PS) (**190**) (Tableau **9**).

Les phospholipides (Figure 27) sont donc constitués de deux parties (polaire et apolaire) qui possèdent des affinités pour deux milieux incompatibles, d'où l'appellation des phospholipides comme molécules amphiphiles ou tensioactifs ou surfactants (191). Les molécules de phospholipides vont donc avoir tendance à s'organiser en solution de manière à ce que les groupements polaires soient en contact avec des groupements polaires et inversement.

Tableau 9– Exemples de groupement chimique associé au groupement phosphate des phospholipides

Nom	Formule chimique
Phosphatidylethanolamine (PE)	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₃ ⁺
Phosphatidylglycérol	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ OH
Phosphatidylcholine (PC)	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₃ ⁺
Phosphatidylsérine (PS)	-CH ₂ -CH-NH ₂ COOH

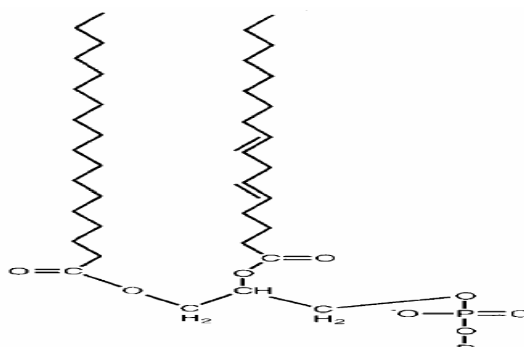


Figure 14– Schéma développé d'une molécule de phospholipide Propriétés

2.1.1 Généralités sur les PL:

Les phospholipides possèdent une température de transition de phase qui correspond au passage réversible d'un état ordonné (L β ou configuration trans) vers un état désordonné (L α ou configuration gauche) via un état intermédiaire P β (Figure 28).

Chaque lipide pur possède une température de transition de phase qui correspond au passage réversible d'un état ordonné ($L\beta$) vers un état désordonné ($L\alpha$) via un état intermédiaire $P\beta$. (figure 29)

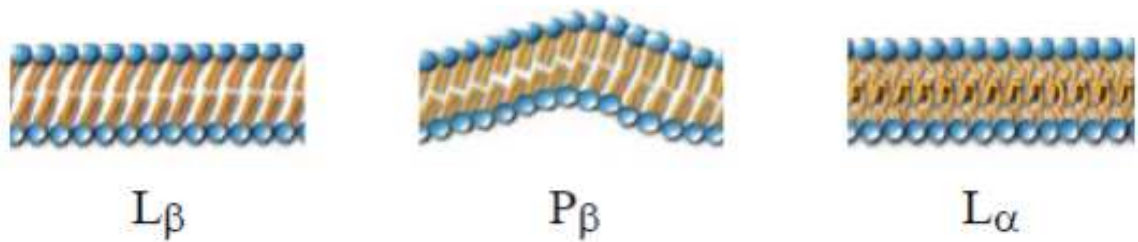


Figure 15: Représentation des principaux changements de phase au sein des membranes lipidiques (192. 193)

Ces deux états résultent d'une rotation possible autour des liaisons C-C des chaînes hydrocarbonées des queues apolaires des phospholipides. A une température suffisamment faible, la plupart des chaînes carbonées sont de type trans. Les chaînes sont étirées au maximum, parallèles les unes aux autres et ordonnées (figure 29.A) : il s'agit de l'état $L\beta$ (figure 29.C). Une élévation de la température entraîne un accroissement de la mobilité moléculaire (194). La probabilité d'une isomérisation trans-cis augmente. Dans une bicouche lipidique, les liaisons cis provoquent un changement de direction (figure 29. B) et rendent le parallélisme des chaînes plus difficile (195). Au-delà d'une température donnée, appelée température de transition de phase, la conformation ordonnée passe à une conformation désordonnée : il s'agit de l'état $L\alpha$ (figure 29.D).

Dans la conformation désordonnée, les chaînes oscillent autour d'un axe moyen perpendiculaire au plan de la membrane. Elles ne sont plus étirées au maximum et l'épaisseur de la bicouche diminue. Dans la configuration désordonnée, les chaînes hydrocarbonées ne sont plus étirées (196).

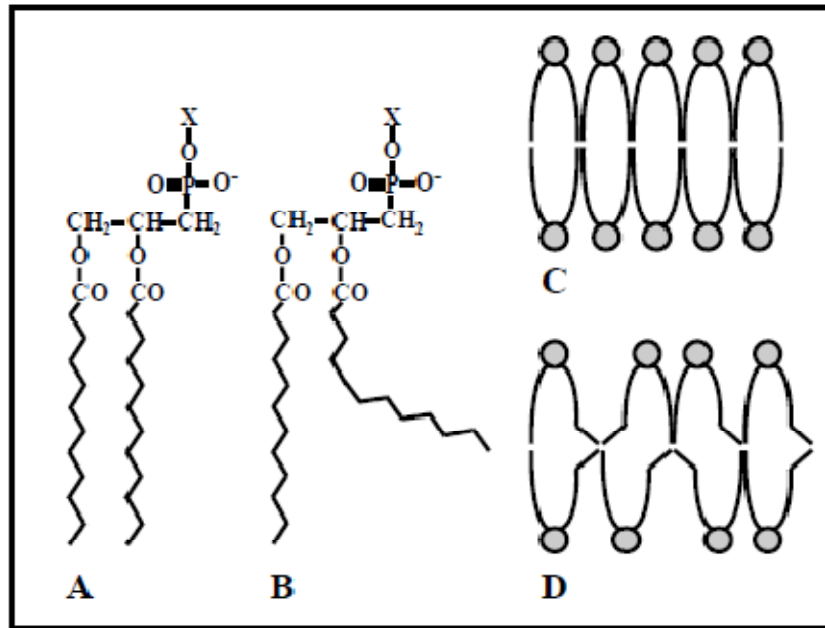


Figure 16: A. Phospholipide « tout trans » ; B. Phospholipide avec une liaison cis ; C. Membrane en conformation β ; D. Membrane en conformation α . (197)

-La dynamique des lipides dans les membranes lipidiques :

Des mouvements autres que l'expansion latérale interviennent au niveau des phospholipides des bicouches lipidiques:

- Les lipides tournent autour de leur axe perpendiculairement au plan de la membrane.
- Ils présentent aussi un mouvement de balancier plus ou moins prononcé.
- Ils sont aussi capables de diffuser au sein d'une même monocouche ou de passer d'une monocouche à l'autre (« flip-flop ») (figure 30).

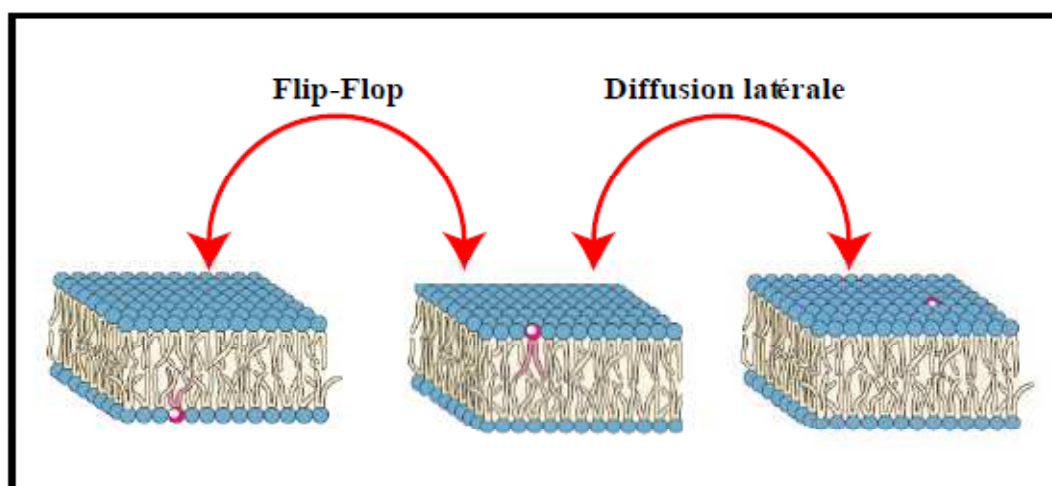


Figure 17: Représentation schématique de la dynamique des lipides au sein des membranes

2.1 Les différentes classes de liposomes

Les liposomes sont classés en fonction de leur nombre de bicouches appelé lamellarité et de leur taille. Ces caractéristiques varient en fonction de la méthode de formation employée et des matières premières utilisées pour les former (198).

Les vésicules unilamellaires (**unilamellar vesicles** ou LUV) sont formées d'une seule bicouche concentrique. A l'inverse, les vésicules multilamellaires (**multilamellar vesicles** ou MLV) comptent plusieurs bicouches concentriques.

En prenant en compte la taille des liposomes, les vésicules géantes unilamellaires (**large unilamellar vesicles** ou LUV) sont des vésicules unilamellaires de tailles comprises entre 0,1 et 1 μm et les petites vésicules unilamellaires (**small unilamellar vesicles** ou SUV) sont des vésicules unilamellaires de tailles comprises entre 0,02 et 0,1 μm . Enfin, les vésicules multilamellaires ont une taille comprise entre 0,2 et 100 μm .

Enfin, les vésicules multivésiculaires sont des vésicules pour lesquelles plusieurs vésicules sont emprisonnées dans une grande vésicule (199).

Ces éléments sont regroupés sur la Figure 31 et dans le Tableau 10.

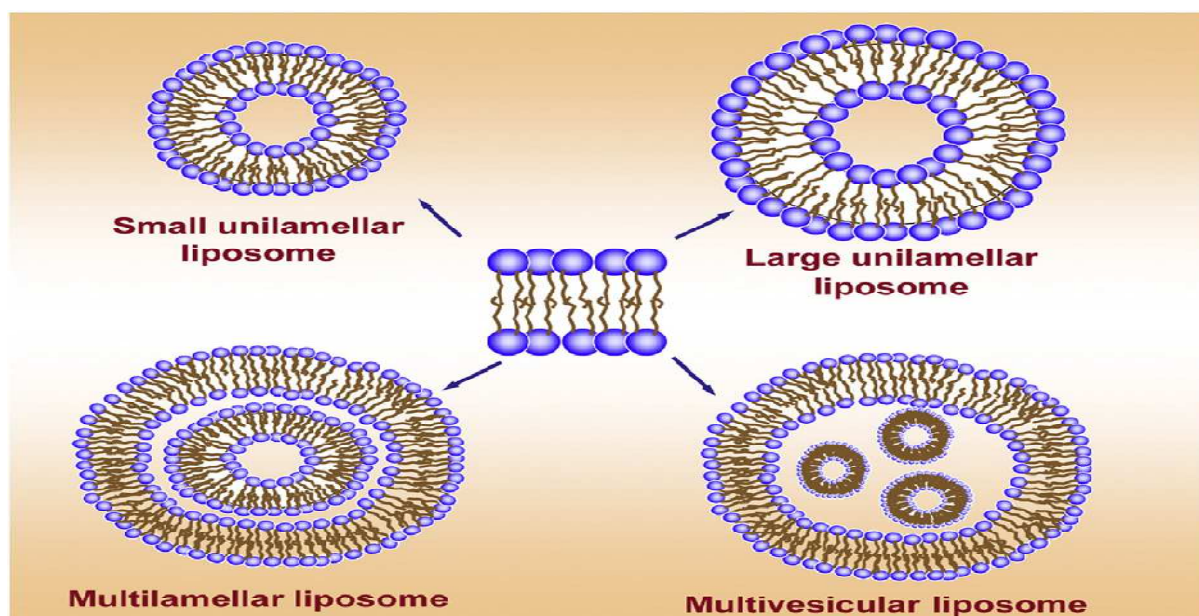
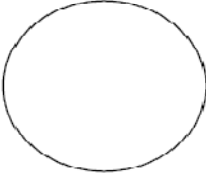
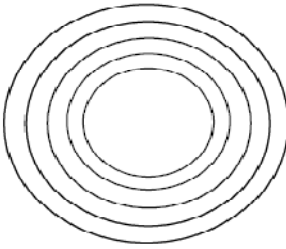


Figure 18. Classification des liposomes (200)

Tableau 10 – Tableau récapitulatif des différentes classes de liposomes (201).

Type de liposomes	Schéma simplifié	Classe	Taille approximative / μm
Petite vésicule unilamellaire		SUV	0,02 – 0,1
Large vésicule unilamellaire		LUV	0,1 – 1
Vésicule multilamellaire		MLV	0,2 – 100

3.1 Stabilité des liposomes

1.3.1 Fluidité membranaire

Au-delà d'une certaine température appelée température de transition de phase, les phospholipides passent d'une configuration ordonnée à une configuration désordonnée ($L\beta$ à $L\alpha$) (Figure 28). Dans la conformation ordonnée, les chaînes des molécules de phospholipides sont étirées au maximum et parallèle entre elles. À l'inverse, dans la conformation désordonnée, les chaînes des molécules de phospholipides oscillent autour d'un axe moyen perpendiculaire au plan de la bicouche phospholipidique. Les chaînes hydrocarbonées ne sont alors plus étirées au maximum et l'épaisseur de la bicouche peut diminuer.

Lorsque les phospholipides sont dans la configuration ordonnée $L\beta$, la bicouche phospholipidique des liposomes est dite rigide. À l'inverse, lorsque les phospholipides sont dans la configuration désordonnée $L\alpha$, la bicouche des liposomes est dite fluide (état dans lequel les queues des phospholipides ne sont plus étirées rectilignement).

D'autres mouvements sont possibles au sein de la bicouche phospholipidique (diffusion latérale, flexion au niveau des doubles liaisons, rotation) (202) mais ces points ne seront pas développés dans ce travail de recherche. La fluidité membranaire est finalement définie comme l'aptitude des phospholipides à se mouvoir au sein de la membrane (203). Une bicouche phospholipidique dans son état ordonné type gel présente donc une fluidité plus faible que dans son état désordonné type fluide. Ainsi, la température influence fortement l'organisation des phospholipides au sein de la bicouche phospholipidique. Le passage d'un état type gel à un état type fluide pour la bicouche ou la présence locale de zones désorganisées au sein d'une structure majoritairement organisée pour la bicouche favorise les phénomènes de fusion entre liposomes. Plus généralement, en cas de changement de température, une suspension liposomiale sera altérée avec relargage des principes actifs encapsulés.

2.3.1 Agrégation des liposomes

L'agrégation des liposomes en solution est un phénomène inévitable lorsque les liposomes ne sont constitués que de phospholipides naturels. Cette agrégation est due à l'existence des

forces attractives de van der Waals, c'est-à-dire de forces induites à l'extrémité des phospholipides. Une fois au contact, des phénomènes de fusion (coalescence) entre liposomes peuvent se produire.

3.3.1 Dégradation chimique des liposomes

Les phospholipides sont le siège de deux types de dégradation chimique : l'hydrolyse de leurs fonctions esters et la peroxydation de leurs chaînes insaturées d'acyles (204). Ces deux dégradations altèrent l'intégrité de la bicouche phospholipidique et peut entraîner la libération des principes actifs encapsulés. Les conditions (température, cinétique) conduisant à ces dégradations ne sont pas détaillées.

4.1 Formation des liposomes

Pour toute formulation de liposomes, le choix de la méthode de préparation dépend non seulement de la composition lipidique, de la structure des liposomes (uni ou multilamellaires) et de leur taille mais aussi en fonction de critères de stabilité et de devenir in vivo. Les volumes et les taux d'encapsulation doivent être élevés si l'on veut encapsuler des quantités importantes de macromolécules tout en limitant les volumes à administrer. La méthode de préparation ne doit pas être agressive vis-à-vis des substances à encapsuler. Enfin, la simplicité, la rapidité ainsi que la possibilité de mise en œuvre à l'échelle industrielle sont aussi des paramètres importants.

La plupart des méthodes de préparation des liposomes font appel aux étapes suivantes:

- dissolution des lipides dans un solvant organique;
- élimination du solvant organique (évaporation sous vide, filtration dialysante);
- dissolution de la substance à encapsuler dans la solution organique ou dans la solution aqueuse en fonction de sa balance hydrophile/lipophile;
- élimination des substances non encapsulées par des techniques de séparation: filtration sur gel, dialyse, centrifugation.

Les méthodes de préparation des liposomes décrites diffèrent généralement par le mode de dispersion des phospholipides dans la phase aqueuse (**figure 32**).

Des techniques complémentaires permettent ensuite d'optimiser la taille et la charge en principe actif des liposomes formés (205. 206).

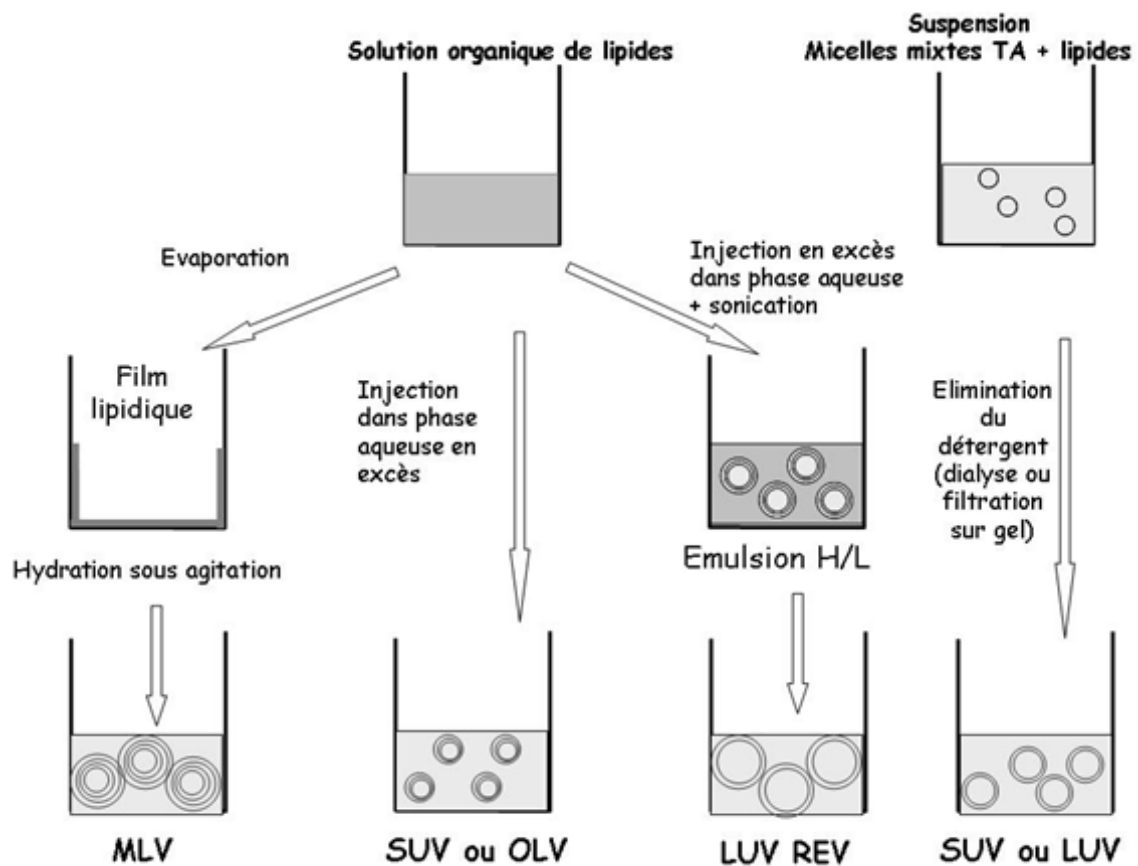


Figure 19 : Méthodes de formation des liposomes

a-Méthodes de préparation par réhydratation de film suite à l'évaporation du solvant organique

Cette technique initiée dès les années 60 consiste à évaporer une solution organique (généralement du chloroforme) de phospholipides jusqu'à la formation d'un film phospholipidique sur les parois du récipient avant de le réhydrater à une température supérieure à la température de transition de phase gel-cristal liquide (T_c) des phospholipides utilisés dans la préparation.

Au cours de la préparation, le film phospholipidique, au contact de la solution aqueuse, gonfle, puis se décolle des parois du ballon pour former spontanément des vésicules de type MLV. Le diamètre des vésicules obtenues par cette méthode est très élevé, de l'ordre de

quelques micromètres et la distribution de la taille est très hétérogène. Les techniques d'homogénéisation telles que les ultrasons, l'extrusion ou la microfluidisation permettent de réduire la taille et l'hétérogénéité des vésicules. Enfin, le faible volume aqueux encapsulé peut être augmenté par addition de 10 à 20 mol% de lipides chargés. Les taux d'encapsulation peu élevés (2 à 15%) peuvent être majorés par une augmentation de la durée d'hydratation qui par contre entraîne une augmentation du diamètre des vésicules. (Figure 33)

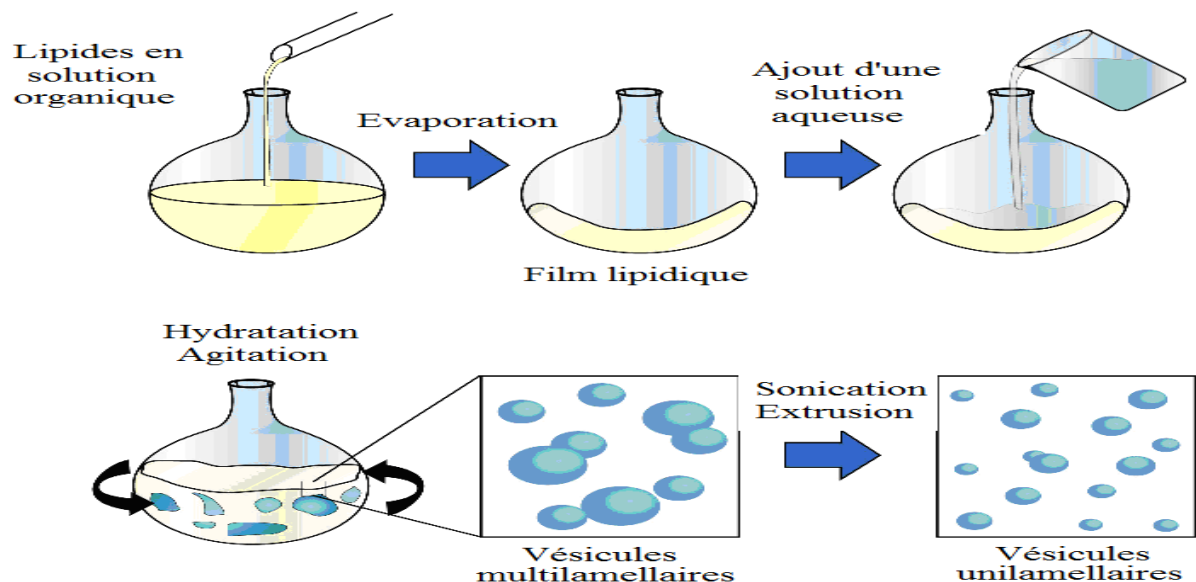


Figure 20: Préparation des liposomes par la méthode d'hydratation du film lipidique.

b- Méthodes fondées sur la dispersion d'une solution organique de phospholipides

b.1- Injection d'une solution organique de phospholipides

Cette technique consiste à former spontanément des liposomes unilamellaires de petite taille à la suite d'une injection d'une solution organique de lipides dans une solution aqueuse et de l'élimination du solvant organique par évaporation sous pression réduite, par dialyse ou par filtration tangentielle. Les faibles diamètres et polydispersités des liposomes sont obtenus à des vitesses d'injection et des vitesses d'agitation rapides ainsi qu'à des concentrations en phospholipides réduites. Cette méthode facilement transposable à l'échelle industrielle a une utilisation limitée par la solubilité des phospholipides dans les solvants organiques tels que l'éthanol, l'éther éthylique, le mélange éther éthylique/méthanol ou le diméthylsulfoxyde.

b.2- Evaporation en phase inverse

Afin d'améliorer le rendement d'encapsulation des liposomes, une méthode de préparation, dite d'évaporation en phase inverse (REV) a été mise au point afin de permettre de préparer des liposomes LUV constitués d'une grande cavité aqueuse. Dans ce procédé, les phospholipides sont dissous dans un solvant organique tel que l'éther éthylique. La phase aqueuse est ensuite ajoutée à un excès de phase organique émulsionnée aux ultrasons (H/L), avec des lipides se plaçant à l'interface. L'élimination du solvant par évaporation sous pression réduite conduit au rapprochement des micelles inverses puis à la formation d'un gel. Au cours de cette étape, les micelles inverses, formées de monocouches de phospholipides entourant des compartiments aqueux, s'agrègent pour former un réseau compact gélifié.

Au cours de l'étape suivante, la pression est réduite davantage afin de favoriser l'évaporation totale de l'éther. Ceci entraîne la rupture de la phase gel et le rapprochement des monocouches pour former des liposomes. Les vésicules ainsi obtenues sont unilamellaires avec un diamètre moyen de 0,5 μm et une encapsulation maximale de la phase aqueuse (65%) en présence d'une solution de faible force ionique (0,01M NaCl). La filtration des liposomes sur des membranes de polycarbonate de diamètre de pores décroissants jusqu'à 0,1 μm permet d'obtenir des liposomes homogènes d'un diamètre moyen de 150 nm mais en diminuant le taux d'encapsulation de 48 à 12%. Un excès de lipides augmente le volume d'encapsulation et le taux d'encapsulation de ces liposomes.

c-Méthodes par élimination de détergents au sein de micelles mixtes

Dans cette méthode, les phospholipides sont d'abord dispersés, en milieu aqueux, à l'aide d'un détergent. Il se forme alors des micelles mixtes. Ensuite, le détergent est éliminé par dialyse, filtration sur gel ou par adsorption par des polymères. Au fur et à mesure de cette élimination, les micelles s'enrichissent en phospholipides et finalement, deviennent coalescentes pour former les vésicules unilamellaires de type SUV ou LUV. Les détergents non ioniques qui possèdent, à l'exception de l'octyl glucoside, une concentration critique pour la formation de micelles (CCFM) faible et un nombre d'agrégation élevé sont plus difficiles à éliminer que les détergents ioniques qui ont une CCFM élevée et un faible nombre d'agrégation.

d- Méthodes de réduction de taille des vésicules

d.1-Utilisation des ultrasons

Afin de réduire le diamètre des liposomes MLV, obtenus par hydratation d'un film phospholipidique, la suspension liposomale peut être soumise à l'action des ultrasons dans un bain ou plus efficacement à l'aide d'une sonde pour former des SUV de 20 à 50 nm. Cette taille très réduite de vésicules limite fortement les volumes encapsulés et les taux d'encapsulation (< 1%). Il est possible en fin de préparation d'éliminer tous les liposomes MLV qui contaminent la suspension en les centrifugeant à grande vitesse.

d.2- Extrusion sur des membranes de polycarbonate

Ce procédé consiste à calibrer la taille des liposomes MLV ou des LUV en les faisant passer à travers des membranes, dont le diamètre des pores est bien défini. Quand les liposomes sont filtrés sous faible pression d'azote sur des cellules de filtration munies de plusieurs membranes en polycarbonate de diamètres de pores décroissants (1 - 0,8 - 0,6 - 0,4 - 0,2 μm) les diamètres descendent jusqu'à 200-300 nm. Avec des pressions d'azote atteignant 800 psi, les réductions de taille vont jusqu'à 60-100 nm après 5 à 10 passages sur des membranes de 0,1 μm . Le volume aqueux encapsulé est assez faible, entre 1 et 3 $\mu\text{l}/\mu\text{mol}$ de lipides et les taux d'encapsulation varient entre 5 à 30%.

d.3- Microfluidisation

Cette technique permet d'homogénéiser les suspensions de liposomes MLV. La suspension de vésicules passe par l'intermédiaire d'une pompe, sous de fortes pressions (10000 psi), à travers un filtre, comportant des pores de 5 μm de diamètre, pour se retrouver ensuite dans une chambre d'interaction. A ce niveau, les fluides sont séparés en deux canaux qui se rejoignent au bout de la chambre à des vitesses très importantes (>500 m/s). Des collisions de vésicules se produisent et s'accompagnent d'un transfert d'énergie élevé. Le choc des particules entre elles provoque la rupture des grandes vésicules qui se reforment pour donner de petites vésicules de taille homogène. Ainsi, au bout de deux passages de liposomes

MLV, le diamètre diminue jusqu'à 0,1-0,2 μm . Après 10 passages, les liposomes obtenus sont des SUV avec un diamètre inférieur à 0,1 μm .

5.1 Méthodes pour augmenter l'encapsulation des principes actifs

Les substances actives sont généralement ajoutées au cours du procédé de fabrication des liposomes par encapsulation dite passive dans la phase au sein de laquelle elles sont les plus solubles : phase organique pour les PA lipophiles, phase aqueuse pour les PA hydrophiles. Afin de majorer la faible capacité d'encapsulation des molécules hydrophiles dans certains cas, différentes méthodes de préparation ont été développées :

1.5.1 Encapsulation passive

-Dispersion de liposomes déshydratés.

Cette méthode consiste à disperser dans une solution aqueuse de produit à encapsuler, une suspension de liposomes SUV préformés préalablement lyophilisée. Après reconstitution par une solution aqueuse de faible volume, on obtient des liposomes dont le diamètre moyen est inférieur à 1 μm et qui autorisent des pourcentages d'encapsulation élevés, de l'ordre de 40%.

Contrairement aux lipides séchés par évaporation de solvant, les SUV lyophilisés conservent leur structure membranaire. Au moment de l'hydratation du lyophilisat, les membranes des SUV fusionnent pour former des vésicules multilamellaires avec un volume d'encapsulation important. Une modification de cette méthode consiste à sécher les lipides sur des particules de chlorure de sodium ou de sorbitol. On obtient ainsi une poudre déshydratée connue sous le nom de "pro-liposome". Après hydratation, le film phospholipidique formé sur les particules gonfle pendant que le support pulvérulent se dissout rapidement. Il se forme par cette technique des liposomes MLV.

-Dispersion de liposomes congelés

Dans ce procédé de préparation, les liposomes SUV et le soluté à encapsuler sont congelés dans de l'azote liquide puis ensuite ramenés à température ambiante. A ce stade, une sonication permet de réduire la perméabilité des vésicules en accélérant la disparition des défauts des membranes qui surviennent lors de la congélation. Il est ainsi possible d'obtenir par cette technique des vésicules qui possèdent un volume d'encapsulation de l'ordre de 10

$\mu\text{l}/\mu\text{mol}$ de lipides avec des taux d'encapsulation de 30%. Les liposomes formés sont des LUV et résultent de la fusion des liposomes SUV de départ. Cette technique n'est réalisable qu'en présence d'une charge au sein des lipidiques des vésicules et sans cryoprotecteurs comme le saccharose, ou sans cations divalents ou encore de solutions à force ionique élevée. Les LUV obtenus sont extrudables pour former des vésicules entre 50 et 150 nm.

2.5.1 Encapsulation dite active par création de gradient de concentration

L'encapsulation dite active consiste à introduire les substances à encapsuler dans des liposomes préformés. La principale technique développée au niveau industriel consiste à charger les liposomes par création d'un gradient de pH transmembranaire soit en production soit extemporanément au chevet du patient. Un tampon alcalin extraliposomal permet aux principes actifs, qui sont des bases faibles, de perdre leur charge et ainsi de diffuser au travers de la bicouche lipidique des liposomes préformés, avant de s'ioniser et d'être piégés au contact de la cavité lipidique interne acidifiée. Des taux d'encapsulation de plus de 90% avec des fuites très limitées sont ainsi obtenus. Une autre méthode d'encapsulation active alternative consiste à introduire, pendant quelques minutes, dans la membrane, un détergent (le cholate de sodium ou l'octylglucopyranoside) capable de former des pores transitoires laissant diffuser les substances du milieu extérieur vers la cavité aqueuse. Les taux d'encapsulation sont de l'ordre de 50% (207. 208).

6.1 Avantages et inconvénients

Les méthodes conventionnelles sont des méthodes simples à mettre en œuvre. Ces méthodes comptent plusieurs étapes. Elles s'opèrent sur de petits volumes et sont donc très prisées dans la Recherche médicale pour des essais.

Cependant, ces méthodes ont souvent été étudiées et appliquées sur de petits volumes de solution et il existe donc peu d'éléments pour les extrapoler. Par exemple, pour la méthode de Bangham, un film phospholipidique est déposé sur une paroi et le rapport surface/volume de la cellule n'est pas le même à l'échelle laboratoire et à l'échelle industrielle.

De plus, la plupart de ces méthodes utilisent des solvants organiques toxiques. Par exemple, la méthode de Bangham nécessite un mélange de solvants souvent composés d'isopropanol, de

diéthyl éther, de chloroforme et de méthanol (209). La nocivité de ces solvants est réelle et sans comparaison avec celle de l'éthanol qui est utilisé comme solvant dans la plupart des procédés supercritiques de formation des liposomes. Enfin, l'utilisation de ces solvants requiert une étape supplémentaire pour s'assurer que le produit final (les liposomes) est exempt de traces de solvant résiduelles ; d'où la mise en œuvre d'étape de traitement après formation comme présenté dans le Tableau 11. Pour toutes ces raisons, ces méthodes ne sont pas envisageables pour des applications pharmaceutiques à grande ou moyenne échelle.

Tableau 11 : Avantages et inconvénients des méthodes de préparation des liposomes.

Méthodes de préparation des liposomes	Avantages	Limites
Méthodes de formation		
Hydratation d'un film phospholipidique	Simple, rapide	Inadaptée à la production industrielle. Faibles taux d'encapsulation. Taille hétérogène.
Injection d'une solution éthanolique.	Simple, rapide adaptée à la production industrielle Taille des liposomes homogène.	Faible taux d'encapsulation.
Infusion d'éther	Adaptée à la production industrielle. Volume d'encapsulation élevé.	Faible taux d'encapsulation. Matériaux exposés aux solvants oxydants et à des températures élevées.
Evaporation en phase inverse	Volume et taux d'encapsulation élevés.	Technique complexe inadaptée à la production industrielle Matériaux exposés aux ultrasons et aux solvants. Limite de solubilité des lipides dans la phase organique.
Elimination de détergents	Taille homogène. Conditions d'encapsulation douces.	Procédé long. Faibles taux d'encapsulation Difficulté d'élimination du détergent.
Méthodes de réduction de taille		
Ultrasons	Petites vésicules de taille homogène.	Inadaptée à la production industrielle. Préparation préalable de MLV. Faibles taux d'encapsulation. Contamination par des particules de métal. Production d'aérosol pouvant être toxique pour le manipulateur.
Extrusion sur filtres de polycarbonate	Rapide non agressive et reproductible. Taille des liposomes homogène et adaptable en fonction du filtre utilisé. Concentrations en lipides et taux d'encapsulation élevés.	Inadaptée à la production industrielle de grands volumes. Préparation préalable de MLV.
Microfluidisation	Adaptée à la production industrielle. Concentrations lipidiques et taux d'encapsulation en PA hydrophiles élevés.	Coût et maintenance de l'appareil. Préparation préalable de MLV.

Tableau 11(suite) : Avantages et inconvénients des méthodes de préparation des liposomes.

Méthodes de préparation des liposomes	Avantages	Limites
Méthodes de majoration de l'encapsulation		
Lyophilisation/ Réhydratation	Adaptée à la production industrielle. Taux d'encapsulation élevés. Simple et non agressive. Permet de conserver la préparation	Taille hétérogène. Préparation préalable de MLV.
Congélation/ Décongélation (MLV)	Procédé rapide. Taux d'encapsulation élevé.	Préparation préalable de MLV.
Congélation/ Décongélation (SUV)	Procédé simple et rapide.	Préparation préalable de SUV. Difficile à réaliser en présence de phospholipides neutres, de sucres, de hautes concentrations en ions ou de cations divalents.

7.1 Pénétration cutanée des liposomes :

Dans deux revues récentes, El Maghraby et al. Ont décrit cinq mécanismes possibles de pénétration cutanée des liposomes (210. 211). Ces mécanismes sont décrits ci-dessous et correspondent aux points A-E dans la Figure 34.

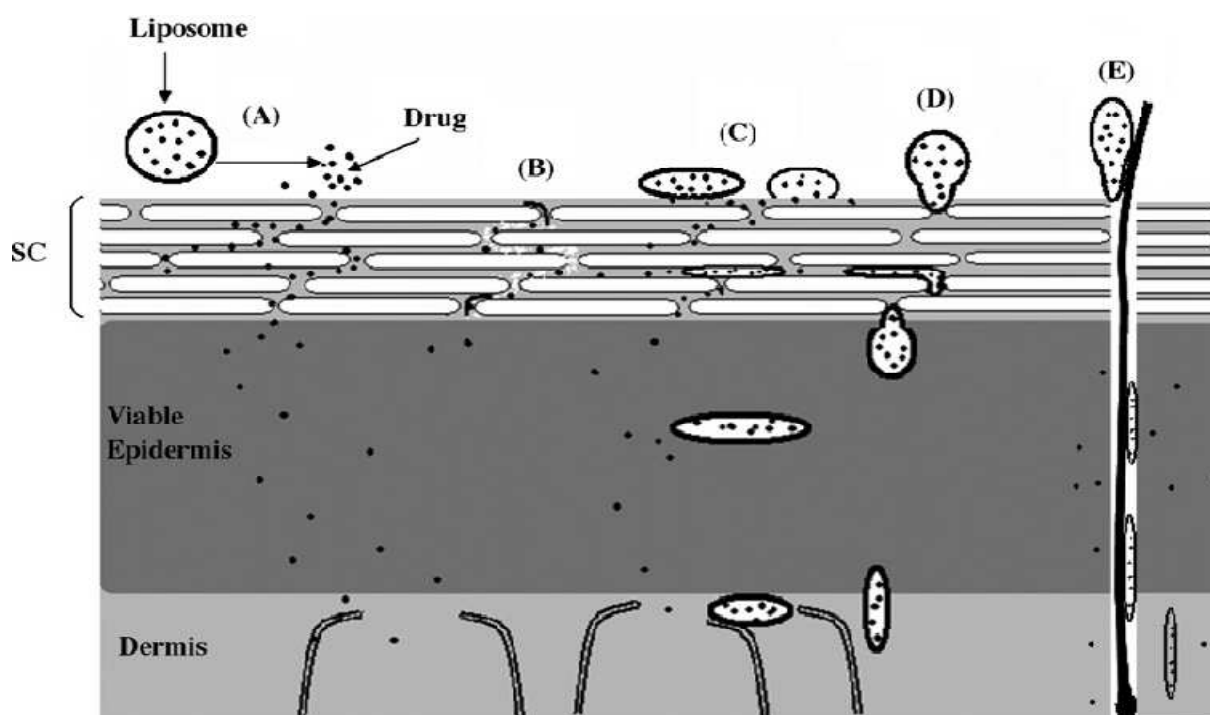


Fig. 21– Mécanismes d'action possibles des liposomes au niveau cutanée.

- Le mécanisme **A** correspond à la libération de la substance active seule, qui sort des liposomes pour pénétrer indépendamment des vésicules dans la peau.
- Pour le mécanisme **B**, les composants des vésicules engendrent une modification de l'ultrastructure de la matrice lipidique du SC. Les composants des liposomes jouent un rôle de promoteur d'absorption en diminuant l'imperméabilité du SC, favorisant ainsi la pénétration de la molécule encapsulée. Ce mécanisme a été confirmé par certains auteurs (212. 213) mais infirmé par d'autres (214. 215).
- Pour le mécanisme **C**, les liposomes pourraient s'adsorber sur la surface du SC avec pour conséquence un transfert direct de la molécule encapsulée du liposome vers la peau. Les vésicules pourraient également fusionner et se mélanger à la matrice lipidique du SC, augmentant ainsi la répartition de la molécule dans la peau (216).
- Le mécanisme **D** correspond à la pénétration des liposomes sous forme intacte. Bien qu'il soit maintenant généralement accepté que les liposomes conventionnels ne pénètrent pas sous forme intacte dans la peau, ce mécanisme de pénétration a été décrit par Cevc et al. pour les liposomes déformables ou Transferosomes (217). Grâce à la présence d'un surfactant au niveau de leur bicouche, ces vésicules montrent des propriétés élastiques, qui leur permettraient de se déformer pour passer entre les cellules du SC et ainsi arriver sous forme intacte au niveau de l'épiderme. Cette pénétration serait rendue possible par la présence d'un « gradient trans-épidermique naturel en eau (Figure 35). L'hydrophilie des phospholipides les pousserait à éviter les environnements secs. En conséquence, les liposomes vont essayer de suivre le gradient d'hydratation en se déplaçant vers les couches plus profondes et plus hydratées de la peau (218. 219).

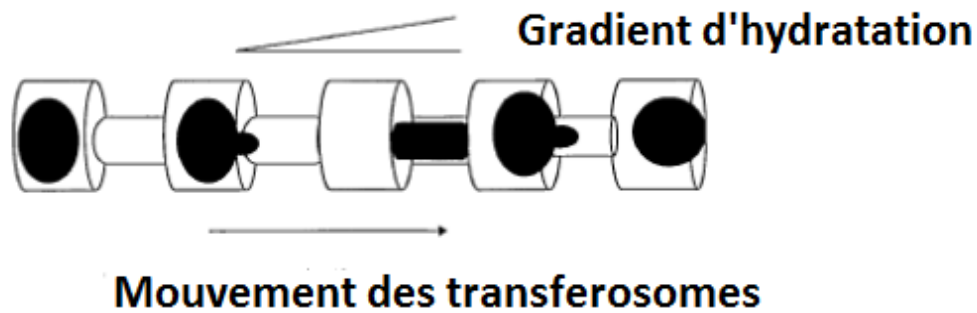


Figure 22: Schéma représentant le passage de liposomes déformables au travers de petits pores grâce au gradient d'hydratation, (220).

- Enfin, le mécanisme E correspond à une pénétration des liposomes via les annexes cutanées. La pénétration des liposomes au niveau des follicules pileux a été montrée et mise à profit pour cibler ces annexes cutanées (221). Malheureusement, il n'y a pas d'évidence d'une pénétration à travers ces follicules (222).

Benson a souligné dans une revue récente le manque de compréhension du mécanisme de pénétration cutanée des liposomes. Leur capacité à transporter un principe actif dans et à travers la peau a été étudiée mais reste un sujet controversé (223).

Après l'application cutanée de liposomes déformables, des changements morphologiques ont été identifiés dans le SC et des vésicules intactes ont été visualisées dans les régions lipidiques lamellaires du SC mais aucune vésicule intacte n'a pu être visualisée dans les couches profondes de la peau. Bouwstra et al. ont montré que la quantité d'eau présente dans les couches profondes du SC près de l'épiderme est plus faible que dans la région centrale du SC. Sur la base de ce gradient en eau, ils ont donc suggéré que les liposomes déformables ne pénétreraient pas au-delà du SC (224).

Cependant, de nombreuses études montrent que les liposomes déformables entraînent une augmentation de la pénétration cutanée ou transcutanée.

8.1 Applications des liposomes

Les liposomes furent découverts au début des années 60 (225. 226) et au départ, principalement utilisés comme modèle membranaire pour l'étude de la structure et des

propriétés des membranes biologiques. De par leur nature non-toxique, biodégradable, les liposomes furent rapidement reconnus pour leur possible utilisation comme systèmes de délivrance de médicaments (SDM) par voie cutanée, parentérale ou orale. L'un des avantages des liposomes est qu'ils peuvent encapsuler des composés hydrophiles ou lipophiles, soit dans l'espace interne aqueux, soit dans la bicouche phospholipidique ; des composés peuvent également être intégrés à la membrane phospholipidique par complexation.

-Applications cutanées : (227)

De nombreuses substances utilisées en cosmétologie (antioxydants, collagène, etc.) sont en général appliquées localement sous forme d'émulsion huileuse ou de solution alcoolique. L'huile et l'alcool peuvent endommager la peau en cas d'application prolongée. L'encapsulation dans des liposomes permet de contourner ce problème. Aussi, en plus de la diffusion passive et continue du produit au travers des bicouches des liposomes, ceux-ci peuvent fusionner avec les cellules de la peau et libérer le principe actif dans la cellule et augmenter son efficacité.

Les indications dermatologiques comme transporteurs de médicaments ont fait l'objet de nombreuses études aux résultats très prometteurs. Sont déjà utilisés pour le transport d'actifs à visée dermo-cosmétiques.

Comme utilisations on trouve : (228. 229. 230. 231. 232. 233)

- **Acné**

La supériorité d'une solution de liposomes à 1 % de clindamycine vs une solution non liposomale a été démontrée, sans effets secondaires.

Une étude en double aveugle a prouvé que la trétinoïne liposomale à 0,01 % a une efficacité identique aux préparations classiques à 0,025 ou 0,05 %, mais une supériorité quant à la tolérance cutanée.

- **Xérose, ichtyose et peau atopique**

Les liposomes, du fait de la similarité de structure avec les couches lipidiques du SC, forment un fin film occlusif qui réduit la perte en eau transépidermique; de plus, leur contenu en eau assure une meilleure hydratation de la peau.

- **Dermite atopique et eczéma de contact**

L'application de dermocorticoïdes liposomaux vs des préparations conventionnelles permet une meilleure efficacité, moins de passage sanguin et une moindre fréquence des applications.

- **Psoriasis**

- Analogues de la vitamine D3 : la concentration en vitamine D3 peut être réduite sans nuire à l'effet thérapeutique, tout en diminuant les effets irritatifs cutanés ou les effets secondaires systémiques.

- Le dithranol encapsulé dans un gel liposomal permet d'en réduire la concentration et les effets secondaires dose-dépendants.

- La cyclosporine A peut être délivrée de façon topique par l'utilisation de vésicules liposomales contenant 10 ou 20 % d'éthanol.

- Méthotrexate en préparation liposomale : 50 % de la dose administrée a été retrouvée dans la peau, et après 15 jours, toutes les plaques ainsi traitées ont été blanchies, contre aucune pour celles traitées avec du méthotrexate en préparation topique classique.

- **Anesthésie topique**

Il n'y a pas besoin d'occlusion après l'application de lidocaïne 4 % dans une crème liposomale, contrairement à la crème dépourvue de liposomes, et une anesthésie adéquate est obtenue en 30 min.

Nitrate de miconazole, Tamoxifène, Benzocaïne, Triamcinolone, Promomycine, Acétate de cypotérone.

2. Les Ethosomes.

1.2 Introduction

Les ethosomes ont été conçus pour améliorer l'administration des médicaments dans les couches profondes de la peau. Sont considérés comme étant sécuritaire pour usage pharmaceutique et cosmétique. En fonction de la formulation, la réalisation peut être ciblée pour une délivrance locale ou pour usage systémique. La structure d'un ethosome lui permet d'encapsuler une grande variété de molécules ayant différentes propriétés physico-chimiques.

Les Systèmes Ethosomales se sont révélés être capables à délivrer un nombre important de médicaments à travers la peau, par rapport aux liposomes et de nombreux systèmes de délivrance transdermiques et de livraison par voie cutanée (234. 235) Leur taille peut être modulée pour varier de 30 nm à quelques microns. Ces nouveaux systèmes d'administration contiennent des vésicules phospholipidiques douces, en présence de concentrations élevées d'éthanol.

Les Systèmes Ethosomales sont sophistiqués sur le plan conceptuel, mais caractérisés par la simplicité de leur préparation, la sécurité et l'efficacité de leurs emplois et leurs applications. Les Systèmes Ethosomales se sont révélés être significativement supérieur à délivrer des médicaments à travers la peau en termes de quantité et de la profondeur, par rapport aux liposomes et de trop nombreux systèmes d'administration transdermique et par voie cutanée commerciales. Ethosomes a des avantages sur les liposomes en raison des faibles coûts de fabrication et facile à fabriquer.

2.2 La structure.

Les Ethosomes ont été développés par Touitou et al. 1997, en tant que nouveaux supports lipidiques supplémentaires composés de fortes concentrations en éthanol, des phospholipides, et de l'eau. Ils sont amenés à améliorer la livraison de divers médicaments au niveau cutané (236).

Les Ethosomes sont des véhicules de phospholipide éthanoliques qui sont principalement utilisés pour l'administration transdermique de médicaments. Sont des vésicules malléables composées principalement de phospholipides, de l'éthanol (concentration relativement élevée) et de l'eau. Ces vésicules "soft" représentent un nouvel transporteur vésiculaire pour améliorer la pénétration dans / à travers la peau (Figure 36).

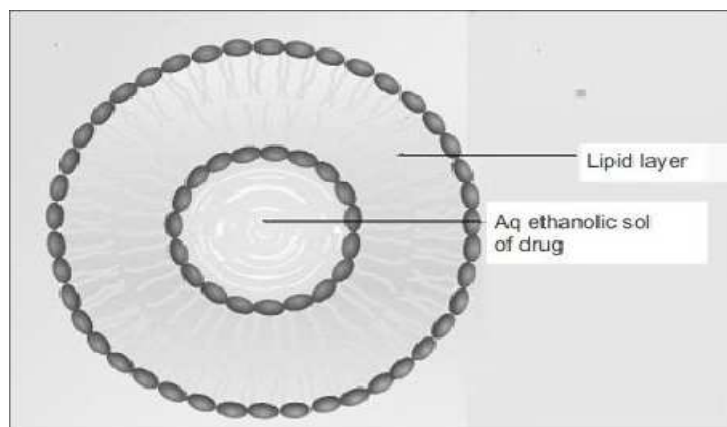


Fig. 23: la structure des ethosomes.

La taille des vésicules peut être modulée de 10 nanomètres à 1 micron. Elles sont composées essentiellement de phospholipides, (PC, PS), une forte concentration de l'éthanol et de l'eau. La concentration élevée d'éthanol rend les ethosomes uniques.

L'éthanol dans les ethosomes provoque une perturbation de l'organisation de la bicouche lipidique, d'où lorsqu'il est incorporé dans une membrane de vésicules, il améliore la capacité de la vésicule pour pénétrer dans le SC.

En outre, en raison de leur haute concentration en éthanol, la membrane lipidique est emballée hermétiquement en comparaison avec les vésicules classiques, mais ont une stabilité équivalente, ce qui permet une structure plus malléable et améliore la capacité de distribution de médicament dans les lipides de la couche cornée (237).

3.2 La composition:

Les ethosomes sont des transporteurs vésiculaires qui comprennent des phospholipides hydro-alcoolique ou hydro / alcool / glycolique dans laquelle la concentration de l'alcool est relativement élevée.

Le système ethosomal typique est composé de phospholipides, de l'éthanol et Eau (238).

Les phospholipides sont représentés par le PC, PC hydrogéné, la PE, PPG, et PI, etc

Et la phase non aqueuse représente entre 22% à 70% de la formulation (239. 240). La délivrance des médicaments est modifiée en changeant le rapport de concentration d'alcool: eau.

4.2 Mécanisme de Pénétration.

Le principal avantage du système de délivrance de médicament ethosomal est la pénétration du médicament à travers la couche cornée. Les ethosomes augmentent la pénétration des médicaments Plus que les liposomes. Cette amelioration de la pénétration peut être attribuée à une interaction entre les ethosomes et les lipides de la peau. Ceci est suivi par l'effet "ethosome", qui comprend la pénétration entre les lipides, et la perméation par l'ouverture de nouvelles voies en raison de la malléabilité et de la fusion des ethosomes avec des lipides de la peau, ce qui entraîne la libération du médicament dans les couches profondes de la peau comme le montre la Figure 37, (241).

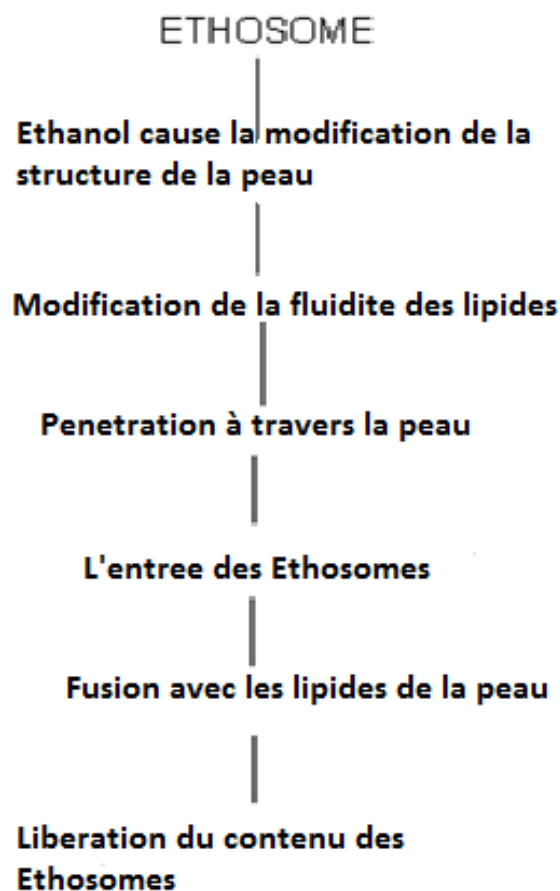


Fig.24. Mécanisme de pénétration des médicaments à partir des Ethosomes.

L'absorption des médicaments à base d'ethosomes se produit selon deux voies, (242):

- Effet de l'éthanol
- L'effet des Ethosomes

La figure 38 explique le principe de ces 2 voies :

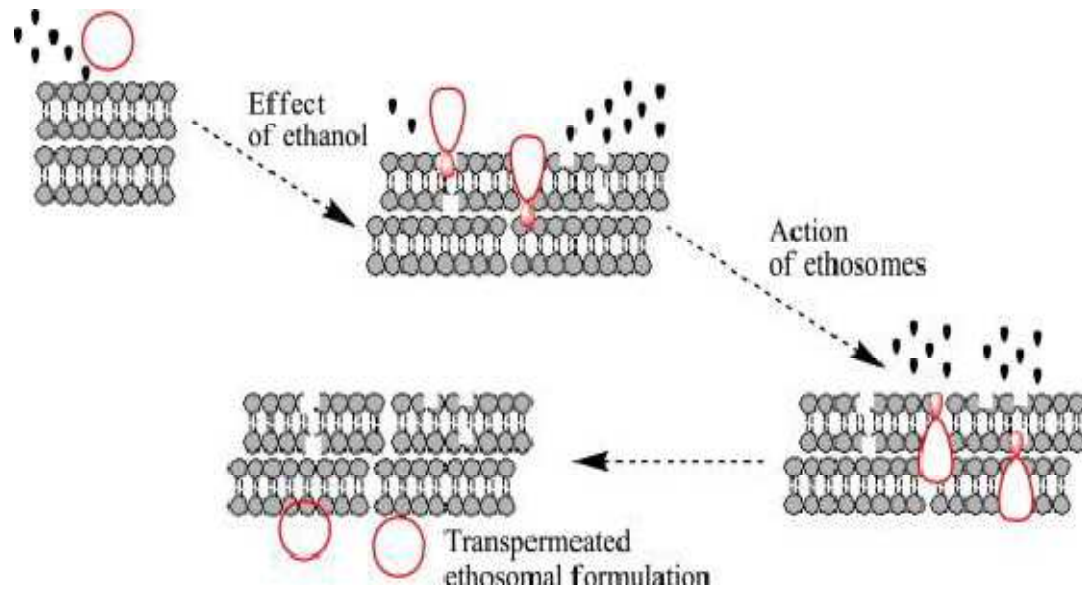


Fig.25: Effet de l'éthanol et de l'ethosome.

a. Effet de l'éthanol

L'éthanol agit comme un activateur de pénétration à travers la peau (fig. 39).

Le mécanisme de l'effet de renforcement de la pénétration est bien connu. L'éthanol pénètre dans les lipides intracellulaires et augmente la fluidité des lipides membranaires et diminue la densité des couches lipidiques de la membrane cellulaire.

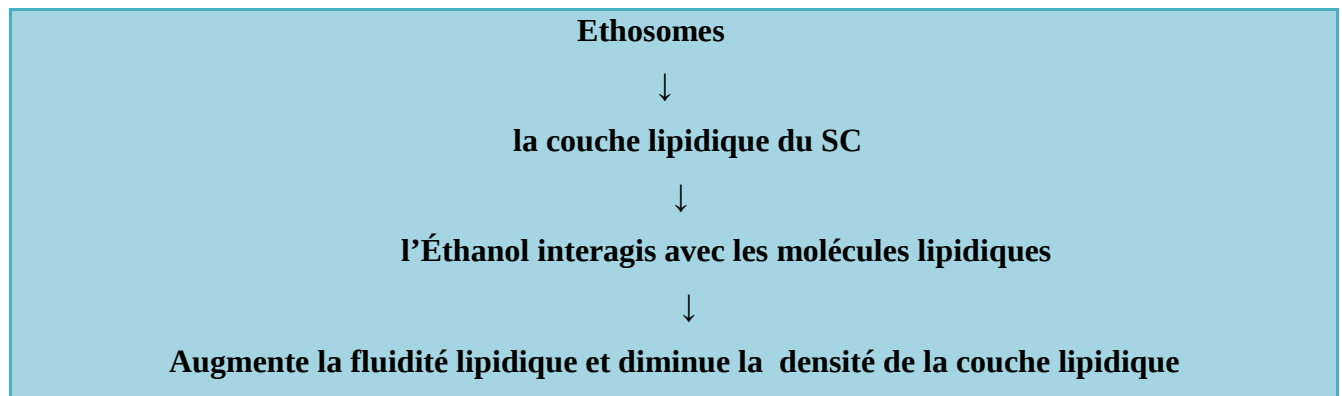


Fig.26: action de l'éthanol.

b. L'effet de l'ethosome.

L'éthanol libérée par les ethosomes augmente la fluidité des lipides membranaires et donc augmente la perméabilité à travers la peau .ainsi, les ethosomes pénètrent très facilement à l'intérieur des couches profondes de la peau où ils fusionnent avec les lipides et libèrent leur contenu dedans (voir figure 40).

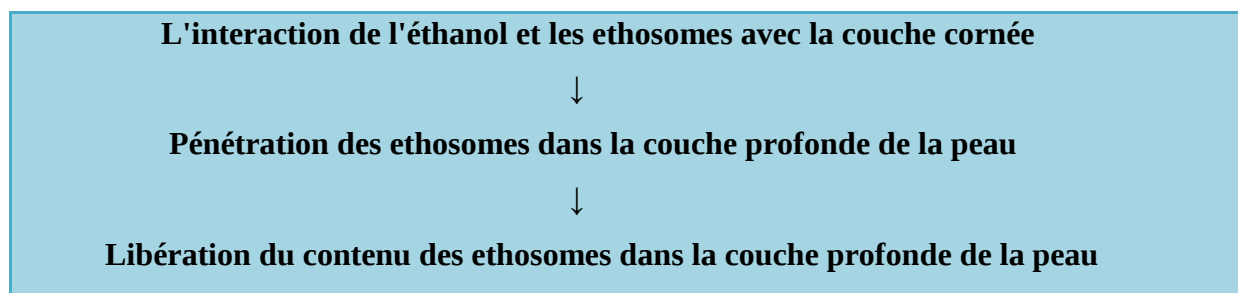


Fig.27: Action des Ethosomes.

c. Effet de la concentration élevée d'alcool

L'éthanol il est proposé pour fluidifier les lipides constituant les ethosomes et de la bicouche du SC, permettant ainsi aux vésicules malléables à pénétrer à travers la bicouche lipidique désorganisée.

Donc la concentration relativement élevée en éthanol (20-50%) est la raison principale pour améliorer la pénétration à travers la peau. Ils sont hermétiquement emballés en comparaison avec les vésicules conventionnelles mais présentent la même stabilité et une meilleure solubilité de plusieurs actifs. En outre, la nature vésiculaire de la formulation des ethosomes

pourrait être modifiée en faisant varier le rapport des différents composants et des phospholipides.

L'éthanol confère aux ethosomes une charge de surface négative ce qui provoque la diminution de leur taille. La taille des vésicules augmente avec la diminution de la concentration en éthanol.

La délivrance des actifs par les ethosomes peut être due à l'interaction entre les ethosomes et les lipides de la peau. Un mécanisme possible pour cette interaction a été proposé par plusieurs chercheurs et qui dit que la première partie du mécanisme est due à l'effet de l'éthanol de telle sorte que leur insertion dans les lipides intercellulaires augmente leur fluidité mais leur densité d'empilement diminue.

5.2 Méthode de préparation

Il existe deux méthodes qui sont utilisées pour la préparation des ethosomes :

Une méthode chaude et autre froide (243. 244) Les deux méthodes sont très simples et pratiques et ne comportent pas d'instruments sophistiqués ou processus compliqués (fig. 41).

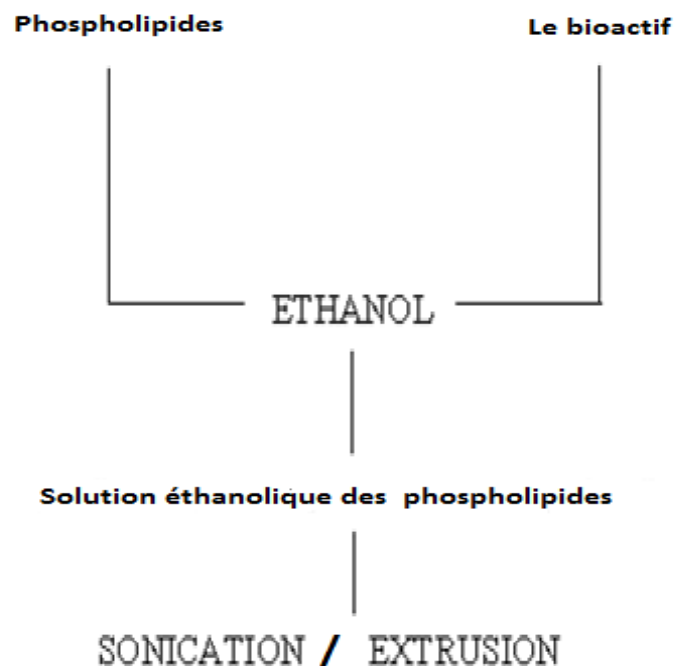


Figure.28 la méthode générale de la préparation des ethosomes.

1.5.2 La méthode chaude

Dans ce procédé, les phospholipides sont dispersés dans l'eau chauffée à 40°C dans un bain marre jusqu'à l'obtention d'une solution colloïdale. Dans une autre cuve, l'éthanol et le propylène glycol sont mélangés correctement et chauffés jusqu'à 400°C. après on transvase la phase organique dans la phase aqueuse. Le médicament est dissous dans de l'eau ou dans de l'éthanol, en fonction de sa solubilité, la solution obtenue est ajoutée au mélange obtenu.

La taille des vésicules peut être modifiée à l'aide d'une sonde d'ultrasons ou par un procédé d'extrusion.

2.5.2 La méthode froide

Il s'agit de la méthode la plus courante et la plus largement utilisée pour la préparation des ethosomes. Le médicament et les phospholipides sont dissous dans l'éthanol, après homogénéisation on ajoute le propylène glycol.

Le mélange est porté à 300°C pendant 1h. Pour la préparation finale de la dispersion colloïdale on ajoute de l'eau bi distillée tout en agitant constamment pendant 5min. la formulation doit être correctement stockée sous réfrigération.

3.5.2 La méthode classique de la dispersion mécanique.

Dans un ballon à fond rond La PC de soja est dissous dans un mélange de chloroforme/méthanol (3/1). L'excès des solvants organiques est éliminé en utilisant un évaporateur rotatif sous vide au dessus de la température de transition des lipides en formant un film lipidique sur la paroi mince de la fiole.

Enfin des traces de solvants du mélange sont éliminées à partir du film lipidique déposé en laissant le contenu sous vide pendant une nuit. L'hydratation, du film lipidique, est effectuée avec différentes concentrations du mélange hydro-alcoolique contenant la drogue en faisant tourner le flacon un certain moment (245. 246).

4.5.2 La méthode classique

Les phospholipides et la drogue sont dissous dans de l'éthanol avec le chauffage dans un bain d'eau à $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. de l'eau distillée est ajoutée au mélange de lipides dans un récipient fermé tout en maintenant une agitation constante à 700 tours/min, la suspension vésiculaire obtenue est homogénéisée par passage à travers une membrane de polycarbonate à 3 cycles (247).

6.2 Les applications des ethosomes :

Les ethosomes sont considérés comme étant sans danger pour l'usage pharmaceutique et cosmétique. Plusieurs molécules sont encapsulées par les ethosomes et délivrées par voie cutanée comme :

- **minoxidil** (Minodixil est un médicament liposoluble utilisé par voie topique sur le cuir chevelu pendant le traitement de la calvitie.) (248. 249).

- testosterone** : Testosome (250).

- **chlorhydrate de trihexyphénidyle** : Est un antagoniste des récepteurs muscariniques M1 et utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson (251).

- **Cannabidol** est un candidat-médicament récemment développé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (252).

- l'insuline** (253).

- acyclovir** (254).

- **les antiviraux Anti-HIV : Zidovudine Lamivudine** : Traitement du SIDA pour l'amélioration de flux transdermique (255) et d'autres molécules sont en cours d'études et d'évaluation de leur efficacité par voie cutanée par rapport aux formes topiques conventionnelles

- fluconazole** (256).

- Nitrate d'econazole** (257).

- Benzocaine** (258).

7.2 Les avantages et limites des ethosomes :

- *Avantage :

°C'est un nouveau système de délivrance lipidique qui permet l'amélioration de la pénétration des médicaments à travers la peau par voie dermique et transdermique.

°la livraison de grosses molécules (peptides, molécules de protéines ...) est possible.

°Une meilleure stabilité et solubilité des médicaments.

°Ces vésicules sont composées de matières premières non toxiques.

°Une bonne observance : car les médicaments à base d'ethosomes sont présentés sous forme semi-solide (gel ou crème..).

°Largement utilisés par l'industrie pharmaceutique et cosmétique pour son caractère passif et invasif

°Méthode simple pour l'administration de médicaments par rapport à l'iontophorèse et Sonophorèse et autres méthodes compliquées (259. 260).

*** Les limites :**

a) Mauvais rendement.

b) la perte de produit pendant le transvasage de la phase organique et aqueuse.

3. Les Niosomes

Les niosomes, composés de molécules amphiphiles synthétiques non-ioniques (alkyl éthers de polyglycérol par ex.) Sont des structures microscopiques (0,025 à plusieurs microns) constituées de une à plusieurs bicouches lipidiques séparées par des compartiments aqueux qui s'apparentent à la structure lamellaire du ciment inter-cornéocytaire de la peau.

Le biomimétisme entre la structure de ces vésicules et la barrière lipidique de la peau peut expliquer en partie pourquoi, depuis plus d'un quart de siècle, de nombreux chercheurs du monde de la pharmacie en général et celui de la dermatologie et de la cosmétique en particulier ont étudié l'interaction des liposomes et des niosomes avec la peau.

Il est désormais bien établi que les mécanismes de pénétration cutanée des liposomes et des niosomes sont comparables et dépendent de paramètres importants en particulier d'ordre physicochimique (261).

1.3 Les principales caractéristiques de niosomes (262).

1. Peuvent piéger les solutés d'une manière analogue aux liposomes.
2. Sont osmotiquement active et stable.
3. Ont une structure flexible (la composition, la fluidité et la taille) et peuvent être conçues en fonction de la situation désirée.
5. Peuvent améliorer le rendement des médicaments.
6. Meilleure disponibilité sur le site d'application.
7. Sont des agents tensioactifs biodégradables, biocompatibles et non immunogènes.

2.3 Structure des niosomes.

Structurellement, les niosomes sont similaires aux liposomes. Cependant, la bicouche, dans le cas des niosomes, est constituée de tensioactifs non-ioniques et de phospholipides dans le cas des liposomes. La plupart des agents tensio-actifs quand immergés dans de l'eau produisent des structures micellaires. Mais certains tensioactifs peuvent donner des bicouches vésiculaires qui sont les niosomes. Les Niosomes peuvent être multilamellaires ou unilamellaires en fonction de la méthode utilisée pour les préparer. Les niosomes sont faites d'une bicouche de tensioactifs hydrophiles avec ses extrémités exposées à l'extérieur et à l'intérieur de la vésicule, tandis que les chaînes hydrophobes sont localisées à l'intérieur de la bicouche.

Des substances médicamenteuses, ou à potentiel non thérapeutique, solubles dans l'eau peuvent être encapsulées dans le(s) compartiment(s) aqueux et quand elles sont liposolubles, piégées dans la/les bicouche(s) lipidique(s).

La figure ci-dessous donne une meilleure idée de ce qui ressemble à une niosome et où la drogue se trouve dans la vésicule. (Dans la figure 42) (263).

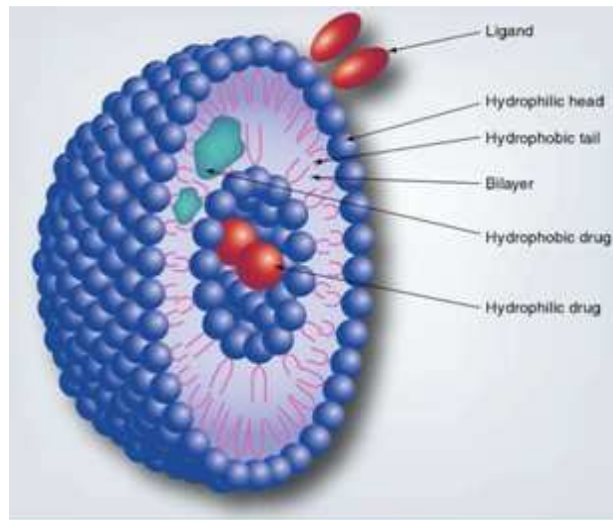


Figure 29: structure générale des niosomes (264).

Les niosomes typiques sont formées par un agent tensio-actif non-ionique tel que le Span-60, et sont généralement stabilisées par l'ajout du cholestérol et une petite quantité d'agent tensioactif non ionique tel que le phosphate de diacétyle, ce qui contribue également à stabiliser la vésicule.

3.3 Les types de niosomes.

Elles varient en fonction de leur taille, le nombre des bicouches et elles peuvent être divisées en trois catégories (Voir Figure 44).

Les petites vésicules unilamellaires (**SUV**) (10-100 nm), de grandes vésicules unilamellaires (**LUV**) (100-3000 nm) et des vésicules multilamellaires (**MLV**) lorsqu'il ya plus d'une bicouche (Figure 5). En plus de la catégorisation basée sur la taille, de nombreux types de niosomes spécialisés sont mentionnées dans la littérature, y compris Proniosome, ethosomes tensioactives, niosomes élastiques, niosomes polyédriques, Discomes (des vésicules en forme de disque), Aspasome (palmitate d'ascorbyle vésicule) et ainsi de suite.

Cependant, les nano-liposomes se rapportent exclusivement à l'échelle nanométrique des vésicules lipidiques qui sont connues comme des petites vésicules uni-lamellaires (**SUV**) (10-100 nm). Alors que la plupart des niosomes sont dans le nano ou sous-micron (colloïdale) gamme de taille, de nombreux auteurs ont utilisé la "nano-niosome" ou le terme "de nano-

vésicules" dans leurs articles publiés qui ont été due à l'introduction de nouvelles expressions liées à la nanotechnologie au cours des dernières années (265).

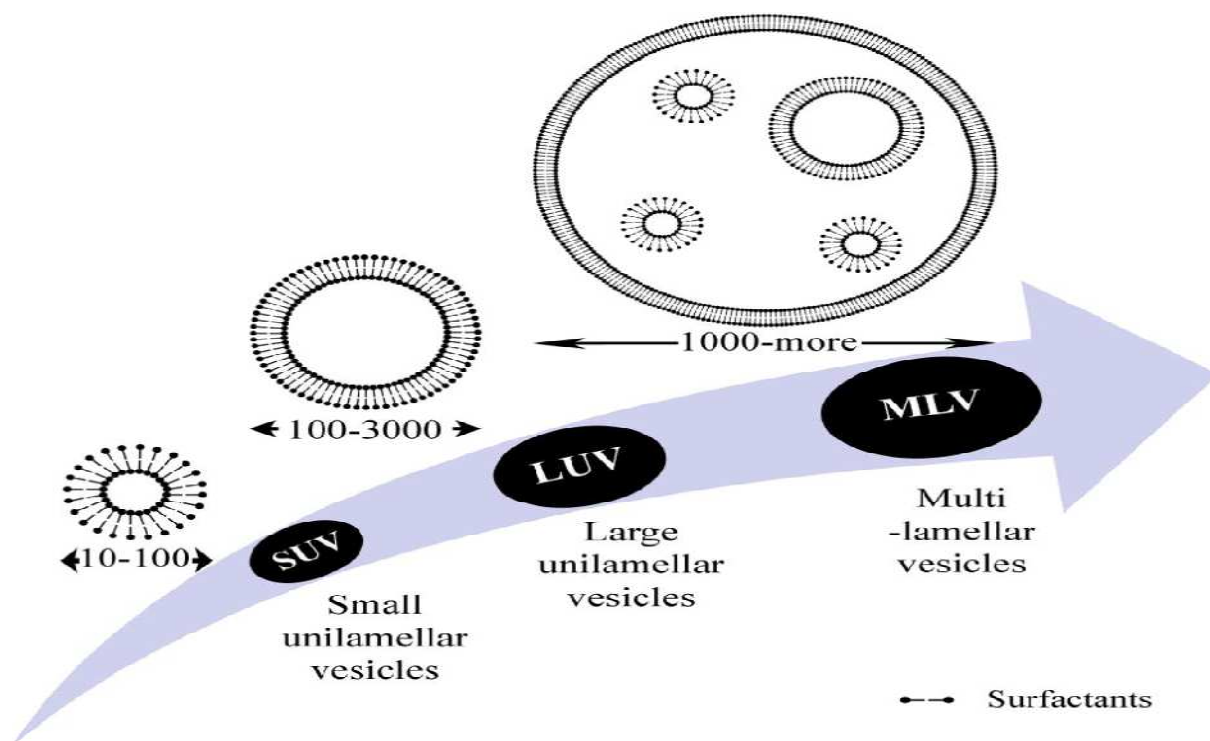


Figure 30. Structure schématique de VUS, LUV et MLV

1.3.3 Vésicules multilamellaires (MLV):

Elle se compose d'un certain nombre de bicouches entourant les compartiments lipidiques et aqueux séparément. La taille approximative de ces vésicules est de 0,5-10 μm de diamètre.

Les Vésicules multilamellaires sont les niosomes les plus largement utilisées. sont simples à faire et sont mécaniquement stables pendant de longues périodes après stockage. Ces vésicules sont parfaitement adaptées comme support de médicaments pour les composés lipophiles.

2.3.3 Grandes vésicules unilamellaires (LUV):

Les Niosomes de ce type ont un rapport de compartiment aqueux / lipide élevé, de sorte que de plus grands volumes de principes actifs peuvent être piégés avec une utilisation très économique des lipides membranaires.

Petites vésicules unilamellaires (SUV):

Ces petites vésicules unilamellaires sont préparées principalement avec des vésicules multilamellaires par la méthode de traitement par ultrasons.

4.3 Méthodes de Préparation.

Les Niosomes sont préparées par différentes méthodes, illustrées sur la figure 45. En outre, dans un souci de ciblage elles peuvent être enrobées par divers types d'agents tels que le polyéthylène glycol (PEG), de l'acide hyaluronique (HA), etc. pour des applications spécifiques. Les agents de surface avec un composant additif appelé cholestérol peuvent former tous les types de vésicules tensioactives non ioniques (266. 267).

Ne seront décrites que les méthodes les plus employées.



Figure 31. Méthodes de préparation des niosomes.

1.4.3 La Méthode d'hydratation Thin-Film (TFH):

(TFH) est une méthode de préparation simple et elle est largement utilisée. Dans ce procédé, les agents tensioactifs et des additifs tels que le cholestérol sont dissous dans un solvant organique dans un ballon à fond rond. Ensuite, le film mince est formé sur la paroi interne du ballon par l'élimination du solvant organique en utilisant un évaporateur rotatif sous vide (268).

Une solution aqueuse telle que de l'eau ou du PBS (phosphate buffer saline) [contenant du médicament] est ajoutée et le film sec est hydraté au-dessus de la température de transition (T_c) de l'agent tensio-actif. Les MLV seront formées au cours de l'hydratation.

Le schéma du protocole de préparation des niosomes par TFH a été illustré à la figure 45 TFH a été utilisé pour la préparation de niosomes encapsulant : Minoxidil, l'insuline, le

dipropionate de béclométazone, les glucocorticoïdes, l'acide salicylique et P-hydroxyle de l'acide benzoïque, le méthotrexate, la doxorubicine, antioxydants, etc (269).

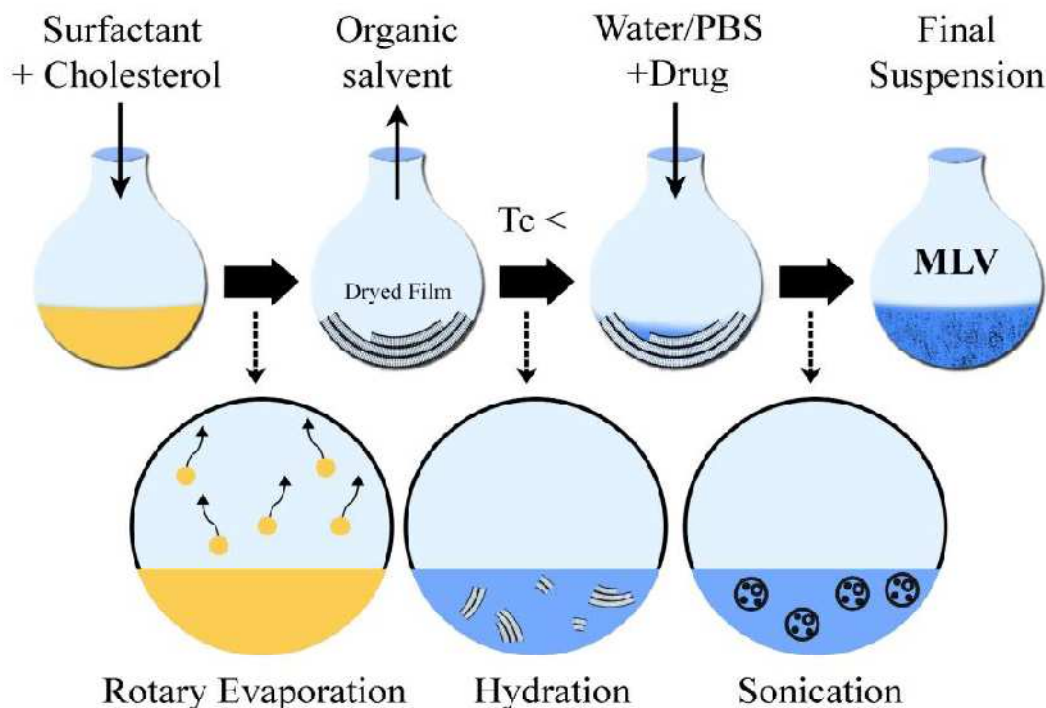


Figure 32. Protocole de préparation des niosomes par la méthode d'hydratation THF

2.4.3 La méthode de la Main tremblante (HSM):

La méthode de la Main tremblante est conçue pour la synthèse des MLV et elle est similaire à la méthode TFH.

Dans ce procédé, les agents tensioactifs et des additifs tels que le cholestérol sont dissous dans un solvant organique dans un ballon à fond rond. le solvant organique est éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif afin de former un film mince sur la paroi interne du ballon.

Le film complètement séché sera directement hydraté avec une solution aqueuse [contenant le drug] pendant environ une heure avec légère agitation mécanique pour former une dispersion niosomale d'aspect laiteux.

L'HSM a été utilisée pour la préparation de niosomes encapsulant le diclofénac sodium, libération de l'hormone lutéinisante, adriamycine, Flurbiprofene, etc (270).

3.4.3 La Méthode de la bulle :

La méthode de la «bulle» est une technique de préparation des niosomes sans l'utilisation de solvants organiques. Dans ce procédé, des tensioactifs, des additifs et du PBS (pH 7,4) ont été transférés dans un réacteur en verre à trois cols. Le réacteur est placé dans un bain d'eau pour réguler la température. Un thermomètre est placé dans la première manche, l'azote est fourni par le second col et reflux refroidi à l'eau dans le troisième col. Les composants des niosomes sont dispersés à 70 ° C et la dispersion est mélangée pendant 15 secondes avec un homogénéisateur de haute cisaillement et immédiatement suivie par la formation de bulles d'azote gazeux à 70 ° C (271).

4.4.3 Procédé d'injection d'éther (MIE):

Dans la méthode d'injection d'éther (MIE), les agents tensio-actifs avec des additifs sont dissous dans une solution organique comme l'éther diéthylique et on l'injecte lentement à travers une aiguille dans une solution aqueuse [contenant le médicament] maintenue à température constante (environ 60 °C).

Le solvant organique sont évaporés à l'aide de l'évaporateur rotatif (272). Au cours de la vaporisation on aura la formation de vésicules à couche unique. VUS et LUV produites par la technique d'injection du solvant. Selon les conditions, le diamètre de la vésicule finale est compris entre 50 et 1000 nm (273).

L'EIM a été utilisé pour la préparation de niosomes encapsulant **gadobénate**, le **diclofénac sodium**, **fluconazole**, **la rifampicine**, **l'adriamycine**, etc

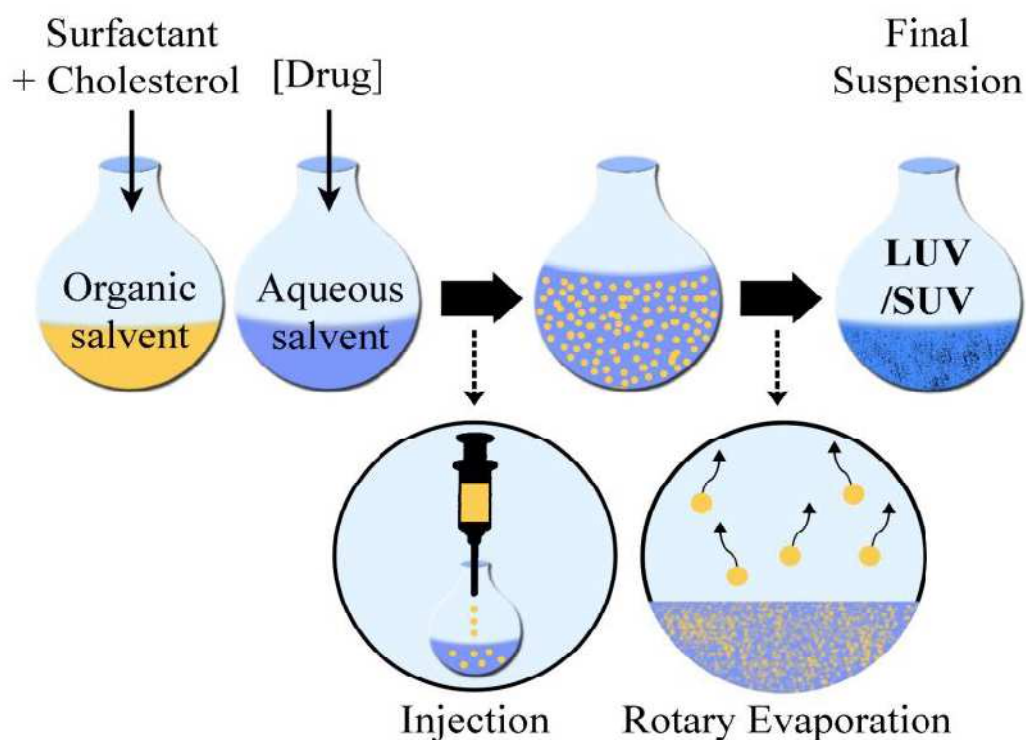


Figure 33. Protocole de préparation des niosomes par la Méthode MIE

5.4.3 Le Procédé d'évaporation en phase inverse (REV):

Les LUV sont préparés par le procédé d'évaporation en phase inverse où les ingrédients, les tensioactifs et les additifs sont dissous dans un solvant organique.

La phase aqueuse [qui contient la drogue] est ajoutée à la phase organique et le mélange est traité par les ondes ultrasons dans le but de former une émulsion, suivie de l'élimination lente de la phase organique en utilisant un évaporateur rotatif sous vide à environ 40 - 60 ° C. L'évaporation est poursuivie jusqu'à ce que l'hydratation soit terminée. Les LUV sont formées lors de l'évaporation du solvant organique (274. 275).

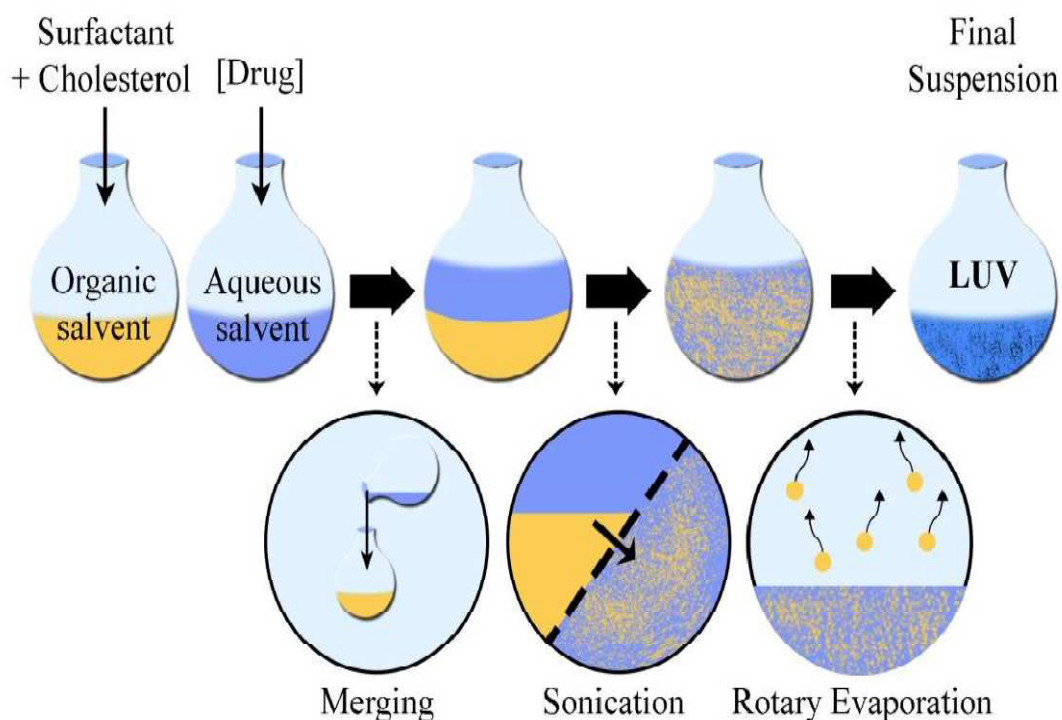


Figure 34. Protocoles de préparation des niosomes par Le Procédé d'évaporation en phase inverse.

En outre, plusieurs méthodes telles que l'évaporation en phase inverse et les méthodes d'injection d'éther ou d'éthanol nécessitent des conditions énergiques, tels que des solvants organiques, la sonication et des températures élevées pendant de longues périodes de temps.

La Méthode REV a été utilisée pour la préparation de niosomes encapsulant l'Anti-HBsAg, la naltrexone, l'acide ellagique, le diclofénac sodium, acétazolamide, etc.

Benda, ER, et al. Ont réalisé une enquête (276) les méthodes de préparation contenant REV, sonication, HSM et EIM pour Niosomes piégeant l'hydroxychloroquine et ont indiqué que le rendement de piégeage le plus élevé a été atteint avec la méthode REV.

Si la structure du médicament utilisé a été déformée et a perdue sa facilité d'utilisation à une température supérieure à 50°C ou dans des solvants organiques, la méthode directe de piégeage ne peut pas être utilisée.

6.4.3 La Méthode de sonication:

Suivant ce procédé, la solution du médicament, dans un tampon, on ajoute de l' mélange / de cholestérol dans le tensioactif. Le mélange est soumis à des ultrasons sonde à 60 ° C au moyen d'un appareil à ultrasons avec une sonde de titane pendant 3 minutes pour obtenir niosomes.

Procédé de traitement par ultrasons a été utilisé pour la préparation du disulfure de diallyle (DADS) chargés des niosomes.

7.4.3 Procédé de chauffage (HM):

Les agents tensioactifs et des additifs tels que le cholestérol, sont hydratés séparément dans du PBS (pH = 7,4) pendant une heure sous atmosphère azoté à température ambiante. Ensuite, après environ 15 à 20 minutes, on chauffe la solution (environ 120⁰C) sur un agitateur de plaque chaude pour dissoudre le cholestérol. La température est ramenée à 60⁰C et les autres composants, les agents tensioactifs et les autres additifs, sont ensuite ajoutés au tampon dans lequel le cholestérol est dissous sous agitation continue pendant encore 15 minutes. Les Niosomes obtenus à ce stade sont laissées à température ambiante pendant 30 minutes, puis conservées à 4-5 °C sous atmosphère d'azote jusqu'à son utilisation (277. 278).

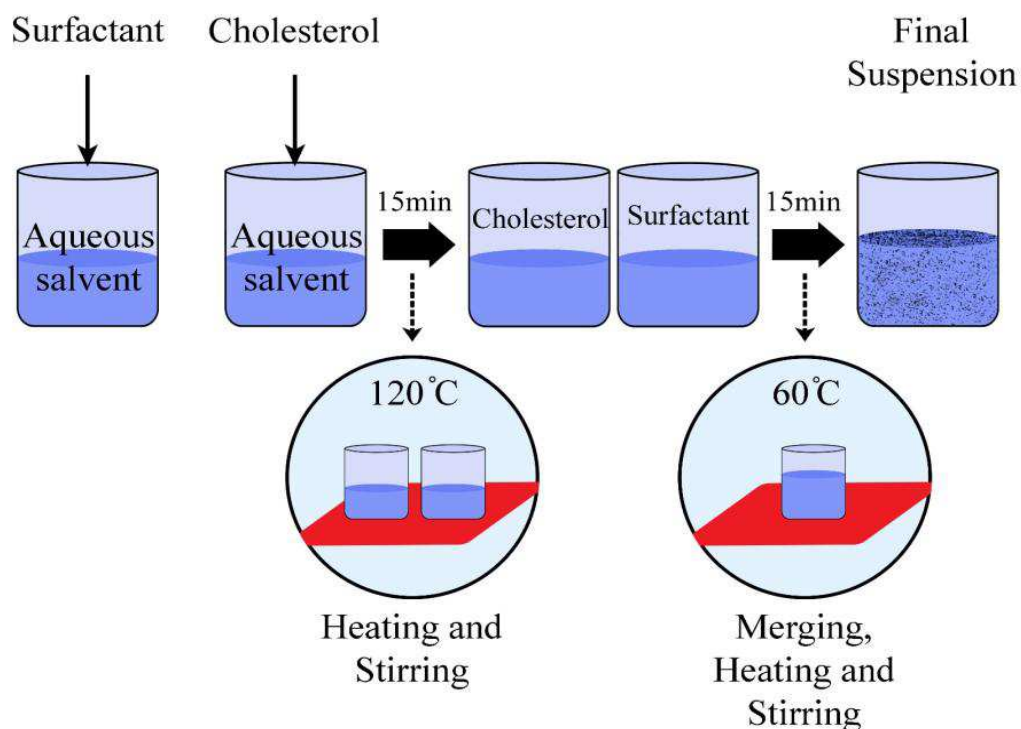


Figure 35: Protocole de préparation des niosomes par la méthode de chauffage.

8.4.3 La méthode de Congélation et décongélation (FAT):

Cette méthode peut générer des vésicules multilamellaires congelées et décongelées (FAT-MLV). Les suspensions niosomales, sont préparées en utilisant la méthode TFH, ont été congelées dans l'azote liquide pendant une minute et décongelées dans un bain d'eau à 60°C pendant encore une minute (279).

9.4.3 Méthode de déshydratation réhydratation (DRM):

La technique de déshydratation réhydratation a été décrite par Kirby et Gregoriadis en 1984. Les vésicules obtenue par le procédé de déshydratation de réhydratation (DRM), sont préparées par TFH, puis congelées dans l'azote liquide et sont suivie par lyophilisation pendant la nuit. La poudre obtenue est hydratée avec de la PBS (pH = 7,4) à 60°C (280).

10.4.3 Technologie des Proniosomes (PT):

L'utilisation de la technologie des Proniosomes pour la préparation des niosomes a commencée il ya environ deux décennies. La PT est un procédé de préparation de vecteurs de médicaments nouveaux. Le PT a été utilisé pour la préparation de niosomes encapsulant le **vinpocetine, le valsartan, 17 β -estradiol, Tenoxicam**, etc

En général, les VUS sont préparés par conversion de dispersions MLV dans VUS soit par ultrasons (un bain ou une sonde sonique) ou par homogénéisation à haute pression (un microfluidiseur) ou par extrusion sous haute pression (en utilisant la cellule de pression française) (281).

5.3 Avantage et limite des niosomes.

Les Niosomes offrent de nombreux avantages tels que présentés ci-dessous:

- (i) Les niosomes sont chimiquement stables et ont une longue durée de stockage en comparaison aux liposomes;
- (ii) la formation et la modification de leur surface est très facile via les groupes fonctionnelles sur leurs têtes hydrophiles;
- (iii) ils ont une compatibilité élevée avec les systèmes biologiques et une faible toxicité du fait de leur nature non-ionique;
- (iv) De plus, ils sont biodégradables et non-immunogène;
- (v) ils peuvent piéger des médicaments lipophiles dans des bicouches vésiculaires et médicaments hydrophiles dans le compartiment aqueux;
- (vii) l'accès aux matières premières est pratique;
- (ix) la différence de phospholipides, le traitement des agents tensio-actifs ne nécessite pas de précautions et conditions particulières;
- (x) ils augmentent la biodisponibilité et la pénétration cutanée des médicaments;
- (xii) les niosomes peuvent augmenter l'absorption cutanée de certains médicaments;
- (xiii) également, on peut réguler la vitesse de libération de médicament dans la phase non-aqueuse externe en émulsionnant une phase aqueuse dans une phase non aqueuse.

Il convient de noter qu'il existe une instabilité physique lors de la dispersion, peut être équivalente à celle des liposomes pouvant être classés comme un inconvénient. Durant la

dispersion, il ya risque d'agrégation et de la fusion ou hydrolyse de médicaments encapsulés dans les liposomes et les niosomes (282).

6.3 Les Applications des Niosomes.

Les Niosomes ont été d'abord utilisé dans l'industrie cosmétique et ont attiré l'attention des compagnies pharmaceutiques du fait de leur bonne stabilité et biodisponibilité.

Les Niosomes topiques peuvent servir en tant que matrice de solubilisation, comme un dépôt local pour la libération prolongée de composés actifs par la peau, comme des activateurs de pénétration.

Les Niosomes peuvent encapsuler divers médicaments et les libérés par voie transdermique, y compris l'insuline, Minoxidil, Nimesulide, Vinpocetine, 17 β -estradiol, Tenoxicam, Acide ellagic, et beaucoup d'autres, afin de permettre le traitement :

- du psoriasis;
- des lésions cicatricielles plus ou moins infectées;
- de l'alopecie androgénogénétique;
- du xeroderma pigmentosum;
- de la séborrhée et de l'acné; de l'atopie et de la xérose; de l'herpes simplex ...

4. Les Transferosomes.

Les vésicules flexibles ou déformables sont appelés vésicules ou transférosomes élastiques. Le concept et le terme de vésicules élastiques a été introduit par Gregor Cevc en 1991. Depuis lors, le montant énorme de la recherche est en cours dans le monde entier sur ces vésicules élastiques sous des titres différents comme des vésicules flexibles, transferosomes, etc.

Transferosome est un terme enregistré en tant que marque par la société allemande IDEA AG, et utilisé par elle pour se référer à sa technologie exclusive d'administration de médicaments. Le nom signifie «corps portant», et est dérivé du mot latin «transfere», qui signifie «porter à travers», et le mot grec «soma», pour un «corps».

1.4 La structure des transférosomes

Il s'agit d'agrégats lipidiques ultra-déformables (283), composées de lipides membranaires et des adoucisseurs biocompatibles (284). Ces vésicules sont capables de traverser la peau et ont une région aqueuse interne entourée d'une bicouche lipidique contenant des activateurs de pointe telle que le cholate de sodium, le désoxycholate de sodium (285). Une large gamme de phospholipides qui peuvent être utilisés dans la formulation des transférosomes à savoir PC de soja, la dipalmitoylPC, des tensioactifs (Tween 80, Span 80, etc), L'alcool (comme solvant) et un agent tampon tel qu'un tampon phosphate salin peut également être utilisé comme un hydratant moyen (286). Celles-ci sont semblables aux liposomes dans différents aspects, mais se distinguent par le fait qu'elles sont plus déformables et ayant une meilleure intégrité de la membrane. Les transférosomes sont suffisamment efficaces pour le transport de plusieurs catégories de médicaments.

2.4 Mécanisme de pénétration

Les Liposomes déformables peuvent pénétrer à travers la couche cornée par deux mécanismes.

*Tout d'abord, les vésicules peuvent agir comme des systèmes de support de médicament, de sorte que les vésicules intactes pénètrent dans la couche cornée en transportant les molécules bioactives dans la peau.

*Deuxièmement vésicules peuvent agir comme activateurs de pénétration, de sorte que les bicouches des vésicules pénètrent dans le SC, puis modifient la bicouche lipidique intercellulaire. Cela facilitera la pénétration de molécules de médicaments libres dans et à travers le SC (287).

Ainsi, ils peuvent empiéter la peau intacte spontanément, sous l'influence de l'état naturel in vivo transcutanée gradient d'hydratation intact sans désintégration permanent (288).

Le transport de médicaments par liposomes déformables dans la couche cornée en contournant le principal obstacle à la drogue perméation considérablement améliorer la prestation de la peau. (Voir figure 35)

3.4 Modes de Préparation.

Un film mince est préparé par hydratation, et ensuite amenée à la taille désirée par sonication. Ces vésicules traitées aux ultrasons sont ensuite homogénéisé par extrusion en utilisant une membrane de polycarbonate.

Le mélange de phospholipides et d'agent tensio-actif est dissous dans un solvant organique volatil (chloroforme-méthanol).

Le solvant organique est évaporé au-dessus de la température de transition des lipides en utilisant un évaporateur rotatif. Les dernières traces de solvant sont éliminées sous vide pendant une nuit. Les films lipidiques hydratés sont ensuite déposés avec un tampon (pH 6,5) en rotation à 60 tours par minute à la température correspondante. Les vésicules résultantes sont gonflées pendant 2 heures à la température ambiante (289).

4.4 Avantages et inconvénients des transférosomes.

-Avantage :

Les avantages des transférosomes sont comme suit :

*la grande souplesse de la membrane des transférosomes leur permettre de se faufiler à travers des pores plus petits que leur diamètre.

*Elles peuvent accueillir de médicaments avec une large gamme de solubilité et une haute déformabilité.

* Elles peuvent agir comme un porteur pour deux médicaments à bas et haut poids moléculaire.

-Inconvénients :

Comme le cas des liposomes, les transférosomes aussi ont plusieurs restrictions associés à son utilisation telles que :

-sont chimiquement instables comme véhicule de livraison de drogues;

-manque de pureté des phospholipides.

-formulations sont coûteux à préparer, par rapport à d'autres préparations vésiculaires.

5.4 Applications des transférosomes.

Les Transférosomes comme les autres vésicules illustrent diverses applications tant dans l'administration topique ainsi que dans l'administration transdermique des médicaments.

Ces vésicules sont présentées pour être utilisés dans le transport de très petits médicaments moléculaires qui ont des difficultés considérables dans la diffusion à travers la barrière de la couche cornée. Ils peuvent être utilisés pour cibler des tissus sous-cutanés périphériques (290).

Les Vésicules ultradéformables ont été révélées efficaces dans la prestation de toute une gamme de médicaments à travers la peau, y compris 5-fluorouracile, lidocaïne, tétracaïne, cyclosporine A, l'insuline, diclofenac, acétonide de triamcinolone, hydrocortisone, la dexaméthasone, lévonorgestrel, l'estradiol, l'héparine de faible poids moléculaire, le methotrexate (291), Diclofenac, ibuprofène, Acide linoléique, Zidovudine (292).

5. Les Nano-capsules lipidiques.

1.5 Les constituants

Les constituants des NCL sont une huile composée de triglycérides à chaînes moyennes, une lécithine de soja, des esters de polyéthylène glycol, du chlorure de sodium et de l'eau distillée.

2.5 Structure des nano-capsules lipidiques

Le vecteur colloïdal obtenu a une structure générale qui ressemble à celle d'une apolipoprotéine humaine avec une structure cœur/enveloppe. Le cœur de la particule est composé par l'huile de triglycérides. Le principe actif est solubilisé dans cette phase au centre du vecteur.

La surface du nanovecteur est formée d'une coque de lécithine de soja rigide à 25°C dans laquelle s'enchaînent des chaînes flexibles hydrophiles de polyéthylène glycol orientées vers l'extérieur et permettant d'assurer le caractère hydrophile du vecteur. Le diamètre des NCL

peut être facilement choisi entre 20 et 150 nm en modifiant les rapports entre les différents constituants (293).

3.5 Propriétés des nano-capsules lipidiques

Les propriétés des NCL sont nombreuses. Tout d'abord, la fabrication des NCL n'emploie aucun solvant organique. Aucun catalyseur n'est utilisé permettant de garantir l'absence de tels résidus dans la préparation finale. Tous les excipients utilisés sont soit disponibles dans la Pharmacopée européenne ou approuvés par la Food and Drug Administration (FDA). Ensuite, le principe actif étant solubilisé dans le cœur lipidique des NCL, il est protégé de toute dégradation avant d'atteindre sa cible. Un autre résultat de cette vectorisation est de modifier la biodistribution du principe actif. La biodistribution du principe actif encapsulé n'est plus fonction de ses propriétés physico-chimiques mais est fonction de la composition de la surface extérieure des NCL, c'est-à-dire uniquement des interactions entre le vecteur et son environnement.

4.5 Mode de fabrication.

Ce vecteur est produit par une méthode d'inversion de phase à basse énergie sans solvant organique (Figure 13). Les composés sont chauffés à 90°C sous agitation magnétique. Puis, trois cycles de chauffage à 90°C suivi d'un refroidissement à 70°C sont réalisés sous agitation magnétique constante. Durant ces cycles, la nature physico-chimique du mélange, qui est une émulsion d'huile dans de l'eau à 70°C, se transforme en une émulsion d'eau dans de l'huile à 90°C. Après un dernier chauffage à 90°C, la formation des NCL sera provoquée par l'ajout de l'eau distillée à 0°C dans le mélange. Pour fabriquer des NCL chargées en bioactifs, il faut d'abord solubiliser le PA (sous forme de poudre-mère) dans un bain d'huile de triglycerides puis chauffer à 50°C sous agitation constante pendant 30 minutes. Le protocole sus décrit est ensuite appliqué au mélange obtenu.

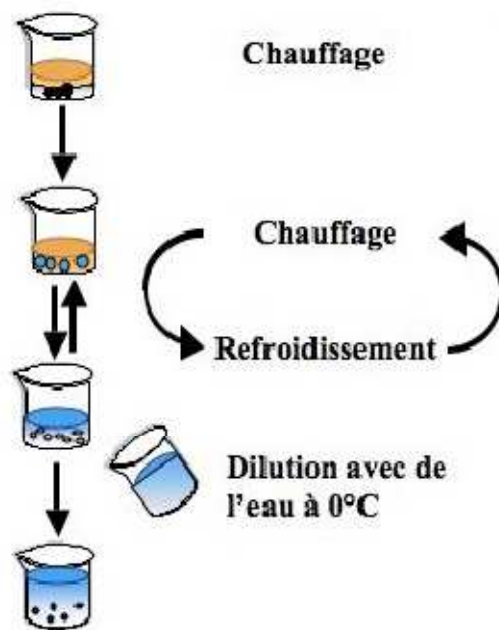


Figure 36. Schéma du principe de formulation des NCL par inversion de phase.

III. Autres formes :

***Emulsions**

***Dendrimères**

1. Les émulsions

1.1 Définitions:

Une émulsion est une dispersion colloïdale de deux liquides non miscibles l'un dans l'autre tels que l'eau et l'huile, à laquelle on ajoute généralement un agent de surface (tensioactif). Le processus de dispersion consiste à cisailier l'une des phases dans l'autre de manière à former des gouttes dont la taille peut varier de 0.1 μm à environ 10 μm . Ce système est thermodynamiquement instable et nécessite l'addition d'un stabilisant, appelé émulsifiant.

2.1 Composition (294).

1.2 Phases lipophile et hydrophile

La phase huileuse, appelée également *phase grasse*, *phase lipophile* ou *phase organique*, comporte des huiles, des cires et des graisses (respectivement liquides, solides ou semi-solides à température ambiante) d'origine végétale, animale ou minérale.

Des substances synthétiques dérivées ou non de substances naturelles sont aussi utilisées. La phase huileuse d'une émulsion est généralement composée d'un mélange d'ingrédients. Le tableau 8 donne quelques exemples d'ingrédients de la phase huileuse.

ORIGINE	CIRES	GRAISSES	HUILES
Animale	Cire d'abeille Blanc de baleine	Lanoline	Huile de baleine, de foie de requin
Végétale	Cire de Carnauba	Beurre de cacao Beurre de karité	Huile d'arachide, d'olive, d'amande, de soja...
Minérale	Paraffine	Vaseline	Vaseline Paraffine
Synthétique	Esters gras	Esters gras	Esters et alcools gras Huiles de silicone

Tab 8: exemples d'ingrédients de la phase huileuse.

La phase aqueuse ou *phase hydrophile* contient l'eau et divers composants hydrosolubles. Les solutés de la phase aqueuse sont de nature diverse : ions minéraux, acides, bases, vitamines, glucides, protéines, etc.

En fonction du type d'émulsion (cosmétique, pharmaceutique) des substances peuvent être ajoutées à l'une ou l'autre phase pour conférer au produit diverses propriétés (augmentation de la durée de conservation, modification du goût, de la texture, de l'aspect, maintien de l'humidité, etc.).

Les additifs utilisés sont très variés. Ils se distribuent entre phase aqueuse et phase grasse suivant leur solubilité.

Les produits pharmaceutiques et les produits cosmétiques de soin comportent d'autre part au moins un principe actif (appelé *actif* ou *ingrédient actif* pour les cosmétiques) dans l'une ou l'autre phase de l'émulsion.

2.2 Émulsifiants

Les émulsions conventionnelles sont des systèmes thermodynamiquement instables qui se séparent, plus ou moins rapidement, en deux phases. On parle de systèmes *hors équilibre*.

En raison de cette instabilité les émulsions industrielles comportent toujours des émulsifiants, ou *émulsionnants*, formant un film interracial, ou *film mince*, ou *membrane interracial*, autour des globules de phase dispersée (figure 22).

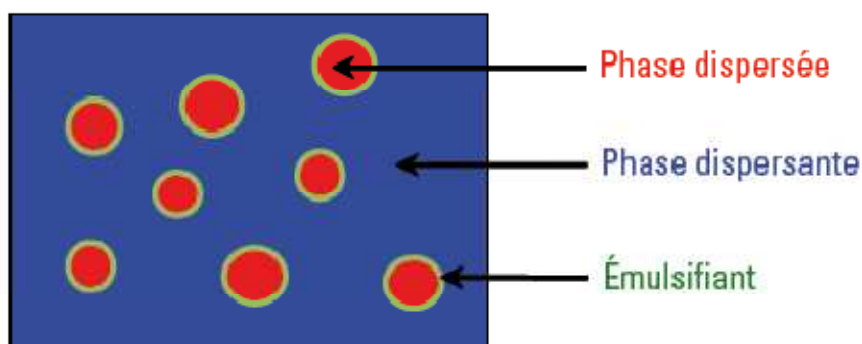


Figure 37: Représentation d'une émulsion avec un émulsifiant.

Il s'agit le plus souvent de petites molécules amphiphiles appelées *tensioactifs*, *surfactifs*, *surfactants* ou *agents de surface*. La schématisation classique des tensioactifs met en évidence un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe.

Les parties hydrophile et hydrophobe ont de l'affinité respectivement pour la phase hydrophile et hydrophobe de l'émulsion. C'est cette polarisation fonctionnelle qui détermine l'organisation des tensioactifs dans l'émulsion.

Même si elles sont thermodynamiquement instables, les émulsions industrielles peuvent donc présenter une stabilité dans le temps (stabilité cinétique) très importante.

Les différents types d'émulsions: Il existe plusieurs types d'émulsions.

-Les émulsions simples : sont des dispersions de deux phases : huileuse et aqueuse. Elles peuvent être de type huile-dans-eau (H/E) directe et eau-dans huile (E/H) inverse. Le type est fixé au premier ordre par la solubilité préférentielle du tensioactif dans l'une ou l'autre des phases, en accord avec la règle empirique de Bancroft: le recours à un tensioactif hydrosoluble permet de former préférentiellement une émulsion directe, alors qu'un tensioactif liposoluble favorise une émulsion inverse.

-Les émulsions multiples (doubles) : contiennent dans la phase dispersée une deuxième phase Dispersée. Donc l'émulsion multiple de type eau-dans-huile-dans-eau (E/H/E) est un système dans lequel des gouttelettes d'eau sont dispersées dans des gouttelettes d'huile (émulsion primaire), et l'émulsion primaire est ensuite dispersée dans l'eau, formant une émulsion secondaire. De la même façon, il existe des émulsions de type huile-dans-eau-dans-huile (H/E/H) (Figure 23).

Le plus grand problème associé à ce type d'émulsions est leur instabilité à cause de la présence de deux types de tensioactifs (hydrophile et hydrophobe). Les molécules de tensioactifs peuvent diffuser et provoquer l'instabilité de l'émulsion.

La spécificité des émulsions doubles directes vient du fait qu'ils contiennent à la fois des films interfaciaux inverses (entre deux gouttes internes) et des films directs (entre deux globules) (figure 24). Ainsi, généralement, les émulsions doubles directes font intervenir dans leur composition deux agents de surface : l'un hydrosoluble qui stabilise les films directs et l'autre liposoluble qui stabilise les films inverses. Les émulsions doubles comprennent donc deux interfaces délimitant des compartiments (E/H/E pour des émulsions doubles directes) pouvant être de nature et de composition différentes. Grâce à cette structure compartimentée

particulière et leur facilité d'obtention, les émulsions doubles sont rapidement apparues comme un matériau idéal en tant que microréservoir, que ce soit dans le domaine de la cosmétique ou de la pharmacie.

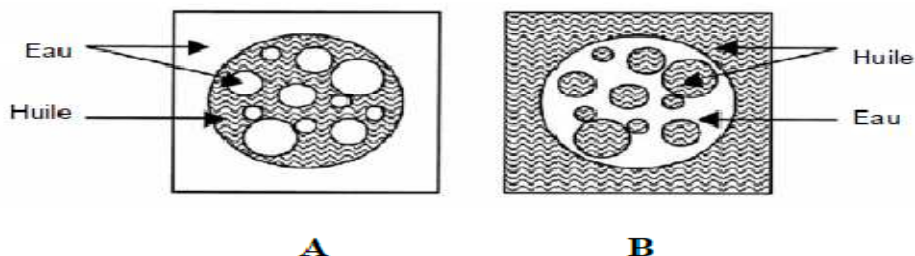


Figure 38. Emulsions multiples : A - E/H/E, B - H/E/H.

La taille des gouttelettes d'une émulsion dépend de sa composition et du procédé de fabrication. Un type particulier d'émulsions est la nanoémulsion, dans laquelle la taille des gouttelettes est inférieure au 1 μm (295. 296).

-Microémulsions

Le terme de *microémulsion* a été introduit en 1959 par Schulman pour décrire des émulsions transparentes. Le plus souvent, les microémulsions sont décrites comme des systèmes biphasiques composés de gouttelettes très fines (10-200 nm), d'où leur aspect (lié au fait que les diamètres des gouttelettes sont inférieurs aux longueurs d'onde de la lumière visible). Mais une autre description en a été faite comme systèmes monophasiques obtenus grâce à un émulsifiant permettant la coexistence des molécules de la phase aqueuse et de la phase huileuse sous forme de microdomaines d'une dizaine de nanomètres:

« Les microémulsions sont des mélanges d'eau, d'huile et d'amphiphile qui forment une phase unique à l'équilibre thermodynamique, au lieu de se séparer en une phase aqueuse et une phase huileuse » (De Gennes et Taupin, 1982).

La description la plus satisfaisante admet plusieurs structures en équilibre : une structure de type biphasique, avec des microgouttelettes dispersées, et une structure dite *bicontinue*.

Les microémulsions sont parfois encore décrites comme des *micelles gonflées* (*swollen micelles*), et plutôt qu'une dispersion, la microémulsion est conçue comme une solubilisation : -- dans une microémulsion H/E les molécules lipidiques sont solubilisées dans les micelles ;

--dans une microémulsion E/H les molécules d'eau sont solubilisées dans les micelles inverses.

La figure 24 compare la structure d'une microémulsion à celle d'une émulsion conventionnelle et d'une solution micellaire.

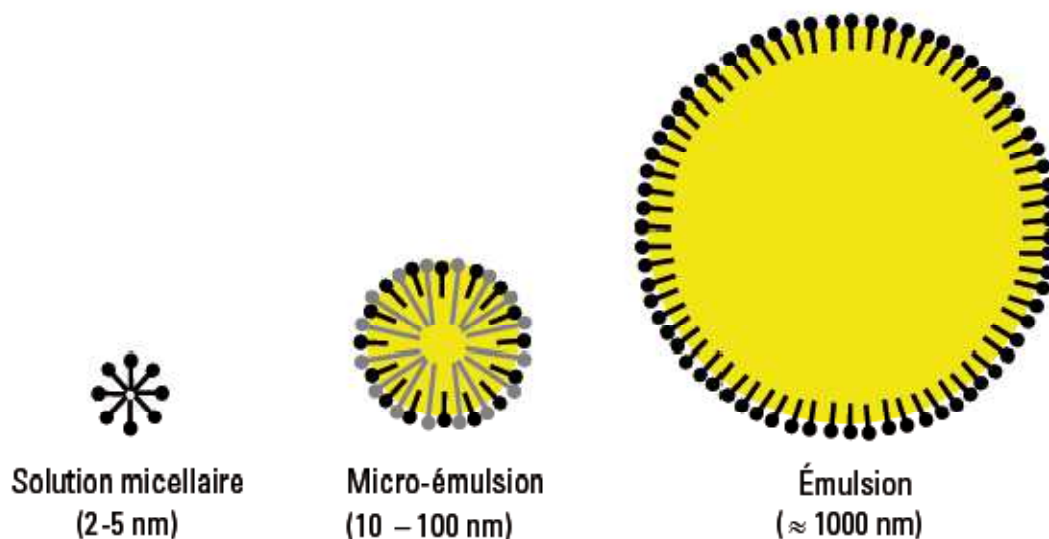


Figure 39: la structure d'une solution micellaire, microémulsion et d'une émulsion conventionnelle.

Les microémulsions peuvent donc être considérées comme des intermédiaires entre les solutions micellaires et les émulsions simples. Quelle que soit la description retenue, la distinction entre microémulsions et émulsions simples (macro-émulsions) est incontournable sur une base thermodynamique. En effet, contrairement aux émulsions conventionnelles, les microémulsions sont thermodynamiquement stables : ce sont des systèmes à l'équilibre. Cette distinction se retrouve dans le mode de préparation. Par opposition aux systèmes sous agitation, les microémulsions se forment spontanément si la formulation est optimale.

La préparation d'une microémulsion nécessite une quantité de tensioactifs beaucoup plus importante que les émulsions conventionnelles. D'autre part l'utilisation de deux types de tensioactifs est nécessaire, l'un étant appelé co-tensioactif.

Les microémulsions sont très étudiées en raison de leurs propriétés originales : elles sont moins visqueuses que les émulsions conventionnelles, et elles sont d'aspect transparent. La transparence est perçue positivement par le consommateur car elle est associée à la pureté.

Même si elles sont encore rares dans les bio-industries, les microémulsions ont connu un développement très important durant les dernières décennies et se rencontrent de plus en plus dans les secteurs cosmétique et pharmaceutique. On les trouve parfois en cosmétique sous la forme de crèmes et lotions, peu visqueuses malgré des fractions volumiques de phase dispersée élevées (20 à 40 %). Mais le surcote lié à l'utilisation de concentrations élevées en tensioactifs et des risques accrus d'irritation de la peau limitent leur utilisation.

Dans le domaine pharmaceutique les microémulsions présentent plusieurs avantages. Elles servent de support pour des principes actifs insolubles dans l'eau et dans la phase huileuse. D'autre part et surtout, d'importantes recherches sont menées pour améliorer la libération des principes actifs. Des études ont mis en évidence une augmentation de la vitesse de pénétration d'un principe actif en application topique sous forme de microémulsion (295).

Elles présentent comme avantage :

- le potentiel élevé de solubilité pour les médicaments hydrophiles (296).
- activité thermodynamique accrue.
- améliore la perméabilité des actifs à travers la voie cutanée.

-Nano-émulsions :

Les nano-émulsions sont des systèmes dispersés isotropes de deux liquides non miscibles, normalement constitué par un système huileux dispersé dans un système aqueux, ou un système aqueux dispersé dans un système huileux mais la formation de gouttelettes ou d'autres phases huileuses de dimensions nanométriques.

Sont des systèmes thermodynamiquement instables, contrairement aux microémulsions, parce que leur fabrication nécessite une haute énergie. Et parmi les effets secondaires de cette formulation est : la floculation (*processus physico-chimique au cours duquel des matières en suspension dans un liquide s'agglomèrent pour former des particules plus grosses*), et à d'autres problèmes d'instabilité physique. Malgré cela, elles peuvent être stables (métastable) pendant de longues périodes en raison de leur taille extrêmement réduite ainsi que l'utilisation de tensioactifs adéquats. Les Médicaments hydrophobes et hydrophiles peuvent être formulés dans des nano-émulsions. Ce sont des systèmes non toxiques et non irritants, et elles peuvent être utilisées pour la peau, en général, et ils ont été utilisés dans le domaine cosmétique.

Les Nano-émulsions peuvent être préparées par trois méthodes principalement: homogénéisation à haute pression, micro fluidisation, et la température d'inversion de phase.

Exemples de médicaments délivrés par les nano-émulsions : le gamma-tocophérol, de la caféine, l'aspirine, le salicylate de méthyle, de l'insuline et le nimésulide (297).

Actuellement, les formulations transdermiques de nano-émulsion ne sont pas développées autant que des nanoparticules ou de liposomes en raison des problèmes de stabilité inhérents à cette forme de dosage.

Néanmoins, le gamma-tocophérol, de la caféine, l'aspirine, le salicylate de méthyle, l'insuline, le nimésulide et ont été inclus dans les nano-émulsions. L'utilisation de ces nano-vecteurs pour fournir des analgésiques, des corticostéroïdes, des agents anticancéreux, etc., est très importante, car ces médicaments sont capables d'agir immédiatement parce qu'ils ne doivent pas franchir les barrières supplémentaires (298. 299).

-Nouvelle forme : Les émulsions de Pickering

Sont des dispersions de deux liquides non miscibles stabilisées par des particules solides. L'effet de stabilisation des émulsions par des particules fines est connu depuis environ un siècle.

Les émulsions sont appelées « émulsions de Pickering » du nom d'un des premiers chercheurs qui a décrit ce type de stabilisation (300). Il a établi que des particules peuvent agir comme des tensioactifs et stabilisent des émulsions H/E. Cependant, la première description de ce phénomène est due à Ramsden (301); son article est cité par Pickering.

L'adsorption des particules à l'interface de deux phases est responsable de la stabilisation des émulsions de Pickering (Figure 25). Les émulsions de Pickering peuvent être de type H/E, E/H ou multiples.

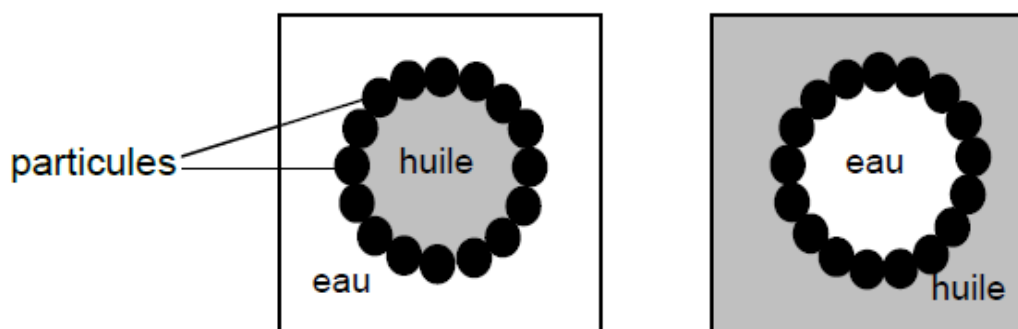


Figure 40. Schéma des émulsions stabilisées par des particules : huile-dans-eau et eau-dans-huile.

3. Applications dans L'industrie pharmaceutique et cosmétique

Pour des applications pharmaceutiques et cosmétiques, deux propriétés des émulsions de Pickering semblent être particulièrement intéressantes : la très bonne stabilité et des propriétés interfaciales spécifiques.

L'adsorption irréversible des particules à l'interface de la phase huileuse et aqueuse permet d'obtenir une très bonne stabilité des émulsions.

L'assemblage de nanoparticules aux interfaces fluides, comme c'est le cas lors de la stabilisation des émulsions de Pickering, est une méthode pour former une coque autour des gouttelettes (302. 303). Ce type de structure correspond aux systèmes d'encapsulation. La cinétique de libération du principe actif encapsulé peut être contrôlée, suivant la quantité de particules présentes à l'interface et la densité de la couche adsorbée.

Dans la littérature il existe peu de rapports sur des émulsions stabilisées par des particules comme véhicules de principes actifs pharmaceutiques et cosmétiques. Oza et Frank (304. 305) ont étudié la libération de la lidocaïne depuis des émulsions multiples E/H/E stabilisées par un mélange de cellulose microcristalline et de tensioactifs.

Des émulsions sèches stabilisées par des particules de silice hydrophile et hydrophobe contiennent la phase aqueuse et huileuse adsorbée sur la silice (306. 307). Plusieurs auteurs ont suggéré que la présence des particules solides à l'interface dans des émulsions peut permettre une libération contrôlée des électrolytes à partir d'émulsions multiples car la

structure de l'interface est plus étanche que dans le cas d'adsorption de tensioactif à l'interface (308).

Des études ont été menées pour obtenir des émulsions stabilisées exclusivement par des particules de dioxyde de titane pour obtenir des émulsions sans tensioactif et avec une protection solaire forte (309).

Enfin, l'ajout des particules dans des formulations cosmétiques peut améliorer leur texture et leur toucher. Dans ce cas, l'utilisation de particules solides à la place des tensioactifs pour la stabilisation des émulsions permet de créer des formulations innovantes.

4. L'influence des tensioactifs sur l'absorption percutanée

Les tensioactifs ayant pour rôle de stabiliser les émulsions peuvent interagir avec des structures de la peau après l'application à sa surface. ces molécules solubilisent des lipides de la couche cornée et interagissent avec la kératine par adsorption. Cela provoque la diminution de la propriété barrière de la peau. Sur la peau lésée, des tensioactifs non ioniques provoquent une diminution de la valeur de la perte insensible en eau, suggérant l'absorption de ces molécules dans les bicouches lipidiques (310).

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, ce qui sera ensuite illustré avec des exemples.

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.

Les tensioactifs non ioniques ont moins d'effet promoteur comparé aux tensioactifs ioniques, 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. 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). Les autres facteurs influençant l'absorption percutanée en présence de tensioactif sont la concentration et la structure chimique.

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. 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 (311) et des patches.

Calderilla-Fajardo et coll. (312) 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, NC et émulsions H/E. 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.

5. L'application topique des émulsions.

L'émulsion est la forme galénique la plus souvent utilisée dans l'application topique. Ce type de formulation présente l'avantage d'associer dans la même formulation des substances solubles dans l'eau et dans l'huile, de donner un toucher agréable, de protéger certains principes actifs et de modifier le profil de libération et de perméation de principes actifs (313).

Le principe actif de l'émulsion peut être dissous dans la phase interne ou externe de l'émulsion, ceci dépend de la nature hydrophile ou lipophile du principe actif. Si ce dernier se

trouve dans la phase interne (dans les gouttelettes), la libération du principe actif est fondée dans un premier temps sur sa diffusion des gouttelettes vers la phase externe, ce qui conduit à une distribution en concentration dans la phase externe. Ces deux étapes conditionnent la vitesse de libération, qui peut être également contrôlée par des paramètres physico-chimiques de la formulation, comme la taille des gouttelettes, la viscosité et la polarité des phases **(314)**. Après l'application d'une émulsion sur la peau, les ingrédients de l'émulsion peuvent entrer dans la couche cornée par diffusion passive. Cette diffusion influence la dissolution et la diffusion des principes actifs dans les structures de la peau, donc leur perméabilité. De plus, l'eau présente en formulation hydrate les cellules de la couche cornée. Cela peut influencer la diffusion des principes actifs. Des véhicules occlusifs, tels que des émulsions E/H, peuvent avoir le même effet. De plus, l'évaporation de l'eau de l'émulsion peut avoir lieu à la surface de la peau.

La taille des gouttelettes de l'émulsion a une influence sur la vitesse de libération. Des gouttelettes de petite taille ont une grande surface de contact avec la phase externe de l'émulsion, ce qui augmente la vitesse de libération.

Cependant, l'influence sur l'absorption percutanée n'a pas été démontrée. Izquierdo et coll. **(315)** ont étudié des émulsions H/E de composition identique contenant de la tetracaine comme principe actif. La distribution granulométrique des gouttelettes des émulsions était différente (48 nm, 68 nm, 88 nm, 1 µm, 1,8 µm et 3,5 µm). Aucune différence significative en termes de perméation (flux et quantité totale absorbée) n'a été observée.

La viscosité de la formulation influence également la libération du principe actif. Welin-Berger et coll. **(316)** ont étudié des émulsions H/E contenant un médicament anesthésique liposoluble, avec et sans agent épaississant à différentes concentrations. L'émulsion la plus visqueuse a donné le pourcentage d'absorption de l'anesthésique le plus faible et donc l'effet thérapeutique obtenu était la plus faible. Ceci est dû probablement à la libération retardée du principe actif.

Les émulsions multiples permettent d'encapsuler des substances afin d'obtenir une libération contrôlée de celle-ci. Elles offrent la possibilité d'encapsuler des principes actifs dans des gouttelettes d'émulsion primaire. La phase externe de l'émulsion primaire constitue une barrière à la diffusion du principe actif, ce qui correspond à un système d'encapsulation. Par

exemple, pour une émulsion de type E/H/E, l'émulsion interne E/H est un réservoir d'eau où des substances hydrophiles peuvent être dissouts. L'huile agit comme une barrière au transport des molécules hydrophiles (317).

Puisque les émulsions multiples sont stabilisées avec deux types de tensioactifs (un hydrophile et un hydrophobe) ceci dans une même formulation, ces molécules peuvent migrer d'une interface vers l'autre, entraînant l'instabilité. Ce mécanisme peut aussi participer au transport de molécules actives dans l'émulsion, par formation de micelles.

Des micelles mixtes peuvent solubiliser des principes actifs hydrophiles et les transporter vers la phase externe. Ce type de micelles a été détecté dans la phase huileuse de l'émulsion primaire (pour une émulsion de type E/H/E) prouvant ce type de transport. D'autres auteurs suggèrent que le mûrissement d'Ostwald est responsable pour la déstabilisation des émulsions multiples.

À cause de problèmes d'instabilité des émulsions multiples, il existe peu d'études sur l'absorption cutanée depuis ce type de formulation. Des émulsions E/H/E, H/E et E/H contenant du glucose comme molécule hydrophile modèle ont été comparées dans une étude d'absorption percutanée. Le flux maximal de glucose à travers la peau a été obtenu pour l'émulsion H/E, intermédiaire pour l'émulsion E/H/E, et le plus faible pour l'émulsion E/H. Dans une autre étude, l'absorption cutanée de caféine était environ deux fois plus faible (2,6 fois pour la peau humaine) lorsque l'émulsion multiple était utilisée comme véhicule, par rapport à une solution aqueuse. Cela démontre la possibilité de modifier le profil d'absorption cutané des principes actifs à travers la peau en utilisant des émulsions multiples comme formulations.

Les nano-émulsions représentent une autre possibilité assez récente dans la formulation pour l'application topique (318). Récemment, Kotyla et coll. (319) ont observé l'influence des nano-émulsions sur la biodisponibilité d'un principe actif lipophile modèle (delta-tocopherol). Deux émulsions H/E, micronique et submicronique (2,788 μm et 65 nm) ont été comparées sur la peau de hamster *in vivo*. Deux heures après l'application de l'émulsion le niveau de tocopherol dans le plasma était 4 fois plus élevé par rapport à l'émulsion de taille micronique. Parmi les molécules véhiculées par les nano-émulsions on trouve :

l'acéclofénac, diazépam, testostérone, de l'ibuprofène, du 5-fluorouracile, du chlorhydrate de vérapamil, du métronidazole, du sulfate de vincristine et du citrate de fentanyl, du ketoprofène,

Pour les nano-émulsions appliquées sur la peau, les quantités de principes actifs ont été 60-80 fois plus importantes dans les muscles, 9 fois plus importantes dans les articulations et 4-6 fois moins importantes dans le sang par rapport à l'administration orale.

2. Les Dendrimères

Sont des macromolécules nanométriques formées de plusieurs séries de branchements organisés, reliés par un cœur moléculaire. Les dendrimères sont des nanovecteurs très intéressants, peu polydispersés, dont le système de branchement permet de faire plusieurs types d'association chimique sur les différents groupes terminaux. Les molécules transportées sont insérées entre les branchements ou associées chimiquement à ceux-ci. Les propriétés des dendrimères dépendent de la nature chimique du cœur moléculaire et des branchements. Parmi les dendrimères les plus étudiés, on trouve les dendrimères poly-(amidoamine) (PAMAM), les poly-(propylène imine) (PPI) et les polyéther-copolyester (PEPE). (figure15)

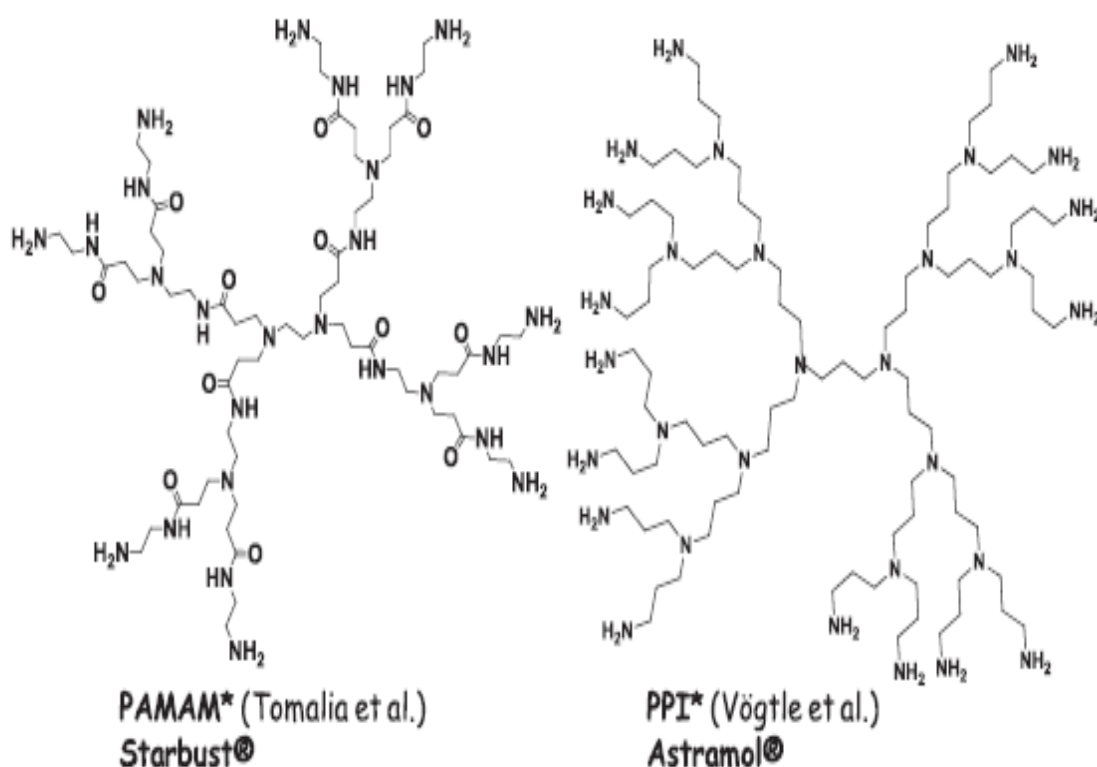


Figure 41: Structure de PAMAM et PPI.

Historiquement, c'est Flory, dans les années cinquante, qui s'est le premier penché sur l'intérêt de molécules ramifiées dans les architectures supramoléculaires. Mais ce n'est qu'avec le développement de nouvelles méthodes de synthèse que l'étude de telles structures devient possible.

Ainsi en 1978, Vögtle produit des amines ramifiées par une voie de Synthèse en cascade itérative. Finalement, c'est Tomalia et al qui décriront la première Famille de dendrimères en 1985 peu de temps avant Newkome. Depuis ces premiers travaux, Les dendrimères ont suscité un vif intérêt et de nombreux travaux ont vu le jour (320).

Le terme dendrimère, proposé pour la première fois par Tomalia (321) en 1984, est construit à partir de deux mots : dendrite et polymère, le premier évoquant la structure arborescente de ces composés (« dendron » signifie arbre en grec) et le second la répétition d'un motif

structural de base (« meros » signifie unité en grec). Ces structures sont généralement décrites comme étant des macromolécules caractérisées par une structure tridimensionnelle hautement ramifiée qui leur confère un fort potentiel de fonctionnalisation pour des applications variées (322). Les propriétés uniques de ces composés, telles que leur structure uniforme, leur haut degré de ramification, leur hydrosolubilité, leur multivalence, leur masse moléculaire discrète, la présence de sites internes d'inclusion ainsi qu'une variabilité de composition chimique importante, en font des matériaux très attractifs pour des applications biologiques et d'adressage de principes actifs (323. 324).

1.2 Structure

Les dendrimères sont constitués principalement de trois parties, soit le cœur, la partie interne et la périphérie.

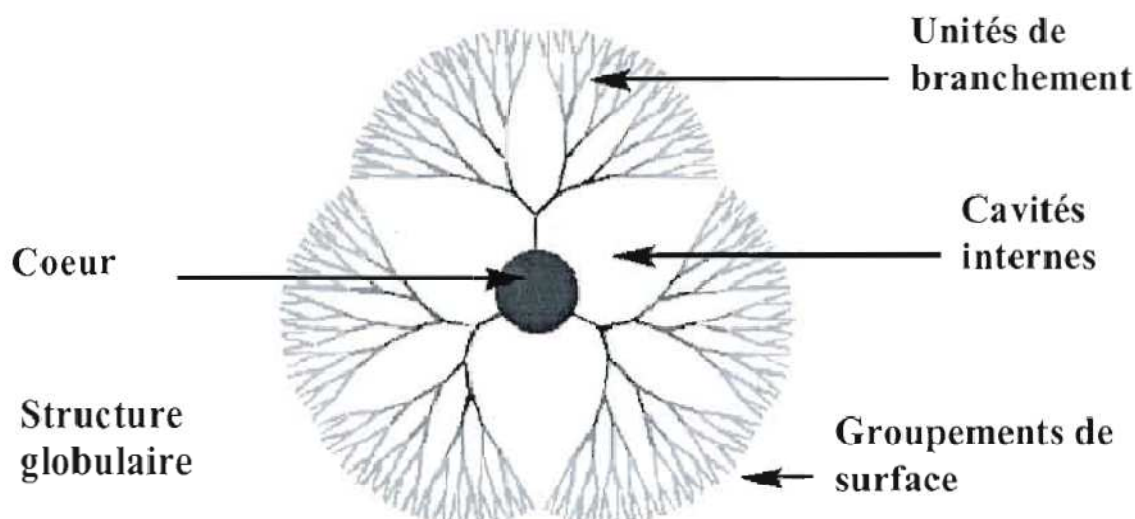


Figure 42 : Représentation de la structure des dendrimères.

Le cœur est en général une molécule multifonctionnelle qui dicte la structure, la taille et la multiplicité du dendrimère synthétisé. La partie interne du dendrimère, le corps, est une

répétition du monomère. Le nombre de répétitions détermine la génération du dendrimère. La taille, la flexibilité, la multiplicité, la composition chimique et la topologie (par la présence ou non de cavité) sont influencées par le type de monomère retrouvé sur les différentes couches de jonctions. La nature et le nombre de groupements terminaux ont une importance primordiale pour les dendrimères. (Figure 16) Augmentant exponentiellement selon les générations, ils constituent l'interface primaire du dendrimère avec son environnement. De plus, ils sont responsables des propriétés physiques et chimiques des dendrimères telles la solubilité, la réactivité chimique, la température de transition vitreuse et le volume libre (325).

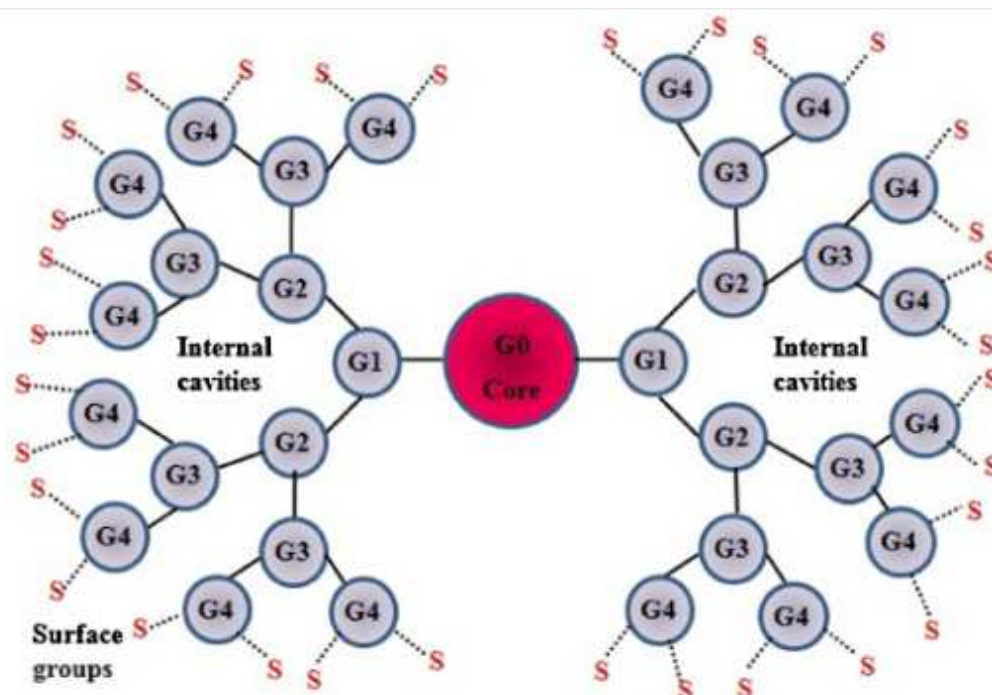


Figure 43: Représentation schématique des composants principaux des dendrimères
(326)

Chaque génération est représentée par un cercle. (327) Le cœur du dendrimère est appelé parfois génération 0 car il ne présente aucun point focal. Ce cœur est à la base de la structure arborescente des dendrimères car il va être le point d'ancrage de chaque dendron ou unité dendritique qui, regroupés, vont représenter les branches de cette structure. Le cœur peut être très variable: le 1,4-diaminobutane pour les dendrimères de type polypropylène imine, l'ammoniaque ou l'éthylène diamine pour les dendrimères de type polyamidoamine

(PAMAM) par exemple. Ces derniers présentent des intermédiaires possédant des groupes carboxyliques à leur surface et sont nommés dendrimères de demi-génération (ex : G0.5, G1.5...etc., figure 17,18). Les dendrons présentent eux aussi une grande variabilité de structure. Ils sont généralement à base de polyamine, d'un mélange de polyamides et d'amines ou encore d'unités polyaryl éther. Plus récemment, des dendrimères basés sur des cœurs à base de sucres ou de calixarènes ont été développés, ainsi que des structures présentant des éléments tels que le silicium et le phosphore (328).

2. Les différentes approches de synthèses des dendrimères.

Deux stratégies ont été principalement développées pour la synthèse de dendrimères. La première, nommée stratégie divergente, fut introduite par Tomalia et consiste en une croissance du dendrimère à partir d'un cœur initial vers la périphérie. La seconde, développée par Hawker et Fréchet, (329) consiste en un processus de croissance convergente, où les unités dendritiques sont couplées à un cœur multifonctionnel pour obtenir le dendrimère final. Il est rapporté que plus de 100 dendrimères de compositions différentes avec plus de 1000 modifications de surface ont été synthétisés via ces deux méthodes (330, 331).

Plus récemment, d'autres approches synthétiques ont également été développées afin d'avoir une croissance plus rapide de dendrimères ou de meilleurs rendements par une réduction du nombre d'étapes de synthèse et de purification.

1.2 Méthode divergente

L'approche divergente a été introduite au début des années 1980 par Tomalia (321) et Newkome. (332)

Elle consiste en une stratégie de synthèse progressive couche par couche, débutant au niveau du cœur focal, à la périphérie duquel sera construite la molécule par une A B C succession d'opérations de base consistant en:

(1) couplage de building block (monomères), et (2) déprotection ou modification des fonctionnalités terminales de périphérie afin de créer une nouvelle fonctionnalité de surface. Cette succession de réactions est souvent nommée « croissance de génération ». L'obtention

de dendrimères de première génération se fait simplement par un couplage entre le cœur et un monomère. Pour obtenir un dendrimère de seconde génération, les fonctions périphériques du dendrimère de première génération doivent pouvoir réagir avec les buildings blocks suivants (Figure 18).

Cette méthode présente l'intérêt d'être directe, mais certains problèmes de synthèse peuvent survenir, limitant ainsi la taille des structures pouvant être obtenues. En effet, au fur et à mesure que les dendrimères croissent en génération, le nombre de fonctions chimiques périphériques croît lui aussi de manière exponentielle. Cela engendre un nombre de réactions simultanées de plus en plus important sur une même molécule, augmentant alors la difficulté d'obtenir un dendrimère parfait, même avec des réactions d'excellents rendements. De plus, le nombre de produits secondaires va lui aussi considérablement augmenter, ces produits pouvant s'avérer difficilement séparables, car présentant des masses, tailles et des propriétés souvent très proches des dendrimères parfaits. Cette méthode de synthèse est principalement utilisée pour les dendrimères de types PAMAM et PPI.

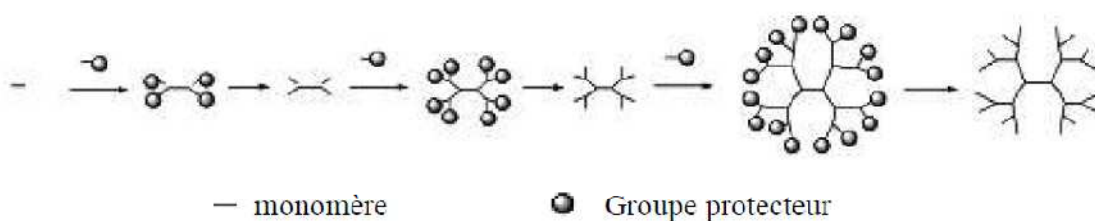


Figure 44. Principe de l'approche divergente. (333)

2.2 Méthode convergente

La voie convergente de synthèse de dendrimères, qui a été développée par Hawker et Fréchet, (334) propose une approche alternative. Par cette méthode, le dendrimère va être construit de la périphérie vers le cœur. La première phase de cette approche consiste en la synthèse des dendrons qui vont, dans un deuxième temps, être couplés à l'unité centrale représentant le cœur du dendrimère. Les unités de surface vont être graduellement couplées à des monomères. Ces dendrons, une fois qu'ils ont atteint la taille adéquate, vont être ensuite attachés à un cœur adapté afin d'obtenir un dendrimère complet (Figure 19) (335).

En effet, la stratégie de synthèse convergente ne fait intervenir qu'un petit nombre de fonctions à chaque étape, limitant ainsi le nombre de produits secondaires possibles par étape. Les purifications des produits intermédiaires sont donc plus simples à mener, aboutissant à une structure parfaite des dendrons. Cependant, ce type de synthèse est généralement limité à la construction de dendrimères de petite taille du fait des problèmes d'encombrement stérique rencontrés lors du couplage de dendrons nanométriques sur un cœur de dimension moléculaire (336).

Cette méthode va donc souffrir de faibles rendements dans la synthèse de grandes structures dendritiques.

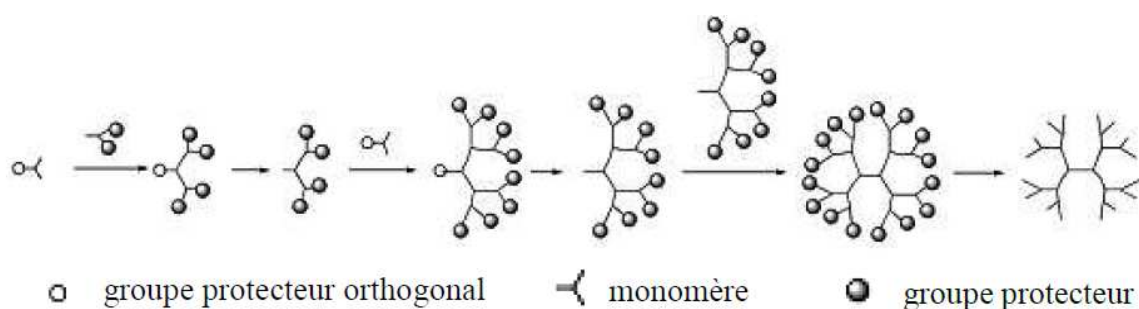


Figure 45 Principe de l'approche convergente (333).

3. 2 L'encapsulation et le transport des actifs par les dendrimères.

Le transport d'une substance active au moyen des dendrimères peut s'effectuer, soit par encapsulation (sans lien covalent) à l'intérieur des dendrimères, ou par liaison covalente à la structure dendritique (à l'intérieur ou l'extérieur). Cependant, les dendrimères, comme tout transporteur synthétique, doivent respecter certaines conditions essentielles pour être utilisables pour une application biomédicale. Entre autre, ils doivent être biocompatibles, non toxiques, hydrosolubles et capables de traverser les barrières biologiques. De plus, leur biodistribution devra permettre de libérer l'actif de façon contrôlée en fonction du temps, de façon à ce que la concentration soit adéquate et à l'endroit voulu pour éviter les effets secondaires. L'encapsulation permet de conserver la structure des actifs et ses propriétés pharmacologiques intactes (337).

Les Dendrimères, elles permettent le transport de médicaments peu soluble en milieu aqueux vers les cellules/tissus cibles. Selon le type de dendrimères et des molécules encapsulées, ce transport est basé sur diverses interactions, soit des interactions hydrophobes, des liaisons hydrogènes, des interactions dipôle-dipôle, des interactions électrostatiques, etc. Par exemple, selon la constitution des dendrons et la génération du dendrimère, la présence de cavité permet de créer un nano-environnement qui est protégé de l'extérieur par une surface hautement fonctionnalisée. Ces cavités de différentes tailles et de différents volumes permettent d'accueillir une panoplie de molécules de tailles variables.

Un fait intéressant est qu'en incorporant des liens dégradables par hydrolyse physiologique ou enzymatique à la surface du dendrimère, il est facile de perforer la surface extérieure et d'effectuer une libération contrôlée de médicament.

Plusieurs autres études ont été menées pour développer des architectures dendritiques permettant d'encapsuler des substances actives de manière non-covalente (liaisons hydrogène, interactions électrostatiques, hydrophobes). Mais cette approche comporte plusieurs limitations, incluant la petite quantité d'ingrédient actif pouvant y être encapsulée et la fragilité des complexes ainsi formés. Ces résultats ont poussé le développement de l'approche covalente (338. 339).

L'actif et le dendrimère doivent être choisis de façon à être compatibles avec le mode de synthèse; l'actif doit également contenir une fonction chimique permettant de le lier de façon covalente à la structure dendritique et permettant de le retrouver intact suite au clivage. D'autre part, le dendrimère doit être biocompatible, non toxique et hydrosoluble. De plus, le squelette dendritique ne doit pas être affecté par le processus de clivage de façon à éviter la formation de fragments de dendrimère potentiellement toxiques.

Une autre stratégie envisagée pour libérer le médicament lié de façon covalente au porteur dendritique est la dégradation de ce dernier. Un processus général, initié par un stimulus approprié (chimique, thermique, enzymatique, électrique ou photochimique), conduit à une dégradation en cascade de l'architecture et, ainsi, à la libération des actifs liés à la structure. Il

est donc important d'avoir un système de dégradation qui agira seulement sur le dendrimère et qu'aucune interaction secondaire n'interférera avec l'actif (337).

4.2 Le passage à travers la peau.

Les dendrimères traversent la peau suivant trois mécanismes :

A- La première concerne les dendrimères qui agissent comme des modificateurs de libération des médicaments pour lesquels l'activité biologique du médicament est liée à la concentration du médicament dans le véhicule. Le médicament est encapsulé dans le dendrimère, qui traverse peu le SC. Le médicament doit être libéré dans le véhicule avant de pénétrer plus loin, par partition, dans le SC. Le niveau élevé du médicament libre dans le véhicule augmente la force motrice de la perméation des drogues. Le flux de médicament libre augmente avec la concentration des dendrimères.

B- Le deuxième mécanisme possible implique une amélioration de la pénétration véhicule dépendante. Cette approche utilise de puissants activateurs de pénétration de la peau tels que l'IPM agissant comme les lipides de la couche cornée. La présence de cet activateur améliore la pénétration du complexe dendrimère-drogue à travers la peau. La pénétration libre de la drogue résulte de l'effet synergique des comportements lipidiques du véhicule et dendrimères. Les dendrimères déchargés sur le SC peuvent fonctionner comme un dépôt et d'accroître la solubilité des médicaments dans la SC.

C- Le dernier mécanisme concerne la pénétration à travers les follicules pileux. à l'heure actuelle aucun rapport n'a été publié montrant la pénétration des dendrimères par cette voie (340).

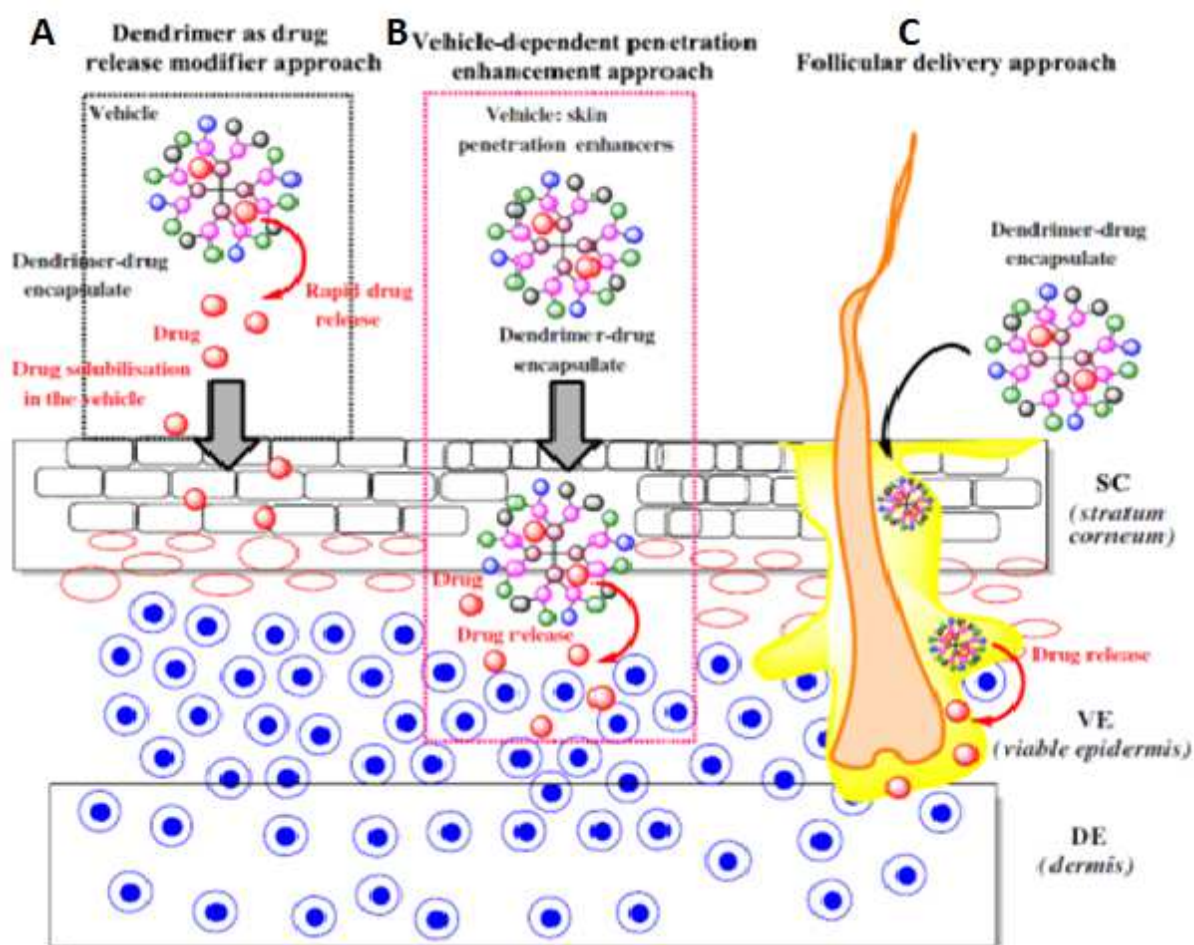


Figure 46. Représentation schématique des trois mécanismes potentiels de pénétration du médicament dans la peau en utilisant des dendrimères. (341)

Deux études ont été réalisées séparément par deux chercheurs qui expliquent la différence de perméation des différentes dendrimères dans la peau en fonction de leurs tailles et charges : (Figure 21)

***P. Perumal et al. (342. 343)**

Il a utilisé comme véhicule l'eau

Dendrimères PAMAM dans l'eau et il a constaté que : les dendrimères cationiques ($-NH_3^+$) ont montré pénétration cutanée supérieure par rapport aux dendritiques neutres (OH, faible ionisation de la surface) et anioniques (CO_2H): $G4-NH_3^+ > G4-OH > G3.5-CO_2H$ (pH 7,4)

La pénétration à travers la peau de dendrimères cationiques augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la durée du traitement.

L'emploi de l'iontophorese (activateur de pénétration dans la peau) augmente la pénétration des dendrimères cationiques et neutres dans la peau.

Modifications de la taille des dendrimères: la pénétration cutanée passive et via l'iontophorèse de dendrimères cationiques est inversement proportionnelle à leur poids moléculaire: où $G_2 > G_3 > G_4 > G_5 > G_6$

***S. Hong et al. (344)**

Il a utilisé comme véhicule l'eau

Dendrimères PAMAM dans une solution d'éthanol à 70%

Modification de la charge de surface: dendrimères G_2 neutres (-NHAc) ont montré pénétration de la peau supérieure par rapport aux dendrimères G_2 anioniques (-CO-CH₂-CH₂-CO₂H) et aux dendrimères G_2 cationiques

(-NH₃⁺):

G_2 (-NHAc) > G_2 (-CO-CH₂-CH₂-CO₂H) > G_2 (-NH₃⁺) (pH 7,4)

-Modifications hydrophobes:

Dépôt de la peau et le classement de rétention pour: acide- G_2 -dendrimère oléique

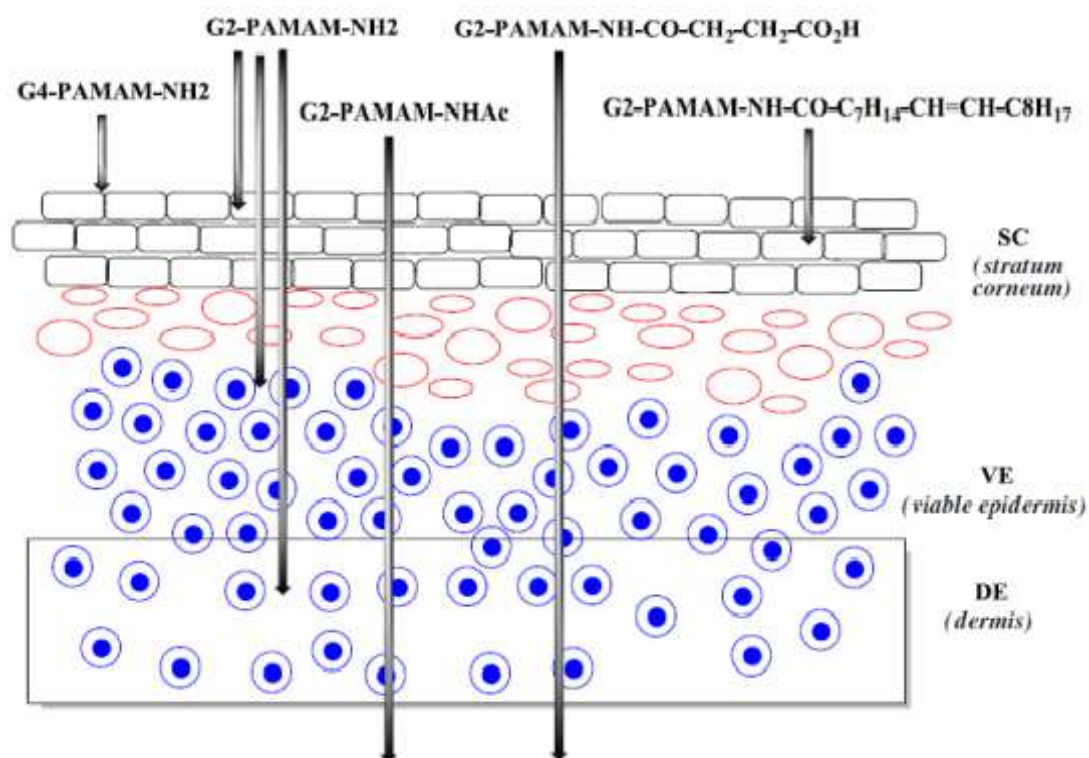
(-OA_{2.7}) > Acide oléique- G_2 -dendrimère (-OA_{2.3}) > G_2 (-NHAc) > G_2

(-NH₃⁺) > G_2 (-CO-CH₂-CH₂-CO₂H)

-Modification des tailles:

Dendrimères G_2 cationiques (-NH₃⁺) ont montrés une plus grande pénétration de la peau que les dendrimère G_4 cationiques: $G_2 > G_4$

G_2 (-NH₃⁺) a été internalisée dans les cellules individuelles dans les deux couches épidermiques et dermiques (SC, VE et DE) par rapport à G_2 (-NHAc) et G_2 (-CO-CH₂-CH₂-CO₂H) voir figure ci-dessous :



Figue. 47. Représentation schématique du mode de l'internalisation des dendrimères PAMAM avec différentes surfaces de fixation. Adapté de Y. Yang et al. (341))

5.2 Applications des dendrimères:

Les propriétés structurales remarquables des dendrimères ont abouti à un grand nombre d'études sur leur emploi dans la formulation et la vectorisation de drogues ayant des propriétés différentes comme :

- hydrochloride de tamsulosine : contre l'Hypertrophie bénigne de la prostate.
- indométacine, ketoprofene, difflunisal : dans les manifestations inflammatoires
- 8-Methoxypsoralene : dans les maladies hyperproliferatives de la peau comme le cas du psoriasis.
- Riboflavine : indication dermatologique.
-etc.

Quatrième Partie:
Les dispositifs transdermiques

Généralités.

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 SC. 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.

Parmi ces méthodes on trouve :

- les micro-aiguilles : qui sont des aiguilles nanométriques qui ont pour but de délivrer des bioactifs au niveau cutané à visée locale ou systémique.
- les systèmes transdermiques : patches, qui sont des formes semi-solides permettant une libération des bioactifs au cours de la journée à partir de leur site d'action.

I. Micro-aiguilles

1.1 Définition et structure :

Les micro-aiguilles sont des structures en forme d'aiguilles d'un diamètre de l'ordre de la taille du micron et une longueur atteignant 1 mm. Ces structures sont utilisées pour percer la couche supérieure de la peau pour permettre l'administration de médicaments transdermique. Les scientifiques sont maintenant en mesure de produire des micro-aiguilles avec différents matériaux, avec différentes géométries et tailles, et avec ou sans alésage.

Les micro-aiguilles ont été utilisées pour l'administration de médicaments par voie transcutanée et de prélèvement d'échantillons biologiques à travers la peau. L'avantage majeur des micro-aiguilles est leur capacité à percer la peau d'une manière non invasive et non douloureuse (figure 49). En outre, les micro-aiguilles peuvent être intégrées dans les systèmes «lab-on-a-chip», dans lesquels des micro-aiguilles creuses sont combinés avec l'un des micro-capteurs, micro-pompes, ou les deux. De tels systèmes peuvent être utilisés comme systèmes de surveillance de la santé pour certaines maladies telles que le diabète. Le but ultime de l'approche "lab-on-a-chip" est de créer des modules peu invasifs, entièrement automatisés pour l'extraction et l'analyse de fluides biologiques et de répondre directement aux résultats d'analyse par l'administration de médicaments (345. 346).

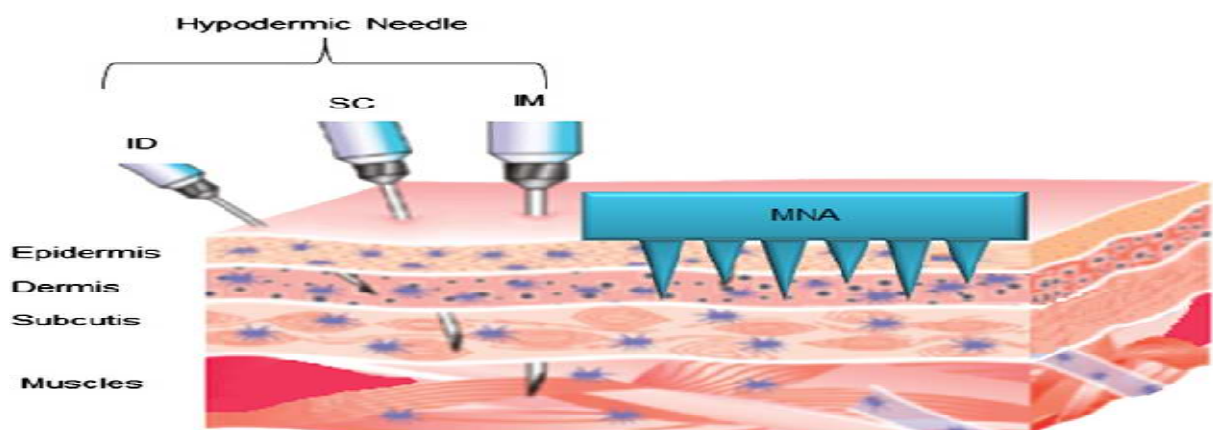


Figure. 48. livraison classique et transdermique aiguille entraînée par rapport à l'anatomie de La peau (347).

2.1 La géométrie des Micro-aiguilles.

La nature élastique de la peau est un facteur qui empêche les micro-aiguilles de pénétrer par pliage autour des aiguilles lors de l'application de micro-aiguilles, en particulier dans le cas de micro-aiguilles émoussées et courtes. En raison de la robustesse de la peau, les forces d'insertion de micro-aiguilles peuvent dépasser les forces de traction de la micro-aiguille et ainsi endommager les micro-aiguilles, en particulier pour les micro-aiguilles les plus longues et en matériaux relativement faibles.

Par conséquent, la géométrie des micro-aiguilles est essentielle pour l'efficacité de la livraison transdermique des médicaments, car elle influe sur leur puissance, sur leur capacité à percer la peau, sur le flux des médicaments (par le biais des micro-aiguilles creuses), et donc sur le taux de délivrance de médicaments.

Plusieurs formes différentes de micro-aiguilles ont été développées, allant des cylindriques, rectangulaires, pyramidales, coniques, octogonales, aux quadrangulaires, avec des longueurs et des largeurs d'aiguilles différentes.

La finesse de la pointe des micro-aiguilles est un facteur très important pour la pénétration de la peau, les micro-aiguilles nettes ont un potentiel élevé pour pénétrer suffisamment à une certaine force d'insertion, c'est-à-dire plus le diamètre de la pointe est grand plus on a besoin de forces supérieures d'insertion **(348)**.

3.1 Méthodes d'administration de médicaments à travers la peau par des micro-aiguilles

Il existe quatre méthodes générales de délivrance de médicament transdermique par des micro-aiguilles, comme représenté schématiquement sur les Figures. 50.51. 52. 53.

1.3.1 Micro-aiguilles Creuses

Micro-aiguilles creuses approvisionnent des médicaments par l'approche "enfoncer et assurer un flux ".

Un avantage important des micro-aiguilles creuses par rapport aux micro-aiguilles solides est la possibilité de faciliter l'écoulement des fluides, ce qui permet une livraison plus rapides des médicaments.

En outre, la dose du médicament souhaité peut être plus facilement contrôlée en fonction des besoins du patient. Cette méthode de délivrance de médicament peut être assurée par diffusion passive à travers le perçage de la micro-aiguille. Celle-ci nécessite une force d'entraînement par la pression, par exemple, en combinant un applicateur d'injection des microaiguilles avec une seringue, une pompe ou un gaz sous pression. En outre, un réseau de microaiguilles peut incorporer une puce microfluidique ou une micro-pompe pour diriger le contenu du réservoir de médicament dans la peau d'une manière contrôlée (349).

Un inconvénient de l'approche "poke and flow" est que les débits de perfusion sont assez faible (50-300 nl / min). Cependant, cela peut être surmonté par une rétraction partielle ou par l'ajout de l'hyaluronidase à la solution de perfusion, qui décompose l'acide hyaluronique à l'intérieur des fibres de collagène de la peau, ce qui permet des vitesses de perfusion allant jusqu'à 18,8 ml / min.

L'inclusion de l'hyaluronidase dans les systèmes d'administration transdermiques de médicaments à base de micro-aiguilles est très prometteur, car il a été approuvé par la FDA et a été co-administré avec de l'insuline dans un essai clinique (350. 351. 352).

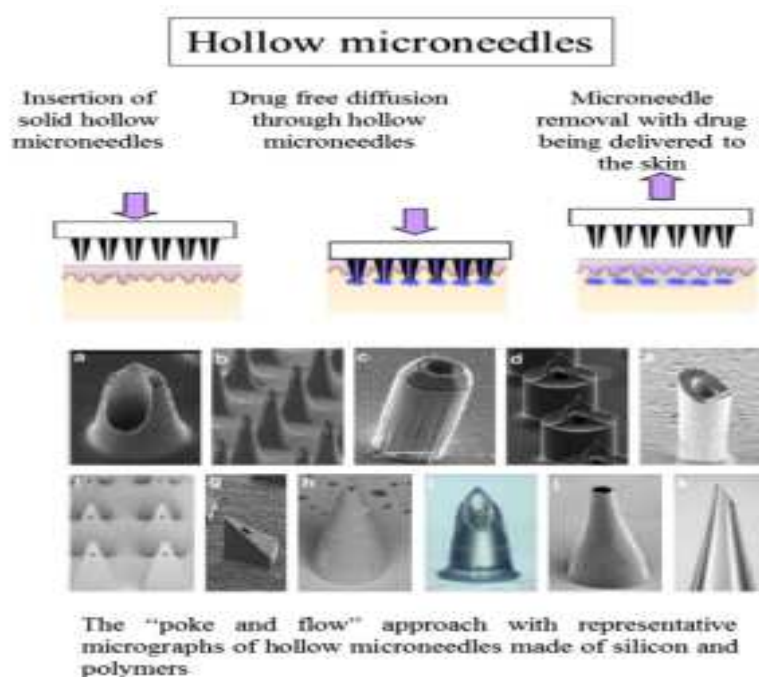


Figure 49 : Représentation schématique des micro-aiguilles creuses et de l'approche "poke and flow"

2.3.1 Micro-aiguilles Solides

Il existe trois principaux mécanismes par lesquels les micro-aiguilles solides peuvent être utilisés pour délivrer des médicaments dans la peau, à savoir l'approche "poke et patch", l'approche le "poke and release " et l'approche "coat and poke« comme schématisé sur la figure. 50.

1.2.3.1 L'approche " Poke and patch"

Les Micro-aiguilles solides conçues pour l'administration de médicaments par voie transcutanée ont été utilisés tout d'abord avec l'approche "poke and patch". Dans ce procédé les micro-aiguilles sont appliquées sur la peau puis sont retirées et un patch contenant la formulation de médicament sera appliquée sur le site d'application de micro-aiguilles de sorte que le médicament peut diffuser vers les micro-canaux formés (353).

Des études faites sur la pénétration de la peau à base de micro-aiguilles, ont montré que la perméabilité de différents composés dans la peau in vitro est augmentée par des micro-aiguilles solides jusqu'à quatre fois. Toutefois, le transport passif de médicaments à travers des microcanaux ne conduit pas toujours à une haute biodisponibilité des médicaments (354).

L'approche "poke et patch" a été étudié in vitro et in vivo pour la livraison par voie transcutanée de plusieurs types de composés et pour la libération prolongée de médicaments. Pour l'approche "poke et patch" il est très important que les micropores restent ouverts pendant la période de l'application du médicament. Il a été rapporté in vivo que les micropores générés dans la peau du rat par les micro-aiguilles ont été ouverts jusqu'à au moins de 72 h après traitement par les micro-aiguilles quand ils sont détenus dans des conditions occlusives, par exemple, à l'aide de ruban adhésif occlusif ou par exposition à une solution tamponnée (355).

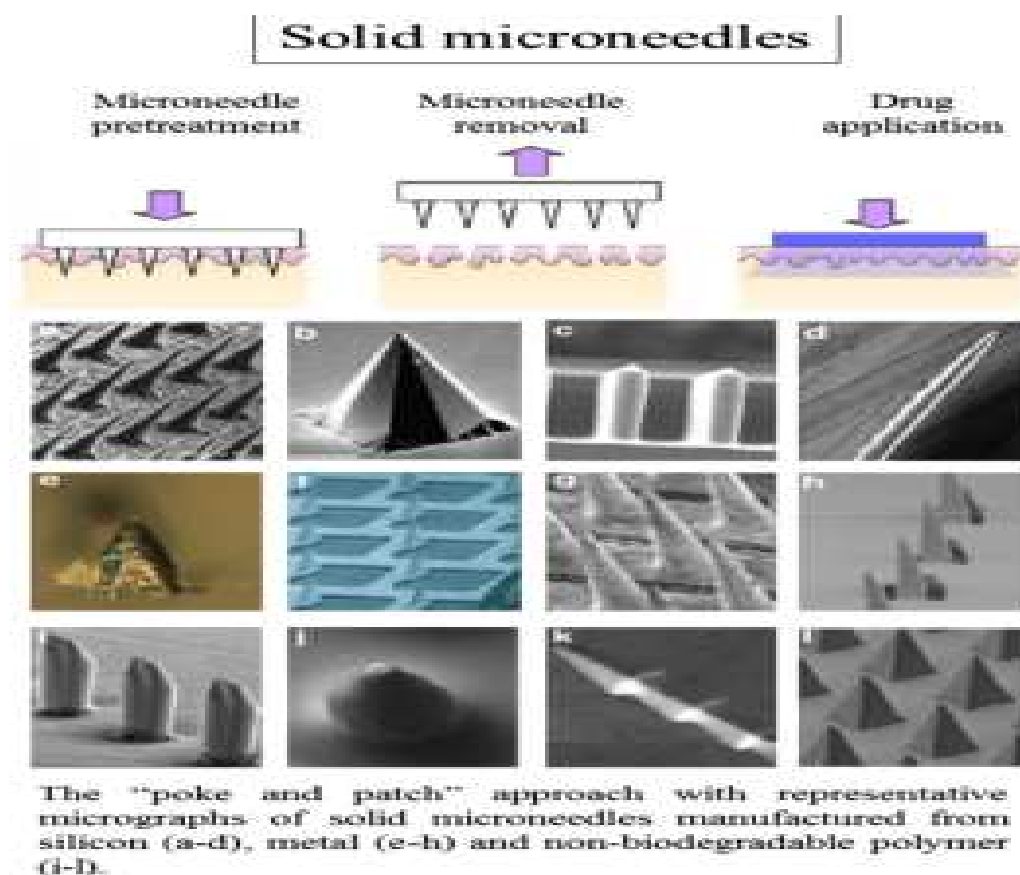


Figure 50.: Représentation schématique des micro-aiguilles Solides et de l'approche "poke and patch" (352).

Cependant, les quand les micropores ne sont pas obstrués ou après le retrait du timbre les micropores se Ferment peu de temps après l'application de micro-aiguille.

En outre, il a été montré que l'ouverture des micropores peut être prolongée jusqu'à sept jours lorsque le diclofénac est ajouté à la formulation de patch. Cependant, cette approche peut ne pas être viable / généralement applicable, parce que les temps d'ouverture plus longues ce qui augmente le risque d'infection. L'approche "poke et patch" a été combinée avec l'iontophorèse, ce qui conduit à une augmentation de l'absorption de médicaments chargés de plusieurs ordres de grandeur par rapport à l'iontophorèse ou micro-aiguilles employées seules. Les Micro-aiguilles dissolvables ont également été utilisées dans l'approche "poke et patch".

Une variante de l'approche "poke et patch" est l'approche «gratter et patch», lesquelles micro-aiguilles, micro-projections ou microlames sont d'abord grattées sur la peau pour produire des

micro-abrasions, sur lesquelles la suite d'un patch d'une solution de médicament est appliqué (356).

2.2.3.1 L'approche "Poke and release"

Le deuxième mécanisme d'administration transdermique de médicaments par micro-aiguilles solides se fait par l'approche "poke and release ". Cette approche propose une libération contrôlée du médicament à partir des micro-aiguilles en utilisant des matériaux qui servent de dépôt de médicament. Cela implique que, contrairement à l'approche "poke et patcher", les micro-aiguilles doivent rester sur la peau après l'application jusqu'à ce que le médicament soit libéré.

Cette méthode fait appel à des micro-aiguilles poreux, biodégradable, ou des micro-aiguilles dissolvables (solubles) à partir de laquelle un médicament est libéré lentement dans la peau (357. 358).

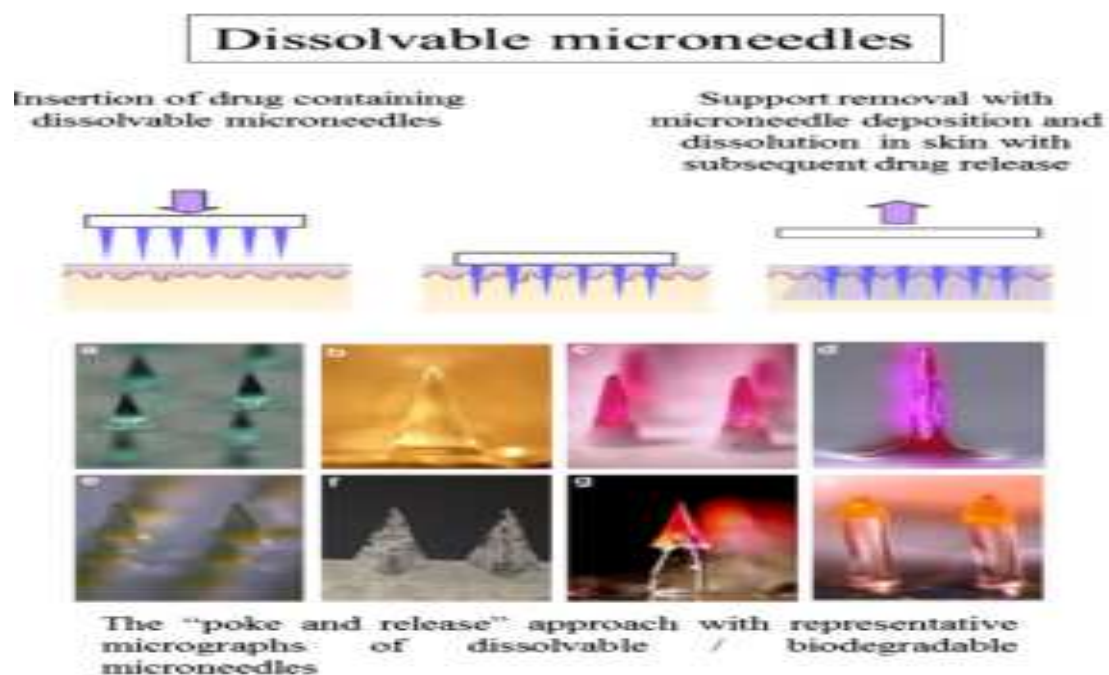


Figure 51 : Représentation schématique des micro-aiguilles dissolvables et de l'approche "poke and release"

a. Micro-aiguilles poreuses.

Micro-aiguilles poreuses absorbent une solution de drogue dans leurs pores qui est libérée après leur application sur la peau. Les Micro-aiguilles poreuses peuvent être constituées de matériaux non biodégradables tels que le silicium poreux.

Cependant, les structures poreuses sont généralement plus fragiles que les structures solides, micro-aiguilles de silicium poreux peuvent se briser plus facilement dans la peau et rester sur la peau après le retrait du patch de micro-aiguilles. Ceci peut poser des problèmes car le silicium est un matériau non biodégradable.

Par conséquent, les micro-aiguilles poreuses faites de matériaux biodégradables sont préférés, tel que des micro-aiguilles solides, en acier inoxydable, enrobées avec du phosphate de calcium microporeux, qui servent de réservoir aux médicaments biodégradables.

En outre, des micro-aiguilles poreuses ont été faites de microparticules d'acide polylactique, mais ces micro-aiguilles ne sont pas capables de pénétrer dans la peau après l'application manuelle en raison de l'insuffisance de micro-aiguilles résistantes.

Enfin, les micro-aiguilles en acier inoxydable comportent des poches à travers le long de l'axe de l'aiguille, grâce à quoi ces poches ont été recouvertes avec un ou plusieurs médicaments. Ces micro-aiguilles permettent une libération prolongée de médicaments différents.

b. micro-aiguilles dissolvables.

Une autre façon de délivrer des médicaments par l'approche "poke and release" est d'utiliser des micro-aiguilles di-solvable ou dégradables. Ces micro-aiguilles sont faites de polymères ou des sucres et permettent d'encapsuler des médicaments dans leur matrice. En outre, ces micro-aiguilles ont l'avantage qu'ils finissent par disparaître et ne laissent pas de déchets piquants, ce qui permet une élimination en toute sécurité du reste du dispositif.

Microaiguilles biodégradables de glycol de triméthylène, fabriqués par stéréo-lithographie UV peuvent être utilisés en tant que système d'administration transdermique à libération lente (359).

Les micro-aiguilles en maltose se dissolvent en moins de 10 minutes dans la peau humaine après l'insertion. Cependant, ces micro-aiguilles nécessitent des températures de fabrication supérieures à 100 °C pour le transport du maltose dans la phase vitreuse.

Un autre inconvénient de dissolution est la charge de médicament limité, par exemple, l'encapsulation de l'albumine de sérum bovin et de la calcéine dans des micro-aiguilles en polymères avec une charge en médicaments de plus de 10% conduit à une résistance mécanique insuffisante de ces microaiguilles (359. 360).

En outre, des micro-aiguilles de dissolution des protéines encapsulées ont été produites à partir de sulfate de chondroïtine ou le dextrane, qui libère la quasi-totalité du médicament dans une heure. La Dissolution des micro-aiguilles faites par photopolymérisation de pyrrolidone de vinyle, sont en mesure de fournir efficacement l'insuline en quelques minutes dans la peau d'un cadavre de porc (361).

3.3.1 L'approche "Coat and Poke"

La troisième approche actuelle de l'utilisation de micro-aiguilles solides pour améliorer l'absorption des médicaments dans la peau viable est via l'approche "manteau et piquez" (362).

Les micro-aiguilles ont été revêtues avec une variété de médicaments, comme les médicaments hydrophiles et hydrophobes de faible masse moléculaire, l'ADN, l'ARN, des protéines, des peptides, des agents pathogènes inactivés, et des particules (363. 364).

Revêtement de micro-aiguilles peut souvent être effectué dans les conditions ambiantes et un revêtement sec peut être plus stable que d'une formulation liquide (365).

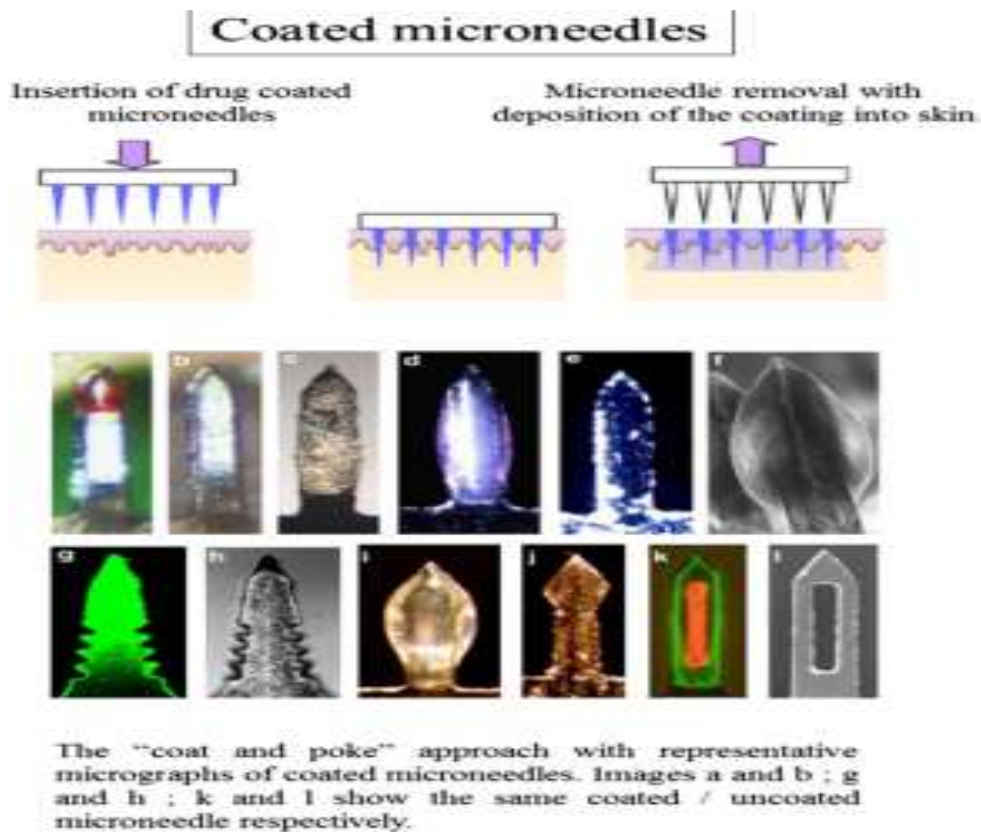


Figure 52: Représentation schématique des micro-aiguilles revêtues et de l’approche “coat and poke”

Cependant, un inconvénient de cette approche est que les micro-aiguilles solides ne peuvent être enrobées qu’avec de petites quantités de médicaments comme des revêtements épais conduisent à une administration moins efficace, probablement en raison d’une diminution de la finesse de micro-aiguilles (366). Par conséquent, les micro-aiguilles enduites pour livraison des médicaments par voie cutanée ne sont applicables que pour les drogues très puissants, tels que les vaccins.

L’un des défis à relever avec cette approche est la perte relativement élevée de médicament lors de l’enduction. Au cours de la dernière décennie, plusieurs méthodes et dispositifs d’enduction ont été développés pour la fabrication de microaiguilles enrobées. Les premières méthodes de revêtement consistaient à des procédures simples de revêtement, tandis que les approches de revêtement ultérieur sont devenues plus sophistiquées. Pour s’assurer que les

patients obtiennent la même dose et nécessaire pendant chaque administration micro-aiguilles doivent être en mesure de percer la peau d'une manière reproductible d'où la nécessité d'un applicateur.

4. Dispositifs d'application des micro-aiguilles

Plusieurs dispositifs d'application de micro-aiguilles ont été développés, par exemple un applicateur sur la base de la réduction des forces d'insertion par une application rotatif actionnée à la main pour les micro-aiguilles creuses individuelles, qui perce chaque micro-aiguille dans la peau à une profondeur prédéterminée.

En outre, une micro-aiguille applicateur à main a été conçue pour appliquer des micro-aiguilles dans un mouvement de roulement unique à partir d'un angle de 45 ° à 135 ° avec la peau et des dispositifs d'insertion micro-aiguilles basé vibrations ont été utilisés pour réduire les forces d'insertion. Le retrait partiel de micro-aiguilles creuses est bénéfique pour le débit, car cela conduit à moins de blocage à l'ouverture de la pointe. Cependant, la plupart des dispositifs d'application sont basés sur l'impact de l'insertion, ce qui réduit essentiellement les forces d'insertion en contournant l'élasticité de la peau. Ceux-ci sont préférables pour une utilisation multiple (par exemple, des doses répétées, plusieurs patients), parce que les forces facilement réglables sont plus stables dans le temps que les forces induites par la main ou par ressort.

Toutefois, pour une administration unique, un applicateur à entraînement mécanique peut être bénéfique d'un point de vue économique.

En conclusion, il n'y a pas d'application universelle de micro-aiguilles et donc la nécessité de l'applicateur est fonction de la géométrie, de la finesse et de la densité de la micro-aiguille concernée et l'utilisation prévue (367. 368).

5. Applications des micro-aiguilles.

Lorsque des micro-aiguilles ont été introduites pour les applications de distribution de médicaments, l'objectif principal était soit d'augmenter la perméabilité de la peau au moyen d'un prétraitement via des micro-aiguilles solides ou à faire des micro-aiguilles creuses avec

des fonctionnalités avancées par rapport aux aiguilles hypodermiques traditionnelles (369. 370).

-La livraison de **bioactifs** au niveau cutané : concerne surtout les médicaments de faible poids moléculaire : Phenylephrine, Lidocaine, les plus délivrés par les micro-aiguilles et d'autres sont en essais cliniques (362).

-bio-thérapeutiques:

l'insuline, héparine de bas poids moléculaire, l'acétate de leuprolide, la desmopressine, et l'hormone de croissance humaine (363).

- vaccins :

La vaccination par des micro-aiguilles est particulièrement attrayante car elle offre non seulement des avantages attendus qui simplifient la distribution des vaccins et d'améliorer l'observance des patients, mais également permettent une vaccination ciblée au niveau de la peau.

Le Prétraitement de la peau avec des micro-aiguilles a été utilisé pour vacciner avec l'anatoxine diphtérique adjuvant avec la toxine du choléra, qui a généré une réponse immunitaire similaire par rapport à l'injection sous-cutanée (364. 365).

Vaccin contre la grippe. La vaccination antigrippale avec micro-aiguilles enduites a été largement étudiée au cours des dernières années, montrant une protection complète contre l'infection virale mortelle après vaccination en utilisant les souches H1N1 et H3N2 saisonniers chez la souris.

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG) introduit par des micro-aiguilles, revêtues surtout, chez le cobaye, ont abouti à l'amélioration de l'immunité par rapport à l'injection intradermique (366).

II. *Systèmes transdermiques : PATCHS*

1.2 Introduction ;

L'application directe sur la peau d'un agent médicamenteux sans effraction cutanée a été rapidement utilisée, car simple et bien tolérée. Ainsi, l'Atropa Belladonna, contenant de nombreux alcaloïdes dont l'atropine, l'hyoscyamine et la scopolamine est décrite en plaster dès 1872 dans le *British Medical Journal*. Déjà à l'époque gréco-romaine, les sucs de pavot étaient préparés en concoction comme application locale pour les douleurs. Enfin, alors que la feuille de "coca" était déjà utilisée dans les civilisations précolombiennes, c'est seulement en 1860 que Niemann isole de celle-ci un alcaloïde, la cocaïne, et qui ne sera administré en première anesthésie locale qu'en 1885 par Halsted. Ces dérivés naturels ont été parmi les premiers topiques (du grec topo: local) proposés en l'absence d'autres voies plus efficaces d'administration.

Les patches transdermiques, dispositif apposé sur la peau et permettant une absorption percutanée locale et progressive d'un agent pharmaceutique actif, sont une réelle évolution de ces moyens thérapeutiques et ont été commercialisés plus récemment. Le premier patch a été autorisé par la FDA en 1979 et comportait de la scopolamine. Le patch antalgique est donc un dispositif d'administration transdermique d'un agent agissant localement ou par voie systémique sur la douleur. Ainsi, selon la nature de l'agent antalgique délivré, le patch doit être mis sur la cible douloureuse et il a alors un **effet topique** (anesthésiques locaux ou anti-inflammatoires) ; D'autres patches sont positionnés à distance du site, car l'efficacité repose sur **l'action systémique** (opioïdes type fentanyl).

Le passage transdermique est essentiellement passif, mais il peut être rendu actif par des systèmes associés : ainsi la iontophorèse répond à cette spécificité de transfert transdermique par création d'un champ électrique, permettant une meilleure efficacité et rapidité d'action (367. 368).

2.2 Structure des systèmes transdermiques:

Plusieurs systèmes de patchs transdermiques sont actuellement disponibles dont les patchs à réservoir et ceux à matrice (**Figure 54**).

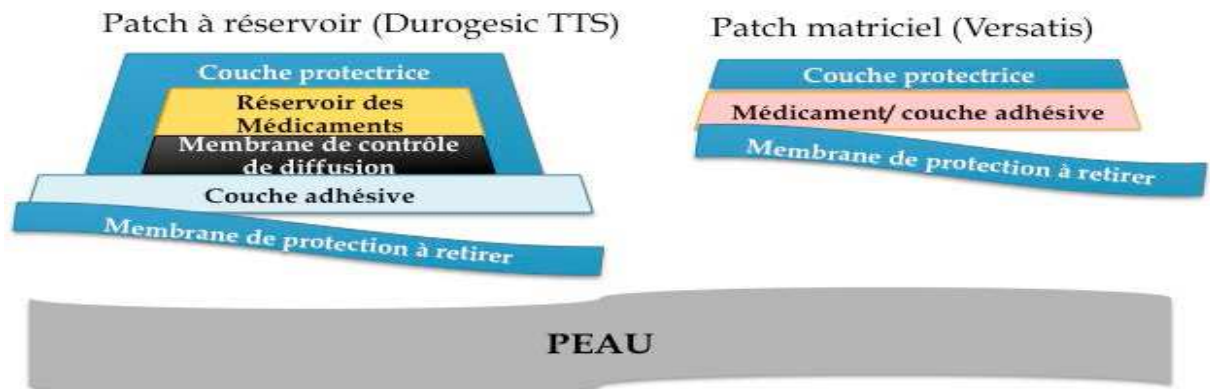


Figure 53- Aspect des patchs à réservoir et à matrice

Le **type réservoir**, constitué d'un réservoir contenant une solution ou une suspension de principe actif et d'une membrane polymérique semi-perméable. Le principe actif est libéré à vitesse constante par la membrane semi-perméable. Il s'agit véritablement d'un système à *libération contrôlée*.

Le **type matriciel** constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissout ou dispersé le principe actif. 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 (369. 370).

3.2 Facteurs déterminants du passage transdermique

Plusieurs facteurs pharmacologiques conditionnent la pénétration cutanée du médicament.

1.3.2 Nature de la molécule

Pour qu'un médicament puisse être administré par voie transcutanée, il doit être de faible poids moléculaire, c'est-à-dire inférieur à 100 000 daltons. Par ailleurs, son absorption à travers la couche cornée dépend de la nature amphiphile de la molécule qui, pour franchir ce film hydrolipidique, doit posséder à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe.

2.3.2. Formulation galénique

L'excipient sert à garantir la stabilité du produit, à faciliter l'application topique, à contrôler la cinétique cutanée et la biodisponibilité de l'actif incorporée. En effet, il est élaboré en fonction de l'objectif à atteindre qui peut être la limitation ou la facilitation de la pénétration.

Par exemple, un excipient à base d'alcool, qui s'évapore au contact de la peau, entraîne une augmentation de la concentration du principe actif au contact de la couche cornée, qui joue ainsi le rôle de réservoir. Quant aux excipients à base d'émulsions lipophiles, ils forment un film occlusif limitant les échanges hydriques entre la peau et l'environnement, augmentant ainsi l'hydratation de la couche cornée et le passage transcutané du médicament (371).

3.3.2 Mode d'application

L'occlusion est le mode de référence (372). Mais la pénétration peut être accrue par des effets mécaniques (massage) ou par l'application sur une peau humide (bain, douche, sudation).

L'iontophorèse est un autre moyen d'augmenter la pénétration transcutanée qui emprunte les voies de passage transfolliculaire et sudoripare (373). Ce système utilise un courant de faible intensité qui permet à la substance active de diffuser d'un réservoir vers la peau avant d'atteindre rapidement le site effecteur, avec en général une relation linéaire entre l'intensité du courant appliqué et la dose de médicament diffusée.

4.3.2 Site d'application

D'une manière générale, les précautions d'emploi recommandent de placer ces dispositifs en zone glabre afin de favoriser une adhésion complète et durable. Cependant, les substances

lipophiles pourraient être placées en zone pileuse pour favoriser leur absorption par voie transfolliculaire (374. 375).

4.2 Déroulement de l'absorption transcutanée

À partir du réservoir ou de la matrice, le passage transdermique du médicament se déroule en quatre étapes successives (376).

Etape 1 : l'adsorption

L'adsorption a la surface de la peau, qui dépend du coefficient de partage entre l'excipient de la molécule et la couche cornée.

Etape 2 : la diffusion passive

La diffusion passive au travers de la couche cornée, de la couche de Malpighi et du derme. Elle est en général transepidermique, mais certains médicaments lipophiles utilisent la voie transfolliculaire.

La structure stratifiée de la Couche cornée, qui se caractérise par l'alternance de lamelles lipidiques et de molécules d'eau, est une barrière partielle à la pénétration de molécules peu lipophiles (377). Ainsi, si la peau est altérée par l'environnement ou une dermatose, la pénétration transcutanée est facilitée (378). Avec l'âge, l'hydratation de la couche cornée diminuant, on peut imaginer que la diffusion des topiques est limitée. Pourtant, des études menées avec des timbres de fentanyl n'ont pas montré de différences pharmacocinétiques entre l'enfant et l'adulte opéré (379) ni entre l'adulte jeune et le sujet âgé opéré (380).

Etape 3 : la résorption

La résorption au niveau de la microcirculation sanguine et lymphatique du derme. On comprend ainsi que le débit de perfusion cutané influence de façon proportionnelle l'efficacité de la voie transdermique. Le réchauffement cutané ou l'hyperthermie, qui induisent une vasodilatation, majorent la résorption du médicament faisant courir le risque de surdosage.

Etape 4 : la diffusion

La diffusion dans les tissus sous-cutanés (hypoderme et muscle) (381).

Tableau 12: quelques exemples de Systèmes thérapeutiques transdermiques (382).

Substance active	Type	Peut-il être découpé ?
estradiol	matriciel	OUI
nitroglycérine	matriciel	OUI
fentanyl	matriciel	OUI
estradiol + noréthistérone	matriciel	OUI
estradiol	matriciel	OUI
estradiol + noréthistérone	réservoir	NON
éthynylestradiol + norelgestromine	matriciel	OUI
rivastigmine	matriciel	OUI
fentanyl	matriciel	OUI
fentanyl	matriciel	OUI
fentanyl	matriciel	OUI
oxybutynine	matriciel	OUI
nitroglycérine	matriciel	OUI
rotigotine	matriciel	OUI
nicotine	matriciel	OUI
nicotine	matriciel	OUI
nitroglycérine	réservoir	NON
nitroglycérine	matriciel	OUI
capsaïcine	matriciel	OUI
estradiol + noréthistérone	matriciel	OUI
estradiol / (+ noréthistérone)	matriciel	OUI
buprénorphine	matriciel	OUI

5.2 Recommandations d'utilisation

-Il faut toujours alterner les sites d'application du patch pour éviter les irritations locales. Dans un système thérapeutique transdermique, la cinétique de libération du patch est indépendante de l'endroit où l'on colle le patch: soit c'est la membrane semi-perméable (patch réservoir), soit c'est l'interaction entre la matrice et le principe actif (patch matriciel) qui régule l'absorption de ce dernier par la peau. On choisit généralement un emplacement qui n'entraîne pas d'importants plis cutanés. Certains sites d'applications ne doivent pas être utilisés (ex: seins pour les patches avec estrogènes).

-Il faut coller le patch sur une peau glabre (couper les poils aux ciseaux et non au rasoir pour éviter les micro-inflammations), propre, sèche, non irritée et qui n'a pas récemment reçu d'autre patch. Pour cela, presser durant 30 secondes ; pour coller le patch plus solidement on peut le fixer au moyen d'un pansement de type Micropore. Avant d'appliquer un nouveau patch, il faut s'assurer que le précédent a été correctement retiré.

Chez les enfants et les personnes atteintes de troubles mentaux, mieux vaut placer les patches dans le milieu du dos afin d'éviter qu'ils les décollent, les manipulent et les portent à la bouche.

*Les patches à réservoir comportent un compartiment dans lequel le principe actif est dissout ou en suspension. Celui-ci diffuse ensuite à travers une membrane semi-perméable jusqu'à la peau. Une coupure du dispositif endommagerait la membrane de contrôle et la substance coulerait hors du réservoir. En revanche, les **patches matriciels peuvent être coupés**: en effet, le principe actif est présent sous forme solide et est réparti de manière homogène.

*lorsque l'on pose sur la peau une moitié ou un quart de patch, il est préférable de rajouter un pansement adhésif du côté où le patch a été coupé (en particulier si la forme du patch est ronde), afin que ce dernier puisse bien adhérer à la peau.

*Lors d'un changement, il faut veiller à replier en deux le patch usagé, face adhésive tournée vers l'intérieur, et se rincer les mains après la manipulation (il peut rester des quantités non négligeables de produits dans les patches usagés).

* Dans certains cas particuliers, il est possible de plier le patch en deux (en repliant un des côtés actifs sur le dessus) et de le fixer ensuite avec un pansement adhésif. Ainsi on élude le problème de perméabilité puisque seule une moitié du patch est en contact avec la peau. Le dosage exact n'est cependant pas garanti et la dose administrée peut varier d'une application à l'autre. En conséquence, cette méthode doit être réservée aux cas où les alternatives de traitement ont été épuisées et son emploi ne devrait pas se généraliser.

* **Si un patch se décolle ou tombe**, il faut de préférence le remplacer par un nouveau patch. En effet, les minuscules squames de peau et autres résidus cutanés restés sur sa surface adhésive peuvent l'empêcher de recoller correctement et entraver la diffusion du principe actif. Il faut noter la date et l'heure et repartir pour un nouveau cycle (3 jours ou 1 jour suivant le produit). Chez les enfants et les personnes atteintes de troubles mentaux, mieux vaut placer les patches dans le milieu du dos afin d'éviter qu'ils les décollent, les manipulent et les portent à la bouche.

* les patches sont conçus pour résister à l'eau. Les patients portant un patch peuvent se doucher, se baigner et nager. Il faut toutefois éviter de savonner ou d'appliquer une lotion cosmétique à l'endroit où est collé le patch. Afin d'éviter tout changement dans la libération du produit, mieux vaut éviter les sources de chaleur importante (eau chaude, sauna, bouillote...).

* C'est inutile d'**augmenter la dose de principe actif délivrée si on change le patch tous les jours**, puisque le principe actif est libéré à vitesse constante. Si l'on veut augmenter la dose administrée, il faut augmenter la surface de contact entre le patch et la peau (c'est-à-dire choisir un patch de dimension plus grande avec le dosage souhaité ou poser simultanément 2 patches à 2 endroits différents). Il faut néanmoins toujours respecter la dose maximale recommandée par le fabricant.

* Pour éviter des irritations de la peau. Il faut de préférence respecter un intervalle d'une semaine entre deux applications au même endroit. Malgré cette précaution, il est important de

notifier rapidement toute suspicion d'effet indésirable cutané (rougeur, brûlure, démangeaison...). En cas de nécrose, l'agent incriminant peut-être la colle, le principe actif en lui-même, le gel ou la base en polyéthylène. Les patchs contenant des estrogènes ne doivent jamais être appliqués sur les seins (383.384).

6.2 Avantages et inconvénients.

Avantage:

1. Il nécessite seulement une application journalière ou hebdomadaire. Cette posologie simple peut aider à l'adhésion du patient au traitement médicamenteux.
2. une meilleure alternative pour les patients qui ne peuvent pas tolérer les formes orales.
3. Il est d'un grand avantage chez les patients inconscient.
4. Les médicaments qui causent troubles gastro-intestinaux peuvent être de bons candidats pour l'administration transdermique, car cette méthode permet d'éviter des effets directs sur l'estomac et l'intestin.
5. Les médicaments qui sont dégradés par les enzymes et les acides dans le système gastro-intestinal peuvent aussi être de bonnes cibles.
6. l'administration transdermique permet d'éviter le métabolisme de premier passage hépatique.
7. Les médicaments qui nécessitent des niveaux plasmatiques relativement constants sont de très bons candidats pour administration transdermique de médicaments.

Inconvénients:

1. Possibilité d'irritation locale au site d'application.
2. érythème, démangeaisons, œdème local et peuvent être causés par la drogue, l'adhésif, ou d'autres excipients dans la formulation de patch.
3. Peut provoquer des réactions allergiques.
4. Un poids moléculaire inférieur à 500 Da est essentiel.
5. une solubilité aqueuse et lipidique suffisante, un log P (octanol / eau) entre 1 et 3 sont nécessaires pour pouvoir traverser le SC (385).

III. Méthodes physiques

1.3 L'iontophorèse

La nature lipophile de la peau restreint la pénétration de molécules hydrophiles, chargées ou de poids moléculaire élevé. Pourtant beaucoup de médicaments utilisés en thérapeutique sont hydrophiles et possèdent un poids moléculaire élevé comme c'est le cas des protéines. L'iontophorèse permet de remédier à ces problèmes. Cette méthode non invasive augmente la pénétration de molécules à travers la peau grâce à l'application d'un courant électrique constant (386).

a - Principe de la technique

Cette technique est basée sur le principe général que deux charges opposées s'attirent et que deux charges identiques se repoussent (387). Si l'on veut favoriser la pénétration d'une molécule chargée positivement je devrais alors la placer au niveau de l'électrode de même charge donc au niveau de l'anode. A l'application du courant la charge sera alors repoussée et migrera en direction de l'électrode de charge opposée, la cathode, placée ailleurs sur le corps (Figure 55). Le mouvement des ions se passe en profondeur et non pas au niveau de la surface de la peau. A pH physiologique la peau est chargée négativement. Cette polarité est due au grand nombre de protéines portant des résidus aminoacides de charges négatives. Elle va donc favoriser les transports des ions positifs.

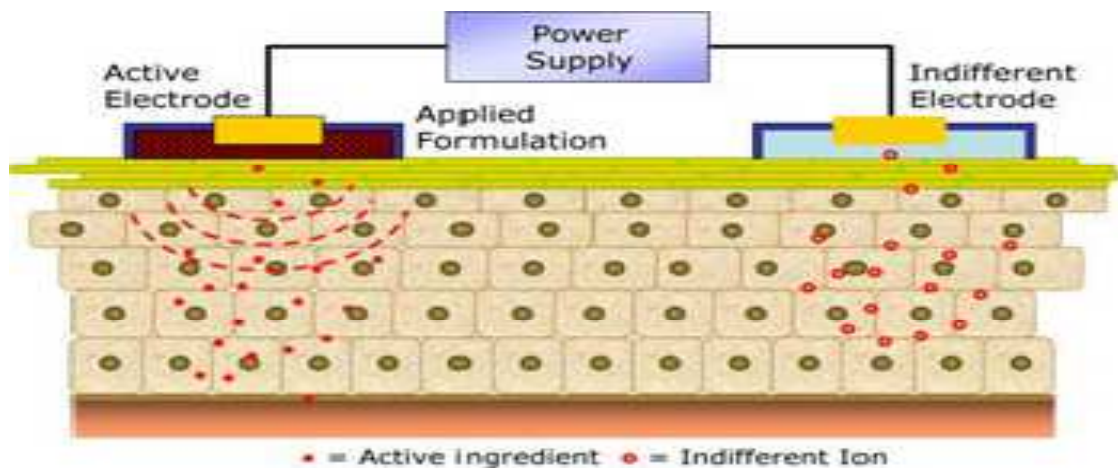


Figure 54: principe de l'iontophorèse. (388)

Le transport des molécules à travers les couches cutanées semble se faire grâce aux canaux des glandes sudoripares et des follicules pileux. Un autre phénomène qui permet le passage des molécules, c'est le transport paracellulaire (Figure 56). Il peut être dû soit à la création d'une dérivation artificielle suite à une perturbation temporaire de la structure du stratum cornéum soit à la formation d'un pore dépendant du potentiel (389).

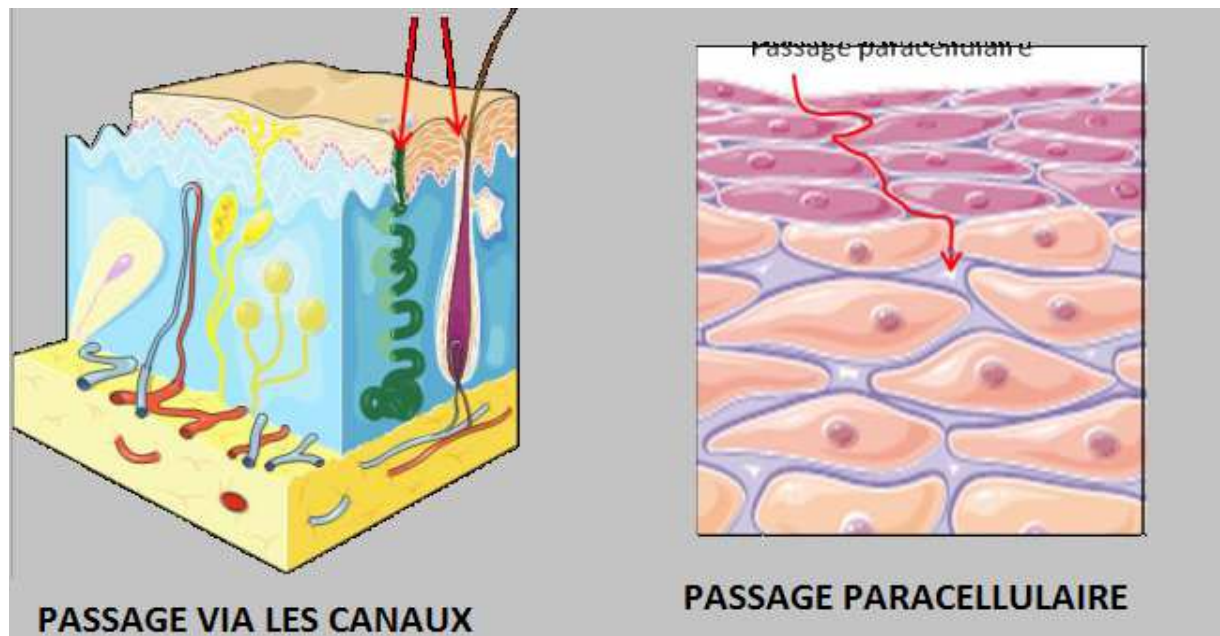


Figure 55: types de transport de la molécule à travers la barrière cutanée suite à l'iontophorèse

Cependant, différentes théories ont été formulées.

-Mécanisme de transfert par « shunt »

La diffusion transdermique de molécules par iontophorèse est favorisée par la présence de follicules pileux, de glandes sébacées ou d'imperfections de la peau. Ainsi, les follicules pileux représenteraient un shunt permettant un transport plus profond des molécules à travers la peau. Ce mécanisme a récemment été démontré par Hirvonen and Guy (390) et semblerait être une voie de transfert transdermique non négligeable dans la pénétration iontophorétique.

-Mécanisme de transfert par « flip-flop »

La théorie du flip-flop repose sur le principe que la perméabilité cutanée peut être modifiée sous l'effet d'un courant électrique. Les polypeptides des membranes cellulaires

s'orienteraient alors parallèlement, permettant ainsi la création de pores voltage-dépendants. Cependant, l'existence de tels pores n'est pas démontrée. En 1994, Monteiro-Riviere et al. [391], ont démontré par des techniques de microscopie électronique que la pénétration transdermique de chlorure de mercure par iontophorèse chez le porc se faisait à la fois par voie intra- et intercellulaire.

C'est la première fois qu'un mécanisme de pénétration transcellulaire a été visualisé après iontophorèse, démontrant ainsi indirectement que cette voie d'ouverture de pores cellulaire est réelle.

-Électroosmose

Sous l'effet d'un courant continu, un solvant peut entraîner avec lui, lors de sa migration, des substances dissoutes. Cet effet est pH-dépendant. Ainsi, dans des conditions physiologiques, la peau a une charge négative ce qui facilite le transport de molécules cationiques. Au cours de ce transport, le solvant entraîné pourrait à son tour permettre la diffusion de molécules dissoutes en son sein. Ce phénomène d'électroosmose est l'un des mécanismes du transport par iontophorèse (392).

b. Facteurs influençant le transport par iontophorèse.

*** Le pH**

Le pH de la solution dans laquelle se trouve l'ion peut influencer sa pénétration. Il peut interférer avec la polarité de la molécule d'intérêt mais aussi avec le pH de la peau ce qui peut rendre l'iontophorèse moins efficace (393).

***Le type d'électrode**

L'électrode utilisée pour l'iontophorèse peut jouer un rôle. En effet les électrodes Ag/AgCl sont meilleures car plus résistantes au changement de pH (394).

*** La compétition avec d'autres ions**

La molécule à faire pénétrer peut être en compétition avec d'autres ions qui vont ralentir sa pénétration. Par exemple un ion de la solution tampon peut avoir la même charge ou diffuser plus facilement à travers la peau que l'ion d'intérêt. Ils vont alors rentrer en compétition et rendre l'iontophorèse moins performante.

*** Le courant**

Le flux d'une solution est proportionnel à la densité du courant en imaginant que le nombre de molécules transportées reste constant au cours du temps. Pour intensifier la quantité de molécules qui passe, il suffit donc d'élever la densité du courant. Le flux de l'ion d'intérêt va augmenter de façon linéaire avec l'augmentation de la densité de courant **(395)**. Cependant on ne peut pas l'augmenter indéfiniment pour des raisons de sécurité.

La limite semble être à 0.5 mA/cm² **(396)**. On peut jouer sur la surface de stimulation pour pouvoir augmenter l'intensité du courant.

*** La concentration**

Plus la concentration en ions dans le compartiment donneur augmente plus le flux de cette ion va augmenter **(397)**. Il se peut qu'au bout d'une certaine concentration le transport n'en soit plus dépendant.

*** La taille de la molécule**

Les coefficients de perméabilité d'une série de molécules de charges positives et de charges négatives ou non chargées sont fonction de la taille moléculaire **(398)**. Lorsque la taille augmente alors le coefficient de perméabilité diminue.

*** Choix du courant**

L'iontophorèse peut se faire avec un courant continu ou un courant pulsé. Un courant continu peut polariser la peau et donc réduire l'efficacité de l'iontophorèse **(399)**. Un courant pulsé permet à la peau de retourner à son statut d'origine entre deux pulses.

*** Les facteurs physiologiques**

D'après certaines études l'effet de l'iontophorèse est indépendant du type de peau mais certains facteurs comme l'âge, l'origine ethnique, l'épaisseur de la peau, le degré d'hydratation, la nature et le site d'application doivent encore être évalués. Un autre critère important est le flux sanguin cutané. Il a été montré, pour la lidocaïne, que la vasoconstriction diminue son flux de pénétration alors que la vasodilatation va l'augmenter (399).

c. Avantages de cette technique.

On trouve plusieurs avantages à cette technique (397):

- elle permet de délivrer des molécules ionisées ou non, et de haut poids moléculaire
- cette délivrance peut se faire de façon continue ou pulsée,
- le temps de transfert peut être contrôlé,
- la quantité de molécules transférées peut aussi être maîtrisée. Elle est fonction du courant (de son intensité et de sa durée) et de la surface de stimulation,
- elle garde intacte la barrière cutanée,
- elle permet une action locale ou générale,
- elle réduit la variabilité inter et intra individuelle. En effet la dose délivrée dépend plus des caractéristiques du courant que de celles du SC.

d- Les inconvénients.

*Réactions au site d'application :

- Des démangeaisons ;
- Une rougeur ;
- Plus rarement, des eczémas ou des brûlures.

*Contre indiqué chez :

- les femmes enceintes ;

-les enfants si aucun avis médical n'a été émis (le traitement doit s'adapter à l'épaisseur de la peau, plus fine chez les enfants) ;

-les personnes portant un pacemaker (stimulateur cardiaque).

2.3 Sonophorese.

La sonophorèse à basse fréquence, (application sur la peau d'ultrasons (US) de basse fréquence (20-100 kHz) pour en augmenter la perméabilité), a montré son efficacité en tant que promoteur du passage transcutané de molécules. Cet effet est lié à l'élévation thermique induite par les US, et au phénomène de cavitation (création de microbulles gazeuses explosant). Ont ainsi été testées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal plusieurs molécules de bas et même de haut poids moléculaire (insuline, héparine). Peu d'études ont été réalisées *in vivo* chez l'homme.

1.2.3 Les mécanismes de la sonophorèse

Les US sont produits par un transducteur composé d'un cristal piézoélectrique, qui convertit l'énergie électrique en énergie mécanique, sous forme d'ondes acoustiques, et *vice versa*. Les US sont caractérisés par leur fréquence, qui dépend des propriétés du cristal piézoélectrique, et par leur atténuation, inversement proportionnelle à la fréquence. Plus la fréquence des US est élevée, moins ceux-ci pénètrent profondément dans la peau.

Les US peuvent être délivrés sur un mode continu ou séquentiel (pulses de type 1 sec On /2 sec off, par exemple).

L'intensité ultrasonore (en Watt/cm²) généralement utilisée, varie entre 0,5 et 3,5 W/cm², et est nettement plus élevée que celle utilisée pour l'imagerie échographique.

Le mécanisme par lequel l'absorption percutanée est augmentée par la sonophorèse est au moins double : phénomène de cavitation d'une part, effet thermique local d'autre part, l'augmentation de la chaleur locale pouvant elle-même être responsable de la cavitation. L'élévation de température s'observe à la surface de la peau et dans la peau, et est responsable d'un érythème (vasodilatation), souvent observé après l'application des US.

Cet effet thermique est lié à l'atténuation des US lors de leur propagation dans le milieu, l'énergie se transformant alors en chaleur. Il augmente avec l'intensité ultrasonore et le mode continu de délivrance des US. La cavitation est un phénomène hautement énergétique, consistant en la production de microbulles gazeuses dans le milieu de propagation des US, pouvant exploser (398). Ce phénomène survient plus facilement, à des énergies ultrasonores moins élevées, avec les US de basse fréquence que de haute fréquence. La conséquence cutanée de la cavitation, qui survient à la surface du SC, est la désorganisation lipidique de la couche cornée, la création de dépressions cornéennes et l'élargissement de l'espace intercellulaire. Le phénomène de cavitation se majore avec des intensités ultrasonores accrues, pouvant alors créer des effets toxiques (nécroses cutanées, voire musculaires *in vivo* chez l'animal) (399).

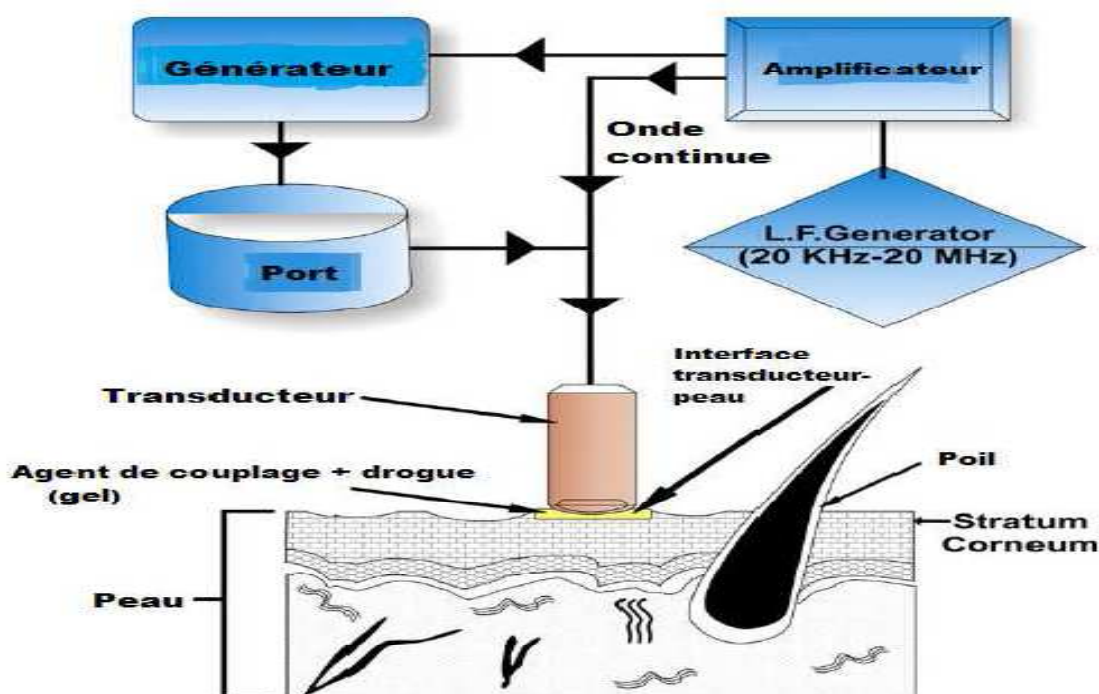


Figure 56: Dispositif de sonophorèse appliqué à la peau (7).

L'intérêt de la livraison de molécules médiée par ultrasons est basée sur : la capacité d'augmenter l'efficacité des formulations transdermiques existantes (par exemple, des anesthésiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) en améliorant l'action topique du

médicament et l'observance du patient dans des domaines thérapeutiques tels que le diabète et la psychiatrie ainsi que dans la livraison des vaccins.

2.2.3 La tolérance de la peau exposée aux ultrasons.

Aucune étude spécifique de tolérance des US de basse fréquence, chez l'humain *in vivo*, n'avait été publiée jusqu'à la réalisation de notre essai.

Après application d'US de haute fréquence, des altérations cutanées ont été mises en évidence, en utilisant des intensités ultrasonores de 2 à 3 W/cm². Ces altérations sont dose dépendantes, et sont vraisemblablement causées par l'effet thermique des US, et surtout par le phénomène de cavitation qu'ils induisent. Les US de basse fréquence sont plus toxiques, du fait qu'ils génèrent plus de cavitation. Des altérations cutanées ont été décrites à des intensités moindres (0,5 à 7 W/cm²), *in vitro* et *in vivo* chez la souris glabre, et *in vivo* chez le chien.

La tolérance était meilleure sur peau humaine *in vitro* que sur peau de souris, probablement du fait d'une couche cornée plus épaisse et d'une moindre pilosité. Histologiquement, les altérations cutanées correspondaient à des phénomènes de nécrose kératinocytaire, d'œdème et de détachement épidermique, de vasodilatation et de dégradation des fibres de collagène dans le derme superficiel, d'infiltrats inflammatoires superficiels et profonds associés à une nécrose pouvant aller jusqu'au muscle. En microscopie électronique ont aussi été visualisés des orifices à la surface cutanée. Il a été montré que la toxicité locale des US augmente avec l'augmentation des intensités ultrasonore, l'allongement du temps d'application des US et avec un mode délivrance continu plutôt que pulsé (400).

3.3 Electroportation (7. 401).

L'électroportation est une méthode physique permettant l'administration des médicaments grâce à l'utilisation de champs électriques d'intensités élevées (De l'ordre de 1 00 à 1 000 V/cm) et de faible durée (< 1 seconde) créant une perméabilisation des membranes lipidiques. Le système est composé d'un générateur de courant qui alimente les électrodes. Il s'agit le plus souvent de deux électrodes plates entre lesquelles est placé le tissu cible.

Les champs électriques appliqués vont d'une part perturber transitoirement les membranes et augmenter ainsi la perméabilité cellulaire, et d'autre part, promouvoir l'électrophorèse de molécules chargées. ces deux composantes permettent d'augmenter le passage membranaire de médicaments dans la peau (7).

De nombreuses études ont montrées que l'application des impulsions augmente de plusieurs ordres de grandeur la pénétration percutanée de molécules, même pour des macromolécules hydrophiles. La modification des paramètres électriques dans une moindre mesure la formulation du réservoir permettent de contrôler la quantité de médicament délivrée. Les rares études in vivo indiquent que le temps de latence est très court.

1.3.3 Exemples d'applications cutanées.

- Administration transdermique de médicaments :

Si l'électroporation a initialement été développée pour l'administration transdermique de médicaments, les applications thérapeutiques potentielles sont actuellement limitées. Deux raisons peuvent l'expliquer : les systèmes actuels induisent une sensation et contraction qui freinent leur emploi pour des pathologies bénignes.

De plus, le développement de méthodes plus « douces » comme l'iontophorèse ou plus récemment les micro-aiguilles ou micro-perforations ont fortement réduit l'intérêt de cette méthode pourtant particulièrement efficace in vitro.

- La vaccination intradermique par électroporation.

La peau est une cible séduisante pour l'administration d'antigène et l'immunisation. Barrière physique mais également immunologique, elle contient nombreuses cellules immunitaires et présente ainsi un grand intérêt dans le cadre de la vaccination. Les cellules transfectées de la peau expriment à court terme l'antigène d'intérêt, ce qui peut mener à une réponse immune cellulaire (TH1) et/ou humorale (TH2).

Des réactions bénignes telles que l'érythème, des contractions musculaires et la douleur ont été observées après les séances d'électroporation. Alors que les appareils d'électroporation ne sont pas commercialement exploités pour l'administration transdermique, ils continuent à être largement utilisés pour l'administration de médicaments dans les tumeurs et dans les cellules à

un niveau expérimental. Plusieurs tumeurs ont été traitées en clinique par l'application de courants électriques.

4.3 Magnétophorèse (402).

La magnétophorèse est une technique qui renforce la pénétration des médicaments à travers les barrières biologiques, par l'application d'un champ magnétique, en effet le coefficient de partage octanol / eau de médicaments augmente lorsqu'ils sont exposés au champ magnétique.

Le champ magnétique statique a permis le renforcement de la pénétration transdermique de médicaments tels que l'acide benzoïque, sulfate de salbutamol et la terbutaline.

Une approche combinatoire innovante : le système patch- Magnétophorèse est constitué d'aimants disposés en parallèle sur une membrane de support adhésif.

Cette combinaison des promoteurs chimiques au sein d'un patch transdermiques et de la magnétophorèse aboutit à une promotion du flux de perméation nettement élevée de la substance active en question (lidocaïne). Parmi les promoteurs chimiques utilisés, le menthol et le lauryl sulfate de sodium et le diméthylsulfoxyde. Le flux de lidocaïne à partir du système patch- Magnétophorèse est 3 fois plus élevé que celui du témoin (patch non-magnétophorétique).

Conclusion:

Les systèmes de délivrance des médicaments ont apportés un grand bénéfice surtout pour les patients sensibles et qui souffrent avec l'usage des produits par voie injectable ou par voie orale, en assurant une panoplie de produits à utiliser par voie cutanée pour un effet local ou systémique.

Malheureusement, au Maroc l'industrie pharmaceutique n'a pas encore atteint le niveau mondial pour assurer la fabrication des formes micro et/ou nanoparticulaires mais on les importe des pays les plus avancés dans ce domaine. Espérant un jour de voir notre pays classé parmi les pays développés dans le domaine medico-pharmaceutique en assurant leur besoin en produits pharmaceutiques.

Résumé

Titre : Systèmes de délivrance des médicaments au niveau cutané.

Auteur : EL AYARI ABDERRAHMAN.

Mots clés : Peau humaine, Délivrance, Promoteurs de pénétration, absorption percutanée.

La peau est une cible intermédiaire pour la libération locale ou systémique, Permet d'éviter les effets adverses qui apparaissent dans le cas d'autres méthodes d'administration. Par exemple, en utilisant les systèmes transdermiques on peut éviter les douleurs qui apparaissent à l'utilisation de ceux hypodermiques dans le cas de l'administration sous-cutanée, musculaire ou intraveineuse et des effets adverses comme les ulcérations, les douleurs abdominales, les irritations de la muqueuse intestinale, la vomissure, les indigestions produites par administration par voie orale des diverses molécules bioactives ou l'affection indirecte d'autres organes, d'où l'intérêt de l'utilisation des systèmes de délivrance par voie cutanée.

Les systèmes de délivrance permettent la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération, locale ou systémique, des principes actifs.

Certaines molécules ne peuvent pas traverser facilement la peau en raison de leur rapport hydrophilie/lipophilie important qui empêche les molécules hydrophiles d'en traverser, pour remédier à ce problème, ainsi que d'autres comme la stabilité et la biodisponibilité médiocres, on a recours à des technologies galéniques qui permettent le transport des substances (Nanoparticules, liposomes , émulsions,...) tout en assurant la stabilité recherché par rapport aux formes classiques.

Il ya également des dispositifs plus sophistiqués, Peuvent être utilisés seuls ou combinés aux systèmes de délivrance, comme l'iontophorèse, magnétophorèse et les micro-aiguilles qui sont employés pour permettre le passage transcutané de certaines substances ainsi qu'ils peuvent également soit retarder ou accélérer la libération des substances appliquées localement.

Abstract

Title: Skin drugs delivery systems

Author: EL AYARI Abderrahman

Key words: human skin, delivery, absorption.

The skin is an intermediate target for local or systemic release Prevents the adverse effects that appear in the case of other methods of administration. For example, using transdermal systems can avoid pain that occur with the use of hypodermic those in the case of subcutaneous, muscular or intravenous and adverse effects such as ulcers, abdominal pain, irritation of the intestinal mucosa, vomit, indigestion produced by oral administration of various bioactive molecules or indirect affection of other organs, hence the interest in the use of dermal delivery systems.

Delivery systems allow mastering speed, the time or release site, local or systemic, active principles.

Some molecules can not easily penetrate the skin due to their relative hydrophilicity / significant lipophilie that prevents hydrophilic molecules to pass through, to overcome this problem, as well as others such as poor stability and bioavailability, is used to pharmaceutical technologies for the transport of substances (nanoparticles, liposomes, emulsions ...) while ensuring the stability sought over conventional forms.

There are also more sophisticated devices Can be used alone or combined with delivery systems, such as iontophoresis, magnetophoresis and micro-needles that are used to allow transcutaneous passage of certain substances, and they can also be delayed or accelerate the release of substances applied locally.

ملخص

العنوان: نظم تسليم الادوية على مستوى الجلد

الكاتب: العياري عبد الرحمان

كمات البحث: الجلد البشري، التوصيل، محسنات الامتصاص، الامتصاص عبر الجلد

يعتبر الجلد الهدف الوسيط للإفراج المحلي أو العام حيث يمنع الآثار السلبية التي تظهر في حالة استعمال وسائل أخرى لتطبيق الادوية. فعلى سبيل المثال، استخدام الانظمة عبر الجلد يمكن تجنب الألم التي تحدث مع استخدام تلك تحت الجلد في حالة تحت الجلد، والآثار العضلات أو الوريد والسلبية مثل القرحة وآلام في البطن، وتهيج الغشاء المخاطي المعوي، والقيء، وعسر الهضم التي تنتجها تناوله عن طريق الفم من مختلف الجزيئات النشطة بيولوجيا أو عاطفة غير مباشرة من الأجهزة الأخرى، وبالتالي تبرز الفائدة في استخدام نظم تسليم عن طريق الجلد.

نظم تقديم تسمح سرعة اتقان، موقع الوقت أو الإفراج عنهم، والمبادئ النشطة المحلية أو العامة بعض الجزيئات لا يمكن أن تخترق بسهولة الجلد بسبب الكارهة للماء كبيرة في أن يمنع جزيئات ماء المحبة للماء بالمرور عبر، للتغلب على هذه المشكلة، فضلا عن غيرهم مثل سوء الاستقرار والتوافر البيولوجي، ويستخدم التكنولوجيات الصيدلانية لنقل المواد (الجسيمات النانوية، الجسيمات الشحمية، والمستحلبات ...) مع ضمان استقرار سعى خلال الأشكال التقليدية.

هناك أيضا أجهزة أكثر تطورا يمكن استخدامها وحدها أو مجتمعة مع أنظمة التسليم، مثل الرحلان الشاردي، و التوصيل المغناطيسي والإبر الصغيرة التي تستخدم للسماح للمرور عبر الجلد من مواد معينة، وأنها يمكن أيضا أن يتأخر أو الإسراع في إطلاق المواد تطبيقها محليا

BIBLIOGRAPHIE.

- [1]-Davis TA, Wiesel BH. The treatment of angina pectoris with a nitroglycerin ointment. *Am J Med Sci* 1955;230:259-63.
- [2]-Zaffaroni A. Therapeutic adhesive patch. US patent 3,699,963. 1972- 10-24.
- [3]-<http://www.hec.unil.ch/jlambelet/econat4.html>
- [4]-Pannatier A, Jenner P, Testa B, Etter JC (1978) The skin as a drug-metabolizing organ. *Drug Metab Rev*, 8: 319–343.
- [5]-Maibach HI, Patrick E (2001) Dermatotoxicology. In: Principles and methods of toxicology, 4th ed. Ed Hayes WA. Taylor and Francis, pp 1039–1046.
- [6]-Amit A, Shubhangi D, Ajazuddin , Tapan K. G , Swarnlata S, Shailendra S, Dulal K .T. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release* 164 (2012) 26–40.
- [7]-Cross SE, Roberts MS (2005) Effects of dermal blood flow, lymphatics and binding as determinants of topical absorption, clearance and distribution. In: Dermal absorption models in toxicology and pharmacology. Ed. Riviere JE. Taylor & Francis, pp. 249–279.
- [8]-Melissopoulos A, Levacher Ch (1998) La peau : structure et physiologie. Tec & Doc Lavoisier; Editions Médicales internationales.
- [9]-Derickson B, Tortora G.-J. Le système tégumentaire, In : DERRICKSON B., TORTORA G.-J., *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*, De Boeck, Bruxelles, 2009 : 95-109.
- [10]-Dubois J. *La peau. De la santé à la beauté*, Privat, Toulouse, 2007.

- [11]-Martini M.-C. *Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie*, 3ème édition, Editions Médicales internationales, Cachan, 2011.
- [12]- MARTINI M.-C., PEYREFITTE G. *Esthétique Cosmétique. CAP. BP/Bac Pro*, Masson, Paris, 2008.
- [13]-http://www.spring8.or.jp/en/news_publications/press_release/2011/110406/.
Downloaded April 26, 2014.
- [14]-Madison KC (2003) Barrier function of the skin: “La raison d’être” of the epidermis. *J Invest Dermatol*, 121: 231–241.
- [15]-Haftek M (2003) Données structurales et ultrastructurales sur les lipides cutanés humains. *Pathologie Biologie*, 51: 264-266.
- [16]-de Jager MW, Gooris GS, Dolbnya IP, Bras W, Ponec M, Bouwstra JA (2003) The phase behaviour of skin lipid mixtures based on synthetic ceramides. *Chem Phys Lipids*, 124: 123–134.
- [17]-Ponec M, Weerheim A, Lankhorst P, Wertz P (2003) New acylceramide in native and reconstructed epidermis. *J Invest Dermatol*, 120: 581–588.
- [18]-Menon G, Ghadially R (1997) Morphology of lipid alterations in the epidermis: a review. *Microsc Res Techn*, 37: 180–92.
- [19]-Pilgram GSK, Engelsma-van Pelt AM, Bouwstra JA, Koerten HK (1999) Electron diffraction provides new information on human stratum corneum lipid organisation studied in relation to depth and temperature. *J Invest Dermatol*, 113: 403–409.
- [20]-Rawlings AV, Watkinson A, Rogers J, Mayo AM, Hope J, Scott IR (1994) Abnormalities in stratum corneum structure lipid composition and desmosome degradation in soapinduced winter xerosis. *J Soc Cosmet Chem*, 45: 203–220.

- [21]-Berry N, Charmeil C, Goujon C, Silvy A, Girard P, Corcuff P, Montastier C (1999) A clinical, biometrological and ultrastructural study of xerotic skin. *Int J Cosmet Sci*, 21: 241–252.
- [22]-Warner RR, Boissy YL (2000) Effect of moisturizing products on the structure of lipids in the outer stratum corneum of humans. In *Dry Skin and Moisturizers: Chemistry & Function*. Ed. Loden M, Maibach HI. CRC Press, pp. 349–372.
- [23]-Bouwstra J, Pilgram G, Gooris G, Koerten H, Ponc M (2001) New aspects of the skin barrier organization. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14(Suppl. 1): 52–62.
- [24]-Elias, P.M., Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J. Invest. Dermatol.* , 1983. 80(1): p.44-49.
- [25]-Pouillot, A., et al., The stratum corneum: a double paradox. *J. Cosmet. Dermatol.* , 2008. 7(2)/ p. 143-8.
- [26]-Bouwstra, J.A., et al., Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Progress Lipid Res.*, 2003. 42(1): p. 1-36.
- [27]-Bouwstra, J., G. Gooris, and M. Ponc, The lipid organization of the skin barrier: liquid and crystalline domains coexist in lamellar phases. *J. Biol. Phys.*, 2002. 28(2): p. 211-233.
- [28]-Garson JC, Doucet J, Levèque JL, Tsoucaris G (1991) Oriented structure in human stratum corneum revealed by X-ray diffraction. *J Invest Dermatol*, 96: 43–9.
- [29]-Madison KC (2003) Barrier function of the skin: “La raison d’etre” of the epidermis. *J Invest Dermatol*, 121: 231–241.
- [30]-Holleran WM, Feingold KR, Man MQ, Gao WN, Lee JM, Elias PM (1991) Regulation of Ep idermal sphingolipid synthesis by permeability barrier function. *J Lipid Res*, 32: 1151–8.

- [31]-Russell LM, Wiedersberg S, Delgado-Charro BM (2008) The determination of stratum corneum thickness An alternative approach. *Eur J Pharm Biopharm*, 69: 861-870.
- [32]-Ridout G, Hadgraft J, Guy RH (1990) Model membranes to predict the percutaneous absorption. In: *Prediction of Percutaneous Penetration*. Vol.1. Ed. Scott RC, Guy RH, Hadgraft J. IBC Technical Services, pp. 84- 92.
- [33]-Hatsell S, Cowin P (2001) Deconstructing desmoplakin. *Nat Cell Biol*, 3: E270–E272.
- [34]-Kenneth A.W. and Michael S.R., The structure and function of the skin, in *Dermatological and transdermal formulations*, Kenneth A.W., Editor. 2002, Marcel Dekker: New York. p. 1-40.
- [35]-Yourick JJ, Bronaugh RL (2005) Percutaneous penetration as it relates to the safety evaluation of cosmetic ingredients. In: *Percutaneous absorption Drugs -Cosmetics – Mechanisms - Methodology*. Ed. Bronaugh RL, Maibach HI. Taylor and Francis, pp. 659-671.
- [36]-Hughes MF, Shrivastava SP, Sumler MR, Edwards BC, Goodwin JH, Shah PV, Fisher HL, Hall HL (1992) Dermal absorption of chemicals: effect of application of chemicals as a solid, aqueous paste, suspension, or in volatile vehicle. *J Toxicol Environ Health*, 37: 57-71.
- [37]-Brain KR, Walters KA, James VJ, Dressler WE, Howes D, Kelling CK, Moloney SJ, Gettings SD (1995) Percutaneous penetration of dimethylnitrosamine through human skin in vitro: application from cosmetic vehicles. *Food Chem Toxicol*, 33: 315-322.
- [38]-Walters KA, Roberts MS (2002) The structure and function of the skin. In: *Dermatological and transdermal formulations*. Marcel Dekker, p. 1-39.
- [39]-Fredon L, Mallard C (2007) Nouvelles formulations en dermatologie. *Ann Dermatol Venerol*, 134: 2S30-6.
- [40]-Marti-Mestres G, Nielloud F (2002) Emulsions in health care applications: an overview. *J Disp Sci Techn*, 23: 419-439.

- [41]- Bolzinger MA, Briançon S, Pelletier J, Fessi H, Chevalier Y (2008) Percutaneous release of caffeine from microemulsion, emulsion and gel dosage forms. *Eur J Pharm Biopharm*, 68: 446-451.
- [42]- Kweon JH, Chi SC, Park ES (2004) Transepidermal delivery of diclofenac using microemulsions. *Arch Pharm Res*, 27: 351-356.
- [43]-Alvarez-Román R, Barre G, Guy RH, Fessi H (2001) Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection. *Eur J Pharm Biopharm* 52: 191-195.
- [44]-Potts RO, Guy RH (1992) Predicting skin permeability. *Pharm Res*, 9: 663–669.
- [45]-Hodgson E (2004) A textbook of modern toxicology. 3rd Ed. John Wiley & Sons.
- [46]-Guy RH, Potts R (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med*, 23: 711–719.
- [47]-Albery WJ, Hadgraft J (1979b) Percutaneous absorption: interfacial transfer kinetics. *J Pharm Pharmacol*, 31: 65-8.
- [48]-Albery WJ, Hadgraft J (1979c) Percutaneous absorption: theoretical description. *J Pharm Pharmacol*, 31: 129-39.
- [49]-Dias M, Farinha A, Faustino E, Hadgraft J, Pais J, Toscano C (1999) Topical delivery of caffeine from some commercial formulations. *Int J Pharm*, 182: 41-47.
- [50]-Lee CM, Maibach HI (2006) Deep percutaneous penetration into muscles and joints. *J Pharm Sci*, 95: 1405-1413.
- [51]-Magnusson B, Anissimov YG, Cross SE, Roberts MS (2004a) Molecular size as the main determinant of solute maximum flux across the skin. *J Invest Dermatol*, 122: 993-999.

- [52]-Higaki K, Asai M, Suyama T, Nakayama K, Ogawara K, Kimura T (2002) 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.
- [53]-Lauer AC, Lieb LM, Ramachandran C, Flynn GL, Weiner ND (1995) Transfollicular drug delivery. *Pharm Res*, 12: 179–186.
- [54]-Lademann J, Otberg N, Richter H, Weigmann HJ, Lindemann U, Schaefer H, Sterry W (2001) Investigation of follicular penetration of topically applied substances. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 17–22.
- [55]-Schaefer H, Lademann J (2001) The role of follicular penetration. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14: 23–27.
- [56]-Ogiso T, Shiraki T, Okajima K, Tanino T, Iwaki M, Wada T (2002) Transfollicular drug delivery: Penetration of drugs through human scalp skin and comparison of penetration between scalp and abdominal skins in vitro. *J Drug Target*, 10: 369–378.
- [57]-Scheuplein RJ (1967) Mechanism of percutaneous absorption. II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration. *J Invest Dermatol*, 48: 79-88.
- [58]-Valvani SC, Yalkowsky SH, Roseman TJ (1981) Solubility and partitioning. 4. Aqueous solubility and octanol–water partition-coefficients of liquid non-electrolytes. *J Pharm Sci*, 70: 502–507.
- [59]-Watkinson AC, Brain KR, Walters KA (1993) The penetration of ibuprofen through human skin in vitro: vehicle, enhancer and pH effects. In: *Prediction of Percutaneous Penetration*, vol. 3B. Ed. Brain KR, James V, Walters KA. STS Publishing, pp. 335–341.
- [60]-Watkinson AC, Brain KR, Walters KA (1993) The penetration of ibuprofen through human skin in vitro: vehicle, enhancer and pH effects. In: *Prediction of Percutaneous Penetration*, vol. 3B. Ed. Brain KR, James V, Walters KA. STS Publishing, pp. 335–341.

- [61]-Vecchia BE, Bunge AL (2003) Skin absorption databases and predictive equations. In: Transdermal drug delivery, 2nd ed. Ed. Guy R, Hadgraft J. Marcel Dekker, pp 57–141.
- [62]-Valenta C, Cladera J, O'Shea P, Hadgraft J (2001) Effect of phloretin on the percutaneous absorption of lignocaine across human skin. *J Pharm Sci*, 90: 485–492.
- [63]-Miselnicky SR, Lichtin JL, Sakr A, Bronaugh RL (1988) The influence of solubility, protein binding, and percutaneous absorption on reservoir formation in skin. *J Soc Cosmet Chem*, 39: 167–177.
- [64]-Hood HL, Wickett RR, Bronaugh RL (1996) In vitro percutaneous absorption of the fragrance ingredient musk xylol. *Food Chem Toxicol*, 34: 483-488.
- [65]-Yourick JJ, Koenig ML, Yourick DL, Bronaugh RL (2004) Fate of chemicals in skin after dermal application: does the in vitro skin reservoir affect the estimate of systemic absorption? *Toxicol Appl Pharmacol*, 195: 309-320.
- [66]-Walters KA, Hadgraft J (1993) *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*. Marcel Dekker.
- [67]-Ongpipattanakul B, Burnette RR, Potts RO, Francoeur ML (1991) Evidence that oleic acid exists in a separate phase within stratum corneum lipids. *Pharm Res*, 8: 350–354.
- [68]-Sloan K (1992) *Prodrugs, Topical and Ocular Delivery*. Marcel Dekker.
- [69]-Hadgraft J (1999) Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery. *Int J Pharm*, 184: 1-6.
- [70]-Davis AF, Hadgraft J (1991) Effect of supersaturation on membrane transport. 1. Hydrocortisone acetate. *Int J Pharm*, 76: 1–8.
- [71]-Henmi T, Fujii M, Kikuchi K, Yamanobe N, Matsumoto M (1994) Application of an oily gel formed by hydrogenated soybean phospholipids as a percutaneous absorption-type ointment base. *Chem Pharm Bull*, 42: 651–655.

- [72]-Raghavan SL, Trividic A, Davis AF, Hadgraft J (2000) Effect of cellulose polymers on supersaturation and in vitro membrane transport of hydrocortisone acetate. *Int J Pharm*, 193: 231–237.
- [73]-Walters KA, Roberts MS (1993) Veterinary applications of skin penetration enhancers. In: *Pharmaceutical skin penetration enhancement*. Ed. Walters KA, Hadgraft J. Marcel Dekker.
- [74]-Roskos KV, Maibach HI, Guy RH (1989) The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Biopharm*, 17: 617–630.
- [75]-Marzulli FN, Maibach HI (1984) Permeability and reactivity of skin as related to age. *J Soc Cosmet Chem*, 35: 95-102.
- [76]-Wester RC, Maibach HI (1999) Regional variation in percutaneous absorption. In: *Percutaneous absorption: drugs–cosmetics–mechanisms– methodology*, 3rd ed. Ed. Bronaugh RL, Maibach HI. Marcel Dekker, pp 107–116.
- [77]-Wiechers JW (1989) The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs. *Pharm Week Sci*, 11: 185–198.
- [78]-Herwadkar A., Sachdeva V., Taylor L.F., Silver H. et Banga A.K., *Low frequency sonophoresis mediated transdermal and intradermal delivery of ketoprofen*, *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 423, 289– 296.
- [79]-Nesseem D.I., Eid S.F. et El-Houseny S.S., *Development of novel transdermal selfadhesive films for tenoxicam, an antiinflammatory drug*, *Life Sciences*, 2011, 89, 430 – 438.
- [80]-Beetge, E., du Plessis J., Muller D.G., Goosen C. et van Rensburg F.J., *The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAID's on their transdermal absorption*, *Int. J. Pharm.*, 2000, 193, 261–264.

- [81]-Kenigsberg L., Balachandar S., Prasad K. et Shah B., *Exogenous Pubertal Induction by Oral versus Transdermal Estrogen Therapy*, Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2013, 26, 71-79.
- [82]-Strebhardt K. et Ullrich A., *Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress*, Nat. Rev. Cancer, 2008, 473– 480.
- [83]-Misra A.N., *Controlled and Novel Drug Delivery*, Jainting for Ph. *Transdermal Drug Delivery*, New Delhi: CBS Puplichers, 100– 101, 1997.
- [84]-Ehrlich P. The relations existing between chemical constitution, distribution and pharmacological action in: *Collected Studies in Immunity*. (P. Ehrlich, Editeur). J. Wiley and Sons, New York, Chapman Et Hall Limited Londres 1906; 404-42.
- [85]-Gregoriadis G, Ryman BE. Liposomes as carriers of enzymes or drugs. A new approach to the treatment of storage diseases. *Biochem J* 1971; 124: 58.
- [86]-Puisieux F, Couvreur P, Delattre J, Devissaguet JP. Introduction. The liposome story in: *Liposomes. New systems and new trends in their applications*. (Puisieux F., Couvreur P., Delattre J., Devissaguet J.-P., Editeurs). Éditions de Santé, Paris, 1995, 19-39.
- [87]-Evers P. The Drug Delivery. Outlook 2001. Reuters. Dataminator. Londres, 2001, 1-186.
- [88]-Santini JT Jr, Richards AC, Scheidt R, Cima MJ, Langer R. Microchips as Controlled Drug-Delivery Devices. *Angew Chem Int Ed* 2000; 39: 2397-407.
- [89]-Asbill CS, Michniak BB (2000) Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharm Sci Tech Today*, 3: 36-41.
- [90]- Cevc G (2004) Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. *Adv Drug Deliv Rev*, 56: 675-711.).
- [91]-Guterres SS, Alves MP, Pohlmann AR (2007) Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. *Drug Target Insights*, 2: 147–157.).

- [92]-Gupta P.K., Adjei A.L., 2003. Modulated-release aerosol. In: *Inhalation delivery of therapeutic peptides and proteins*, chap.23, Gupta P.K. et Adjei A.L. (Eds), New York, pp 667-702.
- [93]-Gaucher, G., Poreba, M., Ravenelle, F. & Leroux, J.-C. Poly(N-vinyl-pyrrolidone)-blockpoly(D,L-lactide) as polymeric emulsifier for the preparation of biodegradable nanoparticles. *J Pharm Sci* 96, 1763–1775 (2007).
- [94]-Mishra, N., Tiwari, S., Vaidya, B., Agrawal, G. P. & Vyas, S. P. Lectin anchored PLGA nanoparticles for oral mucosal immunization against hepatitis B. *J Drug Target* 19, 67–78 (2011).
- [95]-Zinn, M., Witholt, B. & Egli, T. Occurrence, synthesis and medical application of bacterial polyhydroxyalkanoate. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 53, 5–21 (2001).
- [96]-Little, S. R. Poly ([beta]-amino ester)s as pH sensitive biomaterials for microparticulate genetic vaccine delivery. (Doctorat du Massachusetts Institute of Technology, 2005)
- [97]-Devalapally, H., Shenoy, D., Little, S., Langer, R. & Amiji, M. Poly(ethylene oxide)-modified poly(beta-amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of hydrophobic drugs: part 3. Therapeutic efficacy and safety studies in ovarian cancer xenograft model. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 59, 477–484 (2007).
- [98]-Parker, A. L., Oupicky, D., Dash, P. R. & Seymour, L. W. Methodologies for monitoring nanoparticle formation by self-assembly of DNA with poly(l-lysine). *Anal. Biochem.* 302, 75–80 (2002)
- [99]- <http://online1.ispcorp.com/Brochures/Performance%20Chemicals/PVP.pdf>.
- [100]-Gaucher, G., Asahina, K., Wang, J. & Leroux, J.-C. Effect of Poly(N-vinyl-pyrrolidone)-blockpoly(d,l-lactide) as Coating Agent on the Opsonization, Phagocytosis, and Pharmacokinetics of Biodegradable Nanoparticles. *Biomacromolecules* 10, 408–416 (2009).

- [101]-Domard, A. & Domard, M. Chitosan: Structure-Properties Relationship and Biomedical Applications. *Polymeric Biomaterials, Revised and Expanded* (2001). Edition CRC Press (ISBN: 978-0-8247-0569-5)
- [102]-Jeon, O., Powell, C., Solorio, L. D., Krebs, M. D. & Alsberg, E. Affinity-based growth factor delivery using biodegradable, photocrosslinked heparin-alginate hydrogels. *J Control Release* 154, 258–266 (2011).
- [103]-Jiang, B., Zhang, G. & Brey, E. M. Dual delivery of chlorhexidine and platelet-derived growth factor-BB for enhanced wound healing and infection control. *Acta Biomater* (2012).doi:10.1016/j.actbio.2012.10.005
- [104]-Rice-Ficht, A. C., Arenas-Gamboa, A. M., Kahl-McDonagh, M. M. & Ficht, T. A. Polymeric particles in vaccine delivery. *Curr. Opin. Microbiol.* 13, 106–112 (2010).
- [105]-Kim, K. & Pack, D. W. Chapter 2: Microspheres for drug delivery. *BioMEMS and Biomedical Nanotechnology* 1, 19–50 (2006).
- [106]-Richard J. and Benoit J.P. Microencapsulation. Techniques de l'ingénieur, traité Génie des procédés, mars 2000.
- [107]-Tewes F., Boury F. and Benoit J.P., Biodegradable Microspheres: Advances in Production Technology in "Microencapsulation, Methods and Industrial Applications" Second Edition - Benita eds Taylor and Francis Books (in press).
- [108]-Hans M.L., A.M. Lowman, Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting, *Current Opinion in solid state and material science*, 6, 319-327, 2002.
- [109]-Majeti N.V. Ravi Kumar, N. Kumar, AJ Domb, M. Arora, Pharmaceutical Polymeric Controlled Drug Delivery Systems, *Advances in Polymer Sciences*, vol 160, 50-61, 2002.
- [110]-Wissing S.A., Kayser O., Mueller R.H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 1257-1272, 2004.

- [111]-Kirby C. and Gregoriadis G. "Liposomes". The Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. Ed E Mathiowitz, 1999.
- [112]-New R.R.C., Liposomes - A practical approach. ed. Rickwood D., Hames B.M. (1990), New York: IRL Press, Oxford University Press.
- [113]-M HASSOU, MODELISATION ET SIMULATION DE LA FORMATION DES NANOCAPSULES POLYMERIQUES PAR LA METHODE D'EMULSION-DIFFUSION, thèse de DOCTORAT, CLAUDE BERNARD - LYON 1, 2008]
- [114]- Montasser I., Fessi H., Briançon S., Lieto J., Procédé de préparation de particules colloïdales sous forme de nanocapsules, brevet FR0003133, 2000
- [115]-Arneodo C., Techniques de microencapsulation et particulièrement la coacervation complexe, thèse de pharmacie, Paris XI, 1988
- [116]-Richard J., Benoit J.P., microencapsulation, Techniques de l'Ingénieur, J2210, vol J2, 2000 .
- [117]-Al-Khoury Fallouh N., Roblot-Treupel L., Fessi H., Devissaguet J.P. and Puisieux F., Development of a new process for the manufacture of polyisobutylcyanoacrylate nanocapsules, Int. J. Pharm., 28, pp.125-132, 1986
- [118]-Couvreur P., Dubernet C. et Puisieux f. (1995) Controlled drug delivery with nanoparticles: current possibilities and future trends. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 41,2-13.
- [119]-Scholer N., Zimmennann E., Katzfey u., Hahn H., Müller RH. et Liesenfeld O. (2000) Effect of solid lipid nanoparticles on cytokine production
- [120]-Maia C.S., Mehnert W. et Schafer-Korting M. (2000) Solid lipid nanoparticles as drug carriers for topical glucocorticoids. *Int. J. Pharm.* 196, 165-167.

- [121]-Jenning V., Gysler A., Schafer-Korting M. et Gohla S.H. (2000) Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49, 211-218.
- [122]-Müller, R. H., Mäder, K. & Gohla, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm* 50, 161–177 (2000).
- [123]-Küchler, S. *et al.* SLN for topical application in skin diseases--characterization of drug-carrier and carrier-target interactions. *Int J Pharm* 390, 225–233 (2010).
- [124]-Hu, F.-Q. *et al.* Preparation and characterization of stearic acid nanstructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system. *Colloids Surf B Biointerfaces* 45, 167–173 (2005).
- [125]-Choi, S. H. *et al.* Novel cationic solid lipid nanoparticles enhanced p53 gene transfer to lung cancer cells. *Eur J Pharm Biopharm* 68, 545–554 (2008).
- [126]-Bio Conjugation of Biodegradable Poly (Lactiglycolic Acid) to Protein, Peptide, And Anti-Cancer Drug an Alternative Pathway for Achieving Controlled Release From Micro- And Nan. *Scribd* at <<http://www.scribd.com/doc/31018137/Bio-Conjugation-of-Biodegradable-Poly-Lactiglycolic-Acid-to-Protein-Peptide-And-Anti-Cancer-Drug-an-Alternative-Pathway-for-Achieving-Controlled-R>>
- [127]-Müller, R. H., Mäder, K. & Gohla, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery -a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm* 50, 161–177 (2000).
- [128]-Heurtault B, Saulnier P, Pech B, Venier-Julienne MC, Proust JE, Phan-Tan-Luu R et al. The influence of lipid nanocapsule composition on their size distribution. *Eur J Pharm Sci* 2003;18:55-61.
- [129]-Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE (2001) Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Release*, 70: 1-20.

- [130]-Couvreur P, Barratt G, Fattal E, Legrand P, Vauthier C (2002) Nanocapsule technology: a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Systems*, 19: 99-134.
- [131]-Lopes E, Pohlmann AR, Bassani V, Guterres SS (2000) Polymeric colloidal systems containing ethionamide: preparation and physico-chemical characterization. *Pharmazie*, 55: 527-530.;
- [132]-Rolland A, Wagner N, Chatelus A, Shroot B, Schaefer H (1993) Site-specific drug delivery to pilosebaceous structures using polymeric microspheres. *Pharm Res*, 10: 1738–1744.
- [133]-Wang F, Chen Y, Benson HAE (2008a) Formulation of nano and micro PLGA particles of the model peptide insulin: preparation, characterization, stability and deposition in human skin. *The Open Drug Deliv J*, 2: 1-9.
- [134]-BENITA, S., *Microencapsulation : methods and industrial applications*. 2003: CRC Press.
- [135]-WHERLE, P., *Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique*. 2007, Paris: Maloine.
- [136]-Courrier H.M., Butz N., Vandamme T.F., 2002. Pulmonary drug delivery systems: Recent developments and prospects. *Crit.Rev.Ther.Drug Carr.Syst.* 19 (4, 5), 425-498.
- [137]-Schwarz C., Mehnert W., Lucks J.S., Muller R.H., 1994. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery: I. Production, characterization and sterilization. *J.Control.Release* 30 (1), 83-96.
- [138]-Santoyo S, Ygartua P (2000) 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.
- [139]-O'Hara P., Hickey A.J., 2000. Respirable PLGA microspheres containing rifampicin for the treatment of tuberculosis: manufacture and characterization. *Pharm.Res.* 17 (8), 955-961.

- [140]-Fu J., Fiegel J., Krauland E., Hanes J., 2002. New polymeric carriers for controlled drug delivery following inhalation or injection. *Biomaterials* 23 (22), 4425-4433.
- [141]-El-Baseir M.M., Kellaway I.W., 1998. Poly(L-lactic acid) microspheres for pulmonary drug delivery: release kinetics and aerosolization studies. *Int.J.Pharm.* 175, 135-145.
- [142]-Esposito E., Cortesi R., Nastruzzi C., 2005. Production of lipospheres for bioactive compound delivery. In: *Lipospheres in drug targets and delivery: Approaches, methods and applications*, Nastruzzi C. (Ed), 23-40.
- [143]-Sebti T., 2006. Développement et évaluation de formulations lipidiques à poudre sèche pour inhalation. Université Libre de Bruxelles, Belgique.
- [144]-Malamataris S., Panagopoulou A., Hatzipantou P., 1991. Controlled release from glycerol palmito-stearate matrices prepared by dry-heat granulation and compression at elevated temperature. *Drug.Dev.Ind.Pharm.* 17, 1765-1777.
- [145]-Cortesi R., Esposito E., Luca G., Nastruzzi C., 2002. Production of lipospheres as carriers for bioactive compounds. *Biomaterials* 23 (11), 2283-2294.
- [146]-Giannola L.I., Di Stefano V., De Caro V., 1993. White beeswax microspheres: A comparative in vitro evaluation of cumulative release of the anticancer agents fluorouracil and ftorafur. *Pharmazie* 48 (2), 123-126.
- [147]-Masters D.B., Domb A.J., 1998. Liposphere local anesthetic timed-release for perineural site application. *Pharm.Res.* 15 (7), 1038-1045.
- [148]-Sanna V., Kirschvink N., Gustin P., Gavini E., Roland I., Delattre L., Evrard B., 2003. Preparation and in vivo toxicity study of solid lipid microparticles as carrier for pulmonary administration. *AAPS PharmSciTech* 5 (2), Article 27.
- [149]-Kawakatsu T., Tragardh G., Tragardh C., 2001. Production of W/O/W emulsions and S/O/W pectin microcapsules by microchannel emulsification. *Colloid Surface A* 189 (1-3), 257-264.

- [150]-Del Curto M.D., Chicco D., D'Antonio M., Ciolli V., Dannan H., D'Urso S., Neuteboom B., Pompili S., Schiesaro S., Esposito P., 2003. Lipid microparticles as sustained release system for a GnRH antagonist (Antide). *J.Control.Release* 89, 297-310.
- [151]-Eldem T., Speiser P., Hincal A., 1991. Optimization of spray-dried and congealed lipid micropellets and characterization of their surface morphology by scanning electron microscopy. *Pharm.Res.* 8 (1), 47-54.
- [152]-Passerini N., Perissuti B., Moneghini M., Voinovich D., Albertini B., Cavallari C., Rodriguez L., 2002. Characterization of carbamazepine-Gelucire 50/13 microparticles prepared by a spray-congealing process using ultrasounds. *J.Pharm.Sci.* 91 (3), 699-707.
- [153]-Tursilli R., Casolari A., Iannuccelli V., Scalia S., 2006. Enhancement of melatonin photostability by encapsulation in lipospheres. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 40 (4), 910-914.
- [154]-Reithmeier H., Gopferich A., Herrmann J., 1998. Preparation and characterization of lipid microparticles containing insulin, Proceedings of the 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, France
- [155]-Hans M.L., A.M. Lowman, Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting, *Current Opinion in solid state and material science*, 6, 319-327, 2002
- [156]-Wissing S.A., Kayser O., Mueller R.H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 1257-1272, 2004
- [157]-Fattal, E. *et al.* Recent advances in poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles for drug delivery. *Nanoparticles for Pharmaceutical Applications* 212–232 (2007).
- [158]-Chauvierre, C., Labarre, D., Couvreur, P. & Vauthier, C. Novel Polysaccharide-Decorated Poly(Isobutyl Cyanoacrylate) Nanoparticles. *Pharmaceutical Research* 20, 1786–1793 (2003).

- [159]- Gamer AO, Leibold E, van Ravenzwaay B (2006) The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicology in Vitro*, 20: 301-307.
- [160]-Pitaksuteepong T, Somsiri A, Waranuch N (2007) Targeted transfollicular delivery of artocarpin extract from *Artocarpus incisus* by means of microparticles. *Eur J Pharm Biopharm*, 67: 639-645
- [161]-Lademann J, Weigmann H, Rickmeyer C, Barthelmes H, Schaefer H, Mueller G, Sterry W(1999) Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*,12: 247–256.
- [162]-Shim J, Kang HS, Park W, Han S, Kim J, Chang I (2004) Transdermal delivery of mixnoxidil with block copolymer nanoparticles. *J Control Release*, 97: 477–84.
- [163]-Lademann J, Weigmann H, Rickmeyer C, Barthelmes H, Schaefer H, Mueller G, Sterry W (1999) Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*,12: 247–256.
- [164]-Lekki J, Stachura Z, Dabros W, Stachura J, Menzel F, Reinert T, Butz T, Pallon J, Gontier E, Ynsa MD, Moretto P, Kertesz Z, Szikszai Z, Kiss AZ (2007) On the follicular pathway of percutaneous uptake of nanoparticles: Ion microscopy and autoradiography studies. *Nuclear Instr Meth Phys Res B*, 260: 174-177.
- [165]-Mavon A, Miquel C, Lejeune O, Payre B, Moretto P (2007) In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin Pharmacol Physiol*, 20: 10-20.
- [166]-Illel B (1997) Formulation for transfollicular drug administration: Some recent advances. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 14: 207–219.
- [167]-de Jalón EG, Blanco-Príeto MJ, Ygartua P, Santoyo S (2001b) PLGA microparticles: possible vehicles for topical drug delivery. *Int J Pharm*, 226: 181-184.

- [168]-Miyazaki S, Takahashi A, Kubo W, Bachynsky J, Loebenberg R (2003) Poly nbutylcyanoacrylate (PNBCA) nanocapsules as a carrier for NSAIDs: in vitro release and in vivo skin penetration. *J Pharm Pharm Sci*, 6: 240-245.
- [169]-Hoet PHM, Brueske-Hohlfeld I, Salata OV (2004) Nanoparticles-known and unknown health risks. *J Nanobiotechnology*, 2: 12.
- [170]-Borm PJA; Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins R, Stone V, Kreyling W, Lademann J, Krutmann J, Warheit D, Oberdorster E (2006) The potential risks of nanomaterials: A review carried out for ECETOC. *Particle and Fibre Toxicology*, 3: No pp. given.
- [171]-Scheuplein RJ, Blank IH (1971) Permeability of the skin. *Physiol Rev*, 51: 702–747.
- [172]-Souto EB, Wissing SA, Barbosa CM, Muller RH (2004) Comparative study between the viscoelastic behavior of different lipid nanoparticle formulations. *J Cosmet Sci*, 55: 463–471.
- [173]-Vutla NB, Betageri GV, Banga AK (1996) Transdermal iontophoretic delivery of enkephalin formulated in liposomes. *J Pharm Sci*, 85: 5– 8.
- [174]-Essa EA, Bonner MC, Barry BW (2002) Iontophoretic estradiol skin delivery and tritium exchange in ultradeformable liposomes. *Int J Pharm*, 240: 55–66.
- [175]-Li GL, Danhof M, Bouwstra JA (2001) Effect of elastic liquid state vesicle on apomorphine iontophoresis transport through human skin in vitro. *Pharm Res*, 18: 1627–1630.).
- [176]-Blundell G, Henderson WJ, Price EW (1989) Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs. *Ann Trop Med Parasitol*, 83: 381–385.
- [177]-Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, Roberts JR, Salmen R, Depree K, Adkins EJ (2003) Particle penetration of the skin as a route of exposure in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect*, 119: 1202–1208.

- [178]-Cappel MJ, Kreuter J (1991b) Effect of nanoparticles on transdermal drug delivery. *J Microencaps*, 8: 69–374.
- [179]-Swatschek D, Schatton W, Müller WEG, Kreuter J (2002) Microparticles derived from marine sponge collagen (SCMPs): preparation, characterization and suitability for dermal delivery of all-trans retinol. *Eur J Pharm Biopharm*, 54: 125-133.
- [180]-Miyazaki S, Takahashi A, Kubo W, Bachynsky J, Loebenberg R (2003) Poly nbutylcyanoacrylate (PNBCA) nanocapsules as a carrier for NSAIDs: in vitro release and in vivo skin penetration. *J Pharm Pharm Sci*, 6: 240-245
- [181]-F, Oswald. Polymères et dendrimères mésomorphes du fullerène : synthèses et propriétés. Thèse de la chimie. FACULTE DES SCIENCES, UNIVERSITE DE NEUCHÂTEL, Octobre 2002, 177pages.
- [182]-Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P., New class of polymers : starburst-dendritic macromolecules. *Polymer Journal* 1984, 17 (1), 117-132.
- [183]-Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F., Cascade- and non-spiral-chain-like synthesis of molecular cavity topologies. *Synthesis* 1978, 2, 155-158.
- [184]-Mezei, M. and V. Gulasekharan, Liposomes-a selective drug delivery system for the topical route of administration: gel dosage form. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1982. 34(7): p. 473-4.
- [185]-M. Brandl, Liposomes as drug carriers: a technological approach, *Biotechnology annual review*. 7(2001) 59-85.
- [186]-R. Podlipiec and J. Strancar, Interaction of liposomes on endothelial cells, University of Ljubljana, Slovenia. (2010).
- [187]-Delattre, P. Couvreur, F. Puisieux, J.-R. Philippot and F. Schuber, *Les Liposomes: aspects technologiques, biologiques et pharmacologiques*, L. é. INSERM, 1993, p. 266.]

- [188]-C. Tanford, The Hydrophobic effect: formation of micelles and biological membranes, Wiley.(1980).
- [189]-Lipowsky R., Sackmann E., 1995. Structure and dynamics of membranes, Elsevier Sci. B.V.
- [190]-Rappolt M., Pabst G., Rapp G., Kriechbaum M., Amenitsch H et al., 2000. New evidence for gel-liquid crystalline phase coexistence in the ripple phase of phosphatidylcholines, Eur. Biophys. J., 29, 125-133
- [191]-Shechter E., 2002. Biochimie et biophysique des membranes. Aspects structuraux et fonctionnels. 2ème édition, Paris, Masson
- [192]-Cevc G., 1991. How membrane chain-melting phase-transition temperature is affected by the lipid chain asymmetry and degree of unsaturation: an effective chain-length model, Biochemistry, 30, 7186-7193
- [193]-R. Lipowsky and E. Sackmann, Structure and dynamics of membranes, Handbook of biological physics (Elsevier). 1A (1995).
- [194]-Lorin A., Flore C., Thomas A., Brasseur R., 2004. Les liposomes : description, fabrication et applications, Biotechnol. Agron. Soc. Environ., 8 (3), 163-176
- [195]-A. Lorin, C. Flore, A. Thomas and R. Brasseur, Les Liposomes: description, fabrication et applications, Biotechnology, Agronomy, Society and Environment. 8 (2004).
- [196]-Y. Zhai and G. Zhai, Advances in lipid-based colloid systems as drug carrier for topic delivery, Journal of Controlled Release xxx (2014) xxx–xxx
- [197]-V. P. Torchilin and V. E. Weissiq, Liposomes: a practical approach (2nd Edition) Oxford University Press, New-York. (2003) Chapter 1
- [198]-E. Shechter, Biochimie et biophysique des membranes. Aspects structuraux et fonctionnels. 2ème édition, Paris. Masson (2002).

- [199]-M. Grit and D. J. A. Crommelin, Chemical stability of liposomes - implications for their physical stability, *Chemistry and Physics of Lipids*. 64 (1993) 3-18.
- [200]-Kirby C. and Gregoriadis G. "Liposomes". *The Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Ed E Mathiowitz, 1999.
- [201]-New R.R.C., *Liposomes - A practical approach*. ed. Rickwood D., Hames B.M. (1990), New York: IRL Press, Oxford University Press.
- [202]-C. Li and Y. Deng, A novel method for the preparation of liposomes: freeze drying of monophasic solutions, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 93 (2004) 1403-1404
- [203]-El Maghraby, G.M., B.W. Barry, and A.C. Williams, Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2008. 34(4-5): p. 203-222.,
- [204]-El Maghraby, G.M. and A.C. Williams, Vesicular systems for delivering conventional small organic molecules and larger macromolecules to and through human skin. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2009. 6(2): p. 149-63
- [205]-Zellmer, S., W. Pfeil, and J. Lasch, Interaction of phosphatidylcholine liposomes with the human *stratum corneum*. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1995. 1237(2): p. 176-82.
- [206]-El Maghraby, G.M., A.C. Williams, and B.W. Barry, Skin delivery of oestradiol from deformable and traditional liposomes: mechanistic studies. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1999. 51(10): p. 1123-34
- [207]-du Plessis, J., *et al.*, The influence of particle size of liposomes on the deposition of drug into skin. *Int. J. Pharm.*, 1994. 103(3): p.277-282.
- [208]-Weiner, N., *et al.*, Topical delivery of liposomally encapsulated interferon evaluated in a cutaneous herpes guinea pig model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989. 33(8): p. 1217-1221

- [209]-Kirjavainen, M., *et al.*, Interaction of liposomes with human skin *in vitro*-the influence of lipid composition and structure. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1996. 1304(3): p. 179-89
- [210]-Cevc, G. and G. Blume, Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. *Biochim/ Biophys. Acta.*, 1992. 1104(1): p. 226-32.
- [211]-Cevc, G. and G. Blume, Hydrocortisone and dexamethasone in very deformable drug carriers have increased biological potency, prolonged effect, and reduced therapeutic dosage. *Biochim.Biophys. Acta.*, 2004. 1663(1-2): p. 61-73.
- [212]-Cevc, G. and G. Blume, New highly efficient formulation of diclofenac for the topical, transdermal administration in ultradeformable drug carriers, *Transfersomes*. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2001. 1514(2): p. 191-205.
- [213]-El Maghraby, G.M. and A.C. Williams, Vesicular systems for delivering conventional small organic molecules and larger macromolecules to and through human skin. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2009. 6(2): p. 149-63
- [214]-Knorr, F., *et al.*, Follicular transport route - Research progress and future perspectives. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2009. 71(2): p.173-180
- [215]-El Maghraby, G.M., B.W. Barry, and A.C. Williams, Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *Eur. J. Pharm.l Sci.*, 2008. 34(4-5): p. 203-222.
- [216]- Benson, H.A., Elastic liposomes for topical and transdermal drug delivery. *Curr. Drug Deliv.*, 2009. 6(3): p. 217-26
- [217]-Loan Honeywell-Nguyen, P., *et al.*, The *in vivo* and *in vitro* interactions of elastic and rigid vesicles with human skin. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2002. 1573(2): p. 130-140.
- [218]-Bouwstra, J.A. and P.L. Honeywell-Nguyen, Skin structure and mode of action of vesicles. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2002. 54 (1): p.41-55

- [219]-M. Perrut and J. Y. Clavier, Supercritical Fluid Formulations : Process Choice and Scale-up, *Industrial and Engineering Chemistry Research*. 42 (2003) 6375-6383.
- [220]-R. Podlipec and J. Strancar, Interaction of liposomes on endothelial cells, University of Ljubljana, Slovenia. (2010).
- [221]-de Leeuw J, de Vrijlder HC, Bjerring P, Neumann H. Liposomes in dermatology today. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 May ; 23(5):505-16.
- [222]-Agarwal R., Katare O.P. Preparation and *in vitro* evaluation of miconazole nitrate-loaded topical liposomes. *Pharm. Tech.*, 2002,10, 48-60.
- [223]-Bhatia, A.; Kumar, R.; Katare, O.P. Tamoxifen in topical liposomes: development, characterization and *in vitro* evaluation. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2004, 7, 252-259.
- [224]-Singh, R.; Vyas, S.P. Topical liposomal system for localized and controlled drug delivery. *J. Dermatol. Sci*, 1996, 13, 107-111.
- [225]-Mezei, M.; Gulasekharam, V. Liposomes - a selective drug delivery system for the topical route of administration: gel dosage form. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1982, 34, 473-474.
- [226]-Ferreira, L.S.; Rmaldes, G.A.; Nunan, E.A.; Ferreira, L.A.M. *In vitro* skin permeation and retention of paromomycin from liposomes for topical treatment of the cutaneous leishmaniasis. *Drug Devel. Ind. Pharm.*, 2004, 30, 289-296.
- [227]-Soleiman, M-S; Hashem, M.; Minoo, J. Preparation and evaluation of Cypoterone acetate liposomes for topical drug delivery. *Iran. J. Drug Del.*, 2009, 5, 199-20
- [228]-E. Touitou, H.E. Junginger, N.D. Weiner, M. Mezei. *J. Pharm. Sci.*, 9 (1993) 1189–1203.
- [229]-E. Touitou, M. Alkabes, N. Dayan, M. Eliaz. *Pharm. Res.*, 14 (1997) S305–S306.
- [230]-ER Bendas, MI Tadros. *AAPS Pharm Sci Tech.*, 8 (2007) 1-7.

- [231]-E Touitou. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2 (2002) 723-733.
- [232]-E. Touitou. Composition of applying active substance to or through the skin, US Patent, 5716638, 30 July 1996.
- [233]-E Touitou, B Godin, N Dayan, A Piliponsky, F Levi Schaffer, C Weiss. *Biomaterials*, 22 (2001) 3053-3059.
- [234]-S Gangwar, S Singh, G Garg. *Journal of Pharmacy Research*, 3, 4 (2010) 688-691.
- [235]-S Jain, D Mishra, A Kuksal, A.K. Tiwary, N.K. Jain. Vesicular approach for drug delivery into or across the skin, current status and future prospectus. www.pharmainfo.net.
- [236]-New RRC, Preparation of liposomes and size determination, *Liposomes-a practical approach*, Oxford University Press, Oxford, (1990) 46-48.
- [237]-M. Lodzki, B. Godin, L. Rakou, R. Mechoulam, R. Gallily, E. Touitou. *Journal of Pharmacy Research*, 3, 4 (2010) 688-691.)
- [238]-R. Toll, U Jacobi, H Richter, J Lademann, H Schaefer, U Blume. *J. Invest Dermatol*, 123 (2004) 168-176.
- [239]-Berner, B.Liu. CRC Press, Boca Raton, FL., (1995) 45-60. 18 R Toll, U Jacobi, H Richter, J Lademann, H Schaefer, U Blume. *J. Invest Dermatol*, 123 (2004) 168-176.
- [240]-V. Meidan, F. Alhaique, E. Touitou. *Acta Technologiae et legis. medicament*, 9, 1 (1998) 1-6.)
- [241]-E. Touitou. Composition of applying active substance to or through the skin, US Patent, 5716638, 30 July 1996.)
- [242]-N Dayan, E. Touitou. *Biomaterials*, 21 (2000) 1879-1885.)
- [243]-G.M Maghraby, A.C. Williams and B.W. Barry. *Int. J. Pharm.*, 196, 1 (2000) 63-74.)

- [244]-V. Berge, V.B Swartzendruber, J Geest. *J. Microscopy*, 187, 2 (1997) 125-133.)
- [245]-S Jain, D Mishra, A Kuksal, A.K. Tiwary, N.K. Jain. Vesicular approach for drug delivery into or across the skin, current status and future prospectus. www.pharmainfo.net.)
- [246]-Bhalaria, M.K.; Naik, S.; Misra, A.N. Ethosomes: A novel delivery system for antifungal drugs in the treatment of topical fungal diseases. *Ind. J. Exp. Biol.*, 2009, 47, 368-37.
- [247]-Verma, P.; Pathak K. Nanosized ethanolic vesicles loaded with econazole nitrate for the treatment of deep fungal infections through topical gel formulation. *Nanomedicine*, 2012, 8, 489-496.
- [248]-Jain, S.; Umamaheshwari, R.B.; Bhadra, D.; Jain, N.K. Ethosomes: a novel vesicular carrier for enhanced Transdermal delivery of an anti-HIV agent. *Ind. J. Pharm. Sci.*, 2004, 66, 72-81.
- [249]-Maestrelli, F.; Capasso, G.; Robasco, M. Effect of preparation technique on the properties and *in vivo* efficacy of benzocaine loaded ethosomes. *J. Liposome Res.*, 2009, 19, 253-260.
- [250]-H Jain. *Pharmacie Globale (IJCP)*, 7, 1 (2011) 1-4.
- [251]-N Dayan, E. Touitou. *Biomaterials*, 21 (2000) 1879-1885.
- [252]-S. Swarnlata, R Rahul, D.K Chanchal, S. Shailendra. *Asian J. Sci. Research*, 4, 1 (2011) 1-15.
- [253]-G. Redziniak , *Liposomes and skin: past, present, future, Pathologie Biologie* 51 (2003) 279–281.
- [254]-Gadhiya P, Shukla S, Modi D, Bharadia P, A Review- Niosomes in Targeted Drug Delivery, *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, 2, 2012, pp. 60.

- [255]-Kshitij B. Makeswar, Suraj R. Wasankar, Niosome: a Novel Drug Delivery System, Asian J. Pharm. Res. 2013; Vol. 3: Issue 1, Pg 16-20
- [256]-<http://www.pharmatutor.org/articles/niosomes-as-novel-drug-delivery-system?page=0,2>
- [257]-Saeid Moghassemi, Afra Hadjizadeh, Nano-niosomes as Nanoscale Drug Delivery Systems: An Illustrated Review, *Journal of Controlled Release*, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.015
- [258]-Pardakhty A, Moazeni E. Nano-niosomes in drug, vaccine and gene delivery: a rapid overview. *Nanomedicine Journal* 2013;1:1-12.
- [259]-Steed JW, Turner DR, Wallace K. Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry: John Wiley & Sons; 2007.
- [260]-Carlotta Marianecci DP, Christian Celia, Massimo Fresta, Maria Carafa, Franco Alhaique. Non-ionic surfactant vesicles in pulmonary glucocorticoid delivery: Characterization and interaction with human lung fibroblast. *Journal of Controlled Release* 147 (2010) 127–135 2010.
- [261]-Shilpa, Srinivasan BP, Chauhan M. Niosomes as vesicular carriers for delivery of proteins and biologicals. *International Journal of Drug Delivery* 3 (2011) 14-24.
- [262]-Carlotta Marianecci DP, Christian Celia, Massimo Fresta, Maria Carafa Franco Alhaique. Non-ionic surfactant vesicles in pulmonary glucocorticoid delivery: Characterization and interaction with human lung fibroblast. *Journal of Controlled Release* 2010.
- [263]-Abdallah Marwa SO, EL-Ghamry Hanaa and Abu-Seleem Mohammed. Preparation and in-vitro evaluation of diclofenac sodium niosomal formulations. *IJPSR* (2013), Vol 4, Issue 5 2013.

- [264]-Abdelkader H, Ismail, S., Kamal, A., & Alany, R. G. Design and Evaluation of Controlled-Release Niosomes and Discomes for Naltrexone Hydrochloride Ocular Delivery. 100(5), 1833–1846 doi:101002/jps 2011.
- [265]-Uchegbu FI VP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int J Pharm* 1998;172:33-70.
- [266]-Chiranjeevi, C.; Muthukumaran, M.; Krishnamoorthy, B. A review on potency of vesicular systems in targeting drug delivery. *Res. J. Pharm. Bio. Chem. Sci.*, 2013, 4, 156-170.
- [267]-Soumya, S.; Doney, A.B.; Sabitha, M. Current trends in lipid based delivery systems and its application in drug delivery. *Asian. J. Pharm. Clin. Res.*, 2012, 3, 4-9.
- [268]-Kombath, R.V.; Kumar, M.S., Sockalingam, A.; Subadhra, S.; Parre, S.; Reddy, T.R.; David, B. Critical issues related to transferosomes- novel vesicular system. *Aca. Sci. Po. Technol. Aliment.*, 2012, 11, 67-82.
- [269]-Prasanthi.D, P.K.Lakshmi. Vesicles – Mechanisme of transdermal permeation: A REVIEW. *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 5, Issue 1, 2012, 18-25
- [270]-Verma. P.; Pathak, K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. *J. Adv. Pharm. Tech. Res.*, 2010, 1, 274- 282.
- [271]-Jadhav, S.M.; Morey, P.; Karpe, M.; Vilasrao, K. Novel vesicular system: an overview. *J. Applied Pharm. Sci.*, 2012, 2, 193-202.
- [272]-Roesken, F.; Uhl, E.; Curri, S.B.; Menger, M.D.; Messmer, K.; Langenbecks. Acceleration of wound healing by topical drug delivery via lipoosomes. *Arch. Surg.*, 2000, 385, 42-49.
- [273]-Jain, S.; Tiwary, A.K.; Jain, N.K. Sustained and targeted delivery of an anti-HIV agent using elastic liposomal formulation; mechanism of action. *Curr. Drug Deliv.*, 2006, 3, 157-166.

- [274]-H.J.G.E. Gardeniers, R. Luttge, E.J.W. Berenschot, M.J.d. Boer, S.Y. Yeshurun, M. Hefetz, R.v.t. Oever, A.v.d. Berg, Silicon micromachined hollow microneedles for transdermal liquid transport, *J. Microelectromech. Syst.* 12 (3) (2003) 855–862.
- [275]-H.W. Vesper, P.M. Wang, E. Archibold, M.R. Prausnitz, G.L. Myers, Assessment of trueness of a glucose monitor using interstitial fluid and whole blood as specimen matrix, *Diabetes Technol. Ther.* 8 (1) (2006) 76–80.
- [276]-N.R. Hedge, S.V. Kaveri, J. Bayry, Recent advances in the administration of vaccines for infectious diseases: microneedles as painless delivery devices for mass vaccination, *Drug Discov. Today* 16 (2011) 1061–1068.
- [277]-K van der Maaden, W Jiskoot, J Bouwstra. Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery. *Journal of Controlled Release* 161 (2012) 645–655.
- [278]-Q. Cui, C. Liu, X.F. Zha, Study on a piezoelectric micropump for the controlled drug delivery system, *Microfluid. Nanofluid.* 3 (2007) 377–390.
- [279]-W. Martanto, J.S. Moore, O. Kashlan, R. Kamath, P.M. Wang, J.M. O'Neal, M.R. Prausnitz, Microinfusion using hollow microneedles, *Pharm. Res.* 23 (1) (2006) 104–113.
- [280]-M.E. Tucker, Recombinant Human Hyaluronidase Accelerates Insulin Absorption, and *Internal Medicine News* 2011 Available from:

<http://www.internalmedicineneeds.com/search/search-single-view/recombinant-human-hyaluronidase-acceleratesinsulin-absorption/978d75e015.html> January 10, 2012.
- [281]-T. Gratieri et al. Next generation intra- and transdermal therapeutic systems: Using non- and minimally-invasive technologies to increase drug delivery into and across the skin, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* xxx (2013) xxx–xxx
- [282]-M.R. Prausnitz, Microneedles for transdermal drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56 (5) (2004) 581–587.

- [283]-F.J. Verbaan, S.M. Bal, D.J.v.d. Berg, W.H.H. Groenink, H. Verpoorten, R. Lüttge, J.A. Bouwstra, Assembled microneedle arrays enhance the transport of compounds varying over a large range of molecular weight across human dermatomed skin, *J. Control. Release* 117 (2007) 238–245.
- [284]-H. Kalluri, C.S. Kolli, A.K. Banga, Characterization of Microchannels Created by Metal Microneedles: Formation and Closure, *AAPS J.* (2011), doi: 10.1208/s12248-011-9288-3.
- [285]-M. Pearton, S.-M. Kang, J.-M. Song, Y.-C. Kim, F.-S. Quan, A. Anstey, M. Ivory, M.R. Prausnitz, R.W. Compans, J.C. Birchall, Influenza virus-like particles coated onto microneedles can elicit stimulatory effects on Langerhans cells in human skin, *Vaccine* 28 (2010) 6104–6113.
- [286]-B. Chen, J. Wei, F.E.H. Tay, Y.T. Wong, C. Iliescu, Silicon microneedle array with biodegradable tips for transdermal drug delivery, *Microsyst. Technol.* 14 (7) (2007) 1015–1019.
- [287]-K. Lee, J.D. Kim, C.Y. Lee, S. Her, H. Jung, A high-capacity, hybrid electromicroneedle for in-situ cutaneous gene transfer, *Biomaterials* (2011), doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.06.058.
- [288]-T. Miyano, Y. Tobinaga, T. Kanno, Y. Matsuzaki, H. Takeda, M. Wakui, K. Hanada, Sugar micro needles as transdermic drug delivery system, *Biomed. Microdevices* 7 (3) (2005) 185–188.
- [289]-K. Lee, C.Y. Lee, H. Jung, Dissolving microneedles for transdermal drug administration prepared by stepwise controlled drawing of maltose, *Biomaterials* 32 (2011) 3134–3140.
- [290]-K. Fukushima, A. Ise, H. Morita, R. Hasegawa, Y. Ito, N. Sugioka, K. Takada, Twolayered dissolving microneedles for percutaneous delivery of peptide/protein drugs in rats, *Pharm. Res.* 28 (2011) 7–21.

- [291]-M.G. McGrath, A. Vrdoljak, C. O'Mahony, J.C. Oliveira, A.C. Moore, A.M. Crean, Determination of parameters for successful spray coating of silicon microneedle arrays, *Int. J. Pharm.* 415 (2011) 140–149.
- [292]-H.S. Gill, M.R. Prausnitz, Coating formulations for microneedles, *Pharm. Res.* 24 (7) (2007) 1369–1380.
- [293]-Pflucker F, Wendel V, Hohenberg H, Gartner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Gers-Barlag H (2001) The human stratum corneum layer: an effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronized titanium dioxide. *Skin Pharmacol Applied Skin Physiol*, 14(S1): 92-97.
- [294]-Heuschkel S, Goebel A, Neubert RHH (2008) Microemulsions —modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery. *J Pharm Sci.* 97: 603-
- [295]-Seiden MV, Muggia F, Astrow A, *et al* (2004) A phase II study of liposomal lurtotecan (OSI-211) in patients with topotecan resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 93: 229–232.
- [296]-Alves MP, Scarrone AL, Santos M, Pohlmann AR, Guterres SS (2007) Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers. *Int. J. Pharm.* 341: 215–220.
- [297]-Pickering SU (1907) Emulsions. *J Chem Soc*, 91: 2001-2021.
- [298]-Ramsden W (1903) The separation of solid materials on the surface of solutions and suspensions. Observations concerning surface diaphragms, foam blisters, emulsions and mechanical coagulation. *Proc Roy Soc*, 72: 156-164.
- [299]-Simovic S, Prestidge CA (2004) Nanoparticles of varying hydrophobicity at the emulsion droplet-water interface: adsorption and coalescence stability. *Langmuir*, 20: 8357–8365.
- [300]-Simovic S, Prestidge CA (2007) Nanoparticle layers controlling drug release from emulsions. *Eur J Pharm Biopharm*, 67: 39-47.

- [301]-Oza KP, Frank SG (1989a) Multiple emulsions stabilized by colloidal microcrystalline cellulose. *J Disp Sci Technol*, 10: 163–185.
- [302]-Oza KP, Frank SG (1989b) Drug release from emulsions stabilized by colloidal microcrystalline cellulose. *J Disp Sci Technol*, 10: 187–210 .
- [303]-Chambin O, Berard V, Rochat-Gonthier MH, Pourcelot Y (2002) Dry adsorbed emulsion: 2. Dissolution behaviour of an intricate formulation. *Int J Pharm*, 235: 169–178.
- [304]-Barthel H, Binks BP, Dyab A, Fletcher P (2003) Multiple emulsions. US0175317.
- [305]-Stiller S, Gers-Barlag H, Lergenmueller M, Pflucker F, Schulz J, Wittern KP, Daniels R (2004) Investigation of the stability in emulsions stabilized with different surface modified titanium dioxides. *Colloids Surfaces A*, 232: 261-267.
- [306]-Barany E, Lindberg M, Loden M (2000) Unexpected skin barrier influence from nonionic emulsifiers. *Int J Pharm*, 195: 189-195.
- [307]-Shin SC, Choi JS (2005) Enhanced efficacy of triprolidine by transdermal application of the EVA matrix system in rabbits and rats. *Eur J Pharm Biopharm*, 61: 14–19.
- [308]-Calderilla-Fajardo SB, Cazares-Delgadillo J, Villalobos-García R, Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A, Robles R (2006) 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.
- [309]-Smith EW, Maibach HI, Surber C (2000) Use of emulsions as topical drug delivery systems. In: *Pharmaceutical emulsions and suspensions*. Marcel Dekker, pp. 259-270
- [310]-Eros I, Abu-Eida EY, Csoka I, Santa Z, Cserne A, Kover T (2003) Optimization of drug release from dermatological semisolid preparations. *Drug Dev Res*, 59: 316–325.
- [311]-Eros I, Abu-Eida EY, Csoka I, Santa Z, Cserne A, Kover T (2003) Optimization of drug release from dermatological semisolid preparations. *Drug Dev Res*, 59: 316–325.

- [312]-Welin-Berger K, Neelissen J, Bergenstahl B (2001) In vitro permeation profile of a local anaesthetic compound from topical formulations with different rheological behaviour - verified by in vivo efficacy data. *Eur J Pharm Sci*, 14: 229-236.
- [313]-Pays K, Giermanska-Kahn J, Pouligny B, Bibette J, Leal-Calderon F (2002) Double emulsions: how does release occur? *J Control Rel*, 79: 193–205
- [314]-Müller-Goymann CC (2004) Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. *Eur J Pharm Biopharm*, 58: 343–56.
- [315]-Yilmaz E, Borchert H-H (2005) Design of a phytosphingosine-containing, positively-charged nanoemulsion as a colloidal carrier system for dermal application of ceramides. *Eur J Pharm Biopharm*, 60: 91-98.
- [316]-Kotyla T, Kuo F, Moolchandani V, Wilson T, Nicolosi R (2008) Increased bioavailability of a transdermal application of a nano-sized emulsion preparation. *Int J Pharm*, 347: 144-148.
- [317]-R. Podlipec and J. Strancar, Interaction of liposomes on endothelial cells, University of Ljubljana, Slovenia. (2010).
- [318]-Bangham, A.D., M.M. Standish, and G. Weissmann, The action of steroids and streptolysin S on the permeability of phospholipid structures to cations. *J. Mol. Biol.*, 1965. 13(1): p. 253-9.
- [319]-Mezei, M. and V. Gulasekharam, Liposomes-a selective drug delivery system for the topical route of administration. Lotion dosage form. *Life Sci.*, 1980. 26(18): p. 1473-7.
- [320]-Devarakonda, B.; Hill, R. A.; Liebenberg, W.; Brits, M.; De Villiers, M. M. Comparison of the aqueous solubilization of practically insoluble niclosamide by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers and cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics* 2005, 304 (1-2), 193-209.

[321]-Wiwattanapatapee, R.; Lomlim, L.; Saramunee, K., Dendrimers conjugates for colonic delivery of 5-aminosalicylic acid. *Journal of Controlled Release* 2003, 88 (1), 1-9.

[322]-I, DEGUISE. SYNTHÈSE DE GLYCODENDRIMÈRES CONTENANT DES RÉSIDUS FUCOSIDES ET GALACTOSIDES POUR TESTER LES PROPRIÉTÉS D'ADHÉSION DES LECTINES PA-IL ET PA-III DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA. These de la chimie. UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL. Sep 2008, 160 pages.

[323]-P Kesharwani, K Jain, N K Jain. Dendrimer as nanocarrier for drug delivery. *Progress in Polymer Science* xxx (2013) xxx– xxx

[324]-Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F., Cascade- and non-spiral-chain-like synthesis of molecular cavity topologies. *Synthesis* 1978, 2, 155-158.

[324]-Majoral, J. P.; Caminade, A. M., Dendrimers Containing Heteroatoms (Si, P, B, Ge, or Bi). *Chemical Reviews* 1999, 99 (3), 845-880.

[326]-Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J., Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *Journal of the American Chemical Society* 1990, 112 (21), 7638-7647.

[327]-Bosman, A. W.; Janssen, H. M.; Meijer, E. W., About Dendrimers: Structure, Physical Properties, and Applications. *Chemical Reviews* 1999, 99 (7), 1665-1688.

[328]-Tomalia, D. A.; Majoros, I., Dendrimeric supramolecular and supramacromolecular assemblies. In *Supramolecular Polymers*, Marcel Dekker: New York, 2000; Vol. 12, pp 359-435.

[329]-Newkome, G. R.; Yao, Z. Q.; Baker, G. R.; Gupta, V. K., Cascade molecules: A new approach to micelles. A [27]-arborol. *Journal of Organic Chemistry* 1985, 50 (11), 2003-2004.

- [330]-Matthews, O. A.; Shipway, A. N.; Stoddart, J. F., Dendrimers - Branching out from curiosities into new technologies. *Progress in Polymer Science (Oxford)* 1998, 23 (1), 1-56.
- [331]-Fréchet, J. M. J.; Ihre, H.; Davey, M., Preparation of “Fréchet-type” polyether dendrons and aliphatic polyester dendrimers by convergent growth: an experimental primer. Chapter 24. In *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, ed.; Fréchet, J. M. J. a. T., D.A., Ed. J. Wiley and Sons: Chichester and New York, 2001; pp 569-586.
- [332]-Morgan, M. T.; Camahan, M. A; Finkelstein, S.; Prata, C. AH.; Degoricija, L.; Lee S. I; Grinstaff, M. W. *Chem. Commun.* 2005, 4309.
- [333]-Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F., Cascade- and nonskid-chain-like synthesis of molecular cavity topologies. *Synthesis* 1978, 2, 155-158.
- [334]-Dhanikula, R. S.; Hildgen, P. *Bioconjugate Chem.* 2006, 17, 29.
- [335]-S. Mignani et al. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. *Advanced Drug Delivery Reviews* 65 (2013) 1316–1330.
- [336]-M. Sun, A. Fan, Z. Wang, Y. Zhao, Dendrimer-mediated drug delivery to the skin, *Soft Matter* 8 (2012) 4301–4305.
- [337]-Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P., New class of polymers : starburst-dendritic macromolecules. *Polymer Journal* 1984, 17 (1), 117-132.
- [338]-V.V.K. Venuganti, O.P. Perumal, Poly(amidoamine) dendrimers as skin penetration enhancers: influence of charge, generation and concentration, *J. Pharm. Sci.* 98 (2009) 2345–2356.
- [339]-V.V.K. Venuganti, P. Sahdev, M. Hildreth, X. Guan, O. Perumal, Structure-skin permeability relationship of dendrimers, *Pharm. Res.* 28 (2011) 2246–2260.

- [340]-Y. Yang, S. Sunoqrot, C. Stowell, J. Ji, C.-W. Lee, J.W. Kim, S.A. Khan, S. Hong, The effect of size, surface charge and hydrophobicity of poly(amidoamine) dendrimers on their skin penetration, *Biomacromolecules* 13 (2012) 2154–2162.
- [341]-O. Doumeix, *Opérations unitaires en génie biologique: Tome 1, Les émulsions, Volume 1*, SCÉRÉN-CNDRP-CRDP [Aquitaine], 2011]
- [342]-Sadurní N, Solans C, Azemar N, García-Celma MJ (2005) Studies on the formation of O/W nanoemulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci*, 26: 438-445.
- [343]-Sadurní N, Solans C, Azemar N, García-Celma MJ (2005) Studies on the formation of O/W nanoemulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci*, 26: 438-445.
- [344]-Kreilgaard M (2002) Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 54: S77-S98.
- [345]-A.K. Banga, Microporation applications for enhancing drug delivery, *Expert Opin. Drug Deliv*. 6 (4) (2009) 343–354.
- [346]-R. Sivamani, D. Liepmann, H. Maibach, Microneedles and transdermal applications, *Expert Opin. Drug Deliv*. 4 (1) (2007) 19–25.
- [347]-D.V. McAllister, P.M. Wang, S.P. Davis, J.-H. Park, P.J. Canatella, M.G. Allen, M.R. Prausnitz, Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100 (24) (2003) 13755–13760.
- [348]-H. Kalluri, A.K. Banga, Formation and closure of microchannels in skin following microporation, *Pharm. Res.* 28 (2011) 82–94.

- [349]-S.L. Banks, K.S. Paudel, N.K. Brogden, C.D. Loftin, A.L. Stinchcomb, Diclofenac enables prolonged delivery of naltrexone through microneedle-treated skin, *Pharm. Res.* 28 (5) (2011) 1211–1219.
- [350]-S.M. Bal, J. Caussin, S. Pavel, J.A. Bouwstra, In vivo assessment of safety of microneedle arrays in human skin, *J. Control. Release* 35 (2008) 193–202.
- [351]-Y. Ito, H. Murano, N. Hamasaki, K. Fukushima, K. Takada, Incidence of low bioavailability of leuprolide acetate after percutaneous administration to rats by dissolving microneedles, *Int. J. Pharm.* 407 (2011) 126–131.
- [352]-Y. Ito, Y. Ohashi, K. Shiroyama, N. Sugioka, K. Takada, Self-dissolving micropiles for the percutaneous absorption of recombinant human growth hormone in rats, *Biol. Pharm. Bull.* 31 (2008) 1631–1633.
- [353]-X. Chen, T.W. Prow, M.L. Crichton, D.W.K. Jenkins, M.S. Roberts, I.H. Frazer, G.J.P. Fernando, M.A.F. Kendall, Dry-coated microprojection array patches for targeted delivery of immunotherapeutics to the skin, *J. Control. Release* 139 (2009) 212–220.
- [354]-Y. Zhang, K. Brown, K. Siebenaler, A. Determan, D. Dohmeier, K. Hansen, Development of lidocaine-coated microneedle product for rapid, safe, and prolonged local analgesic action, *Pharm. Res.* (2011), doi:10.1007/s11095-011-0524-4.
- [355]-E.M. Saurer, R.M. Flessner, S.P. Sullivan, M.R. Prausnitz, D.M. Lynn, Layer-by-layer assembly of DNA- and protein-containing films on microneedles for drug delivery to the skin, *Biomacromolecules* 11 (2010) 3136–3143.
- [356]-M.I. Haq, E. Smith, D.N. John, M. Kalavala, C. Edwards, A. Anstey, A. Morrissey, J.C. Birchall, Clinical administration of microneedles: skin puncture, pain and sensation, *Biomed. Microdevices* 11 (1) (2009) 35–47.
- [357]-P.M. Wang, M. Cornwell, J. Hill, M.R. Prausnitz, Precise microinjection into skin using hollow microneedles, *J. Invest. Dermatol.* 126 (5) (2006) 1080–1087.

- [358]-Y. Ito, A. Murakami, T. Maeda, N. Sugioka, K. Takada, Evaluation of self-dissolving needles containing low molecular weight heparin (LMWH) in rats, *Int. J. Pharm.* 349 (2008) 124–129.
- [359]-K. Fukushima, A. Ise, H. Morita, R. Hasegawa, Y. Ito, N. Sugioka, K. Takada, Two-layered dissolving microneedles for percutaneous delivery of peptide/protein drugs in rats, *Pharm. Res.* 28 (2011) 7–21.
- [360]-A.K. Banga, Microporation applications for enhancing drug delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.* 6 (4) (2009) 343–354.
- [361]-R. Sivamani, D. Liepmann, H. Maibach, Microneedles and transdermal applications, *Expert Opin. Drug Deliv.* 4 (1) (2007) 19–25.
- [362]-D.V. McAllister, P.M. Wang, S.P. Davis, J.-H. Park, P.J. Canatella, M.G. Allen, M.R. Prausnitz, Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100 (24) (2003) 13755–13760.
- [363]-H. Kalluri, A.K. Banga, Formation and closure of microchannels in skin following microporation, *Pharm. Res.* 28 (2011) 82–94.
- [364]-S.L. Banks, K.S. Paudel, N.K. Brogden, C.D. Loftin, A.L. Stinchcomb, Diclofenac enables prolonged delivery of naltrexone through microneedle-treated skin, *Pharm. Res.* 28 (5) (2011) 1211–1219.
- [365]-S.M. Bal, J. Caussin, S. Pavel, J.A. Bouwstra, In vivo assessment of safety of microneedle arrays in human skin, *J. Control. Release* 35 (2008) 193–202.
- [366]-Y. Ito, H. Murano, N. Hamasaki, K. Fukushima, K. Takada, Incidence of low bioavailability of leuprolide acetate after percutaneous administration to rats by dissolving microneedles, *Int. J. Pharm.* 407 (2011) 126–131.

- [367]-Y. Ito, Y. Ohashi, K. Shiroyama, N. Sugioka, K. Takada, Self-dissolving micropiles for the percutaneous absorption of recombinant human growth hormone in rats, *Biol. Pharm. Bull.* 31 (2008) 1631–1633.
- [368]-J.W. Lee, S.O. Choi, E.I. Felner, M.R. Prausnitz, Dissolving microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone, *Small* 7 (2011) 531–539.
- [369]-Z. Ding, F.J. Verbaan, M. Bivas-Benita, L. Bungener, A. Huckriede, D.J. van den Berg, G. Kersten, J.A. Bouwstra, Microneedle arrays for the transcutaneous immunization of diphtheria and influenza in BALB/c mice, *J. Control. Release* 136 (2009) 71–78.
- [370]-Z. Ding, E. Van Riet, S. Romeijn, G.F.A. Kersten, W. Jiskoot, J.A. Bouwstra, Immune modulation by adjuvants combined with diphtheria toxoid administered topically in BALB/c mice after microneedle array pretreatment, *Pharm. Res.* 26 (2009) 1635–1643.
- [371]-Q.Y. Zhu, V.G. Zarnitsyn, L. Ye, Z.Y. Wen, Y.L. Gao, L. Pan, I. Skountzou, H.S. Gill, M.R. Prausnitz, C.L. Yang, R.W. Compans, Immunization by vaccine-coated microneedle arrays protects against lethal influenza virus challenge, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 (2009) 7968–7973.
- [372]-D.G. Koutsouanos, M.d.P. Martin, V.G. Zarnitsyn, S.P. Sullivan, R.W. Compans, M.R. Prausnitz, I. Skountzou, Transdermal influenza immunization with vaccine-coated microneedle arrays, *PLoS One* 4 (2009) e4773.
- [373]-Y. Hiraishi, S. Nandakumar, S.O. Choi, J.W. Lee, Y.C. Kim, J.E. Posey, S.B. Sable, M.R. Prausnitz, Bacillus Calmette–Guerin vaccination using a microneedle patch, *Vaccine* 29 (2011) 2626–2636.
- [374]-Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv* 2006; 13: 175_87.
- [375]-Dixit N, Bali v, Baboota S, Ahuja A, Ali J. Iontophoresis - an approach for controlled drug delivery: a review. *Current Drug Delivery* 2007; 4: 1-10.

- [376]-Falson-Rieg F, Présent et futur des systèmes transdermiques passifs. 7èmes Rencontre Pharmapeptides, Archamps, 2001
- [377]-Tan HS, Pfister WR, Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. *Pharm. Sci. Technol. Today* 1999; 2: 60-9.
- [378]-A. Gentile et al. Gestion des thérapeutiques transdermiques en anesthésie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 28 (2009) 311–320
- [379]-Zhai H, Maibach HI. Effects of skin occlusion on percutaneous absorption: an overview. *Skin Pharm Appl Skin Physiol* 2001;14:1–10.
- [380]-Cullander C, Guy RH. Visualising the pathways of iontophoretic current flow in real time with laser scanning confocal microscopy and the vibrating probe electrode. *Percutaneous penetration enhancers: mode of action*. In: RC Scott, RH Guy, J Hadgraft, HE Bodde', editors. *Prediction of percutaneous penetration*. 1991. p. 229–37.
- [381]-Lademann J, Otberg N, Richter H, Weigmann HJ, Lindemann U, Schaefer. et al. Investigation of follicular penetration of topically applied substances. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:S17–22.
- [382]-Schaefer P, Lademann J. The role of follicular penetration. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:S23–7.
- [383]-Guy RH, Hadgraft J. Mathematical models of percutaneous absorption. In: Bronaugh RL, Maibach HI ed. *Percutaneous absorption* 1989. p. 13–27.
- [384]-Hadgraft J. Modulation of the barrier function of the skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;15:S72–81.
- [385]-Lavrijsen APM, Bouwstra JA, Gooris GS, Weerheim A, Bodde HE, Ponc M. Reduced skin barrier function parallels abnormal stratum corneum lipid organization in patient with lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol* 1995;105:619–24.

- [386]-Singh, R.; Vyas, S.P. Topical liposomal system for localized and controlled drug delivery. *J. Dermatol. Sci*, 1996, 13, 107-111.
- [387]-Paut O, Camboulives J, Lemoing JP, Levron JC. Pharmacokinetics of transdermal fentanyl in the perioperative period in young children. *Anaesthesia* 2000;55:1202–7.
- [388]-Thompson JP, Bower S, Liddle A, Rowbotham DJ. Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth* 1998;81:152–4.
- [389]-http://pharmacie.hug-ge.ch/infos_prat/fichiers/gestion_stups.pdf
- [390]-http://pharmacie.hug-ge.ch/infos_prat/fichiers/TabUSprat.pdf
- [391]-Heather AE. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. *Current Drug Delivery*. 2005; 2:23-33.
- [392]-Wang, Y., R. Thakur, et al. (2005). "Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery." *Eur J Pharm Biopharm* 60(2): 179-91.
- [393]-Dhiman et al. TRANSDERMAL PATCHES: A RECENT APPROCH TO NEW DRUG DELIVERY SYSTEM. *Int J Pharm Pharm Sci*, Vol 3, Suppl 5(2011), 26-34
- [394]-Singh Parminder, H. I. M. (1996). "Iontophoresis : an alternative to the use of carriers in cutaneous drug delivery." *Advanced drug delivery reviews* 18(3): 379-394.
- [395]-Hirvonen J, Guy RH. Transdermal iontophoresis: modulation of electroosmosis by polypeptides. *J Controlled Release*, 1998;2:283-9.
- [396]-Monteiro-Riviere NA, Inman AO, Riviere JE. Identification of the pathway of iontophoretic drug delivery : light and ultrastructural studies using mercuric chloride in pigs. *Pharm. Res.* 1994;11:251-6.
- [397]-F. Behar-Cohen et coll. Iontophorèse : revue de littérature et perspectives. *J Fr. Ophtalmol.*, 2001; 24, 3, 319-327

[398]-Abramson, H. A. and M. H. Gorin (1941). "Skin reactions. X. Preseasonal treatment of hay fever by electrophoresis of ragweed pollen extracts into the skin: preliminary report." J. Allergy 12: 169-175.

[399]-Simonin JP. On the mechanisms of in vitro and in vivo phonophoresis. J Control Release 1995;33:125-41.

[400]-Boucaud A, Machet L, Arbeille B, Machet MC, Sournac M, Mavon A, Patat F, Vaillant L. In vitro study of low-frequency ultrasound-enhanced transdermal transport of fentanyl and caffeine across human and hairless rat skin. Int J Pharm 2001;228:69-77.

[401]-V Pr  at et al., iontophorèse et   lectroportation Administration cutanée de médicaments et d'ADN. L'actualité chimique. Fevrier-Mars.n   327 328.

[402]-Edward A. Shipton. Advances in delivery systems and routes for local anaesthetics. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2 (2012) 228-233.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالفضل العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
 - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
 - أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
 - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط -
كلية الطب والصيدلة - الرباط -

أطروحة رقم: 86

سنة : 2014

نظم تسليم الادوية على مستوى الجلد أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرف

السيد: العياري عبد الرحمان

المزاداد في : 27 مارس 1987 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الجلد البشري، التوصيل، محسنات الامتصاص، الامتصاص.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد : ميمون زهدي
أستاذ في علم الاحياء الدقيقة
السيد : عبد القادر لعثيريس
أستاذ في الصيدلة الغالينية
السيدة : سعيدة طلال
أستاذة في البيوكيمياء
السيدة : سكينه الحمزاوي
أستاذة في علم الاحياء الدقيقة
السيد : عبد القادر بلمكي
أستاذ في علم الدم