

# Formes pharmaceutiques destinées à l'application sur la peau

## I rappels anatomo physiologiques de la peau

- Organe important en poids (3.5 kg) et en taille (1.5 à 2 m<sup>2</sup>)
- barrière de protection par nbreuses assises superposées

### ◆épiderme

- stratum corneum ou couche cornée  
épithélium stratifié =tissu de protection  
fine  
-scléroP\* :kératine P\* soufrée à haute résistance hydrolytique  
insoluble ds H<sub>2</sub>O ,particulièrement déshydratée  
-faible teneur en eau :7%  
dernière assise =couche desquamante →c\* mortes  
-gde teneur en lipides ~27% (cholest ,TG ,AG )  
issus des glandes sébacées →sébum ,  
sudoripare →sueur  
de la dégénérescence des c\*  
⇒barrière lipidique
- couche granuleuse bipolaire  
chargée + vers l'ext , - vers l'int  
⇒barrière à la pénétration des électrolytes
- couche muqueuse :  
pas de compo physico chimique part  
barrière physiologique  
transport actif dpd équipement des c\*

- ◆derme =TC ,tissu de soutien  
cstitué de vaisseaux sanguins :rôle nourrisseur  
glandes sébacées

- ◆hypoderme = tissu adipeux (nbreux panicules adipeux )  
ctt base des follicules pileux  
glandes sudoripares

!!! aux application cutanées

corticoïdes :liste 1

talc morange →35 bébés morts et nbreux handicapés mentaux

une peau lésée est bcp + perméable qu'une peau saine

peau=barrière partielle mais pas totale

## Aperçu de la réglementation des produits de cosmétologie

Définition des produits cosmétiques

Grec→relatif à la parrure

Loi Viel 1975

→devant être appliqués sur parties superficielles du corps dans un but d'hygiène ou de soin  
protecteur ou correcteur ou pour modifier l'aspect

## La réglementation

Catégories et produits : arrêté du 30 juin 2000

-crèmes ,masques de beauté ,fond de teint , savons ,déo ,produit solaire ,antirides...

-directive européenne 1997

•responsabilité du fabricant auprès des autorités

dossier ctnt : formule quali et quanti

spécification physico chimique et microbiologique

effets indésirables

∃ en cosmétique :

1 liste négative →liste de prod dont l'ut est interdite en cosmétique (ex :prod bovins)

1 liste positive avec restriction absolue →prod ut avec restriction ou dose part ds certains cas  
(ex :le fluor →prod dentaire uniquement ,conc max =0.15%)

3 listes positives

- colorants
- conservateurs
- filtres solaires

•dossier obligatoire doit garantir innocuité ,effi et qualité

pour demande d'AMM dossier constitué mais conserver en cas de demande

## Toxicité en cosmétique

De l'irritation à l'effet dépigmentant ,urticaire ,effet carcinogène

Hexachlorofène interdit ds la + part sauf exception à dose très faible

## II Mécanisme de la pénétration cutanée

### 1/ voie de pénétration cutanée

1- voie des brèches naturelles : glandes sudoripares

2- follicule pilosébacé

3- voie transépidermique / migration auour des c\* ou en traversant c\* (+ lent)

### 2/ modalité de la pénétration cutanée

loi de Fick :  $dQ/dT = (K \times D/e) \times S (c_1 - c_2)$

$dQ/dT$  = qtité absorbée par unité de tps

K = coefficient de partage du PA vs couche cornée (CC) et véhicule (excipient)

D = coefficient de diffusion du PA ds CC

$C_1 - C_2 \neq$  de conc de part et d'autre de la CC

e = épaisseur de la CC

S = surface d'appli

## III résorption cutanée

-adsorption ds circ sanguine à partir de la peau (dpd nature des m\*)

petites m\* passe + facilement ds voie sanguine  
grosse m\* →voie lymphatique  
lipophilie 100% →pas absorbée  
légère hydrophilie nécessaire pour action systémique (absorption sanguine)  
pas de 1<sup>er</sup> passage hépatique

CL : conséquence de la structure de la peau sur l'action médicamenteuse  
-faible passage des PA (nbreuses assises)  
-tps de latence  
-forte conc en PA des formes galéniques  
-risque de sensibilisation  
-effet de réservoir de la CC avec libé prolongée

#### IV facteurs de l'absorption cutanée et de la pénétration

##### ◆de formulation

- PA lipophilie
- excipient viscosité
- agent acide - ↑ affinité de la kératine pour l'eau  
-respecte le pH physiologique de la peau  
-eczéma ,impetigo →alcalinisation de la peau  
-favorise l'ionisation etr donc le passage de m\* à caractère ionique
- de diffusion ajout mucosaccharidase →hydrolyse
- tensio actifs facilitent la dispersion du PA ds la φ lipidique ou aqueuse  
!!! pb d'intol ,d'allergie ,d'irritation
- promoteurs d'absorption « enhancers »  
favorise l'absorption (diméthylformamide..)  
prod à caractère solvant organique  
!!! svt allergisant voir toxique

##### ◆d'administration

- région de la peau (absorption variable ,nulle dans paume des pieds et mains ,très forte au niveau poitrine ,forte au niveau région pilleuse)
- dégraissage /alcool →meilleur absorption de l'eau
- action méca légère étirement →expulse corps gras des follicules pilosébacés ds tubules des glandes sudoripares
- état de la peau peau lésée ou irritée bcp + absorbante  
pommade à l'achymotrypsine →anti inflammatoire  
si peau lésée →dig tissus →accélère nécrose
- courant galvanique courant électrique fait passer substances hydrophiles ou ionisables à travers la peau

#### V types d'action

Variable en fct° du degré de pénétration du produit appliqué

Niveau d'action	effet attendu	degré de pénétration
	<b>1-activité de surface</b>	
surface	protection antiseptique antisolaire...	nulle
couche cornée	émollient exfoliant...	faible
	<b>2- activité épidermique (la + ut)</b>	
épiderme	antiseptique antibiotique ,antifongique antiinflammatoire antiphlogistique anesthésique antipruritique antihistaminique	Moyenne
	<b>3- activité dermique ou systémique</b>	
derme	hormonal cardiovasculaire ...	Elevée

## VI classification des formes

### 6.1 formes cutanées adhésives

- ◆ formes non médicamenteuses
  - sparadraps
  - pansements adhésifs (urgo ,tricostérile)
- ◆ formes médicamenteuses
  - emplâtres et cataplasmes
    - emplâtres =formes souple appliquée pour protéger  
± effet corricide et kératolytique
    - cataplasme=masse hydrophile (farine de lin)  
ajout prod à caractère révulsif  
→maintient humidité ,chaleur →circ sanguine  
pb pulmonaire ,tendinite
    - antiphlogistique ® Kaolin + ac salicylique  
appli sur peau + gaze + bande
  - timbres pour cutiréaction  
mise en ev d'hypersensibilité à substance réactogène  
vérif présence Ac (BCG)  
à conserver au frigo
  - syst transdermique « patch »  
prod à caractère adhésif appliqué sur peau pour engendrer une diffusion  
lente et progressive du PA

## 6.2 pansements médicamenteux non adhésifs

### •hydrogels

srtrt ut en soin hospitalier mais ∃ en officine

1ere phase ds trt des plaies après nettoyage à l'eau distillée ou sérum φ puis prod hydrocolloïde sur plaies nécrotique (escarres)

polymère cellulosique

prod hydrophile très absorbants

peuvent absorber jusqu'à 10 x leur poids en eau

DUODERM® (à base de d~cellulosique )

### •pansements d' hydrocellulaires et d'hydrocolloïdes

c\* très absorbant

2<sup>ème</sup> φ du trt → absorbe les exsudats tant que la plaie n'est pas fermées

respecte le bourgeon germinatif

prop légèrement anticoagulante

hydrocellulaire → ALGOPLAQUE®

### •pansement au charbon actif

spé pour plaies mal odorantes

3 couches : plastique

charbon

gaze ±imprégné

### •pansement lipidocolloïde

favorise le bourgeonnement

pansement gras

ut pour plaies importante et brûlures du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré

→ BIOGAZE® TULLGRAS®

### •films dermiques

prod ut ssf présurisé (isole peau ,évite infection ,facilite cicatrisation

### •autres pansements

imprégnés d'antibiotiques → Antibiotulle®

de corticoïdes → corticotulle®

## 6.3 formes médicamenteuses non adhésives

### définition :

semi solide :application peau

(ou certaines muqueuses) -oculaire

-rectale

-nasale

PA + excipient :

◆ excipient

Qualités générales :

- tolérance
- stabilité
- souple et onctueux (surtout en cosmétique)
- miscibilité (miscible aux corps gras de la peau)
- stérilisable au besoin
  - pas facilite
  - travail ds cdt° aseptiques
- lavable à l'eau

◆ ≠ ts excipients :

1/ excipients hydrophobes (gras)

vaseline ,paraffine ,silicones

- vaseline :
  - consistance adapté
  - cdt°nement facile
  - inerte chimiquement
  - anhydre ,lipophile (ne pénètre pas seule)
  - lutte vs sécheresse des téguments
  - pouvoir occlusif (pouvoir pénétrant faible)

- paraffine hydrocarbure + épais

- huiles végétales → fluidité

- cires (blancs de baleine → nombreux prod cosmétiques)

- cérats = prep appliquée sur la peau
  - consistance proche du savon
  - cérat de galien
  - stick à lèvres

2/ excipients absorbants l'eau (lanoline ,cholestérol)

vaseline + composé émulsionnant

lanoline → graisse tiré du suin de la laine de mouton

aspect dur ,pas ut pur

peut contenir 2 x son poids en eau

émulsionnant de type lanoline ,esters de sorbitanne ,de monoglycérides

pas hydrophile (absorption limitée)

3/ excipients hydrophiles

polyéthylène glycols (PEG) macrogols (appellation pharmaco européenne)

400 à 4000 Da

+ MM ↑ + prod consistant

400 → liq ou semi liq

4000 → solide

ils ne sont pas hygroscopiques ,slmt hydrophiles  
(se mélangent à l'eau mais ne l'attirent pas)

- glycérine : très hygroscopique → dessèche tissus

action dermato de surf (pas d'action systémique)  
réactivité chimique  
PEG → pommade srta à base de prod hydrophile

## 6.4 catégories des formes semi solides (pâteuses)

### A pâteuses

#### 1/ pommades proprement dites : uniphasique

-hydrophobes : pommade grasses (occlusive)  
-absorbant l'eau : lanoline  
-hydrophile : PEG

#### 2/ crèmes : multiphasiques (svt biphasiques 1 $\phi$ huileuse et 1 aqueuse)

-hydrophobes : H/L    E/H (eau ds huile)  
-hydrophile : L/H    H/E

choix : dispersibilité de la crème ds une plaie suintante  
peau lésée très sensible !!! si crème trop consistante

BETNEVAL® bethamethasone

- crème → lésion suintante avec plaie exsudative
- pommade → eczéma

#### 3/ pâtes

pommade très épaisse  
forte proportion de PA à l'état de poudre

pommade à l'oxyde de zinc → ut pour isoler la peau → érythème fessier  
→ ALLOPLASTINE®

∃ pâtes pour voie orale

#### 4/ cérats

prep pâteuse très épaisse de consistance assez dure résultant d'huile végétale  
base de stick pour les lèvres

#### 5/ gels

• gels hydrophobe : oléogels  
70 à 80% d'huile  
obtenue par gélification de cette huile  
-paraffine liquide + PEG → réseau structuré  
(prep de haute viscosité ≠ gel)  
-huiles grasses gélifiées par silice, savon d'aluminium

⇒gels restent ds téguments de la peau sans pénétrer

•gels hydrophiles :hydrogels

70 à 80% d'eau

obtenus en dispersant substance minérale ds solvant

eau ,glycérol ,propylène glycol

+ agent gélifiant :gomme adragante ,alginate ,dérivés de cellulose

-glycérolé d'amidon :glycérol+ amidon + eau →gel

⇒gels agréables à passer ,sensation de fraîcheur ,ne graisse pas la peau →ut cosmétique

\*caractéristiques des hydrogels :

instables

faible pouvoir pénétrant\*

lavable à l'eau

## **B liquides**

### **1/ liniments**

prep liquide huileuse destinée à frictionner la peau (massage )ut srtt par kiné

stimule la circulatrion (au niveau poitrine)

échauffement musculaire

Embrocation Siamoise®

### **2/ lotion :**

solution aqueuse ou hydroalcoolique

ut srtt pour nettoyer la peau (srtt en cosméto)

## **C solides**

Poudres à usage externe

-talc

-exoseptolix®

## **VII préparation des formes semi solides**

◆condition à atteindre :

1/ division : prep de la  $\phi$  thérapeutique (PA)

div au max →microliser le PA solide

svt tamiser poudre avant incorp ds vaseline

2/ homogénéité :incorporation ds excipient

3/propreté et aseptic du matériel et des locaux (préssurisés=  $P_{atm} > P^{\circ}$  atm extérieure)

évite entrée d'air ext

◆procédés :

•cas des pommades à  $\phi$  unique→PA soluble ds graisse ,si insoluble →très fin et mélange intense



- cas des prep multiphasique →soluble ds  $\varphi$  aq ou huileuse
- mûrissement →qlq H à qlq J →débullement =élim air

si bulles →prep non homogène voir instable  
-travail en dépression →bulles remonte en surf

- lissage=finition

passage entre 2 cylindres rotatifs→écrase grumeaux →homogénéisation

### **conditionnement des pommades :**

- pots →dermocosmétique
- tubes →matière plastique  
→alu verni
- flacons pressurisés :mousse à raser ,protecteurs solaires  
avantage pour prod appliqués sur plaies :pas de contact
- conditionnement unitaire : capsules molles (→pommades ophtalmiques)

### **Contrôle des pommades**

(essais spécifiques à la forme)

→**en contrôle du produit fini**

◆organoleptique :homogénéité

- œil nu
- micro →étalement sur lame

◆remplissage :+ 5%/masse théorique  
il faut vider le contenu et remplir (à 103 104%)  
⇒det volume extractible du cdt<sup>o</sup>t

◆recherche de poches d'air  
si  $\exists \rightarrow P^o$  →projection qd ouverture  
→en dvpt galénique

◆consistance (dureté) cône de Mahler  
→pénétrométrie (Pharmacop Eur)

appli cône (45 g) sur ech puis mesure enfoncement ds pommade ttes les 10''

◆force d'arrachement : appli sur 2 lames mise en copntact puis sep

◆force d'extrusion : =force nécessaire pour extraire

◆pH

◆biologiques tolérance cutanée ,pouvoir de pénétration

◆stérilité si indiqué sur étiquette

