

ETUDE DES FACTEURS CONDITIONNANT L'ABSORPTION PERCUTANEE DES ALCOOLS INCORPORES DANS DES MELANGES EAU-MONOOLEATE DE SORBITANNE POLYOXYETHYLENE-MYRISTATE D'ISOPROPYLE

B. GARCIA, J.P. MARTY et J. WEPIERRE

Laboratoire de Pharmacodynamie, Centre d'Etudes Pharmaceutiques Université de Paris-Sud 92290 Châtenay-Malabry et Laboratoire de Pharmacie Galénique, UER de Pharmacie, Université de Picardie 80 000 Amiens (France)

(Received June 25th, 1979)

(Accepted October 18th, 1979)

SUMMARY

Percutaneous absorption of ethanol, butanol and octanol is studied in vitro on skin of hairless rats. Alcohols are introduced in various vehicles prepared with water-isopropyl myristate-polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80).

In aqueous or isopropyl myristate solution, the permeability constant of alcohols increases in the same way as their partition coefficient, stratum corneum/vehicle. The addition of Tween 80 to the aqueous or isopropyl myristate solutions reduces the permeability constant of alcohols when they are initially poorly soluble in the pure solvent. The intensity of the effect is proportional to the quantity of surface-active agent added to the solvent and decreases with the stratum corneum/vehicle partition coefficient.

In ternary systems with an external aqueous phase, results are similar to those obtained with water-Tween 80 solution. So percutaneous absorption of alcohols in a two phase mixture seems to be a function of the affinity of alcohols for the aqueous phase which are in contact with the stratum corneum.

Absorption of alcohols is not modified by the viscosity of the various vehicles studied.

INTRODUCTION

L'importance des excipients dans l'absorption percutanée des substances chimiques n'est plus à démontrer (Poulsen, 1973) et à la suite des travaux de Scheuplein (1965) sur les alcools aliphatiques, le rôle des solvents purs ou miscibles entre eux utilisés comme véhicules commence à être connu. Pour une même substance, la constante de perméabilité

semble être sous la dépendance essentiellement de son coefficient de partage entre la couche cornée et le véhicule. Cette constante étant d'autant plus élevée que ce coefficient de partage est plus important.

Au contraire dans le domaine des excipients émulsionnés, des résultats très contradictoires sont publiés (Idson, 1971; Wepierre, 1977). Il serait nécessaire de tenir compte des différents facteurs pouvant intervenir dans l'absorption d'un principe actif et en particulier de l'effet irritant du surfactif sur la peau, de son pouvoir solubilisant de la substance absorbée, du sens des émulsions, du pouvoir solvant des huiles utilisées et de la viscosité de la préparation.

Dans ce travail, nous avons essayé d'étudier le mode d'action d'un surfactif non-ionique et non-irritant incorporé en proportions variables à un mélange eau-myristate d'isopropyle sur l'absorption percutanée de trois alcools de lipophilie de plus en plus élevée: éthanol, butanol et octanol; les systèmes étudiés étant à phase aqueuse continue.

METHODOLOGIE

Les mélanges étudiés sont préparés par la méthode des diagrammes ternaires décrite par Lachampt et Vila (1967) à partir d'eau déminéralisée (Pharmacopée Française), d'un surfactif non ionique, le monocléate de sorbitane polyoxyéthyléné (Tween 80, Atlas Chemical) et d'une huile, le myristate d'isopropyle (Laserson et Sabetay). La nature des phases obtenues est déterminée après un examen macroscopique et un examen au microscope polarisant (Leitz), les caractéristiques rhéologiques et la viscosité apparente sont mesurées à la température de 30°C à l'aide d'un viscosimètre à mobile tournant (Rhéomat 30, Contraves) et reportées dans le Tableau 1.

Les trois alcools: [³H]éthanol (100 mCi/mM, [¹⁴C]butanol (1.71 mCi/mM) et [³H]-octanol (1.78 mCi/mM) fournis par New England Nuclear, dont la pureté radiochimique a été contrôlée, sont incorporés après dilution isotopique convenable (50 µCi/g) à la concentration de 1% dans les excipients purs: eau, myristate d'isopropyle, Tween 80, dans les mélanges binaires: eau—surfactif et huile—surfactif renfermant 20, 30 et 60% de Tween 80 et dans certains mélanges ternaires renfermant les mêmes concentrations en agent de surface. Ces différents mélanges (Fig. 1) correspondent aux points 11, 16, 19, 20, 23, 27, 41, 42 et 45 du diagramme ternaire. Comme la solubilité de l'octanol dans l'eau est très faible (0.59 mg/l), les études de la solution aqueuse de cet alcool ont été effectuées à saturation; pour tous les autres véhicules, la concentration en octanol est maintenue à 1%.

L'absorption percutanée est étudiée *in vitro* à travers la peau du Rat Atrichis, en cellule de diffusion, sans renouvellement du compartiment épidermique selon le protocole décrit par Marty et al. (1976). Environ 1 g exactement pesé des différentes préparations étudiées est appliqué sur la face épidermique des biopsies cutanées (surface 2.27 cm²), le contact est maintenu durant 5 h à la température ambiante 20 ± 2°C. Après ce délai, la radioactivité apparue dans le liquide de survie contenu dans le compartiment dermique est mesurée.

Pour chaque alcool, le coefficient de partage entre le myristate d'isopropyle et l'eau a été déterminé par dosage de la radioactivité présente dans chacune des phases après agitation de 10 ml d'une solution aqueuse de l'alcool avec 10 ml d'huile durant une heure suivie de 24 h de contact.

TABLEAU 1

CARACTÈRES RHÉOLOGIQUES ET STRUCTURE DES PRODUITS ÉTUDIÉS

| Véhicule composition en % | Comportement rhéologique | Viscosité (cp) | Nature de la phase |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------|--------------------|
| Eau | Newtonien | 1 | - |
| Myristate d'isopropyle (M.I.) | Newtonien | 5.3 | - |
| Tween 80 | Newtonien | 345 | - |
| Eau-Tween 80 | | | |
| (80-20) point 11 | Newtonien | 8.8 | Isotrope aqueux |
| (70-30) point 20 | Newtonien | 76 | Isotrope aqueux |
| (40-60) point 41 | Pseudo plastique thixotrope | 970 | Médian |
| M.I.-Tween 80 | | | |
| (80-20) point 19 | Newtonien | 1.7 | Isotrope huileux |
| (70-30) point 27 | Newtonien | 20 | Isotrope huileux |
| (40-60) point 45 | Newtonien | 70 | Isotrope huileux |
| Eau-M.I.-Tween 80 | | | |
| (30-50-20) point 16 | Pseudo plastique thixotrope | 39,000 | Isotrope visqueux |
| (40-30-30) point 23 | Pseudo plastique thixotrope | 1,050 | Isotrope visqueux |
| (30-10-60) point 42 | Pseudo plastique thixotrope | 1,690 | Lisse |

Les coefficients de partage des trois alcools entre la couche cornée et les véhicules qui les renferment, à la concentration de 1%, (à l'exception de l'octanol) sont déterminés après 24 h d'incubation sous agitation à température ambiante, de 100 mg de stratum corneum humain et de 2 ml de chacune des préparations.

Un tube témoin ne renfermant pas de couche cornée est traité de la même manière afin de connaître la concentration initiale exacte des alcools et de tenir compte d'une éventuelle

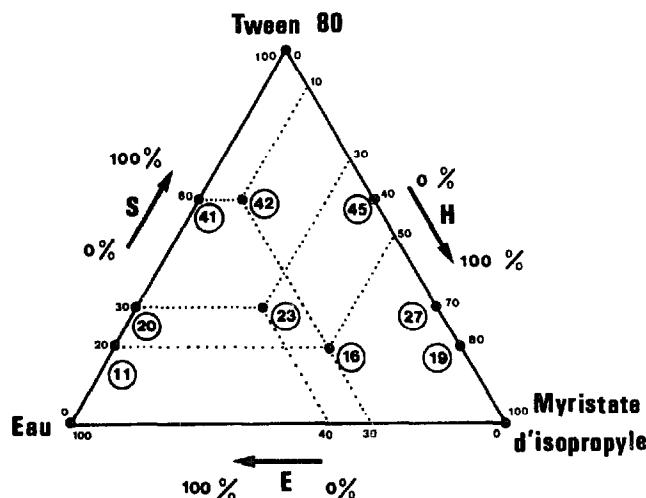


Fig. 1. Diagramme ternaire eau-surfactif-myristate d'isopropyle. Les produits et les mélanges étudiés sont représentés par un point (●) associé à un numéro.

elle adsorption parasite sur le verre. Après ce délai, les deux tubes sont centrifugés et la mesure de la radioactivité contenue dans les véhicules permet de connaître par différence, la quantité retenue par la couche cornée. Le coefficient de partage (K_m) exprime le rapport entre la quantité de substance fixée par gramme de stratum corneum et la quantité retrouvée dans un gramme de véhicule à l'équilibre de répartition.

La concentration radioactive dans les différents échantillons est mesurée par scintillation liquide (Pico-fluor 30, Packard) à l'aide d'un compteur Packard Tricarb 3330. L'autextinction est évaluée par la méthode de l'étalon externe, les quantités d'alcools sont calculées à partir de déterminations effectuées sur des échantillons étalons, puis exprimées en μg .

Les constantes de perméabilité K_p exprimées en $\text{cm} \cdot \text{h}^{-1}$ sont déterminées dans tous les cas après 5 h de contact. Au bout de ce temps, le gradient de diffusion n'est certainement pas à l'équilibre au niveau des structures cutanées et les constantes mesurées ne sont que des constantes apparentes de perméabilité.

RÉSULTATS

Cas des produits purs

L'ensemble des résultats obtenus pour les trois alcools en solution dans l'eau, le myristate d'isopropyle et le Tween 80 est reporté sur la Fig. 2 et dans le Tableau 2.

Après 5 h de contact, les quantités d'éthanol absorbées à partir de la solution aqueuse ou de la solution dans le surfactif sont faibles, les constantes apparentes de perméabilité respectivement égales à $1 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$ et à $0.76 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$ ne sont

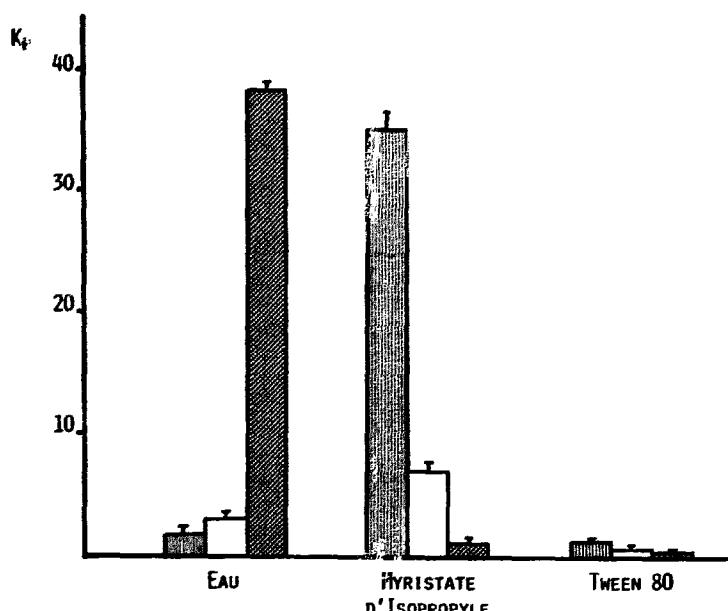


Fig. 2. Constantes de perméabilité ($K_p = \text{cm} \cdot \text{h}^{-1} \times 10^{-3}$) de l'éthanol (\blacksquare), du butanol (\square), et de l'octanol (\blacksquare), appliqués sur la peau en solution dans l'eau, le myristate d'isopropyle et le Tween 80.

TABLEAU 2

COEFFICIENT DE PARTAGE (K_m) COUCHE CORNÉE/VÉHICULE DE L'ÉTHANOL, DU BUTANOL ET DE L'OCTANOL EN SOLUTION DANS LES PRODUITS PURS

| Alcool | Produit | | |
|---------|-----------|------------------------|------------|
| | Eau | Myristate d'isopropyle | Tween 80 |
| Ethanol | 1.7 ± 0.4 | 6.5 ± 0.9 | 2.2 ± 0.6 |
| Butanol | 1.9 ± 0.4 | 1.6 ± 0.16 | 0.3 ± 0.13 |
| Octanol | 1.8 ± 0.3 | 0.2 ± 0.04 | 7.1 ± 0.95 |

pas statistiquement différentes. Pour la solution dans le myristate d'isopropyle, la constante de perméabilité de l'alcool est beaucoup plus élevée et atteint $35 \pm 8 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$.

Les valeurs des coefficients de partage de l'éthanol entre le stratum cornéum et les différents produits purs sont reportées dans le Tableau 2. En solution dans l'eau ou dans le Tween 80, l'éthanol se partage de façon similaire entre le substrat corné et le véhicule, les K_m sont respectivement égaux à 1.7 ± 0.4 et 2.2 ± 0.6 . Pour la solution dans le myristate d'isopropyle, le partage est en faveur de la couche cornée ($K_m = 6.5 \pm 0.9$).

La constante de perméabilité du butanol en solution dans le myristate d'isopropyle est égale à $7.8 \pm 1.2 \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$, elle est plus faible pour l'eau ($K_p = 2.4 \pm 0.41 \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$) et pour le tensioactif ($K_p = 0.30 \pm 0.08 \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$), les différences entre ces valeurs sont statistiquement significatives. Les coefficients de partage du butanol entre la couche cornée et le myristate d'isopropyle ($K_m = 1.6 \pm 0.16$) ou l'eau ($K_m = 1.9 \pm 0.4$) sont sensiblement identiques, celui mesuré dans le cas du Tween 80 est beaucoup plus faible ($K_m = 0.3 \pm 0.13$) et le partage se fait en faveur du surfactif.

En solution aqueuse, l'octanol est l'alcool dont la constante de perméabilité est la plus élevée ($K_p = 30 \pm 2 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$). Pour les solutions dans le myristate d'isopropyle ($K_p = 0.09 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$) et dans le Tween 80 ($K_p = 0.02 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$) les valeurs sont extrêmement faibles et statistiquement différentes. L'affinité de l'octanol en solution dans l'eau pour la couche cornée est 2.5 fois plus importante ($K_m = 18 \pm 0.3$) que pour la solution dans le Tween 80 ($K_m = 7.1 \pm 0.95$), et 90 fois plus élevée que pour la solution dans le myristate d'isopropyle ($K_m = 0.20 \pm 0.04$).

Cas des mélanges binaires eau-surfactif

Pour les trois alcools en solution dans les mélanges binaires eau-Tween 80, les valeurs des constantes de perméabilité et des coefficients de partage couche cornée/véhicule sont regroupées respectivement sur la Fig. 3 et dans le Tableau 3.

La constante de perméabilité de l'éthanol, quelle que soit la concentration en surfactif, n'est pas statistiquement modifiée, elle reste comprise entre $1.1 \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$ pour une concentration de 20% en Tween 80 et $0.5 \pm 0.01 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$ pour une concentration de 60%. Un phénomène identique est observé pour les coefficients de partage couche cornée/mélange binaire qui demeurent voisins de 2. Dans tous les cas, en raison de

TABLEAU 3

COEFFICIENTS DE PARTAGE (K_m) COUCHE CORNÉE/VÉHICULE DE L'ÉTHANOL, DU BUTANOL, DE L'OCTANOL EN SOLUTION DANS LES MÉLANGES BINAIRES EAU-TWEEN 80

| Alcool | % de Tween 80 dans l'eau | | | | |
|---------|--------------------------|------------|------------|----|------------|
| | 0 | 20 | 30 | 60 | 100 |
| Ethanol | 1.7 ± 0.4 | 2.1 ± 0.35 | 2.3 ± 0.31 | — | 2.2 ± 0.63 |
| Butanol | 1.9 ± 0.4 | 1 ± 0.1 | 1.4 ± 2.2 | — | 0.3 ± 0.13 |
| Octanol | 18 ± 0.3 | 2.3 ± 0.21 | 2.5 ± 0.43 | — | 7.1 ± 0.95 |

la viscosité très élevée du mélange renfermant 60% de tensioactif, les mesures du coefficient de partage entre la couche cornée et le véhicule n'ont pas pu être réalisées.

Dans le cas du butanol, la constante de perméabilité diminue au fur et à mesure que la concentration en agent de surface augmente, elle passe de $2 \pm 0.5 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$ pour une teneur de 20% en Tween 80 à $0.8 \pm 0.05 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$ pour une teneur de 60%. Pour leur part, les coefficients de partage couche cornée/véhicule demeurent sensiblement voisins de 1 et ne sont pas statistiquement différents.

La constante de perméabilité de l'octanol en solution aqueuse ($K_p = 30 \pm 2 \times 10^{-3}$

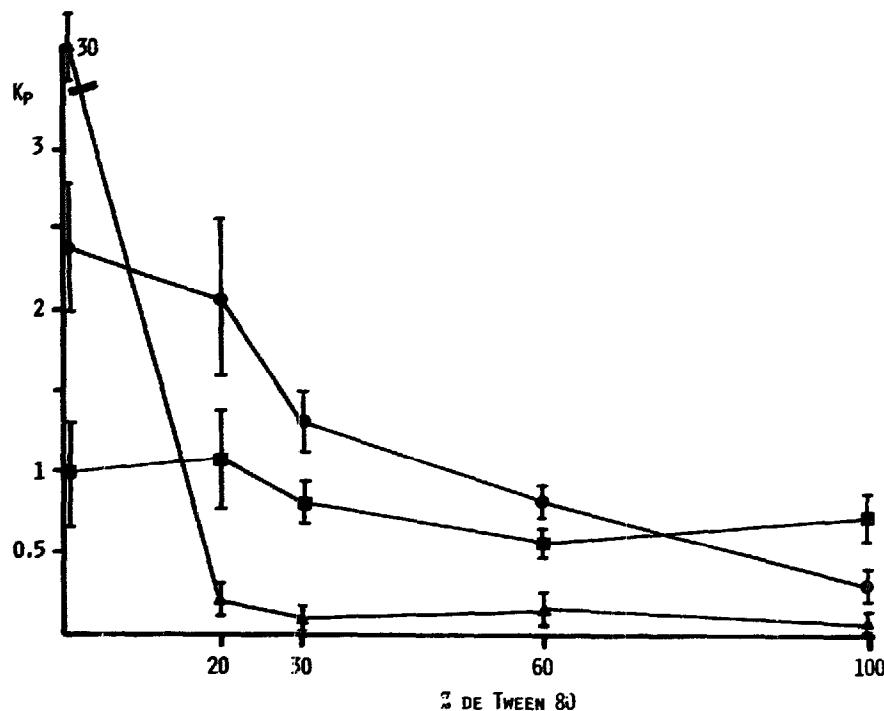


Fig. 3. Constantes de perméabilité ($K_p = \text{cm} \cdot \text{h}^{-1} \times 10^{-3}$) de l'éthanol (■), du butanol (○) et de l'octanol (△) appliqués sur la peau en solution dans des mélanges eau-Tween 80.

$\text{cm} \cdot \text{h}^{-1}$) diminue considérablement dès l'incorporation de 20% de surfactif ($K_p = 0.2 \pm 0.04 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$), puis se stabilise pour des taux supérieurs de surfactif, les différences observées n'étant pas statistiquement significatives. L'évolution des coefficients de partage couche cornée/véhicule est parallèle à celle de la constante de perméabilité. Toutefois, dans le cas du Tween 80 pur, la constante de perméabilité est extrêmement faible ($K_p = 0.02 \pm 0.003 \times 10^{-3} \text{ cm h}^{-1}$) et le coefficient de partage a une valeur relativement élevée ($K_m = 7.1 \pm 0.95$).

Cas des mélanges binaires huile-surfactif

Les résultats obtenus sont reportés sur la Fig. 4 pour les constantes de perméabilité et dans le Tableau 4 pour les coefficients de partage.

L'addition de 20% de Tween au myristate d'isopropyle provoque une chute de 75% de la constante de perméabilité de l'éthanol ($K_p = 8.3 \pm 1 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$). Cette diminution se poursuit au fur et à mesure que la teneur en tensio-actif augmente; la constante de perméabilité est respectivement égale à $4 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$ et à $1.9 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$ pour les concentrations de 30 et 60% en Tween 80.

Le coefficient de partage couche cornée/véhicule de l'éthanol diminue également dès l'incorporation du surfactif, mais demeure voisine de 2 pour les trois concentrations de l'agent de surface.

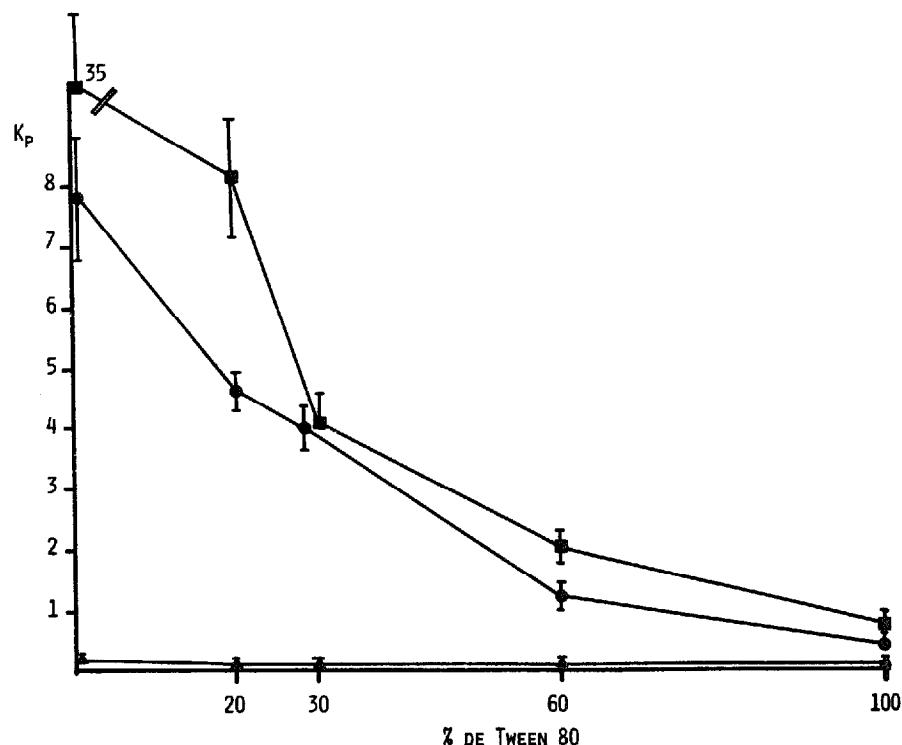


Fig. 4. Constantes de perméabilité ($K_p = \text{cm} \cdot \text{h}^{-1} \times 10^3$) de l'éthanol (■), du butanol (●) et de l'octanol (▲) appliqués sur la peau en solution dans des mélanges myristate d'isopropyle-Tween 80.

TABLEAU 4

COEFFICIENTS DE PARTAGE (K_m) COUCHE CORNÉE/VÉHICULE DE L'ÉTHANOL, DU BUTANOL, DE L'OCTANOL EN SOLUTION DANS LES MÉLANGES BINAIRES MYRISTATE D'ISOPROPYLE/TWEEN 80

| Alcool | % de Tween 80 dans l'huile | | | | |
|---------|----------------------------|------------|-------------|------------|------------|
| | 0 | 20 | 30 | 60 | 100 |
| Ethanol | 6.5 ± 0.88 | 2.0 ± 0.3 | 2.5 ± 0.45 | 1.9 ± 0.73 | 2.2 ± 0.63 |
| Butanol | 1.6 ± 0.16 | 0.2 ± 0.06 | 0.4 ± 0.004 | 0.1 ± 0.03 | 0.3 ± 0.13 |
| Octanol | 0.2 ± 0.04 | 0.0 ± 0 | 0.0 ± 0 | 6.3 ± 0.97 | 7.1 ± 0.95 |

Dans le cas du butanol en solution dans le myristate d'isopropyle, la constante de perméabilité de l'alcool diminue lorsque la concentration en surfactif s'élève et passe de $7.8 \pm 1.2 \times 10^{-3}$ cm · h⁻¹ dans le cas de la solution huileuse à $4.7 \pm 0.85 \times 10^{-3}$ cm · h⁻¹ dès que 20% de Tween 80 sont incorporés. Cette diminution s'intensifie pour les concentrations plus importantes de Tween 80, la constante de perméabilité n'est plus que de $4.2 \pm 0.84 \times 10^{-3}$ cm · h⁻¹ pour le mélange renfermant 30% de surfactif et de $1.2 \pm 0.22 \times 10^{-3}$ cm · h⁻¹ pour celui qui en contient 60%. Les coefficients de partage couche cornée/véhicule du butanol sont compris entre 0.4 ± 0.004 et 0.01 ± 0.03 quelle que soit la concentration en agent de surface.

Des trois alcools en solution dans le myristate d'isopropyle, l'octanol possède la plus faible constante de perméabilité ($K_p = 0.09 \pm 0.003 \times 10^{-3}$ cm · h⁻¹), cette dernière n'est pas statistiquement modifiée lorsque la teneur en Tween 80 est égale à 20 ou à 30% ($K_p = 0.1 \pm 0.02 \times 10^{-3}$ cm · h⁻¹), elle est en revanche 2.5 fois plus faible lorsque 60% de surfactif sont en solution ($K_p = 0.04 \pm 0.004 \times 10^{-3}$ cm · h⁻¹). Pour les concentrations les plus basses (20 et 30%) en Tween 80, les coefficients de partage couche cornée/véhicule de l'octanol sont voisins de zéro, pour le mélange renfermant 60% de surfactif, le coefficient de partage est égal à 6.3 ± 0.97 .

Cas des mélanges ternaires

Les valeurs des constantes de perméabilité obtenues à partir des mélanges ternaires eau-myristate d'isopropyle-Tween 80 sont reportées dans le Tableau 5. Compte tenu de l'instabilité à la centrifugation des mélanges ternaires, les coefficients de partage couche cornée/véhicule n'ont pas pu être déterminés.

Pour chaque alcool, les constantes de perméabilité mesurées à partir des mélanges renfermant 20 et 30% de surfactif ne sont pas statistiquement différentes et sont toujours nettement supérieures à celles obtenues pour la teneur la plus élevée en Tween 80. De même, quelle que soit la composition du mélange, la constante de perméabilité de l'octanol est toujours beaucoup plus faible que celles des deux autres alcools.

Coefficients de partage liquide-liquide

Les trois alcools se partagent de manières très différentes entre le myristate d'isopropyle et l'eau. L'éthanol montre une grande affinité pour la phase aqueuse ($CP = 0.16 \pm$

TABLEAU 5

CONSTANTES DE PERMÉABILITÉ DE L'ÉTHANOL, DU BUTANOL ET DE L'OCTANOL EN SOLUTION DANS LES MÉLANGES TERNAIRES EAU (E)-MYRISTATE D'ISOPROPYLE (MI)-TWEEN 80 (T)

Constantes de perméabilité, (K_p , en $\text{cm} \cdot \text{h}^{-1} \times 10^{-3}$)

| Alcool | Composition du mélange | | |
|---------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | "point 16" E 30-MI 50-T 20 | "point 23" E 40-MI 30-T 30 | "point 42" E 30-MI 10-T 60 |
| Ethanol | 1.8 ± 0.36 | 1.4 ± 0.13 | 1 ± 0.3 |
| Butanol | 3.6 ± 0.21 | 3.5 ± 1.2 | 1.1 ± 0.12 |
| Octanol | 0.1 ± 0.02 | 0.1 ± 0.02 | 0.01 ± 0.001 |

0.04); le butanol se partage sensiblement à parties égales entre le myristate d'isopropyle et l'eau ($CP = 1.20 \pm 0.13$), l'octanol se concentre dans la phase huileuse ($CP = 10 \pm 0.46$).

DISCUSSION

La constante de perméabilité des trois alcools en solution aqueuse est proportionnelle à leur lipophilie; ainsi, la constante de perméabilité de l'octanol très peu soluble dans l'eau est 30 fois plus élevée que celle de l'éthanol miscible à l'eau en toutes proportions. Les valeurs obtenues dans le cas du butanol sont intermédiaires.

Pour les solutions dans le myristate d'isopropyle, la constante de perméabilité des alcools varie à l'inverse de leur liposolubilité, l'éthanol étant absorbé beaucoup plus rapidement que le butanol et que l'octanol.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Blank (1964) et par Scheuplein (1965) qui ont montré que l'éthanol, molécule polaire, pénètre mieux lorsqu'il est en solution dans du palmitate d'isopropyle, solvant non polaire, que lorsqu'il est en solution aqueuse de chlorure de sodium, des résultats inverses étant obtenus pour l'octanol.

Les constantes de perméabilité des trois alcools dissous dans l'eau ou dans le myristate d'isopropyle sont d'autant plus importantes que le coefficient de partage (K_m) qui traduit l'affinité ou la solubilité relative de la molécule entre la couche cornée et le véhicule est plus élevé. Ainsi, lorsque l'affinité d'une substance pour son véhicule est beaucoup plus faible que pour la couche cornée, sa constante de perméabilité est élevée.

Dans ces conditions, un excipient peut favoriser l'absorption d'une molécule en augmentant son affinité relative pour la couche cornée et ceci peut être observé dans la mesure où le principe actif est peu soluble dans son véhicule.

En solution dans les surfactifs purs, les alcools présentent des constantes de perméabilité faibles et des coefficients de partage néanmoins non négligeables. Ce phénomène ne peut actuellement être expliqué en tenant compte des données de la littérature.

L'addition de surfactif à l'eau ou au myristate d'isopropyle, provoque une diminution importante du coefficient de partage couche cornée/véhicule et du degré d'absorption des alcools. Ceci se produit surtout lorsque les alcools ont peu d'affinité pour leur véhicule.

tels l'octanol dans l'eau et l'éthanol dans le myristate d'isopropyle; en revanche, l'absorption du butanol est peu modifiée.

Des résultats similaires ont été observés pour l'oestradiol et la progestérone (Marty et al., 1976) en solution dans l'eau ou le perhydrosqualène renfermant des proportions croissantes de Tween 60. De même, Levy et Reuning (1964) pour l'acide salicylique et l'éthanol, Yamada and Yamamoto (1965) et Kakemi et al. (1965) pour quelques sulfamides administrés par os ou par voie rectale, ont mis en évidence une diminution de l'absorption de ces diverses substances lorsque la concentration du surfactif augmente et lorsque cette dernière est supérieure à la concentration micellaire critique. Dans ces conditions, le produit solubilisé par les micelles n'est plus absorbable. Pour expliquer ce phénomène, il faut tenir compte de la présence au sein d'une solution micellaire de deux phases distinctes: d'une part l'eau renfermant une petite quantité de surfactif en solution et, d'autre part les micelles de surfactif. Le principe actif se répartit entre ces deux phases selon un coefficient de partage lié à la proportion de surfactif présent dans le mélange. L'absorption ne pouvant s'effectuer qu'à partir de la forme libre, non micellisée du principe actif, l'incorporation des alcools dans les micelles provoque une diminution de la concentration libre de ces derniers et en application de la loi de Fick une variation parallèle de l'absorption.

Dans les différents mélanges ternaires eau-surfactif-huile, l'absorption percutanée de l'éthanol est indépendante de la concentration en surfactif et les constantes de perméabilité restent sensiblement identiques et comprises entre 1 et $2 \times 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$. Pour le butanol, l'absorption est diminuée significativement pour la teneur en Tween 80 la plus élevée et enfin l'absorption de l'octanol demeure très faible pour les trois concentrations de surfactif.

La relation entre les constantes de perméabilité des alcools en solution dans les mélanges ternaires et leurs coefficients de partage couche cornée/véhicule n'a pas été établie puisque ces derniers n'ont pas pu être déterminés expérimentalement.

Les mélanges ternaires étudiés présentent une phase aqueuse continue compte tenu de l'hydrophilie du surfactif et de la nature des phases (Lachampt et Vila, 1969). Dans ces

TABLEAU 6

CONSTANTES DE PERMÉABILITÉ DES ALCOOLS INCORPORÉS DANS DES MÉLANGES BINAIRES EAU-SURFACTIF ET DANS DES MÉLANGES TERNAIRES EAU-SURFACTIF-HUILE

| Composition du mélange | | | Constantes de perméabilité des alcools ($K_p = 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$) | | |
|------------------------|-------|-----------|--|------------|--------------|
| Eau | Huile | Surfactif | Ethanol | Butanol | Octanol |
| 80 | — | 20 | 1.1 ± 0.27 | 2 ± 0.5 | 0.2 ± 0.04 |
| 30 | 50 | 20 | 1.8 ± 0.36 | 3.6 ± 0.21 | 0.1 ± 0.02 |
| 70 | — | 30 | 0.8 ± 0.13 | 2 ± 0.5 | 0.1 ± 0.02 |
| 40 | 30 | 30 | 1.4 ± 0.13 | 3.5 ± 1.2 | 0.1 ± 0.02 |
| 40 | — | 60 | 0.5 ± 0.04 | 0.8 ± 0.05 | 0.1 ± 0.02 |
| 30 | 10 | 60 | 1 ± 0.3 | 1.1 ± 0.12 | 0.01 ± 0.001 |

conditions, il est possible de rapprocher les résultats obtenus avec ces derniers de ceux décrits avec les mélanges eau Tween 80, en effet, les constantes de perméabilité des trois alcools dans les deux cas évoluent de manière similaire (Tableau 6). Cette évolution laisse prévoir que le coefficient de partage couche cornée/phase aqueuse des mélanges ternaires règle le degré d'absorption des alcools. Ces résultats vont dans le même sens que ceux obtenus avec l'oestradiol incorporé dans des mélanges eau—perhydrosqualène—surfactif à phase aqueuse continue (Marty et al., 1976).

La constante de diffusion des molécules dépend de la viscosité du milieu traversé tant au cours de la migration du principe actif dans le véhicule qu'au moment de la diffusion au sein de la couche cornée.

Au niveau de la peau, le stratum corneum peut être assimilé à un milieu de viscosité beaucoup plus élevée que celle des véhicules habituellement utilisés si bien qu'elle demeure presque toujours le facteur limitant de l'absorption percutanée.

La constante de diffusion des trois alcools dans la couche cornée est de l'ordre de $10^{-10} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (Scheuplein and Blank, 1971). Dans l'eau et le myristate d'isopropyle elle est beaucoup plus importante: $10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, et elle est encore égale à $10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ dans le Tween 80.

Dans les mélanges binaires eau—Tween 80, la viscosité s'accroît au fur et à mesure de l'addition de surfactif et passe de 1 à 970 centipoises, simultanément la constante de diffusion des alcools, dans le véhicule décroît d'un facteur 1000, pour l'éthanol elle passe par exemple de $940 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ à $0.97 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (Tableau 7).

Le même phénomène est observé avec les mélanges myristate d'isopropyle—Tween 80 bien qu'il présente moins d'ampleur. La viscosité passe de 1.7 cp pour le mélange huile—surfactif 80—20 à 345 cp pour le Tween 80 pur. Les constantes de diffusion, dans ces mélanges, diminuent et passent pour l'éthanol de $942 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ à $2.7 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Dans tous les cas, il n'y a pas de relation entre la constante de diffusion dans le véhicule et la constante de perméabilité au niveau de la peau; au contraire, ainsi qu'il a été signalé, il existe une relation entre le coefficient de partage couche cornée/véhicule et la constante de perméabilité.

Ceci s'explique en tenant compte que la constante de diffusion des alcools dans tous les véhicules est supérieure à celle calculée dans la couche cornée dont la valeur est de $0.066 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour l'éthanol et de $0.077 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour le butanol et l'octanol montrant ainsi que cette dernière demeure le facteur limitant de l'absorption percutanée.

Pour les mélanges ternaires, les viscosités sont plus élevées que dans le cas des mélanges binaires et le produit renfermant 20% de surfactif, présente une viscosité considérable égale à 39 000 cp. La constante de diffusion des alcools dans ces mélanges est donc voisine de celle obtenue dans la couche cornée. Le véhicule devrait alors constituer le facteur limitant de l'absorption et la constante de perméabilité devrait être réduite; or, c'est à partir de ce mélange que la constante de perméabilité de l'éthanol est la plus élevée.

Pour expliquer ce phénomène il est possible de supposer que c'est la viscosité de la phase continue du mélange qui intervient dans les conditions de diffusion et les échanges avec la peau. Il est probable que cette viscosité comparable à celle des mélanges binaires eau—Tween 80 soit beaucoup plus faible que celle du mélange ternaire.

TABLEAU 7

PARAMÈTRES PHYSIQUES INTERVENANT DANS L'ABSORPTION PERCUTANÉE DES AL-COOLES INCORPORÉS DANS DES MÉLANGES EAU-TWEEN 80, MYRISTATE D'ISOPROPYLE-TWEEN 80 ET EAU-MYRISTATE D'ISOPROPYLE-TWEEN 80

η = viscosité apparente en centipoises; K_p = constante de perméabilité apparente mesurée après 5 h de contact ($\text{cm} \cdot \text{h}^{-1}$); D_m = constante de diffusion dans la couche cornée ($\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$); D_v = constante de diffusion dans le véhicule ($\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$) calculée à partir de l'équation de Stockes-Einstein de la manière suivante:

$$D = \frac{K'T}{6\pi \times \eta \times r}$$

dans laquelle: K' = constante de Boltzman, 1.38×10^{-16} ; T = température absolue; η = viscosité du milieu; r = rayon de la molécule considérée comme sphérique calculé de la manière suivante:

$$2r = \sqrt[3]{\frac{\text{volume molaire}}{6 \times 10^{23}}}$$

| Composition du mélange | Viscosité apparente cp | Ethanol | | Butanol | | Octanol | |
|---------------------------|------------------------|--|----------------------|--|----------------------|--|----------------------|
| | | $D_m = 0.066 \times 10^{-8} (\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1})$ | | $D_m = 0.077 \times 10^{-8} (\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1})$ | | $D_m = 0.077 \times 10^{-8} (\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1})$ | |
| | | $D_v = 10^{-8}$ | $K_p \times 10^{-3}$ | $D_v = 10^{-8}$ | $K_p \times 10^{-3}$ | $D_v = 10^{-8}$ | $K_p \times 10^{-3}$ |
| Eau-Tween 80 | | | | | | | |
| 100- 0 | 1 | 940 | 1 | 803 | 2.4 | 670 | 30 |
| 80- 20 | 8.8 | 94 | 1.1 | 80 | 2 | 67 | 0.2 |
| 70- 30 | 76 | 10 | 0.8 | 8.6 | 2 | 7.2 | 0.1 |
| 40- 60 | 970 | 0.97 | 0.5 | 0.83 | 0.8 | 0.69 | 0.1 |
| 0-100 | 345 | 2.7 | 0.8 | 2.3 | 0.3 | 1.9 | 0.02 |
| Huile-Tween 80 | | | | | | | |
| 100- 0 | 5.3 | 174 | 35 | 150 | 7.8 | 125 | 0.09 |
| 80- 20 | 1.7 | 942 | 8.3 | 808 | 4.7 | 673 | 0.09 |
| 70- 30 | 20 | 47 | 4 | 40 | 4.5 | 33 | 0.1 |
| 40- 60 | 70 | 13 | 1.9 | 11 | 1.2 | 9.4 | 0.04 |
| 0-100 | 345 | 2.7 | 0.8 | 2.3 | 0.3 | 1.9 | 0.02 |
| Eau-huile-Tween 80 | | | | | | | |
| 30- 50-20 | 39,000 | 0.024 | 1.8 | 0.02 | 3.6 | 0.017 | 0.1 |
| 40- 30-30 | 1050 | 0.89 | 1.4 | 0.76 | 3.5 | 0.63 | 0.1 |
| 30- 10-60 | 1690 | 0.55 | 1 | 0.47 | 1.1 | 0.39 | 0.01 |

REMERCIEMENTS

La formulation et le contrôle des préparations utilisées ont été réalisés au Laboratoire de Pharmacie Galénique (Pr. F. Puisieux), Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Université de Paris XI, 92290 Châtenay-Malabry.

REFERENCES

- Blank, I.H., Penetration of low-molecular weight alcohols into skin. I. The effect of concentration of alcohol and type of vehicle. *J. Invest. Dermatol.*, 43 (1964) 415–420.
- Idson, B., Percutaneous absorption. In Rabinowitz, J.C. and Myerson, R.M. (Eds), *Absorption Phenomena, Topics in Medicinal Chemistry*, Vol. 4, Wiley-Interscience, New York, 1971, pp. 181–224.
- Kakemi, K., Arita, T. and Muranishi, S., Absorption and excretion of drugs. Effects of non-ionic surface active agents on rectal absorption of sulfamides. *Chem. Pharm. Bull.*, 13 (1965) 976–986.
- Lachampt, F. et Vila, R.M., Contribution à l'étude des émulsions. *Parf. Cosmet. Sav.*, 10 (1967) 372–382.
- Lachampt, F. et Vila, R.M., Texture des phases paracristallines rencontrées dans les diagrammes d'équilibre: agents de surface, lipide-eau. *Rev. Franç. corps gras*, 16 (1969) 87–111.
- Levy, G. and Reuning, R.H., Effect of complex formation on drug absorption. I. Complexes of salicylic acid with absorbable and non absorbable compounds. *J. Pharm. Sci.*, 53 (1964) 1471–1475.
- Marty, J.P., Mimura, T. et Wepierre, J., Influence des surfactifs dans l'absorption percutanée de l'œstradiol ^3H et de la progestérone ^3H incorporés à des bases émulsionnées. *Labo-Pharma*, 255 (1976) 608–612.
- Poulsen, B.J., Design of topical drug products: biopharmaceutics. In Ariens, J. (Eds), *Drug Design*, Vol. IV, Academic Press, New York, 1973, pp. 149–192.
- Scheuplein, R.J., Mechanism of percutaneous absorption. I. Routes of penetration and the influence of solubility. *J. Invest. Dermatol.*, 45 (1965) 334–346.
- Scheuplein, R.J. and Blank, I.H., Permeability of the skin. *Physiol. Rev.*, 51 (1971) 702–747.
- Wepierre, J., Liberation of medicaments from semi-solid bodies applied to the skin. In Polderman, J. (Eds), *Formulation and Preparation of Dosage Forms*, Elsevier, Amsterdam, 1977, pp. 237–257.
- Yamada, H. and Yamamoto, R., Biopharmaceutical studies on factors affecting rate of absorption of drugs. *Chem. Pharm. Bull.*, 13 (1965) 1279–1285.