



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THÈSE n° 9

## THÈSE

Pour le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Présentée et soutenue publiquement le **09 janvier 2025** par

**M. PRYYATSELYUK Yevgeniy**

Né le 07 février 1995

A Kiev (Ukraine)

\*\*\*\*\*

### **Formulation d'une préparation hospitalière de butylbromide de scopolamine et étude biopharmaceutique pour le traitement du rôle agonique**

\*\*\*\*\*

#### JURY

Monsieur Fabrice PIROT,  
Madame Chloé MARCHAND,  
Monsieur Camille MERIENNE,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Pharmacien Assistant Spécialiste  
Praticien Hospitalier





## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	Philippe CASSAGNAU
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

### SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

### SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  
- **CHIMIE ANALYTIQUE**  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (PR)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)  
Monsieur Thomas BRIOT (MCU-PH)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)  
Madame Sarah CHAIB (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)  
Monsieur Hojjat VAHIDI (ATER)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (PU-PH)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Monsieur Matthieu LEBRAT (AHU)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU-HDR)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Madame Francesca ANGILERI (MCU)  
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Monsieur Sylvain BERTRAND (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Aurélie SANDRE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)  
Madame Floriane LAUMAY (MCU)  
Monsieur Matthieu CURTIL DIT GALIN (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (PU-PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**PHU :** Praticien hospitalo-universitaire  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire  
**ATER :** Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

## *Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,*



*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité - En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date : 09/01/2025*

*Signatures de l'étudiant et du Président du jury*

# Remerciements

## **À mon président et directeur de thèse,**

Monsieur le Professeur Fabrice Pirot, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer, de diriger ce travail et de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur des projets ambitieux en enrichissants. Ces missions ont non seulement renforcé mes compétences professionnelles, mais elles m'ont également permis de prendre conscience de l'importance de l'autonomie et de l'adaptabilité dans le monde du travail.

Malgré un emploi du temps chargé, vous avez pris le temps de m'encadrer et de partager avec moi vos vastes connaissances et votre passion pour le métier de pharmacien hospitalier. Ces échanges m'ont permis de surmonter des défis, d'affiner mes compétences, et d'approfondir ma compréhension des exigences et des responsabilités du monde professionnel.

Votre rigueur, votre patience et votre dévouement incarnent des valeurs que j'aspire à cultiver tout au long de ma carrière. Votre expérience et vos enseignements resteront pour moi une source d'inspiration durable, et je vous adresse l'expression de mon profond respect.

## **À mes juges,**

Madame le Docteur Chloé Marchand, et Monsieur le Docteur Camille Mérienne, qui m'ont fait l'honneur de faire partie du jury, d'avoir partagé avec moi vos expériences et vos connaissances dans le métier. Votre patience, vos conseils et votre soutien constant m'ont été précieux. Merci également pour l'exemple que vous représentez par votre professionnalisme, votre sens de l'écoute et votre capacité à transmettre votre savoir-faire avec générosité.

## **À toute l'équipe de l'unité de production et de contrôle des médicaments de l'hôpital Edouard Herriot.**

Je vous adresse mes sincères remerciements pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe avec tant de chaleur et de bienveillance. Votre disponibilité et votre soutien, toujours présents lorsque j'en ai eu besoin, ont grandement facilité mon intégration et ma progression tout au long de cette expérience.

## **À ma famille,**

Je tiens à remercier mes parents, sans qui je n'aurais jamais entrepris ce parcours en pharmacie. Votre soutien, vos encouragements et votre confiance en moi m'ont permis d'avancer malgré la longueur de mon parcours scolaire.

C'est grâce à vous que j'ai pu mener à bien ce projet, et je vous en suis profondément reconnaissant

## **À mes amis,**

À ceux qui se reconnaîtront : merci d'avoir été là pour moi, de m'avoir soutenu et accompagné sans chercher à m'enfoncer. Votre présence bienveillante a été d'une grande importance durant ce parcours.

Et merci aussi à tous les autres, pour les moments partagés et le bon temps passé ensemble.

# Table des matières

Remerciements.....	1
Table des matières .....	2
Table des figures.....	5
Table des tableaux.....	7
Abréviations.....	8
Introduction générale.....	9
Chapitre 1 : Généralités.....	11
1 Le rôle agonique .....	12
1.1 Définition .....	12
1.2 Epidémiologie .....	12
1.3 Etiologie.....	13
1.4 Classification(8) .....	15
1.5 Manifestations cliniques .....	16
1.6 Diagnostic .....	18
1.7 Pronostic.....	19
1.8 La stratégie thérapeutique .....	19
1.8.1 Pharmacologique.....	19
1.8.2 Non pharmacologique .....	22
2 La voie transdermique.....	23
2.1 La peau .....	23
2.1.1 Structure de l'épiderme .....	24
2.1.2 Le stratum corneum .....	24
2.1.3 L'épiderme vivant.....	24
2.1.4 Structure du derme .....	25
2.1.5 Structure de l'hypoderme .....	25
2.1.6 Annexes cutanées.....	26
2.2 Mécanisme d'absorption percutanée .....	27
2.2.1 Le mode d'absorption percutanée .....	27
3 Conclusion .....	28
Chapitre 2 : Formulation d'une préparation de butylbromide de scopolamine et étude biopharmaceutique .....	29
1 Introduction.....	30
1.1 Contexte et problématique .....	30
1.2 Réglementation en vigueur .....	30

2	Matériels et méthodes .....	31
2.1	Préparation et conditionnement de la formulation de référence .....	31
2.1.1	Matières premières et matériels.....	31
2.1.2	Méthodes .....	32
2.2	Etude d'homogénéisation .....	33
2.2.1	Matériels et équipements .....	33
2.2.2	Mode opératoire .....	34
2.3	Etude de compatibilité / stabilité .....	35
2.4	Rhéologie.....	35
2.5	Etude de la perte hydrique.....	35
2.6	Etude ex-vivo de la libération du BBS.....	36
2.6.1	Formulation de référence, matériels et équipement.....	36
2.6.2	Mode opératoire .....	36
2.7	Prédiction in silico de l'administration transdermique .....	37
2.8	Etude ex-vivo de la perméation du BBS .....	37
2.8.1	Essais de perméation sur cellules de Franz avec une membrane synthétique.....	38
2.8.2	Essais de perméation sur cellules de Franz avec de la peau de porc.....	40
2.9	Prédiction in vitro de l'administration transdermique.....	44
3	Résultats .....	46
3.1	Développement, préparation et conditionnement de la formulation.....	46
3.2	Etude d'homogénéisation .....	47
3.3	Etude de compatibilité/stabilité.....	48
3.4	Rhéologie.....	50
3.5	Etude de la perte hydrique.....	52
3.6	Etude ex-vivo de la libération du BBS.....	53
3.7	Prédiction in silico de la diffusion transdermique.....	54
3.8	Etude ex-vivo de la perméation du BBS .....	55
3.8.1	Essais de perméation avec membrane synthétique .....	55
3.8.2	Essais de perméation avec peau humaine .....	56
3.9	Prédiction in vitro de la diffusion transdermique .....	58
4	Discussion .....	61
4.1	Etude d'homogénéisation .....	61
4.2	Etude de compatibilité / stabilité .....	62
4.3	Rhéologie.....	62
4.4	Etude de la perte hydrique.....	63
4.5	Etude ex-vivo de la libération du BBS.....	63

4.6	Prédiction in silico de la diffusion transdermique .....	64
4.7	Etude ex-vivo de la perméation du BBS .....	65
4.7.1	Essais de perméation avec membrane synthétique .....	65
4.7.2	Essais de perméation avec peau de porc .....	65
4.8	Prédiction in vitro de la diffusion transdermique .....	66
	Conclusion .....	68
	Perspectives.....	69
	Bibliographie :.....	72

# Table des figures

Figure 1 : Projection du besoin estimé de prises en charge palliatives(7).....	13
Figure 2 : Catalogue des ressources nécessaires à la production d'une crème topique de BBS à 1 % : (1 mg – 0,1 mL).....	32
Figure 3 : Montage d'une seringue, remplie à 0,5 mL de BBS, reliée à l'aide d'un connecteur luer-lock à une autre seringue, remplie à 0,5 mL de Excipial® hydrocrème .....	32
Figure 4 : Illustration de l'étape 4, qui vise à obtenir une homogénéisation.....	33
Figure 5 : Montage d'une seringue, remplie à 0,5 mL d'hydrocrème, relié à l'aide d'un connecteur luer-lock à une autre seringue, remplie à 0,5 mL d'éosine à 2 % .....	34
Figure 6 : Schéma illustrant la structure et les composants d'une cellule de Franz avec une membrane synthétique. ....	39
Figure 7 : Schéma illustrant la structure et les composants d'une cellule de Franz avec de la peau de porc.....	41
Figure 8 : Illustration de la peau, au contact de la crème, découpée .....	43
Figure 9 : Broyage de la partie de peau de cochon découpée.....	43
Figure 10 : Crème topique de BBS à 1 % conditionnée en seringue de 1mL .....	46
Figure 11 : Conditionnement final .....	46
Figure 12: Etiquette de la crème pour application cutanée à base de BBS à 1 % .....	46
Figure 13 : Exploration spectrale de la préparation magistrale à base d'éosine : Profil d'absorbance des 5 l'échantillons testés .....	47
Figure 14 : Comparaison point à point ; Analyse de 5 points clés .....	47
Figure 15 : Comparaison différentes substances compatibles avec Excipial® hydrocrème et le BBS..	49
Figure 16 : Évolution du profil rhéologique de la crème d'application cutanée (● : Excipial® hydrocrème ;.....	50
Figure 17 : Évolution de la viscosité de la crème d'application cutanée (● : Excipial® hydrocrème ; ..	51
Figure 18 : Moyenne de la perte hydrique de la crème [BBS + Excipial®] de 8 échantillons.....	52
Figure 19 : Illustration de la crème à t0 et à t2,5 heures.....	52
Figure 20 : Libération du BBS (○ Patch 1 à 82,9 mg, ▲ Patch 2 à 78,15 mg, ■ Patch 3 à 95,5 mg ● Patch 4 à 64,3 mg) depuis des dispositifs transdermiques Impregnated Matrix Patch.....	53
Figure 21 : Perméation du Butylbromure de scopolamine par rapport à la surface de membrane synthétique (masse de [BBS + Excipial®] déposés : ● 74,2 mg, ▲ 98,7 mg, □ 92,2 mg ○ 97,2 mg) sur cellule de Franz .....	55
Figure 22 : Moyenne de 5 échantillons de la perméation du Butylbromure de scopolamine [BBS + Excipial®] par rapport à la surface de peau de cochon sur cellule de Franz.....	56
Figure 23 : Comparaison de la quantité de BBS dans les différents compartiments et la quantité théorique totale .....	57

Figure 24 : Comparaison entre les concentrations dans différents compartiments et la concentration théorique.....	58
Figure 25 : Profil de perméation modélisé du Butylromure de scopolamine ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) à travers la peau de porc dans une cellule de Franz pour 0,1 mL de la formulation de référence (1 % de BBS) sur 24 heures. Chaque valeur est la moyenne $\pm$ l'écart-type de 5 échantillons .....	59
Figure 26 : Prédiction de perméation du Butylromure de scopolamine ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) à travers la peau de porc dans une cellule de Franz pour 0,1 mL de la formulation de référence (1 % de BBS) sur 24 heures. Chaque valeur est la moyenne $\pm$ l'écart-type de 5 échantillons .....	60

# Table des tableaux

Tableau 1 : Données théoriques pour l'essai de perméation sur cellules de Franz avec de la peau de cochon .....	42
Tableau 2 : Synthèse des résultats expérimentaux de l'homogénéisation.....	48
Tableau 3 : Prédiction in silico de l'administration transdermique de BBS (mm : 440 g.mol <sup>-1</sup> ) ; calculateur de perméation cutanée à travers la peau traitée par une émulsion à base de BBS (10 mg.ml <sup>-1</sup> ). (« Skin Permeation Calculator   NIOSH   CDC, » 2022)(35) ; a(Frederick Frasch, 2002)(26) ; b(Potts and Guy, 1992)(27) ; c (Wilschut et al., 1995)(28).....	54
Tableau 4 : Quantité de BBS restée sur les tissus cutanés.....	56
Tableau 5 : Quantité de BBS retenue dans les tissus cutanés.....	57

# Abréviations

**RDOS** : Respiratory Distress Observation Scale (Échelle d'observation de la détresse respiratoire)

**SDRA** : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

**BPCO** : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

**TDM** : Tomodensitométrie

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**SC** : Stratum Corneum

**kp** : coefficient de perméabilité

**PA** : Principe Actif

**BBS** : Scopolamine ButylBromide (ButylBromure de Scopolamine)

**BHS** : Scopolamine HydroBromide (Hydrobromure de Scopolamine)

**LFSS** : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire

**ZAC** : Zones à atmosphère contrôlée

**PPI** (eau) : Pour préparation injectable

**logP** : Coefficient de partage octanol-eau

**UV** : Ultraviolet (rayonnement)

**HPLC** : Chromatographe liquide haute performance

**SAMPA** : Skin And Membrane Permeation data Analysis (Analyse des données sur la perméation de la peau et des membranes)

# Introduction générale

Le râle agonique est un symptôme fréquemment observé chez les patients en phase terminale, indépendamment de la pathologie sous-jacente. Ce bruit respiratoire caractéristique, souvent perçu comme un "gargouillement", est causé par l'accumulation de sécrétions dans les voies respiratoires supérieures. Cette accumulation résulte de l'incapacité du patient à les évacuer en raison d'une altération de la conscience ou d'une faiblesse musculaire. Bien que le râle agonique ne soit pas douloureux pour le patient, il suscite une forte inquiétude chez les proches et les soignants, qui y associent une image de souffrance. L'objectif de la prise en charge est d'améliorer le confort du patient et de réduire la détresse émotionnelle des familles. Cependant, la gestion de ce symptôme reste un défi en raison de la diversité des réponses thérapeutiques et des effets secondaires associés.

Actuellement, la prise en charge des râles agoniques repose principalement sur l'utilisation d'agents anticholinergiques tels que l'hydrobromure de scopolamine. Ce médicament agit en réduisant les sécrétions bronchiques et salivaires, diminuant ainsi les bruits respiratoires associés. Le dispositif transdermique Scopoderm® TTS 1 mg/72 heures est largement utilisé à cet effet. Cependant, Baxter, le nouveau fabricant de la spécialité « Scopoderm® TTS 1 mg/72 heures, dispositif transdermique », a pris la décision, en accord avec l'ANSM, de mettre en place des mesures de contingentement quantitatif des commandes à la suite d'un retard dans le transfert et la reprise de la production vers le nouveau site de production. Ces tensions d'approvisionnement persistantes ont conduit à une rupture de stock prolongée de cette spécialité, qui ne sera pas disponible avant avril 2025. Cette pénurie s'inscrit dans un contexte global de multiplication des ruptures de médicaments, souvent liées à des problèmes de production, d'approvisionnement en matières premières ou de logistique. Ces pénuries, mettent en lumière l'urgence de développer des alternatives pour garantir la continuité des soins.

Les thérapies existantes, bien que efficaces, présentent également des limites. L'hydrobromure de scopolamine, en traversant la barrière hémato-encéphalique, peut provoquer des effets secondaires centraux tels que confusion, hallucinations ou somnolence, limitant son utilisation chez certains patients. En parallèle, des approches non pharmacologiques, telles que le positionnement du patient ou l'aspiration des sécrétions, peuvent compléter les traitements mais ne suffisent souvent pas à soulager efficacement les râles agoniques.

Face à cette situation critique, la plateforme « Fabrication, Recherche et Innovation PHARMaceutique FRIPHARM® », implantée au sein de l'hôpital Édouard Herriot des Hospices Civils de Lyon (HCL), participe activement à la lutte contre ces ruptures. Ce travail consiste donc à développer une nouvelle alternative thérapeutique basée sur le butylbromure de scopolamine (BBS).

Contrairement à l'hydrobromure de scopolamine, le BBS présente une capacité réduite à traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui limite les effets secondaires centraux tout en maintenant son efficacité locale sur les sécrétions.

La formulation mise au point consiste en une crème semi-solide à base de BBS à 1 %, appliquée localement derrière l'oreille à l'aide de patchs transdermiques Finn Chamber®. Ce système permet une libération continue du médicament sur une période de 24 heures, offrant un contrôle précis de la dose et une efficacité comparable à celle du Scopoderm®. Cette préparation hospitalière, conditionnée en seringues prêtes à l'emploi, répond à un double objectif : combler le vide thérapeutique actuel et offrir une alternative sûre et efficace aux patients en soins palliatifs.

Ainsi, cette innovation représente une avancée majeure pour la gestion des râles agoniques, tout en répondant aux défis posés par les pénuries et les limitations des traitements existants.

# **Chapitre 1 : Généralités**

# 1 Le râle agonique

## 1.1 Définition

Le râle agonique, aussi appelé « encombrement bronchique terminal », ne représente pas une entité médicale indépendante, mais plutôt un symptôme de détérioration importante de la fonction respiratoire.

Ce terme est souvent utilisé pour décrire un son respiratoire particulier qui se produit chez une personne en fin de vie ou en état critique. Ce son peut être décrit comme un râle, une respiration bruyante et souvent gênante. Il s'agit de bruits ronflants et humides, survenant d'abord pendant l'expiration, puis à chaque phase de la respiration.(1) Ces râles créent l'illusion d'une respiration laborieuse, voire douloureuse, donnant l'impression que la personne s'étouffe et suscitant de l'inconfort et de la détresse tant chez les proches que chez les professionnels de la santé. Cependant, aucune preuve ne vient étayer le fait que la personne est consciente du son, éprouve une douleur ou un malaise connexe. Le score de dyspnée, « Respiratory Distress Observation Scale » (**RDOS**), n'est pas modifié négativement lors de l'apparition de râles agoniques. (2)

Il est important de noter que le râle agonique n'est pas spécifique à une seule pathologie, mais qu'il est souvent associé à une insuffisance respiratoire sévère ou à une défaillance d'organes. Il résulte du déplacement d'un liquide emprisonné dans l'arbre pulmonaire, déplacé par le flux d'air inspiré et/ou expiré.(1) Il est causé par une accumulation de sécrétions dans les voies respiratoires, qu'elles soient supérieures ou inférieures. Ces sécrétions proviennent des glandes salivaires, de la muqueuse bronchique, et peuvent également être dues à des conditions pathologiques telles que l'œdème ou une surinfection pulmonaire. (3)

La littérature souligne que le premier objectif du traitement vise à atténuer l'inconfort des proches, mais nous soutenons également qu'il contribue à améliorer le confort des patients. L'apparition des râles annonce généralement le décès imminent du patient, souvent dans les 24 à 48 heures.(1,2,4,5)

## 1.2 Epidémiologie

Le râle agonique est plus fréquent chez les patients en fin de vie, particulièrement chez ceux atteints de maladies graves telles que le cancer avancé, l'insuffisance cardiaque congestive, ou d'autres affections pulmonaires sévères. Son occurrence peut également être influencée par des facteurs tels que l'âge, la présence de comorbidités ainsi que le stade ou le grade de la maladie sous-jacente. Cependant, il peut également survenir dans d'autres contextes cliniques, notamment chez des patients hospitalisés présentant des affections aiguës sévères.

En raison de sa nature liée aux soins de fin de vie, il peut être difficile d'obtenir des données précises sur la prévalence du rôle agonique. L'identification et le suivi de ce symptôme sont souvent basés sur des observations cliniques, et les chiffres peuvent varier en fonction des protocoles de soins palliatifs et des critères diagnostiques utilisés.

En France, le nombre de décès annuels susceptibles de nécessiter des soins palliatifs passe de 335 046 en 2008, à 365 273 en 2017 soit 8,3 % d'augmentation sur la période selon l'estimation de la cour des comptes. Sous réserve de ces précautions, on estime que les besoins augmenteraient de 23 % d'ici à 2046, atteignant un pic avec plus de 470 000 décès à cette date. Après ce pic, la demande de soins palliatifs connaîtrait une diminution.(6)

Nous estimons que 50 % des patients en soins palliatifs souffriraient du rôle agonique.(1,4) Ainsi, en 2025 près de 350 000 patients pourraient recevoir un traitement approprié.

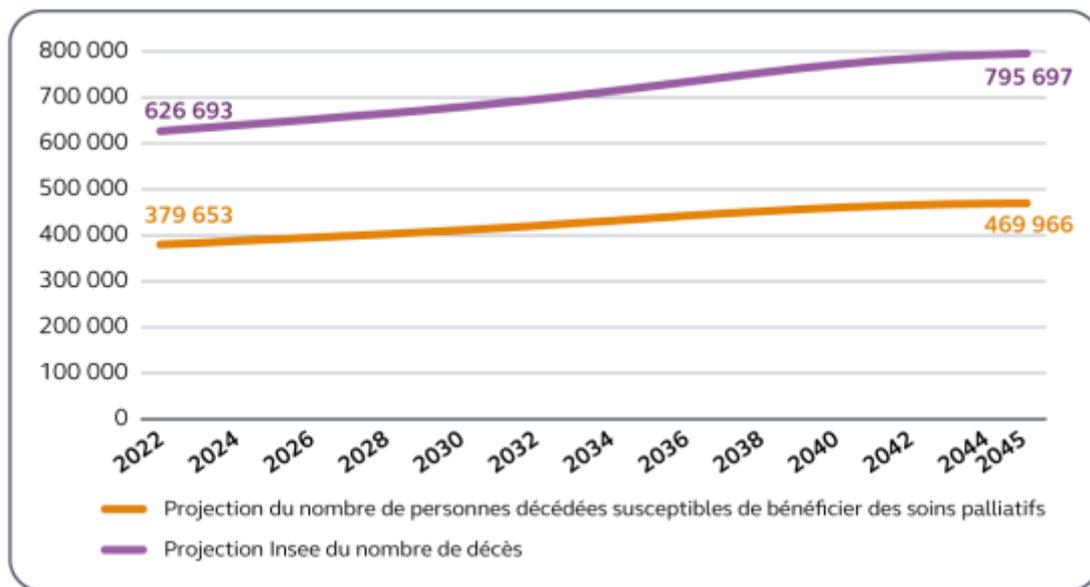


Figure 1 : Projection du besoin estimé de prises en charge palliatives(7)

### 1.3 Etiologie

L'étiologie du rôle agonique est généralement liée à une combinaison de plusieurs facteurs. En général, il y a une surproduction de mucus, de liquide salivaire et bronchique.(6) Une augmentation de la production de mucus, témoignant d'une activité parasympathique accrue, est fréquente chez les patients en phase terminale. Les cellules cancéreuses pulmonaires peuvent altérer le tonus parasympathique local en libérant de l'acétylcholine dans la circulation ou en favorisant l'expression de récepteurs muscariniques à la surface des cellules épithéliales.

Les apports exogènes inadaptés résultent souvent de la pression exercée par l'entourage pour faire boire le patient, malgré les risques d'aspiration dans les voies respiratoires. De plus, plusieurs facteurs favorisent l'œdème, notamment l'expansion du volume due à la production endogène d'eau, la rétention d'eau liée à l'ADH (hormone antidiurétique) et l'hypoalbuminémie.

La dysphagie (trouble de la déglutition) contribue directement et indirectement à l'accumulation de liquides, de mucus ou d'autres sécrétions dans les voies respiratoires supérieures, entraînant une obstruction partielle ou totale du flux d'air. Directement, par l'apport de liquide ou d'eau de la cavité buccale, et indirectement en induisant un processus inflammatoire local stimulant la production de mucus par les glandes sous-muqueuses, engendrant une vasodilatation locale.(4)

D'autre part, les troubles respiratoires empêchent l'élimination du mucus, entraînant ainsi son accumulation. Les patients présentant des râles manifestent systématiquement une incapacité à tousser efficacement et une faiblesse expiratoire. L'épuisement du malade, la fonte musculaire, la dénutrition et le déconditionnement jouent un rôle majeur dans l'élimination des sécrétions bronchiques.(4,6)

Le système parasympathique, par l'intermédiaire du nerf vague, stimule les récepteurs muscariniques situés dans les muscles lisses des bronches. Cette stimulation entraîne une constriction des muscles lisses, réduisant ainsi le diamètre des bronches. Cette constriction bronchique réduit l'espace aérien disponible pour la circulation de l'air dans les poumons, amplifiant l'effet de toute obstruction partielle causée par les sécrétions accumulées. (4)

Les maladies graves altérant la fonction pulmonaire, telles que l'insuffisance respiratoire, la pneumonie, la bronchite, la bronchoconstriction, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance rénale, ou d'autres affections graves comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (**SDRA**) peuvent compromettre la fonction pulmonaire, entraînant une difficulté accrue à respirer.

En fin de vie ou dans des situations de détresse sévère, les muscles respiratoires peuvent se relâcher, entraînant une diminution de l'activité pulmonaire et de la coordination nécessaires pour respirer. En cas de perte de conscience ou de coma, le contrôle volontaire de la respiration peut être altéré, contribuant ainsi au rôle agonique.

De plus, l'hypoperfusion rénale, entraînant accumulation d'eau libre non éliminée par le rein entraîne une stimulation des glandes à mucus bronchique, donc une augmentation de ce dernier.(6)

En conclusion, l'exposition détaillée de l'étiologie du rôle agonique offre un éclairage crucial sur les origines diverses de ce phénomène clinique. La mise en lumière des facteurs tels que l'obstruction

des voies respiratoires, le relâchement musculaire, les altérations de la fonction pulmonaire, la diminution de la conscience, souligne la complexité de ce symptôme. Comprendre les causes sous-jacentes du râle agonique constitue un jalon essentiel pour orienter les efforts de prévention et de traitement. Cette exploration approfondie de l'étiologie devrait orienter les pratiques cliniques vers des interventions plus ciblées et adaptées, visant à soulager les patients confrontés à cette manifestation délicate. La poursuite de la recherche dans ce domaine promet d'enrichir nos connaissances et d'améliorer significativement la prise en charge de ce symptôme, offrant ainsi un réconfort accru aux individus affectés et leurs familles.

## 1.4 Classification(8)

Le râle agonique peut être classé selon son origine. Cette classification permet une approche thérapeutique plus ciblée, car la réponse aux traitements varie selon le type, améliorant ainsi la gestion des symptômes en fin de vie.

- Râles de Type I

Les râles de type 1 sont causés par des sécrétions salivaires (oropharyngées) et bronchiques (trachéobronchiques). La stimulation fréquente du système parasympathique chez les malades en phase terminale entraîne une production accrue de mucus et une activation de la dynamique ciliaire, qui disparaît en cas de malnutrition, entraînant une stagnation accrue du mucus en fin de vie.

Ces sécrétions répondent bien aux anticholinergiques permettant un traitement par les Glycopyrrolate (Robinul) et la Scopolamine. Malgré la bonne réponse des sécrétions, environ 50 % des patients ne répondent que partiellement aux traitements anticholinergiques, ce qui entraîne des râles significatifs même avec des doses accrues de médicaments. Les raisons incluent une abondance de sécrétions, un traitement tardif ou une physiopathologie non liée aux récepteurs muscariniques (inflammation locale stimulant des récepteurs non muscariniques ou présence d'œdème pulmonaire).

- Râles de Type II

Les râles de type II sont dus à des sécrétions stimulées par une inflammation locale, soit secondaire à une aspiration sur dysphagie (répond mal à tout traitement), soit secondaire à une infection (des antibiotiques peuvent être tentés selon le stade d'évolution de la maladie).

- Râles de Type III

Râles causés par une expansion intrapulmonaire, notamment l'œdème pulmonaire sur dysfonction cardiaque gauche (insuffisance cardiaque).

Ces râles répondent habituellement bien aux diurétiques, tels que le furosémide. (9)

## 1.5 Manifestations cliniques

La perception des râles agoniques peut varier significativement entre les observateurs. Pour les soignants professionnels, ces sons peuvent être reconnus comme un indicateur de la phase terminale de la vie et peuvent informer sur les besoins de soins palliatifs du patient. Cependant, pour les proches, ces bruits peuvent être perturbants et émotionnellement difficiles à supporter, car ils sont un rappel audible de la souffrance du patient et de l'imminence de la mort.

L'évaluation est essentielle pour le diagnostic et peut être basée sur différents critères, notamment les caractéristiques acoustiques, les mécanismes sous-jacents et les observations cliniques. Une classification générale peut être utilisée pour décrire le râle agonique :

- Evaluation basée sur les caractéristiques acoustiques :
  - Râle humide ou crépitant : Associés à la présence de liquide ou de mucus dans les voies respiratoires, comme dans la pneumonie, souvent décrits comme des gargouillements ou des crépitements.
  - Râle sec ou sibilant : Associé à des bruits plus sifflants, typiques de maladies comme l'asthme, résultant généralement de l'obstruction des voies respiratoires.
- Evaluation basée sur la puissance acoustiques : « Classification selon Back » (1)
  - 0 : Inaudibles
  - 1 : Audibles au stéthoscope ou en étant très proche du patient
  - 2 : Audibles au pied du lit
  - 3 : Audibles à l'entrée de la chambre
- Evaluation basée sur la puissance acoustiques : Echelle de Victoria (9)
  - 0 : Pas d'embarras
  - 1 : On entend l'embarras à moins de 30 cm du patient
  - 2 : On entend l'embarras lorsqu'on est au pied du lit
  - 3 : On entend l'embarras à la porte de la chambre

- Evaluation basée sur les mécanismes sous-jacents :
  - Râle dû à l'obstruction des voies respiratoires : Peut résulter de l'accumulation de liquide, de mucus ou d'autres sécrétions dans les voies respiratoires supérieures ou inférieures.
  - Râle lié au relâchement musculaire : Associé à la détente des muscles respiratoires, pouvant survenir en fin de vie ou dans des situations de détresse sévère.
  - Râle causé par une altération de la fonction pulmonaire : Peut résulter de maladies graves telles que l'insuffisance respiratoire, la pneumonie sévère ou l'insuffisance cardiaque congestive.
  
- Evaluation basée sur la sévérité ou la fréquence :
  - Râle léger : Présent de manière intermittente avec une intensité ou une fréquence modérée.
  - Râle sévère : Présent de manière continue avec une intensité ou une fréquence élevée, indiquant souvent une détérioration rapide de l'état de santé.
  
- Evaluation en fonction du contexte clinique :
  - Rôle agonique associé à des soins palliatifs : Survenant fréquemment chez les patients en fin de vie, en phase terminale de maladies graves.
  - Rôle agonique dans d'autres contextes cliniques : Peut également être observé chez des patients hospitalisés présentant des affections aiguës sévères.(10)

Comprendre et distinguer les différents types de bruits respiratoires est essentiel pour les professionnels de la santé afin d'assurer une prise en charge appropriée et de fournir des explications claires aux proches concernant ce qu'ils entendent et ce à quoi ils peuvent s'attendre. De ce fait, il est crucial de distinguer les râles agoniques d'autres bruits respiratoires pour une évaluation adéquate et un traitement ciblé.

Les râles crépitants, ou crépitements, sont des sons aigus généralement entendus à l'inspiration et associés à des fluides dans les alvéoles pulmonaires. Ils sont souvent liés à des conditions comme l'insuffisance cardiaque ou la pneumonie, contrairement aux râles agoniques qui sont plus liés à l'accumulation de sécrétions dans les voies aériennes supérieures.

Les sibilances sont des sons sifflants ou musicaux entendus principalement à l'expiration, résultant du rétrécissement des voies aériennes, comme dans l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (**BCPO**).

Le stridor est un son aigu entendu lors de l'inspiration, indiquant une obstruction des voies aériennes supérieures. Contrairement aux râles agoniques, le stridor nécessite une évaluation médicale urgente pour identifier et traiter la cause de l'obstruction.

Le rôle agonique peut être aussi associé à une multitude de symptômes tels que la confusion, la congestion pulmonaire, l'incontinence, un changement dans le rythme de la respiration ou une difficulté à respirer, une différence dans l'odeur d'une personne, ecchymoses sombres, extrémités froides et bleutées, agitation, somnolence, dérive de la conscience, peau tachetée, reflétant la détérioration multisystémique dans les derniers moments de la vie.

## 1.6 Diagnostic

Le diagnostic du rôle agonique est généralement établi sur des observations cliniques et des symptômes caractéristiques. Les professionnels de la santé, tels que les médecins, les infirmières et les membres de l'équipe de soins palliatifs, sont souvent les premiers à identifier ce phénomène lors de l'évaluation du patient. L'objectif de l'évaluation est de mesurer l'intensité de l'encombrement et de rechercher des signes d'inconfort respiratoire ou de dyspnée chez le patient. Un examen physique approfondi, écoutant les poumons à l'aide d'un stéthoscope peut aider au diagnostic. Des examens complémentaires comme la radiographie thoracique, des analyses de sang, des tests de fonction pulmonaire et la tomodensitométrie (**TDM**) pulmonaire ou des tests de fonction pulmonaire peuvent être effectués pour évaluer la cause sous-jacente des rôles.

Le contexte clinique est souvent très évocateur. Le rôle agonique est habituellement associé à des situations de fin de vie ou à des maladies graves en phase terminale. La présence de cette manifestation peut indiquer une détérioration significative de l'état de santé du patient.

L'évaluation des antécédents médicaux du patient, y compris les maladies sous-jacentes, les traitements en cours et les symptômes préexistants, est essentielle pour établir le contexte du rôle agonique. La détresse respiratoire, la diminution de la conscience, ou d'autres manifestations cliniques liées à la maladie sous-jacente peuvent ainsi aider au diagnostic.

Les observations du personnel médical sont souvent complétées par des informations fournies par le patient, si possible, ou par la communication avec les membres de la famille. Ces observations peuvent aider à détecter des indices de tension ou d'inquiétude parmi les membres de la famille ou les proches du patient. C'est pourquoi une communication ouverte et compatissante est essentielle pour comprendre l'impact du rôle agonique sur le patient et son entourage.

Il est important de noter que le rôle agonique n'est pas une maladie en soi, mais est un symptôme lié à des conditions médicales graves en phase terminale. Par conséquent, le diagnostic se concentre sur l'identification de ce symptôme et la compréhension de son contexte clinique.

## 1.7 Pronostic

La nature et la gravité de la maladie sous-jacente qui cause le rôle agonique sont des facteurs déterminants du pronostic. Les patients atteints de maladies graves en phase terminale, telles que le cancer avancé, l'insuffisance cardiaque congestive, ou d'autres affections respiratoires sévères comme le SDRA, peuvent présenter un pronostic incertain. Le stade avancé de la maladie, quant à lui, influence généralement la sévérité du rôle agonique et est souvent associé à un pronostic moins favorable. La présence de comorbidités peut aggraver le pronostic global, en particulier si elles contribuent à la détérioration rapide de la fonction respiratoire.

Les patients qui bénéficient de soins palliatifs appropriés, axés sur le soulagement des symptômes, peuvent éprouver un certain confort malgré la présence du rôle agonique. Le pronostic peut être amélioré par une prise en charge attentive de la douleur, de la détresse respiratoire et d'autres symptômes. Dans certains cas, des interventions spécifiques, telles que la décompression des voies respiratoires ou la gestion des sécrétions, peuvent atténuer temporairement le rôle agonique, influençant ainsi le pronostic immédiat.

En résumé, le pronostic du rôle agonique est intimement lié à la maladie sous-jacente et au stade avancé de la condition médicale. Une approche attentive des soins palliatifs peut jouer un rôle crucial dans l'amélioration de la qualité de vie du patient en fin de vie.

## 1.8 La stratégie thérapeutique

Il est essentiel de noter que le rôle agonique, en tant que symptôme de fin de vie, peut être indicatif d'une phase où la guérison n'est plus l'objectif principal des soins. La stratégie thérapeutique se concentre sur le soulagement des symptômes pour améliorer le confort du patient, et de ses proches, indépendamment de la progression de la maladie. Elle peut être spécifique avec des thérapies pharmacologiques ou bien générale avec des thérapies non pharmacologiques.

### 1.8.1 Pharmacologique

Les anticholinergiques<sup>(11)</sup> agissent en bloquant l'action de l'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans la transmission des signaux nerveux du système nerveux parasympathique. Dans le contexte du rôle agonique, l'utilisation d'anticholinergiques vise à atténuer les symptômes résultant de l'accumulation de sécrétions dans le pharynx et la trachée. Ces molécules sont d'une grande valeur chez le patient inconscient ou trop faible pour expectorer.<sup>(12)</sup>

Ils agissent en bloquant les récepteurs muscariniques dans les glandes salivaires ce qui diminue la production de la salivaire.<sup>(13)</sup> Cette action contribue à réduire la quantité de sécrétions dans la bouche et la gorge, ce qui peut être bénéfique pour réduire le rôle agonique.

Ils bloquent aussi les récepteurs muscariniques présents dans les muscles des voies respiratoires, favorisent la relaxation de ceux-ci. Cela peut faciliter la respiration en réduisant la constriction des voies aériennes et en diminuant la résistance au passage de l'air.

L'acétylcholine est impliquée dans le réflexe de toux. En bloquant cette neurotransmission, les anticholinergiques peuvent réduire la sensibilité du réflexe de toux, limitant ainsi la réponse à l'accumulation de sécrétions dans les voies respiratoires.

La délicate décision de recourir aux anticholinergiques dans le traitement du râle agonique devrait s'inscrire au sein d'une approche empreinte de personnalisation et de sollicitude inhérente aux soins palliatifs. Il revêt une importance cruciale de vérifier la compatibilité de ces anticholinergiques avec d'autres médicaments administrés simultanément, particulièrement la morphine en perfusion sous-cutanée. Il convient de souligner que les anticholinergiques, tout en offrant un soulagement, peuvent engendrer des effets indésirables tels que la sédation (même si elle peut contribuer à apaiser le patient), les hallucinations, la rétention urinaire, la sécheresse buccale et chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, un risque de glaucome aigu.

L'atropine est le chef de file de cette classe pharmacologique, elle peut être administrée par injection sous-cutanée, prodiguant une dose de 0,5 à 1 mg toutes les 4 heures, ou en perfusion sous-cutanée à raison de 5 mg par 24 heures. Cette démarche vise à adoucir l'accumulation de sécrétions en influant sur le réflexe de toux et les régurgitations.

La scopolamine, également connue sous le nom de hyoscine, présente un équilibre avantageux entre bénéfices et risques dans le traitement des râles agoniques, surtout suite à l'aspiration préalable des sécrétions de l'arrière-gorge. Elle se présente sous forme de bromhydrate de scopolamine(15) et de bromure de butylscopolamine(14). Le bromhydrate de scopolamine se dispense habituellement par injection sous-cutanée, avec une posologie de 0,25 mg toutes les 4 heures, ou en perfusion sous-cutanée, oscillant entre 1,5 et 2,4 mg par 24 heures. Il peut également être administré de manière transdermique, avec le dispositif transdermique « SCOPODERM TTS 1 mg/72 heures », théoriquement disponible en ville et à l'hôpital. Le bromure de butylscopolamine, bien que ne disposant pas d'indication dans le traitement des râles agoniques, peut exceptionnellement être utilisée dans cette indication, sur recommandation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (**ANSM**). Cette dérogation d'utilisation hors autorisation de mise sur le marché (**AMM**) doit permettre d'assurer la continuité des soins aux patients. Cette alternative thérapeutique est administrée par injection sous-cutanée, avec une dose de 20 mg (jusqu'à 3 fois par jour), ou en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse, à raison de 60 mg par 24 heures. La posologie initiale en perfusion sous-cutanée se situe généralement entre 20 et 40 mg par 24 heures, avec une possibilité d'ajustement jusqu'à 120 mg par 24 heures. Elle est également plus économique.(16)

Enfin, le glycopyrrolate est aussi prescrit pour diminuer les sécrétions comme la salive. Une administration de 0,1 à 0,2 mg en sous-cutanée ou intraveineuse toutes les 4 à 6 heures ou 0,3 à 1,2 mg/jour en continu.

Pour les râles de type I, les sécrétions répondent favorablement aux anticholinergiques tels que le Glycopyrrolate (Robinul) et la Scopolamine. Cependant, environ la moitié des patients ne présentent qu'une réponse partielle à ces traitements, et certains peuvent maintenir des râles significatifs malgré l'augmentation des doses, en raison de divers facteurs tels que l'abondance des sécrétions, le délai de traitement ou des mécanismes physiopathologiques non liés aux récepteurs muscariniques. L'atropine n'est pas recommandée en première intention en raison de ses effets anticholinergiques prolongés. Cependant, l'administration orale d'atropine sous forme de gouttes ophtalmiques peut être utile lorsque l'accès aux injections sous-cutanées est limité.

D'autres classes thérapeutiques peuvent être envisagés dans la gestion symptomatique. Les bronchodilatateurs pour aider à ouvrir les voies respiratoires et faciliter la respiration, les corticostéroïdes pour réduire l'inflammation dans les voies respiratoires et les opioïdes peuvent aussi être utilisé pour soulager la dyspnée. Pour les infections respiratoires, si les râles sont dus à une infection, un traitement antibiotique ou antiviral peut être prescrit. Les maladies respiratoires chroniques, comme l'asthme ou la bronchite chronique, nécessitent souvent des bronchodilatateurs, des stéroïdes ou d'autres médicaments pour le contrôle des symptômes. Dans le cas de râles associés à l'insuffisance cardiaque, un traitement visant à améliorer la fonction cardiaque peut être recommandé.

Les râles de type II, répond mal à tous les traitements. Des antibiotiques peuvent être tentés selon le stade d'évolution de la maladie si l'inflammation est secondaire à une infection.

Certains diurétiques, comme le furosémide, fonctionne bien sur les râles de type III.

Le patient conscient et capable d'expectorer peut-être traité par aérosols de NaCl 0.9 %, 4 à 6 fois par jours au Mucolytique (p.ex. Fluimucil 200 mg 3x/j). S'il y a persistance de la dyspnée, la physiothérapie respiratoire peut-être envisagée avec de la morphine PO/S C à petites doses (2 à 5 mg/4h) chez le patient naïf d'opioïde ou augmentation de la posologie de 25 % chez le patient déjà sous opioïde.

Le choix éclairé entre ces différentes approches thérapeutiques devrait découler d'une évaluation méticuleuse des bénéfices potentiels et des risques inhérents à chaque médicament, célébrant ainsi une démarche empreinte de compassion dans la prise en charge des patients. Le suivi avec un professionnel de la santé est essentiel pour évaluer la réponse au traitement et ajuster si nécessaire.

## 1.8.2 Non pharmacologique

Les soins palliatifs jouent un rôle central dans la gestion du rôle agonique. L'objectif principal est d'assurer le confort du patient en mettant l'accent sur le soulagement de la douleur, de la détresse respiratoire et d'autres symptômes associés.

Tout d'abord, il faut cesser l'administration des agents expectorantes et mucolytique. Renforcer les soins bucco-dentaires afin d'éliminer les sécrétions orales et contrer la xérostomie induite par l'utilisation d'anticholinergiques. Ils aident à éliminer les sécrétions et permettent aussi de lutter contre la sensation de soif voire une sécheresse buccale. Mobiliser des moyens simples est souvent efficace comme l'utilisation de compresses humidifiées avec de l'eau fraîche.(17)

Le positionnement du patient peut influencer la gestion des sécrétions. Une élévation de la tête du lit peut parfois faciliter la respiration et réduire l'accumulation de sécrétions dans les voies respiratoires (le décubitus latéral favorise l'écoulement des sécrétions qui stagnent dans la sphère oropharyngée mais cette position peut être inconfortable). La position de décubitus en  $\frac{3}{4}$  latéral, en calant le dos, les cuisses et les aisselles avec un coussin, est souvent un bon compromis car elle limite la compression thoracique ou abdominale, elle évite les points de pression sur les saillies osseuses et elle permet la communication.(17)

Hydratation et humidification : Maintenir une hydratation adéquate peut aider à prévenir l'épaississement des sécrétions et d'hyperhydratation, ce qui peut contribuer au rôle agonique. L'humidification de l'air inspiré peut également être bénéfique pour les patients présentant une sécheresse des voies respiratoires.(17)

L'aspiration trachéo-bronchique peut être envisagée pour soulager la congestion des voies respiratoires et réduire le rôle agonique. Cependant, cette mesure doit être utilisée avec précaution pour éviter d'induire une détresse supplémentaire chez le patient. (2,17) Il faut réserver l'aspiration des sécrétions bronchiques aux patients trachéotomisés ou aux situations d'inconfort majeur (encombrement respiratoire massif gênant le patient) car elle peut être traumatisante et irritante si elle est répétée (stimulation des sécrétions).(1) Si la respiration est compromise, une oxygénothérapie peut être nécessaire.

Les règles hygiéno-diététiques sont également valables mais difficilement applicables. Pour les personnes atteintes de maladies respiratoires, l'arrêt du tabagisme est crucial. La gestion du poids et de l'activité physique est importante dans les maladies cardiaques et pulmonaires.

Il est important de personnaliser la stratégie thérapeutique en fonction des besoins spécifiques du patient, de ses préférences et du contexte clinique. Les décisions doivent être prises en collaboration avec le patient, sa famille et l'équipe de soins, en tenant compte des aspects médicaux, psychologiques, et spirituels. Dans le cadre des soins de fin de vie, l'objectif est d'assurer une qualité de vie optimale tout en respectant la dignité et les souhaits du patient.

La communication ouverte avec le patient et sa famille est essentielle. Expliquer les symptômes, discuter des objectifs des soins et offrir un soutien émotionnel peuvent contribuer à améliorer la compréhension et le confort de tous les intervenants. (17)

Il est tout aussi important d'assurer le soutien émotionnel des proches en leur expliquant que les bruits respiratoires sont un élément naturel du processus de fin de vie et que le patient ne ressent pas de douleur liée à cela. Les informer des interventions mises en œuvre pour atténuer ce symptôme.

## **2 La voie transdermique**

Une forme transdermique est appliquée sur la peau pour libérer et diffuser un ou plusieurs principes actifs dans la circulation générale après son absorption à travers la peau. Ce chapitre comprendra un rappel anatomique et fonctionnel de la peau, ainsi qu'une discussion sur les phénomènes d'absorption cutanée. Les approches visant à favoriser cette absorption seront examinées. Enfin, nous consacrerons une section à la description des divers véhicules sélectionnés dans le cadre de notre étude.

### **2.1 La peau**

La peau, l'organe le plus étendu chez l'homme, couvre une surface d'environ 2 m<sup>2</sup>. En tant qu'interface avec le milieu extérieur, elle forme une barrière vitale pour l'organisme face à l'environnement. Outre ses multiples propriétés protectrices contre les agressions externes telles que les chocs, les rayonnements solaires et les agents pathogènes, la peau contribue au maintien de l'homéostasie thermique et hydrique, à la transmission sensorielle et à la synthèse de la vitamine D. Ainsi, elle représente un organe complexe divisé en trois régions superposées, de la plus superficielle à la plus profonde : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

À ces différentes régions sont associées les glandes cutanées, notamment les glandes sudoripares et pilosébacées, perforant la peau de multiples petits orifices appelés ostiums pilaires et pores sudoraux. La surface de la peau affiche un pH acide voisin de 5 et une température superficielle de 32 °C.(18,19)

### **2.1.1 Structure de l'épiderme**

L'épiderme représente un épithélium avasculaire constitué principalement de kératinocytes à hauteur de 80 %, accompagnés d'autres cellules telles que les mélanocytes, les cellules immunocompétentes et les cellules de Merkel, formant les 20 % restants. Il s'agit d'une structure en constante régénération. De la couche basale, la plus profonde, à la couche cornée, la plus superficielle, les kératinocytes migrent et se différencient sur une période de deux à trois semaines, aboutissant au processus de desquamation des cellules mortes.

Dans cette région, on peut distinguer l'épiderme mort, composé de la couche cornée également appelée stratum corneum (SC), par rapport à l'épiderme vivant.(18,19)

### **2.1.2 Le stratum corneum**

D'une épaisseur variante entre 10 et 20  $\mu\text{m}$ , le stratum corneum se compose d'environ une vingtaine de couches de cellules mortes, plates et dépourvues de noyau, appelées cornéocytes, liées par une matrice extracellulaire appelée ciment. La cohésion des cornéocytes est maintenue, d'une part, par des ponts protéiques appelés cornéodesmosomes, dont la dégradation entraîne le phénomène de desquamation, et d'autre part, par les lipides intercellulaires provenant des corps lamellaires expulsés dans le milieu extracellulaire lors du processus de kératinisation.

Sous l'influence d'enzymes telles que les lipases ou glycosidases, ces lipides, initialement polaires tels que les stérols libres, les phospholipides et les glycosphingolipides, se transforment en structures apolaires (cholestérol, acides gras libres, céramides) formant des arrangements lamellaires. De plus, la présence de sébum, issu de la sécrétion des glandes sébacées, ainsi que des granules lamellés des kératinocytes, renforce l'"effet barrière" imperméable de la peau. En conséquence, le stratum corneum, qui ne contient que 15 % d'eau, peut être assimilé à un mur dont les briques représentent les cornéocytes riches en kératine, et le ciment représente la structure lamellaire lipidique intercellulaire.(18,19)

### **2.1.3 L'épiderme vivant**

L'épiderme vivant se compose de trois ou quatre couches en fonction de la partie anatomique du corps. De la plus superficielle à la plus profonde, on identifie la couche claire (présente uniquement au niveau de la plante des pieds et de la face palmaire des mains), la couche granuleuse, la couche spinocellulaire et la couche basale. Cette couche est particulièrement riche en kératinocytes, représentant 90 % des cellules épidermiques, et caractérisés par une forte teneur en kératine.

En outre, on y trouve d'autres types de cellules en proportion moindre :

- Les cellules de Langerhans, des cellules étoilées en mouvement entre le derme et l'épiderme, assimilées à des macrophages intraépidermiques. Elles jouent un rôle dans la défense immunitaire, les processus de maturation des cellules épithéliales et la kératinisation.

- Les mélanocytes, de grandes cellules insérées dans la couche basale germinative, entourant les kératinocytes par leurs dendrites (prolongements cytoplasmiques) et protégeant l'organisme des rayonnements solaires grâce à la mélanine stockée dans leurs mélanosomes.

- Les cellules de Merkel, des récepteurs sensoriels du toucher participant à l'innervation de la peau(18,19)

#### **2.1.4 Structure du derme**

Le derme constitue un tissu considérablement épais, mesurant généralement entre 1 et 5 mm d'épaisseur, et il est séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique. Trois régions distinctes peuvent être identifiées, à savoir le derme papillaire (assurant les échanges nutritifs avec l'épiderme), le derme réticulaire (fournissant une charpente de soutien compressible et extensible), et la région profonde qui se prolonge dans l'hypoderme.

Ses composants incluent :

- Un réseau nerveux et vasculaire significatif, ce dernier facilitant les apports nutritionnels et en oxygène nécessaires à l'épiderme et contribuant à l'élimination des produits toxiques.

- Un tissu conjonctif constitué de fibres de collagène, de fibres élastiques réparties au sein d'une matrice extracellulaire riche en protéoglycanes et glycoprotéines.

- Des cellules en nombre limité et dispersées, comprenant notamment les fibroblastes responsables de la formation du tissu conjonctif, les mastocytes, les cellules dendritiques et les leucocytes (cellules immunitaires).

- Des annexes cutanées telles que les glandes sudorales ou sudoripares.(19,20)

#### **2.1.5 Structure de l'hypoderme**

Il s'agit d'un tissu conjonctif lâche, constitué d'adipocytes regroupés en globules graisseux, de vaisseaux, de nerfs, de muscles, de glandes sudoripares et des racines des follicules pileux. Son rôle englobe l'isolation thermique, la protection mécanique et la fonction de réservoir énergétique.(19)

### 2.1.6 Annexes cutanées

Les annexes cutanées englobent les phanères (poils et ongles) ainsi que les glandes sébacées et sudorales, prenant leur origine dans l'hypoderme ou le derme, et libérant leur contenu au niveau épidermique.

Les poils se divisent en poils fins (duvet) et poils longs et foncés (poils adultes). La vitesse de croissance varie en fonction des sites anatomiques, suivant des cycles plus ou moins rapides. Les poils sont produits par les follicules pileux présents dans le derme ou l'hypoderme, émergeant jusqu'à l'épiderme. Ils jouent principalement un rôle sensoriel.

Les glandes annexielles incluent les glandes sudoripares et sébacées, se distinguant par leur emplacement, leur ouverture et les substances qu'elles sécrètent, répondant ainsi à diverses fonctions.

Les glandes sudoripares, qui comprennent les glandes eccrines et apocrines, ainsi que les glandes sébacées, sont des structures importantes dans la régulation thermique et la santé de la peau.

Les glandes sudoripares eccrines sont réparties sur l'ensemble du corps, à l'exception des mamelons et de certaines zones des organes génitaux. Elles débouchent directement au niveau des pores à la surface de la peau, libérant de la sueur, un filtrat hypotonique au sang. Au contact du sébum à la surface de la peau, cette sueur forme une émulsion. Les glandes eccrines jouent un rôle essentiel dans la thermorégulation en permettant la libération de chaleur corporelle.

Les glandes sudoripares apocrines se trouvent principalement dans les aisselles et le périnée. Elles débouchent dans le follicule pileux et sont associées à un follicule pileux particulier. Ces glandes sécrètent une sueur similaire aux glandes eccrines, mais avec l'ajout de lipides et de protéines. Elles contribuent également à la thermorégulation et jouent un rôle dans l'élimination des déchets.

Les glandes sébacées, des glandes exocrines holocrines, sont présentes sur tout le corps, à l'exception des paumes des mains et des plantes des pieds. Elles débouchent dans le follicule pileux et produisent du sébum, une substance lipophile sécrétée sous contrôle hormonal. Les propriétés du sébum incluent la lubrification des poils et de la peau, un effet bactéricide, et la limitation de l'évaporation de l'eau, contribuant ainsi à la santé de la peau.

En résumé, ces glandes participent activement à la thermorégulation, à la protection mécanique de la peau et à d'autres fonctions essentielles pour maintenir l'équilibre et la santé du corps humain.(20)

## 2.2 Mécanisme d'absorption percutanée

Afin qu'un principe actif (PA) puisse traverser la peau, il doit initialement surmonter la barrière épidermique avant d'atteindre la circulation sanguine dans le derme. Il est important de noter que la fonction barrière n'est pas absolue, et c'est précisément cette perméabilité relative qui est exploitée pour faciliter le passage des médicaments à travers la peau.

### 2.2.1 Le mode d'absorption percutanée

Lorsque la peau est en contact avec une préparation pharmaceutique, celle-ci peut se mêler au film hydrolipidique du SC et libérer ses principes actifs. Selon les propriétés physico-chimiques de ces actifs et leur affinité avec le véhicule, ils emprunteront diverses voies pour accéder à la circulation générale.

Pour pénétrer le SC, le PA opte principalement pour la voie transépidermique. Le processus d'absorption à travers la peau se déroule en trois étapes :

- Pénétration dans le SC. Cette étape est principalement régie par une diffusion passive, distinguant deux phénomènes : le passage intercellulaire, où le PA traverse un chemin sinueux au sein de la matrice lipidique du SC, et le passage intracellulaire du PA à travers les cornéocytes et la matrice lipidique.

- La perméation représente la migration du PA du SC vers les couches plus profondes de la peau. Le SC se remplit du PA par concentration décroissante vers la profondeur, créant un gradient de concentration et un flux constant caractérisé par le coefficient de perméabilité (**kp**).

- La résorption est le fait, qu'une fois le tissu vivant atteint, le PA peut accéder à la circulation sanguine dans le derme superficiel, puis à la circulation générale, où il sera distribué pour atteindre sa cible thérapeutique. Certains PA peuvent également emprunter la voie transannexielle pour rejoindre la circulation systémique en pénétrant par les orifices des glandes sudorales et des glandes pilosébacées. Cette voie d'absorption a gagné en intérêt, notamment pour les PA hydrophiles, ionisés, ou véhiculés par les liposomes, selon des études récentes.

L'absorption percutanée est influencée par l'état de la peau, les caractéristiques physico-chimiques du PA, et la composition de la formulation appliquée.

### 3 Conclusion

Le râle agonique, phénomène clinique fréquemment observé en fin de vie, est un symptôme qui résulte de l'accumulation de sécrétions dans les voies respiratoires supérieures, souvent chez les patients en soins palliatifs. Bien que ce bruit soit indolore pour le patient, il génère une forte détresse psychologique chez les proches et les soignants. La gestion du râle agonique repose principalement sur des traitements pharmacologiques, notamment les anticholinergiques tels que la scopolamine, mais aussi sur des approches non pharmacologiques. Cependant, les effets secondaires du traitement et la pénurie du traitement rendent nécessaire la recherche d'alternatives thérapeutiques efficaces.

La formulation d'une crème hydrophile à base de BBS permettra de libérer le médicament en continu, tout en limitant les effets secondaires centraux. Des tests ont été réalisés pour évaluer l'efficacité et la sécurité de cette nouvelle préparation, assurant ainsi une gestion optimale du râle agonique et un meilleur confort pour les patients en fin de vie.

## **Chapitre 2 : Formulation d'une préparation de butylbromide de scopolamine et étude biopharmaceutique**

# 1 Introduction

## 1.1 Contexte et problématique

Suite à l'acquisition des patchs Scopoderm<sup>®</sup>, un dispositif dermique contenant du Scopolamine hydrobromide (**BHS**), par la société Baxter<sup>®</sup> en 2021 et au transfert de leur production vers un autre site, une rupture de stock mondiale a été constatée depuis avril 2023. Cette pénurie a entraîné un vide thérapeutique significatif dans le traitement du rôle agonique, un symptôme extrêmement pénible chez les patients en fin de vie. La rupture de stock, initialement prévue jusqu'en août 2024, devrait prendre fin en avril 2025 avec un retour à une disponibilité normale.

Cette situation souligne l'urgence de développer des alternatives viables pour traiter le rôle agonique, en l'absence de solutions de remplacement adéquates. Une formulation topique de Butylbromure de scopolamine (**BBS**) offrirait plusieurs avantages significatifs par rapport à la BHS utilisée dans Scopoderm<sup>®</sup>. En effet, ne passant pas par le système nerveux central, les risques d'effets secondaires tels que somnolence, confusion et les hallucinations sont néant, offrant ainsi une option plus sûre pour les patients vulnérables.

Le développement d'une crème topique de BBS répondrait à un besoin urgent et critique dans le domaine des soins palliatifs, fournissant une alternative précieuse en l'absence de Scopoderm<sup>®</sup>.

L'importance de cette initiative ne peut être surestimée, car elle représente une avancée dans la gestion du rôle agonique, garantissant que les patients reçoivent des soins optimaux malgré les défis posés par la pénurie de médicaments essentiels. (21,22)

## 1.2 Réglementation en vigueur

Les articles L5121-1 à L5121-21 du Code de la Santé Publique, en vigueur depuis le 28 décembre 2023, confèrent aux établissements de santé le droit de préparer des médicaments en interne pour répondre à des pénuries critiques, comme celle du Scopoderm<sup>®</sup>. Cette législation permet aux hôpitaux de fabriquer des préparations spéciales en respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication (**BPF**) et en obtenant l'autorisation de l'ANSM.

En complément, l'article 61 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (**LFSS**) soutient ces initiatives en offrant un cadre financier et logistique. Cette loi permet d'allouer des fonds pour la production locale de médicaments en cas de pénurie, encourageant ainsi la recherche et le développement de nouvelles formulations. Grâce à ces régulations, les hôpitaux peuvent rapidement mettre en place la fabrication d'une crème topique de BBS pour remplacer le Scopoderm<sup>®</sup>, assurant ainsi la continuité des soins pour les patients, notamment en soins palliatifs, sans interruption de traitement. Cette législation vise également à promouvoir la collaboration et le partage de données

entre les établissements de santé pour améliorer les pratiques et optimiser les formulations des médicaments fabriqués en interne.(23,24)

## 2 Matériels et méthodes

Lors de la réalisation de nos expériences, il est primordial de respecter rigoureusement les conditions de test afin de garantir la fiabilité et la validité des résultats obtenus. À cet effet, nous avons scrupuleusement suivi les BPF et les Bonnes Pratiques de Laboratoire (**BPL**). Toutes les procédures d'hygiène et de sécurité ont été respectées, comme les protocoles d'habillage et de manipulation des échantillons. Ces précautions sont essentielles pour minimiser toute contamination et assurer des conditions de travail optimales, permettant ainsi des résultats cohérents et reproductibles.

### 2.1 Préparation et conditionnement de la formulation de référence

Cette préparation est désignée comme la préparation de référence en raison de son utilisation dans nos expérimentations, avec pour objectif final de la développer en tant que préparation magistrale en vue d'une utilisation hospitalière.

#### 2.1.1 Matières premières et matériels

Le choix minutieux des matières premières est primordial pour la qualité et la fiabilité de nos expérimentations. Celui-ci inclut une ampoule de 1 mL de la solution injectable de BBS (Scoburen®) (Laboratoire Renaudin, Itxassou, France) de 20 mg.mL<sup>-1</sup> (440,4 g.mol<sup>-1</sup>, point de fusion : 139-141 °C, log Kow = -0,6 / -1,9 / 1,1). De plus, le vecteur dermatologique Excipial® formulae hydrocrème (Galderma, Alby-sur-Chéran, France) est également sélectionné, présentant une émulsion huile dans eau non occlusive, non comédogène et lavable à l'eau, avec une teneur en lipides établie à 35,5 % (i.e Aqua, Paraffinum Liquidum, Isopropyl Myristate, Cetearyl Alcohol, Glyceryl Stearate, Pentylene Glycol, Polysorbate 20).

En complément, les éléments matériels indispensables, tels que :

- Deux seringues de 1 mL en polycarbonate : BD 1 mL syringe Omnifix® Luer-lock solo (B. Braun Medical SA, Sempach, Suisse)
- Une aiguille: Sol-M™ Hypodermic Needle 18G x 1 ½" (1.2 mm x 40 mm) (Sol-Millennium Global Corporate Headquarters, Chicago, États-Unis)
- Un connecteur luer-lock : female-2-female LL « raccord DT » (Vygon, Ecoen, France)
- Un bouchon obturateur luer-lock en polypropylène : dualstop<sub>red</sub> (Vygon, Ecoen, France)

- Etiquettes
- Pochette noire ou opaque



Figure 2 : Catalogue des ressources nécessaires à la production d'une crème topique de BBS à 1 % : (1 mg – 0,1 mL)

### 2.1.2 Méthodes

Les différentes étapes de fabrication doivent être réalisées sur la même journée et de préférence par le même préparateur/pharmacien. Ces étapes doivent être faites selon les BPF en ZAC de classe D sauf l'étiquetage qui est fait en environnement non classé.

Les étapes sont les suivantes :

- 1) 0,5 mL de la solution de BBS 20 mg.mL<sup>-1</sup> a été prélevé dans une seringue de 1 mL
- 2) 0,5 mL de crème hydrophile a été prélevé dans une deuxième seringue de 1 mL
- 3) Les deux seringues ont été connectées ensemble grâce au connecteur femelle-femelle luer-lock (Figure 3)

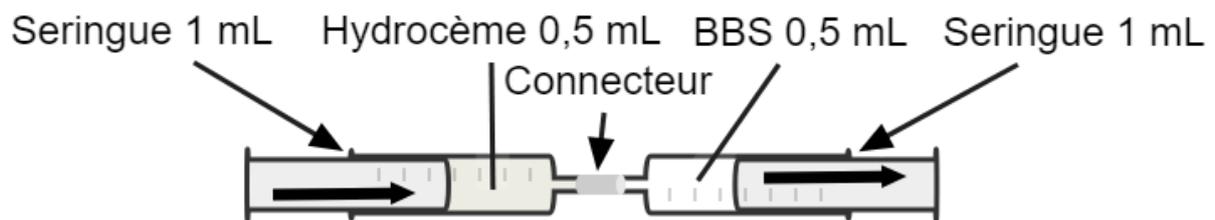


Figure 3 : Montage d'une seringue, remplie à 0,5 mL de BBS, reliée à l'aide d'un connecteur luer-lock à une autre seringue, remplie à 0,5 mL de Excipial® hydrocrème

- 4) Les contenus des deux seringues ont été mélangés en réalisant 10 allers-retours entre les deux seringues (Figure 4)



*Figure 4 : Illustration de l'étape 4, qui vise à obtenir une homogénéisation*

- 5) L'aspect homogène du mélange a été contrôlé. Si l'aspect n'était pas homogène, l'étape 4 aurait été répétée.
- 6) La seringue a été bouchée à l'aide d'un bouchon obturateur luer-lock
- 7) La seringue a été étiquetée
- 8) La seringue a été stuquée à l'abri de la lumière dans un conditionnement adapté (pochette noire)

## 2.2 Etude d'homogénéisation

Cette étude vise à déterminer le nombre optimal de transferts réciproques, entre les deux seringues, nécessaire pour obtenir une préparation homogène.

### 2.2.1 Matériels et équipements

Pour notre étude d'homogénéisation, de l'éosine, un colorant hydrophile à une concentration de 2 % a été utilisé, à la place du BBS normalement utilisé dans la formulation de référence.

En complément, les éléments matériels indispensables, tels que :

- Deux seringues de 1 mL en polycarbonate : BD 1 mL syringe Omnifix<sup>®</sup> Luer-lock solo (B. Braun Medical SA, Sempach, Suisse)
- Une aiguille : Sol-M<sup>™</sup> Hypodermic Needle 18G x 1 ½" (1.2 mm x 40 mm) (Sol-Millennium Global Corporate Headquarters, Chicago, États-Unis)
- Un connecteur luer-lock : female-2-female LL « raccord DT » (Vygon, Ecoen, France)
- Un bouchon obturateur luer-lock en polypropylène : dualstop<sub>red</sub> (Vygon, Ecoen, France)

- Un béchers 200 mL
- De l'eau PPI
- Une Micropipette biohit proline™ (Sartorius, Göttingen, Allemagne)
- Un bain à ultrason Fisherbrand® FB15051 (Elmasonic, Singen, Allemagne)
- Une balance de pesée LS 220A<sub>SCS</sub> (Precia Molen™, Privas, France)
- Un chronomètre
- Des cuves en verre
- Un Spectrophotomètre

## 2.2.2 Mode opératoire

La première partie de notre expérience est identique à la préparation de notre formulation de référence (2.1.2) hormis que la solution d'éosine remplace la solution de BBS :

### Partie 1 : Préparation de l'échantillon

- 1) 0,5 mL d'une solution d'éosine à 2 % a été prélevé dans une seringue de 1 mL
- 2) 0,5 mL de crème hydrophile a été prélevé dans une deuxième seringue de 1 mL
- 3) Les deux seringues ont été connectées ensemble grâce au connecteur femelle-femelle luer-lock (
- 4) Figure 5)

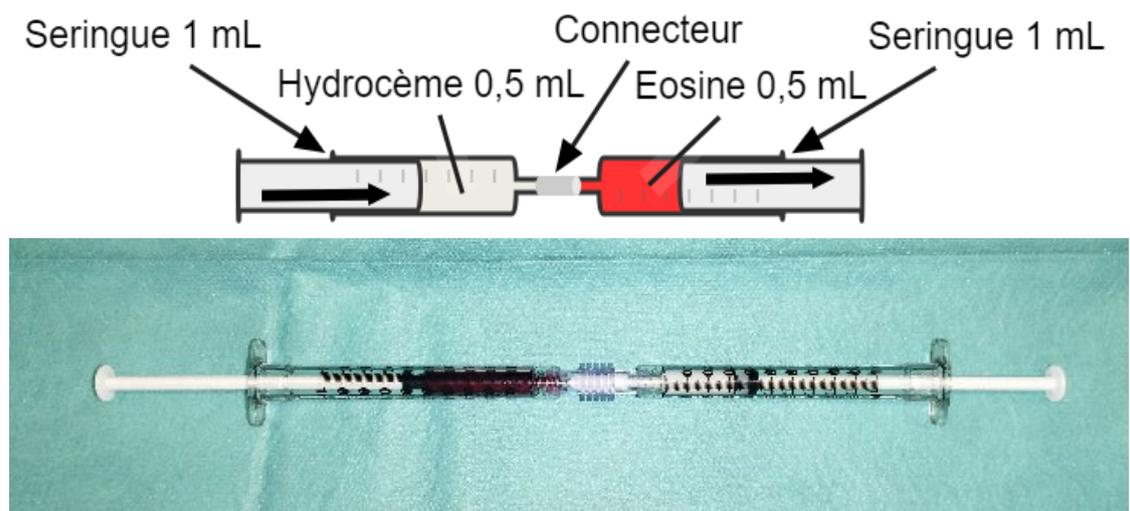


Figure 5 : Montage d'une seringue, remplie à 0,5 mL d'hydrocrème, relié à l'aide d'un connecteur luer-lock à une autre seringue, remplie à 0,5 mL d'éosine à 2 %

- 5) Les contenus des deux seringues ont été mélangés en réalisant 10 allers-retours entre les deux seringues (nombre d'allers-retours suffisant pour une homogénéité visuelle).
- 6) La seringue a été bouchée à l'aide d'un bouchon obturateur luer-lock

## Partie 2 : Contrôle de l'échantillon

- 1) 0.1 mL de notre crème a été déposé dans un bécher de 200 mL
- 2) Dilution au 1500<sup>ème</sup> : 149.99 mL d'eau PPI ont été ajoutés dans le bécher
- 3) Une homogénéisation a été réalisée par au bain à ultrason
- 4) 1 mL de notre dilution a été déposé dans une cuve en verre
- 5) Une analyse a été produite par le spectroscope UV-visible

### **2.3 Etude de compatibilité / stabilité**

La consultation de la base de données publique publiée par Excipial<sup>®</sup> sur leur site internet(25), listant des substances actives stables pendant une période de huit semaines en présence de l'Excipial<sup>®</sup> hydrocrème, a permis d'élaboration classification basée sur les paramètres physico-chimiques des substances. Le parallèle entre les substances actives et le BBS est construit sur deux critères principaux : le coefficient de partage octanol-eau (**logP**), indicateur de la lipophilie de la substance, et la solubilité, mesure de la capacité d'une substance à se dissoudre dans un solvant.

### **2.4 Rhéologie**

La viscosité a été caractérisée en utilisant un rhéomètre à taux de cisaillement rotatif imposé RM200 (Lamy rheology, Champagne-au-Mont-d'Or, France) avec une contrainte de cisaillement croissante de 100 s<sup>-1</sup> couplé à un cryostat et un thermostat (11-39 °C). Le système de mesure était constitué de cylindres concentriques de géométrie Couette, d'un diamètre intérieur de 30 mm (tube de mesure : N°#1), d'un diamètre extérieur de 32,54 mm (tube de mesure : N°#1), remplis par 1 mL d'Excipial<sup>®</sup>. La contrainte de cisaillement de l'Excipial<sup>®</sup> hydrocrème a été mesurée à différents taux de cisaillement (10 s<sup>-1</sup> à 1000 s<sup>-1</sup> puis 1000 s<sup>-1</sup> à 10 s<sup>-1</sup>) à 22-24 °C. L'expérience a été répétée deux fois pour l'Excipial<sup>®</sup> hydrocrème et deux fois pour l'Excipial<sup>®</sup> hydrocrème dilué au demi avec de l'eau PPI pour représenter notre préparation magistrale.

### **2.5 Etude de la perte hydrique**

Afin de réaliser une étude de perte hydrique, 0,1 ml (97,84 µg) de la formulation de référence (2.1) a été appliqué sur une Finn Chamber<sup>®</sup> on Scanpor<sup>®</sup> de 12 mm de diamètre (1,13 cm<sup>2</sup>) (SmartPractice<sup>®</sup>, Phoenix, USA) à l'aide d'une seringue de 1 mL en polycarbonate : BD 1 mL syringe Omnifix<sup>®</sup> Luer-lock solo (B. Braun Medical SA, Sempach, Suisse).

Ce dispositif transdermique a été placé sur une plaque chauffante C-MAG HS 4 (Ika®, Staufen, Allemagne) à 35 °C pendant 24 heures. La perte en eau de la formulation a été contrôlée en pesant quatre échantillons à 0, 0,5, 1,25, 1,92, 2,5 et 3 heures et quatre autres échantillons à 0, 0,5, 1,25, 1,92, 2,5, 3, 18, 20, 22 et 24 heures avec une balance LS 220A SCS (Precia molen™, Privas, France).

## 2.6 Etude ex-vivo de la libération du BBS

L'intérêt d'une analyse de libération, telle que celle entreprise dans cette étude, réside dans la vérification empirique de l'absence de contrôle sur la libération par le dispositif médical, ainsi que dans l'évaluation de l'efficacité du dispositif.

### 2.6.1 Formulation de référence, matériels et équipement

Dans le cadre de notre expérimentation, notre formulation de référence élaborée à partir de BBS à une concentration de 1 % (10 mg.mL<sup>-1</sup>) et conditionnée dans une seringue, a été utilisée. (2.1)

De plus, les éléments matériels essentiels, comme :

- Dispositif transdermique Impregnated Matrix Patch (AdhexPharma, Paris, France) (10.2 cm<sup>2</sup>)
- Une Micropipette biohit proline™ (Sartorius, Göttingen, Allemagne)
- Un bécher de 200 mL
- De l'eau PPI
- Des barreaux aimantés
- Des poudriers

Une balance de pesée LS 220A<sub>SCS</sub> (Precia Molen™, Privas, France), un chronomètre, un chromatographe liquide haute performance (**HPLC**), et un agitateur magnétique chauffant C-MAG HS 4 (IKA®, Staufen, Allemagne) ont été utilisés en guise d'équipements.

### 2.6.2 Mode opératoire

- 1) Un bécher de 200 mL a été rempli avec 100 mL d'eau PPI
- 2) Un barreau aimanté a été placé dans le bécher, lui-même placé sur l'agitateur magnétique chauffant à 35 °C
- 3) Pour connaître notre masse déposée, la seringue a été pesée avant et après dépôt : (*Masse appliqué = masse seringue après - masse seringue avant*)
- 4) 0.1 mL de notre crème a été étalé de façon homogène au centre du dispositif transdermique
- 5) Le patch a été déposé sur l'eau (de fait que le coté avec la crème soit au contact de l'eau)

- 6) Des échantillons de 3 mL ont été prélevés à des temps prédéfinis pendant 1 heure
- 7) Ils ont été placés dans des poudrier
- 8) HPLC-UV a été utilisée sur nos prélèvements

## 2.7 Prédiction in silico de l'administration transdermique

Le calculateur de perméation cutanée a été utilisé pour prédire le flux et le coefficient de perméation cutanée (kp). Ce coefficient est une mesure de la conductance de la peau à un produit chimique particulier provenant d'un véhicule particulier. Le calculateur estime la valeur du kp d'un véhicule aqueux à l'aide de trois modèles différents : Fransch(26), Potts & Guy(27) et Robinson modifié(28).

Trois données sont nécessaires : la masse moléculaire, le logarithme en base 10 du coefficient de partage octanol-eau (log Kow) : (-1,9(29), -0,6(29) et 1,1) du BBS et la concentration de BBS dans la crème topique. Ces modèles ont été optimisés sur la base des données expérimentales compilées par Flynn.

## 2.8 Étude ex-vivo de la perméation du BBS

Cette expérience vise à étudier la perméation cutanée (*Qualité qu'a la peau de laisser passer certaines substances soit de l'intérieur vers l'extérieur, comme l'eau (perte insensible en eau), soit de l'extérieur vers l'intérieur de l'organisme. Dans le deuxième cas, la peau se comporte comme une membrane semi-perméable qui obéit à la loi de diffusion de Fick, selon laquelle la pénétration d'un produit dans la peau dépend de sa taille, de son degré de lipophilie et de la différence de sa concentration de part et d'autre de la membrane(30)*) pour notre crème à base de BBS à 1 % (10 mg.mL<sup>-1</sup>).

## **2.8.1 Essais de perméation sur cellules de Franz avec une membrane synthétique**

### **2.8.1.1 Formulation de référence, matériels et équipements**

La formulation de référence, élaborée à partir de BBS à une concentration de 1 % (10 mg.mL<sup>-1</sup>), a été utilisée.

Le matériel sélectionné comprend des cellules de Franz (Verrerie villeurbannaise, Villeurbanne, France) caractérisées par deux compartiments de diffusion distincts : la chambre donneuse, dédiée à la libération du médicament, et la chambre réceptrice, destinée aux prélèvements. Intégrée à cette configuration, une membrane synthétique « Strat-M® »(31,32) permet de simuler la perméation cutanée de manière fiable et reproductible sans recours à la peau humaine ou animale. Cette membrane reproduit la stratification de la peau, avec des couches semblables à celles de l'épiderme, ce qui permet de simuler une perméabilité similaire à la barrière cutanée. Elle garantit une performance constante lors des essais, facilitant ainsi la comparaison des résultats entre différentes études et formulations.

#### De plus, les composants matériels incluent :

- Des seringues de 1 mL en polycarbonate : BD 1 mL syringe Omnifix® Luer-lock solo (B. Braun Medical SA, Sempach, Suisse)
- Des aiguille: Sol-M™ Hypodermic Needle 18G x 1 ½" (1.2 mm x 40 mm) (Sol-Millennium Global Corporate Headquarters, Chicago, États-Unis)
- Des bouchon obturateur luer-lock en polypropylène : dualstop<sub>red</sub> (Vygon, Ecouen, France)
- De l'eau PPI
- Des barreaux aimantés
- Des poudriers

En parallèle, les équipements utilisés incluent un bain-marie chauffé à 37 °C, garantissant des conditions thermiques constantes. Une balance de pesée LS 220A<sub>SCS</sub> (Precia Molen™, Privas, France) permettant des mesures minutieuses. Enfin, un HPLC pour une l'analyse de nos échantillons.

### **2.8.1.2 Méthode**

- 1) Un barreau aimanté a été placé dans le compartiment receveur de la cellule
- 2) Un disque (3,14 cm<sup>2</sup> ; 2 cm de diamètre) de la membrane synthétique a été découpé
- 3) Le disque a été placé entre compartiment récepteur et le compartiment donneur (de façon à ce que la face hydrophobe (non brillante) se trouve du côté du compartiment receveur)

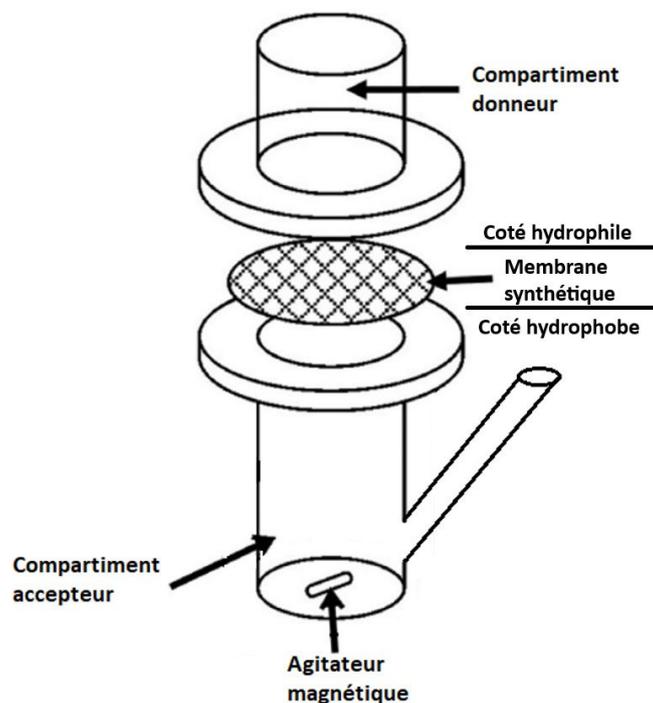


Figure 6 : Schéma illustrant la structure et les composants d'une cellule de Franz avec une membrane synthétique.

- 4) Les deux compartiments ont été fixés ensemble avec une pince de Möhr
- 5) Le compartiment receveur a été rempli, à l'aide d'une seringue, avec de l'eau PPI de manière à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air. Le volume déposé a été noté.
- 6) La cellule de Franz a été déposée dans le bain marie (le niveau d'eau doit être sous le niveau de la membrane) pour atteindre 37 °C
- 7) La seringue préremplie de la formulation [BBS + Excipial®] à 10 mg.mL<sup>-1</sup> de BBS a été pesée avant dépôt
- 8) Dans le compartiment donneur, 0,1 mL de la préparation a été appliquée sur la surface de la membrane de manière homogène
- 9) La seringue a été de nouveau pesée : *Masse appliqué = masse seringue après - masse seringue avant*
- 10) Des échantillons de 1 mL ont été prélevés dans le compartiment récepteur (de 10 mL) à intervalle de temps régulier et ont été placés dans des poudriers
- 11) Le volume d'eau du compartiment récepteur a été réajusté en remettant 1 mL d'eau PPI pour chaque prélèvement
- 12) Les échantillons ont été analysés à l'aide de l'HPLC

## 2.8.2 Essais de perméation sur cellules de Franz avec de la peau de porc

### 2.8.2.1 Formulation de référence, matériels et équipements

La formulation de référence, élaborée à partir de BBS à une concentration de 1 % (10 mg.mL<sup>-1</sup>), a été utilisée. (2.1)

Le matériel sélectionné comprend des cellules de Franz (Verrerie villeurbannaise, Villeurbanne, France) caractérisées par deux compartiments de diffusion distincts : la chambre donneuse, dédiée à la libération du médicament, et la chambre réceptrice, destinée aux prélèvements. Intégrée à cette configuration, la peau d'oreille de porc (Abattoir, Lyon, France, conforme aux BPF et BPL) a été stockée et congelée jusqu'à utilisation.

#### De plus, les composants matériels incluent :

- Pastille de solution saline tamponnée au phosphate (Sigma Aldrich, Darmstadt, Allemagne).
- Filtres Millex® : Syringe driven filter unit non stérile et 0,22 µm (Durapore 3M, Cergy pontoise, France)
- Micro-pipette PhysioCare concept (100-1000 µL) (Eppendorf, Hambourg, Allemagne)
- Des seringues de 1 mL en polycarbonate : BD 1 mL syringe Omnifix® Luer-lock solo (B. Braun Medical SA, Sempach, Suisse)
- Bouchons pyrex SVL 22
- Des lames chirurgicales stériles n°22 (Grosseron, Couëron, France)
- Un bécher de 200 mL
- Des aiguille: Sol-M™ Hypodermic Needle 18G x 1 ½" (1.2 mm x 40 mm) (Sol-Millennium Global Corporate Headquarters, Chicago, États-Unis)
- Des bouchon obturateur luer-lock en polypropylène : dualstop<sub>red</sub> (Vygon, Ecouen, France)
- Une micropipette biohit proline™ (Sartorius, Göttingen, Allemagne)
- De l'eau PPI
- Des barreaux aimantés
- Des poudriers

#### De plus, les composants matériels incluent :

Un bain-marie chauffé à 37 °C, garantissant des conditions thermiques constantes. Une balance de pesée LS 220A<sub>scs</sub> (Precia Molen™, Privas, France). Un homogénéiseur à billes Mini-breadbeater™ (BioSpec Products, Bartlesville, Etats-unis) pour déstructurer la peau. Une centrifugeuse Centrifuge 5810 (Eppendorf AG, Hambourg, Germany) et un bain à ultrasons Fisherbrand® FB15051 (Elmasonic, Singen, Allemagne). Enfin, un HPLC pour une l'analyse de nos échantillons.

## 2.8.2.2 Méthode

### Partie 1 : Préparation du matériel

- Une pastille de solution saline tamponnée au phosphate a été placée dans un bécher avec 200 mL d'eau PPI. Le bécher a été laissé 10 minutes au bain à ultrasons pour l'homogénéisation de la solution.

- L'oreille de porc a été décongelée à l'air ambiant. Ensuite, l'épiderme a été séparé des couches sous-épidermiques à l'aide d'un scalpel. Un disque de la dimension de la jonction du compartiment accepteur avec le compartiment donneur (3,14 cm<sup>2</sup> ; 2 cm de diamètre) a été découpé à partir de l'épiderme préalablement séparé.

### Partie 2 : Test de perméation

- 1) Un barreau aimanté a été placé dans le compartiment receveur de la cellule
- 2) Un disque d'épiderme de porc préalablement découpé a été placé entre compartiment récepteur et le compartiment donneur (de façon à ce que la couche cornée se trouve du côté du compartiment donneur)

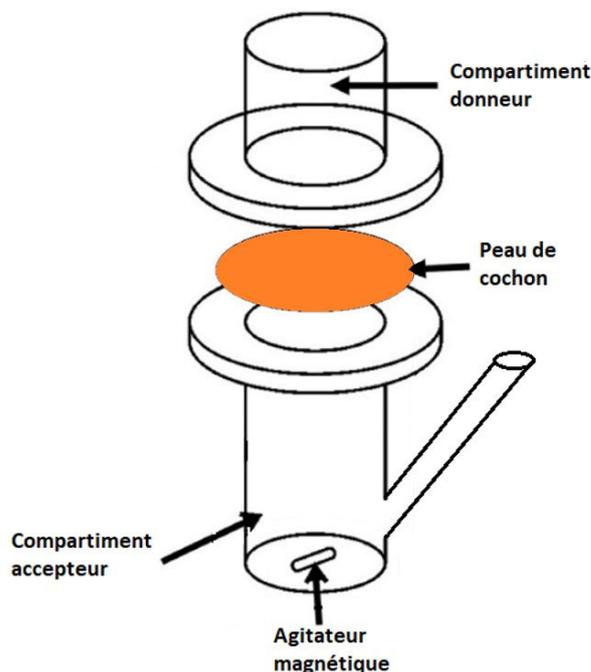


Figure 7 : Schéma illustrant la structure et les composants d'une cellule de Franz avec de la peau de porc

- 3) Les deux compartiments ont été fixés ensemble avec une pince de Möhr
- 4) Le compartiment receveur a été rempli, à l'aide d'une seringue, avec de l'eau PPI tamponnée de manière à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air. Le volume déposé a été noté.

- 5) La cellule de Franz a été déposée dans le bain marie (le niveau d'eau doit être sous le niveau de la membrane) pour atteindre 37 °C
- 6) La seringue préremplie de la formulation [BBS + Excipial®] à 10 mg.mL<sup>-1</sup> de BBS a été pesée avant dépôt
- 7) Dans le compartiment donneur, 0,1 mL de la préparation a été appliquée sur la surface de l'épiderme de manière homogène (Tableau 1 : Données théoriques pour l'essai de perméation)
- 8) La seringue a été de nouveau pesée : *Masse appliqué = masse seringue après - masse seringue avant*
- 9)
- 10) Des échantillons de 1 mL ont été prélevés dans le compartiment récepteur à intervalle de temps régulier et ont été placés dans des poudriers après avoir été filtrés par des filtres millex® de 0.22 µm
- 11) Le volume d'eau du compartiment récepteur a été réajusté en remettant 1 mL d'eau PPI pour chaque prélèvement
- 12) Les échantillons ont été analysés à l'aide de l'HPLC

*Tableau 1 : Données théoriques pour l'essai de perméation sur cellules de Franz avec de la peau de cochon*

Quantité appliquée de formulation :	100 mg	-	-
Quantité appliquée de BBS :	100 mg x 1 %	soit	1 mg
Surface de contact :	0,77 cm <sup>2</sup>	-	-
Quantité appliquée de BBS :	1 mg / 0,77 cm <sup>2</sup>	soit	<b>1,298 mg.cm<sup>-2</sup></b>

### Partie 3 : Analyse de la peau

- 1) L'épiderme a été rincé avec 1 mL d'eau par 5 aspiration-refoulement à l'aide d'une micro pipette (2 fois)
- 2) Le liquide de lavage a été placé dans un poudrier et dilué par un facteur de 10 (18 mL d'eau PPI tamponnée ont été ajouté)
- 3) La partie de l'épiderme où la crème a été appliquée a été découpée (0,77 cm<sup>2</sup>) (Figure 8)



Figure 8 : Illustration de la peau, au contact de la crème, découpée

- 4) Cette partie a été redécoupée en petits morceaux
- 5) Les morceaux ont été placés dans un tube vissant de 1,5 mL prérempli de billes
- 6) Le tube a été pesé avant et après dépôt des morceaux d'épiderme :  $Masse\ de\ peau = masse\ tube\ avec\ peau - masse\ tube.$
- 7) 1 mL d'eau à PPI tamponnée a été ajouté dans le tube
- 8) Le tube a été placé dans un broyeur à billes "Mini-breadbeater™" (Figure 9)



Figure 9 : Broyage de la partie de peau de cochon découpée

- 9) Une fois le broyage terminé, le tube a été laissé décanter
- 10) Le tube a été centrifugé à 4000 tours/minutes (t/m) pendant 20 minutes.
- 11) La suspension (sans les billes) a été transvasé dans un nouveau tube.
- 12) Le nouveau tube a été centrifugé à 4000 t/m pendant 20 minutes.
- 13) Le tube a été placé dans le bain à ultrason à 50 °C pendant 10 min puis la suspension a été diluée au demi (750 µL de suspension a été dilué par 750 µL d'acétonitrile dans un nouveau tube)
- 14) Le nouveau tube a été agité puis filtré à l'aide de filtres millex de 0,22 µm : (1,5 mL ont été prélevé par une seringue. Un filtre a été placé sur celle-ci et une pression a été exercée avec constance (attention : si blocage il faut changer le filtre)
- 15) Les échantillons ont été analysés par HPLC

## 2.9 Prédiction in vitro de l'administration transdermique

La prédiction de l'administration transdermique a été réalisée par la version 2.4 du logiciel gratuit SAMPA (Skin And Membrane Permeation data Analysis). Ce logiciel libre d'accès offre une méthode automatisée et objective pour estimer avec précision le flux et le temps de latence, minimisant ainsi la variabilité des résultats. Le logiciel a été validé par des études sur la peau humaine et porcine in vitro, sur des membranes modèles et sur la peau de rat in vivo, ce qui garantit sa fiabilité dans divers contextes expérimentaux.

Le calcul du flux et du temps de latence a été réalisé à l'aide de la méthode standard avec Équation 1 de sortie du modèle :

$$y=A(1-e^{-Bx})^n$$

*Équation 1*

Les paramètres définissant le transport du BBS à travers la peau porcine ont été calculés à partir de la solution de la seconde loi de Fick pour une membrane monocouche comme suit : (33)

$$Q_t = C_d(KL) \left[ \frac{D}{L^2}t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{D}{L^2}n^2\pi^2t\right) \right]$$

*Équation 2*

où  $Q_t$  est la quantité cumulative de médicament absorbée à travers la membrane cutanée d'épaisseur  $L$  exposée à la solution de médicament à la concentration  $C_d$  dans le compartiment donneur en fonction du temps  $t$ .  $K$  est le coefficient de partage du médicament administré entre la surface de la membrane cutanée et la solution de médicament, et  $D$  est la constante de diffusion du médicament à travers la membrane cutanée.

En ajustant le profil expérimental de la quantité de médicament ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) en fonction des données  $t$  à l'Eq.1, les deux paramètres du modèle ( $D/L^2$  et  $KL$ ) ont été déterminés par le logiciel Kaleidagraph 3.6 (Synergy software, reading, PA, USA), ce qui a ensuite permis d'estimer la perméabilité cutanée à l'état d'équilibre  $P$  du médicament, comme suit :

$$P = (KL) \cdot \left( \frac{D}{L^2} \right) = \frac{K \cdot D}{L}$$

*Équation 3*

Le flux de médicament à l'état d'équilibre ( $J_{ss}$ ) à travers la membrane cutanée a été calculé comme suit :

$$J_{ss} = P \cdot C_d$$

*Équation 4*

Le temps nécessaire pour atteindre les conditions d'équilibre,  $T_{lag}$ , a été calculé comme suit :

$$T_{lag} = \frac{1}{6} \cdot \left( \frac{D}{L^2} \right)^{-1}$$

*Équation 5*

### 3 Résultats

#### 3.1 Développement, préparation et conditionnement de la formulation

Une seringue de 1 mL remplie de crème hydrophile pour application cutanée élaborée à partir de BBS à une concentration de 1 % ( $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) a été produite (Figure 10)

Cette seringue a été conditionnée dans une pochette noire (Figure 11) pour être à l'abri de la lumière et a été conservée entre  $15^\circ\text{C}$  et  $25^\circ\text{C}$ .



Figure 10 : Crème topique de BBS à 1 % conditionnée en seringue de 1mL

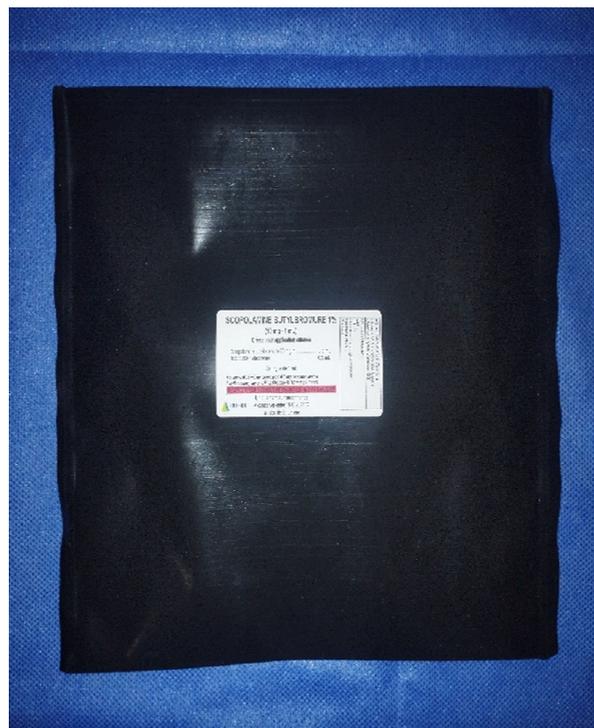


Figure 11 : Conditionnement final

<p><b>SCOPOLAMINE BUTYLBROMURE 1%</b> <b>(10 mg - 1 mL)</b> <b>Crème pour application cutanée</b></p> <p>Scopolamine butylbromure 20 mg/mL ..... 0,5 mL Excipial® hydrocrème ..... 0,5 mL</p> <p>Seringue de 1 mL</p> <p>Appliquer 0,05 mL de crème (soit 0,5 mg de scopolamine butylbromure) sur une Finn Chamber® (12 mm ; 1,1 cm²)</p> <p><b>RÉSPÉCTER LES DOSES PRESCRITES - NE PAS AVALER</b></p> <p><b>Uniquement sur ordonnance</b> A conserver entre <math>15^\circ\text{C}</math> et <math>25^\circ\text{C}</math> à l'abri de la lumière</p> <p> FRI PHARM</p>	<p>N° ordonnance : Lot : EXP : Numéro d'enregistrement : Numéro HCL : Patient :</p> <p>Pharmacie GH Centre Hospices Civils de Lyon 69437 Lyon Cedex 03</p>
---	--

Figure 12: Etiquette de la crème pour application cutanée à base de BBS à 1 %

### 3.2 Etude d'homogénéisation

Une uniformité de teinte a été observée visuellement sur l'ensemble du contenu des cinq seringues. L'absorbance de la préparation a été mesurée pour les 5 échantillons de 0,1 mL par spectrophotométrie UV-visible. Pour les 5 échantillons, un pic à 517 nm a été observé avec une intensité similaire. (Figure 13)

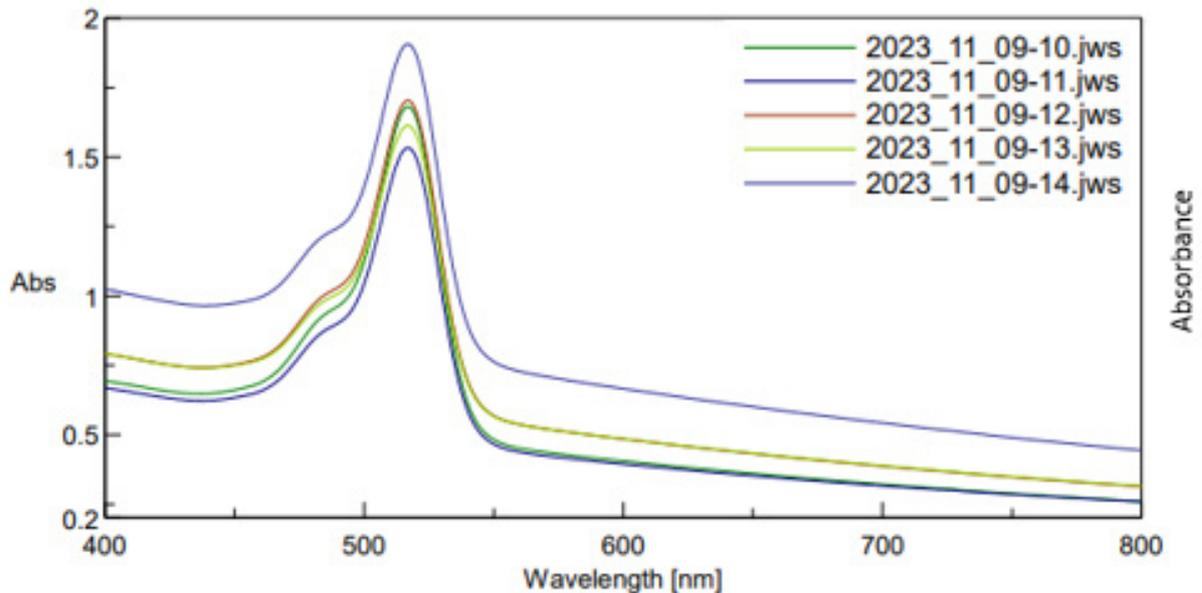


Figure 13 : Exploration spectrale de la préparation magistrale à base d'éosine : Profil d'absorbance des 5 échantillons testés

La Figure 14 montre que les cinq points de données sont proches les uns des autres en termes de masse déposée et d'absorbance. Il y a un chevauchement des points (et barres d'erreurs).

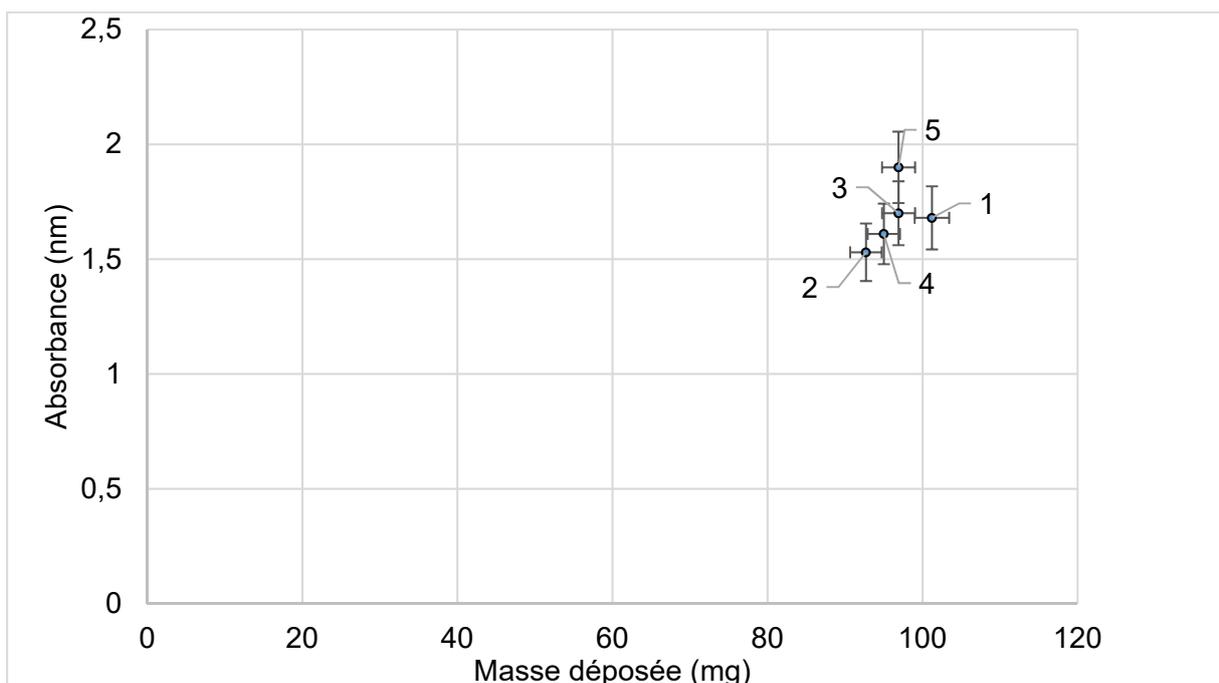


Figure 14 : Comparaison point à point ; Analyse de 5 points clés

La moyenne, l'écart-type et le coefficient de variation (**CV**) % des cinq mesures d'absorbance ont été calculés pour évaluer la variabilité du mélange. Les résultats sont résumés dans le Tableau 2 ci-dessous :

*Tableau 2 : Synthèse des résultats expérimentaux de l'homogénéisation*

	Masse déposée (mg)	Longueur d'onde (nm)	Absorbance (517 nm)	Absorbance/masse (nm.mg <sup>-1</sup> )
1	101,2	517,0	1,68	0,0166
2	92,7	516,8	1,53	0,0165
3	96,9	516,8	1,70	0,0175
4	95,0	516,6	1,61	0,0169
5	96,9	516,4	1,90	0,0196
Moyenne	96,5	-	1,68	0,0174
SD	3,1	-	0,14	0,0013
CV %	3,2	-	8,33	7,33

L'analyse de 5 échantillons du mélange final par spectrophotométrie confirme une variation de concentration d'environ 7 %. La variation de masse de 5 échantillons de 0,1 mL du mélange final est d'environ 3 %.

### 3.3 Etude de compatibilité/stabilité

Le graphique obtenu (Figure 15) compare la solubilité de divers composés chimiques, médicamenteux et dermatologiques, en fonction de leur logP. Le BBS (logP = 1,1 et log(Solubilité) = 1,7) se fond dans la nuage de point des produits compatibles à 8 semaines avec l'Excipial® hydrocrème®.

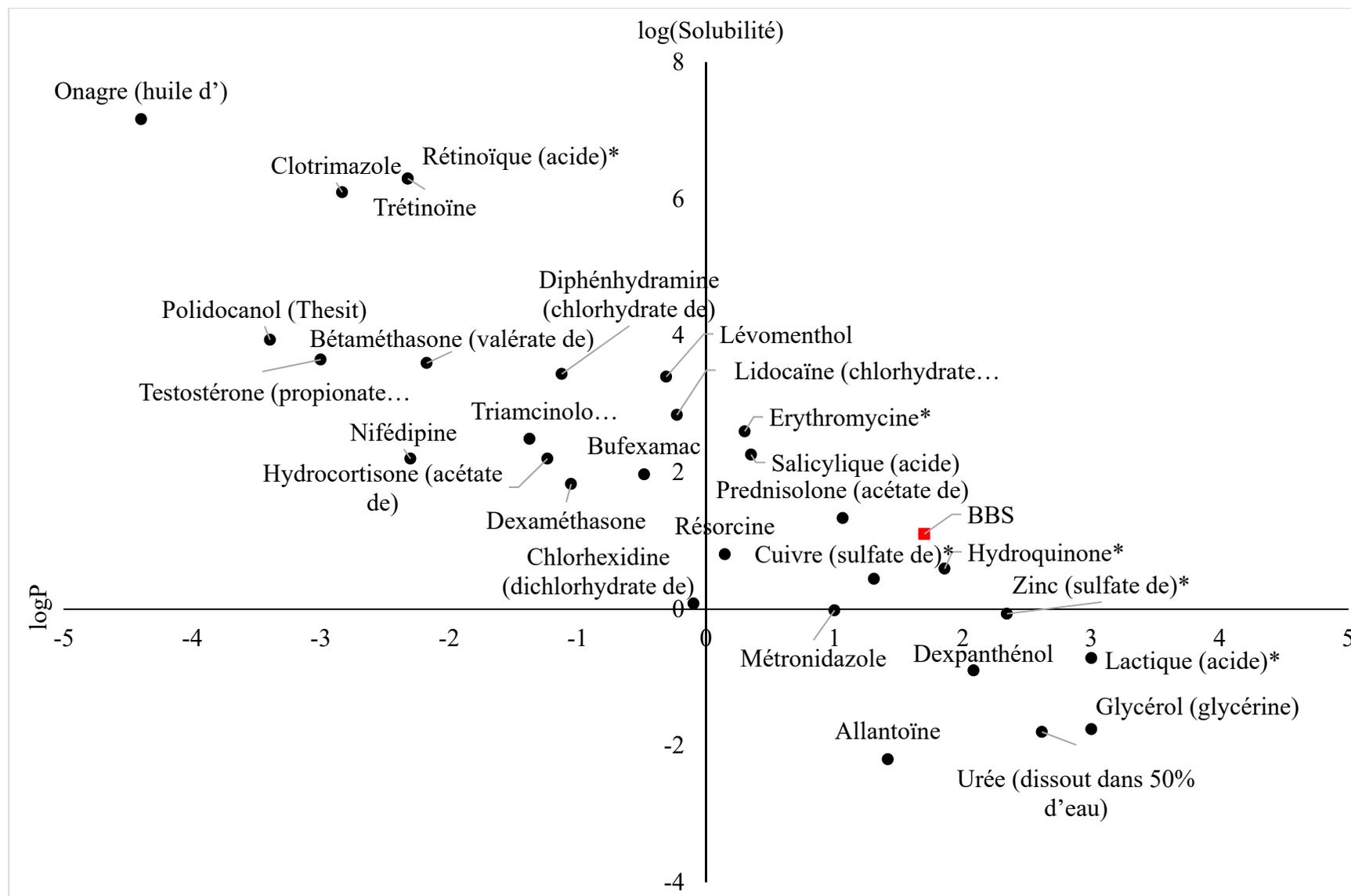


Figure 15 : Comparaison différentes substances compatibles avec Excipial® hydrocrème et le BBS

### 3.4 Rhéologie

La Figure 16 présente la relation entre la contrainte de cisaillement, mesurée en Newton par mètre carré ( $N.m^{-2}$ ), et le taux (vitesse) de cisaillement exprimé en seconde ( $s^{-1}$ ). À de faibles taux de cisaillement, la contrainte de cisaillement est relativement faible. La partie linéaire de la courbe à des taux de cisaillement modérés représente la région newtonienne, où la contrainte de cisaillement est proportionnelle à la vitesse. Une diminution ultérieure de la contrainte de cisaillement avec l'augmentation du taux de cisaillement indique une transition vers un comportement thixotrope, suggérant une fluidité accrue due à des changements dans la structure moléculaire. Une fois la transition réalisée, la courbe se stabilise, formant une région thixotrope. Dans cette zone, une diminution de la contrainte de cisaillement signifie la rupture de la structure moléculaire et une fluidité accrue.

À mesure que le taux de cisaillement diminue, on observe une diminution de la contrainte de cisaillement, reflétant la récupération de la structure thixotrope à des taux de cisaillement plus faibles. Cela met en évidence la capacité de la formulation à retrouver son intégrité structurale, révélant ses caractéristiques viscoélastiques et thixotropiques.

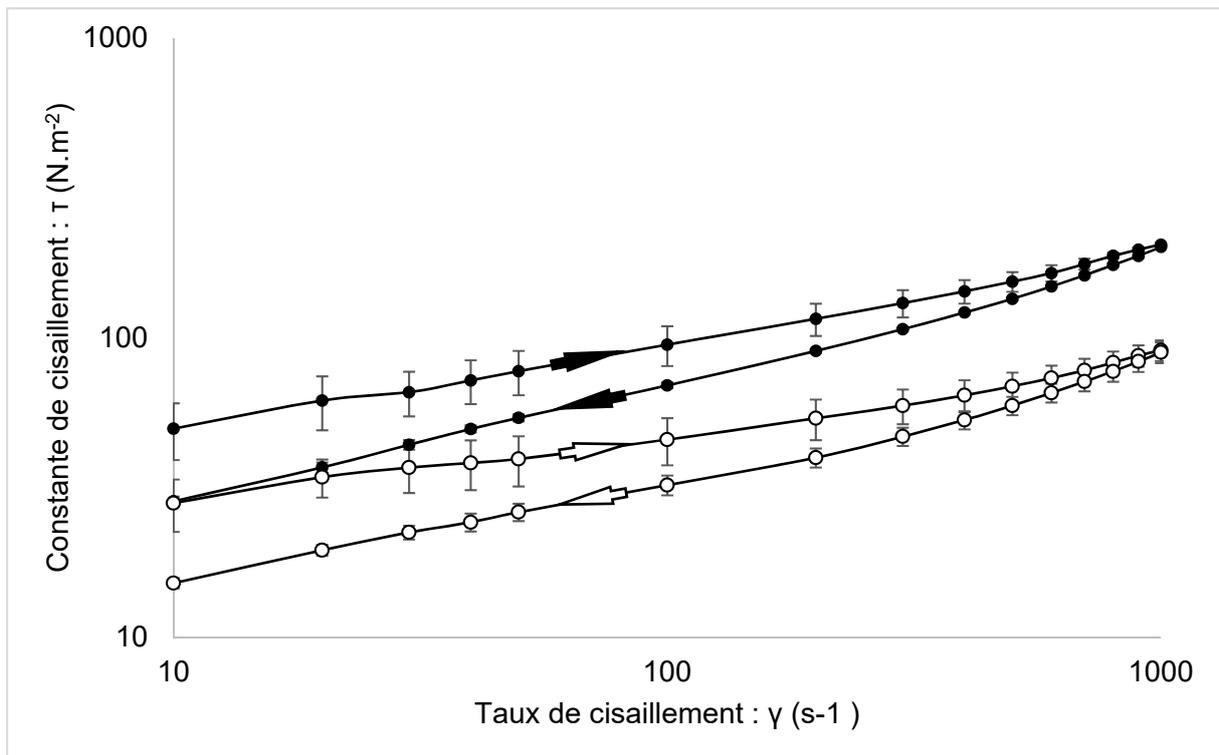


Figure 16 : Évolution du profil rhéologique de la crème d'application cutanée (● : Excipial® hydrocrème ; ○ : Excipial® hydrocrème dilué au demi) soumise à un taux de cisaillement ( $10$  à  $1000 s^{-1}$  ;  $1000$  à  $10 s^{-1}$ ) pendant 300 secondes à  $22-24 ^\circ C$ .

La Figure 17 présente la relation entre la viscosité, mesurée en Pascal seconde (Pa.s), et le taux (vitesse) de cisaillement exprimée en seconde ( $s^{-1}$ ). À de faibles taux de cisaillement, la formulation présente une viscosité relativement élevée, ce qui indique une structure moléculaire stable et une résistance initiale à l'écoulement. À mesure que le taux de cisaillement augmente, on observe une diminution progressive de la viscosité. Cette transition suggère que la structure moléculaire du matériau commence à se décomposer sous l'effet de la contrainte de cisaillement, facilitant ainsi un écoulement plus fluide. À des taux de cisaillement élevés, la viscosité atteint un plateau ou une valeur minimale, ce qui indique que le matériau a atteint un état stable où la viscosité reste relativement constante malgré des variations du taux de cisaillement.

Lors de la réduction du taux de cisaillement, une augmentation de la viscosité a été observée, ce qui reflète la récupération de la structure moléculaire. Cette capacité de récupération implique une mémoire structurale qui peut être rétablie après une période de cisaillement ce qui démontre la nature dynamique du matériau thixotropique, illustrant sa capacité à s'adapter aux variations de la contrainte de cisaillement.

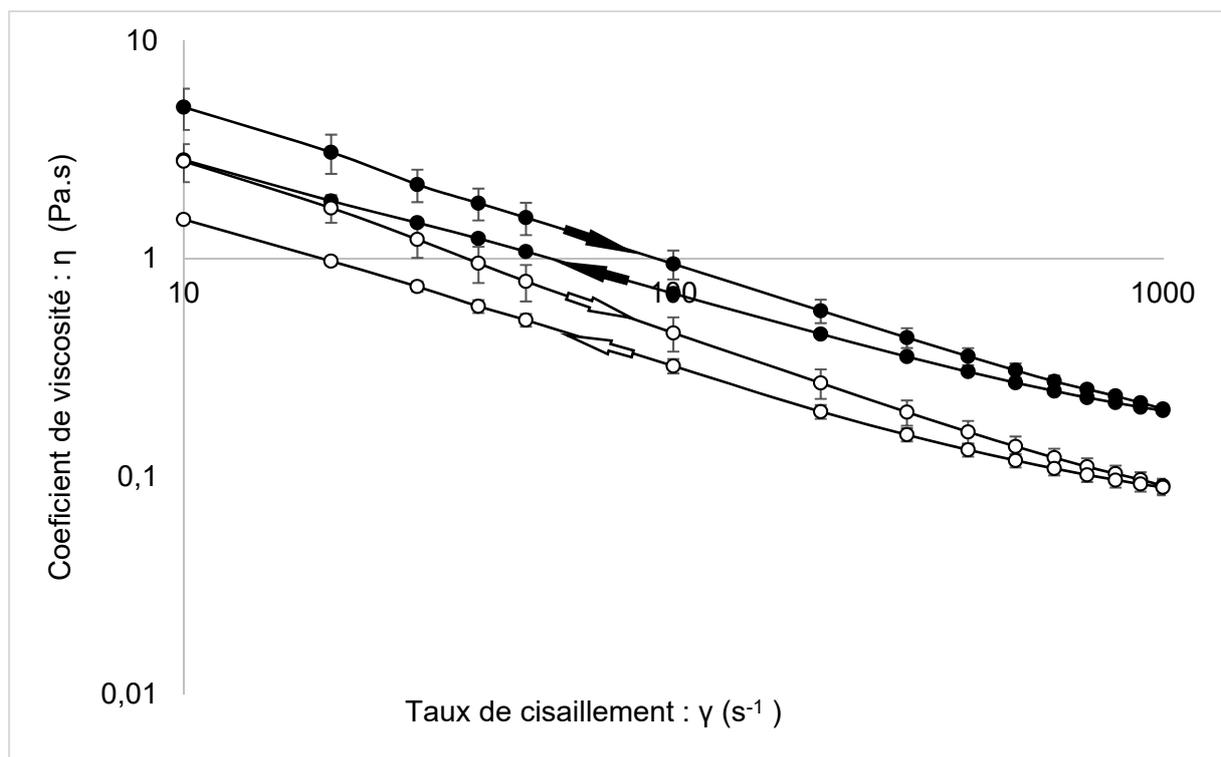


Figure 17 : Évolution de la viscosité de la crème d'application cutanée (● : Excipial® hydrocrème ; ○ : Excipial® hydrocrème dilué au demi) soumise à un taux de cisaillement ( $10$  à  $1000 s^{-1}$  ;  $1000$  à  $10 s^{-1}$ ) pendant 300 secondes à  $22-24$  °C.

### 3.5 Étude de la perte hydrique

De 0 heure à 2,5 heures, une perte de poids linéaire ( $R^2 = 0,94$ ) de  $79,56 \pm 2,43 \mu\text{g}$  (81 %) a été observée. Par la suite, la masse perdue stagne et à 24 heures une perte de  $81,35 \pm 1,12 \mu\text{g}$  (83 %) a été notée (Figure 18). Notre préparation magistrale à base de BBS est composée de 82 % d'eau, il y a donc  $100 \pm 1 \%$  de perte d'eau en 2,5 heures ce qui a conduit à une augmentation significative de la concentration de BBS dans la formulation.

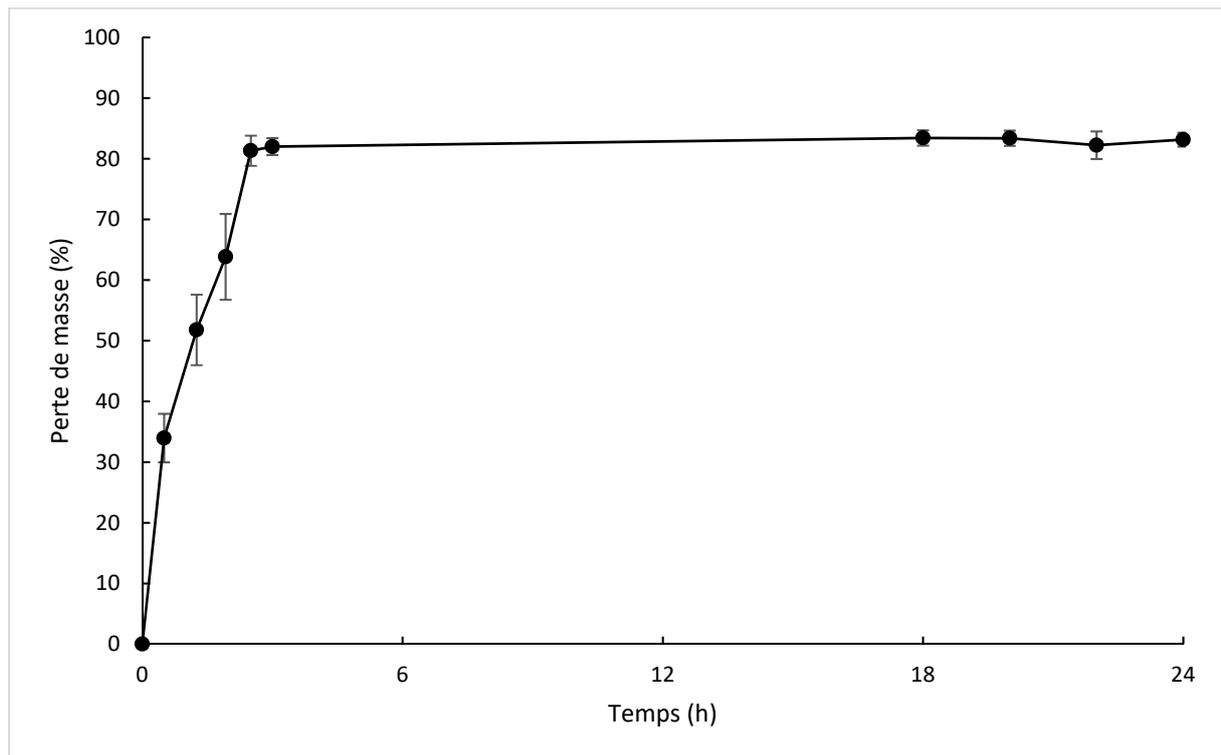


Figure 18 : Moyenne de la perte hydrique de la crème [BBS + Excipial®] de 8 échantillons



Figure 19 : Illustration de la crème à  $t_0$  et à  $t_{2,5}$  heures

### 3.6 Étude ex-vivo de la libération du BBS

Sur la base des données recueillies, un graphique (Figure 20) illustrant la relation entre le pourcentage de BBS libéré et le temps a été élaboré. En moyenne 100 % de la dose a été délivrée en 20 minutes.

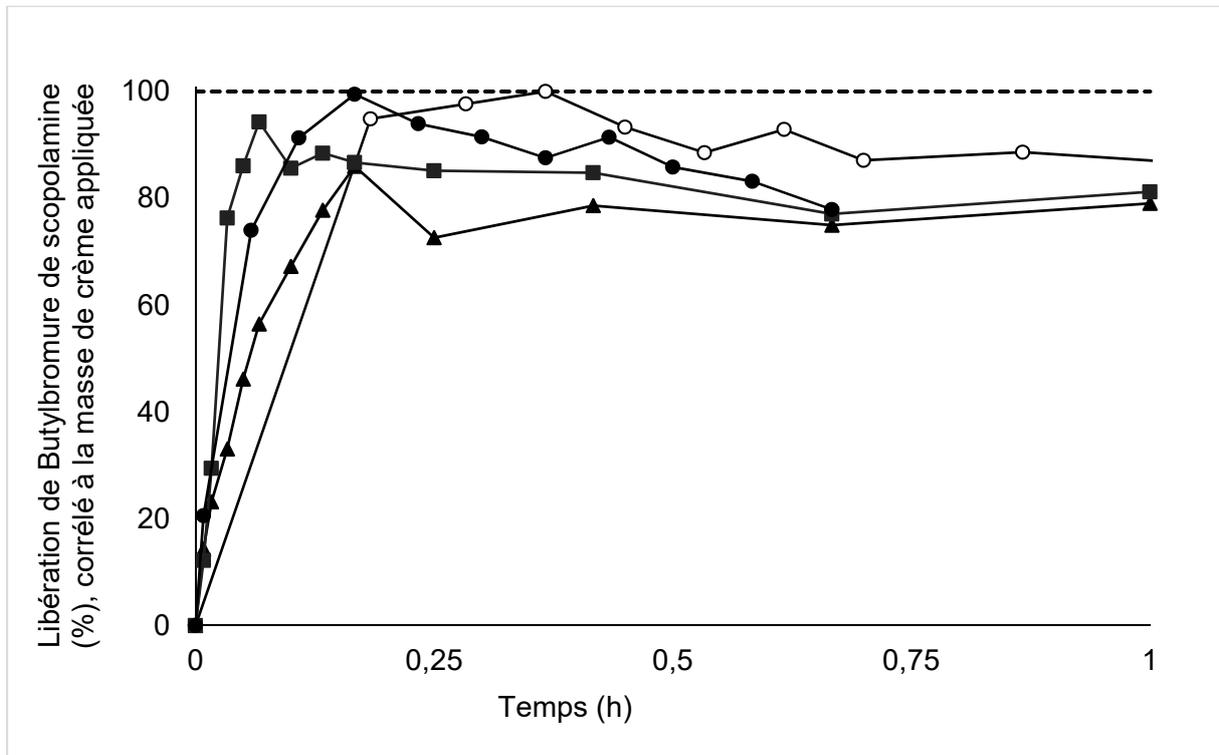


Figure 20 : Libération du BBS (○ Patch 1 à 82,9 mg, ▲ Patch 2 à 78,15 mg, ■ Patch 3 à 95,5 mg ● Patch 4 à 64,3 mg) depuis des dispositifs transdermiques *Impregnated Matrix Patch*

### 3.7 Prédiction in silico de la diffusion transdermique

Tableau 3 : Prédiction in silico de l'administration transdermique de BBS (mm : 440 g.mol<sup>-1</sup>) ; calculateur de perméation cutanée à travers la peau traitée par une émulsion à base de BBS (10 mg.ml<sup>-1</sup>). (« Skin Permeation Calculator | NIOSH | CDC, » 2022)(35) ; a(Frederick Frasch, 2002)(26) ; b(Potts and Guy, 1992)(27) ; c (Wilschut et al., 1995)(28)

Methode	log Kow	Kp (cm.h <sup>-1</sup> )	logKp	Flux (µg.cm <sup>-2</sup> h <sup>-1</sup> )
Frasch Model <sup>a</sup>		3.97.10 <sup>-9</sup>	-8.40	3.97.10 <sup>-5</sup>
Potts and Guy <sup>b</sup>	-1.9	1.68.10 <sup>-7</sup>	-6.78	1.68.10 <sup>-3</sup>
Modified <sup>c</sup>		7.82.10 <sup>-6</sup>	-5.11	7.82.10 <sup>-2</sup>
Frasch Model <sup>a</sup>		5.34.10 <sup>-8</sup>	-7.28	5.30.10 <sup>-4</sup>
Potts and Guy <sup>b</sup>	-0.6	1.40.10 <sup>-6</sup>	-5.85	1.40.10 <sup>-2</sup>
Modified Robinson <sup>c</sup>		1.09.10 <sup>-5</sup>	-4.96	1.09.10 <sup>-1</sup>
Frasch Model <sup>a</sup>		2.83.10 <sup>-6</sup>	-5.55	2.83.10 <sup>-2</sup>
Potts and Guy <sup>b</sup>	1.1	2.26.10 <sup>-5</sup>	-4.65	2.26.10 <sup>-1</sup>
Modified Robinson <sup>c</sup>		4.67.10 <sup>-5</sup>	-4.33	4.67.10 <sup>-1</sup>

Le logKp varie de -8,40 à -4,33 avec une moyenne de -5,87. Cette valeur indique une très faible perméabilité.

Selon les méthodes de prédiction, le flux de la molécule fluctue entre 4.10<sup>-5</sup> et 4.10<sup>-1</sup> µg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>.

### 3.8 Étude ex-vivo de la perméation du BBS

#### 3.8.1 Essais de perméation avec membrane synthétique

Les données montrent la masse de BBS absorbée par unité de surface ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) de la membrane synthétique Strat-M<sup>®</sup> pour quatre cellules de Franz différentes (2 autres ont été éliminées à cause de résultats obsolètes), indiquées comme suit :

- Cellule de Franz 1 (●) : L'absorption de la scopolamine augmente progressivement pour atteindre environ  $5 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  après 50 heures.
- Cellule de Franz 2 (△) : La perméation reste faible et relativement constante, ne dépassant pas  $1 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  tout au long de l'expérience.
- Cellule de Franz 3 (□) : Une faible perméation est observée jusqu'à 30 heures, suivie d'une augmentation rapide, atteignant environ  $37 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  à 48 heures et s'effondrant brusquement à 50 heures ( $7 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ).
- Cellule de Franz 4 (○) : Similaire à la cellule 3, une forte augmentation de la perméation est observée après 30 heures, culminant à environ  $32 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  à 50 heures.

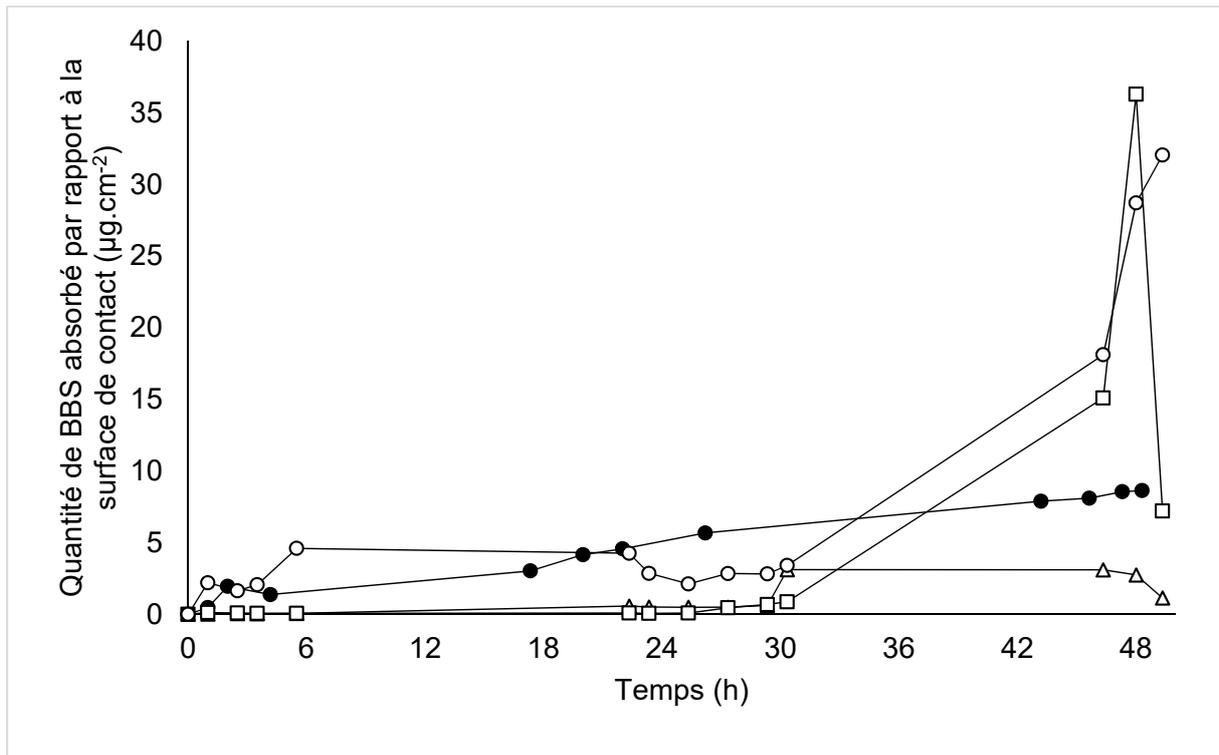


Figure 21 : Perméation du Butylbromure de scopolamine par rapport à la surface de membrane synthétique (masse de [BBS + Excipial<sup>®</sup>] déposés : ● 74,2 mg, △ 98,7 mg, □ 92,2 mg ○ 97,2 mg) sur cellule de Franz

### 3.8.2 Essais de perméation avec peau humaine

Le graphique (Figure 22) montre la quantité de BBS absorbée ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) mesurée à différents intervalles de temps sur une période de 24 heures. Les mesures montrent une augmentation progressive de la quantité absorbée au fil du temps, atteignant un pic de  $389,07 \pm 149,14 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  à 20 heures. Après le pic, une diminution de la quantité absorbée est observée jusqu'à 24 heures. Une variabilité des résultats (barres d'erreur) est plus prononcée entre 20 et 24 heures.

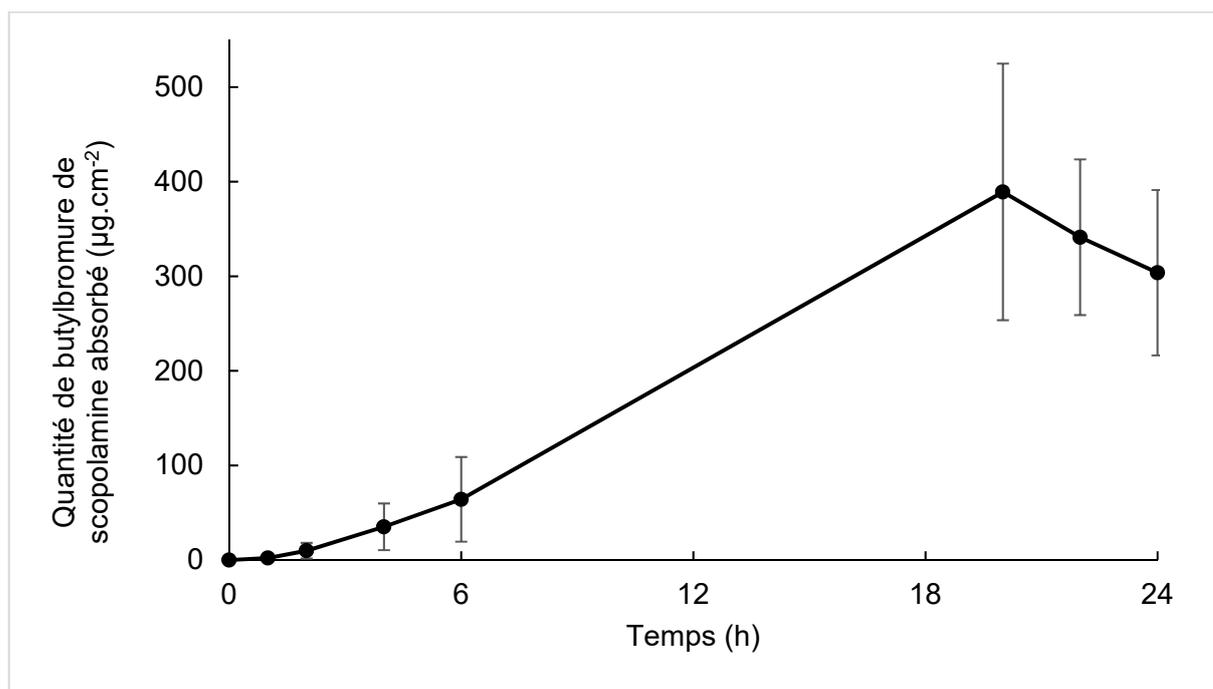


Figure 22 : Moyenne de 5 échantillons de la perméation du Butylbromure de scopolamine [BBS + Excipial®] par rapport à la surface de peau de cochon sur cellule de Franz

Deuxièmement, grâce au liquide de lavage, la quantité de BBS restée sur les tissus cutanés (Tableau 4) a été déterminée. En moyenne  $227,79 \pm 96,68 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  de BBS est restée sur la peau.

Tableau 4 : Quantité de BBS restée sur les tissus cutanés

	#1	#2	#3	#4	#5	Moyenne	Ecartype
Concentration en BBS dans le liquide de lavage dilué ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	2574,65	9456,13	8921,26	12493,98	10404,11	8770,02	3722,04
Quantité de BBS restée sur la peau ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ )	66,87	245,61	231,72	324,52	270,24	227,79	96,68

Troisièmement, la quantité de BBS retenue dans les tissus cutanés a été calculée (Tableau 5). En moyenne  $79.30 \pm 68,16 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  ont été retenus dans les tissus cutanés.

**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Tableau 5 : *Quantité de BBS retenue dans les tissus cutanés*

En cumulant la quantité de BBS dans le liquide de lavage, la peau et le liquide du compartiment récepteur,  $696,16 \pm 314,28 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  ont été obtenus. En comparaisons,  $1051,17 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  ont été théoriquement déposés. (Figure 23 :)

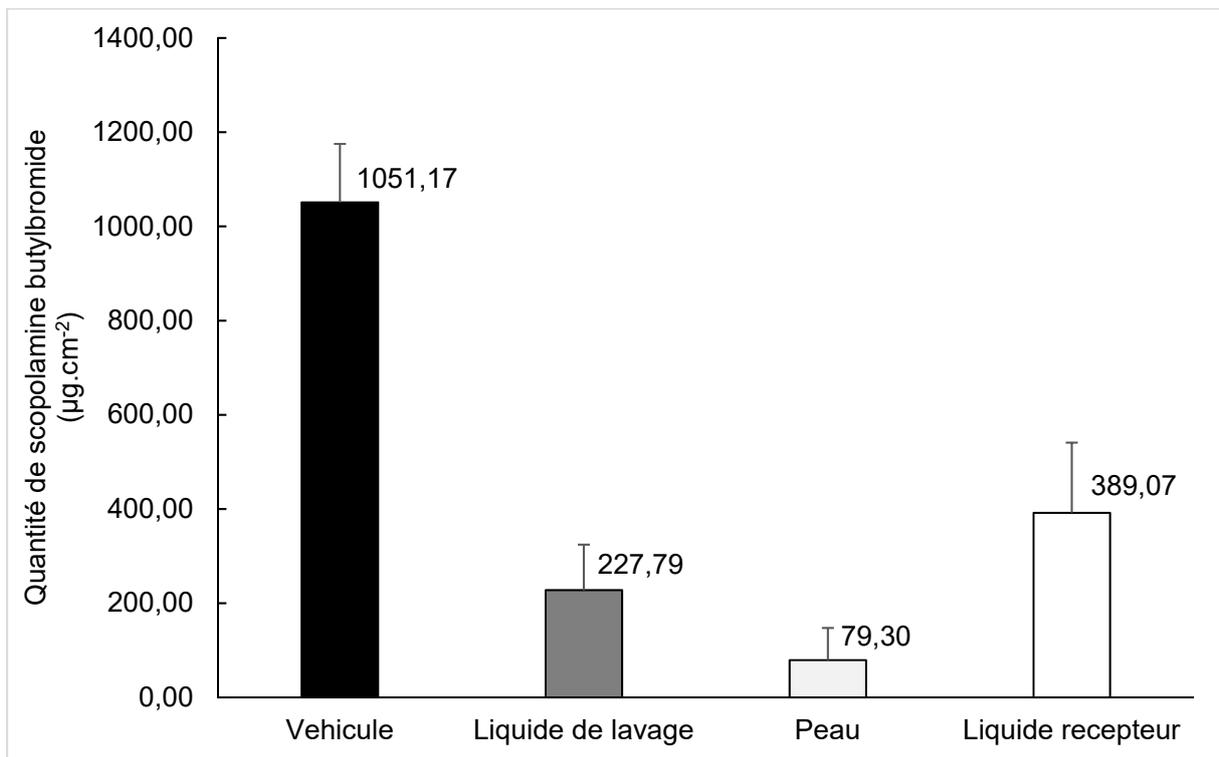


Figure 23 : Comparaison de la quantité de BBS dans les différents compartiments et la quantité théorique totale

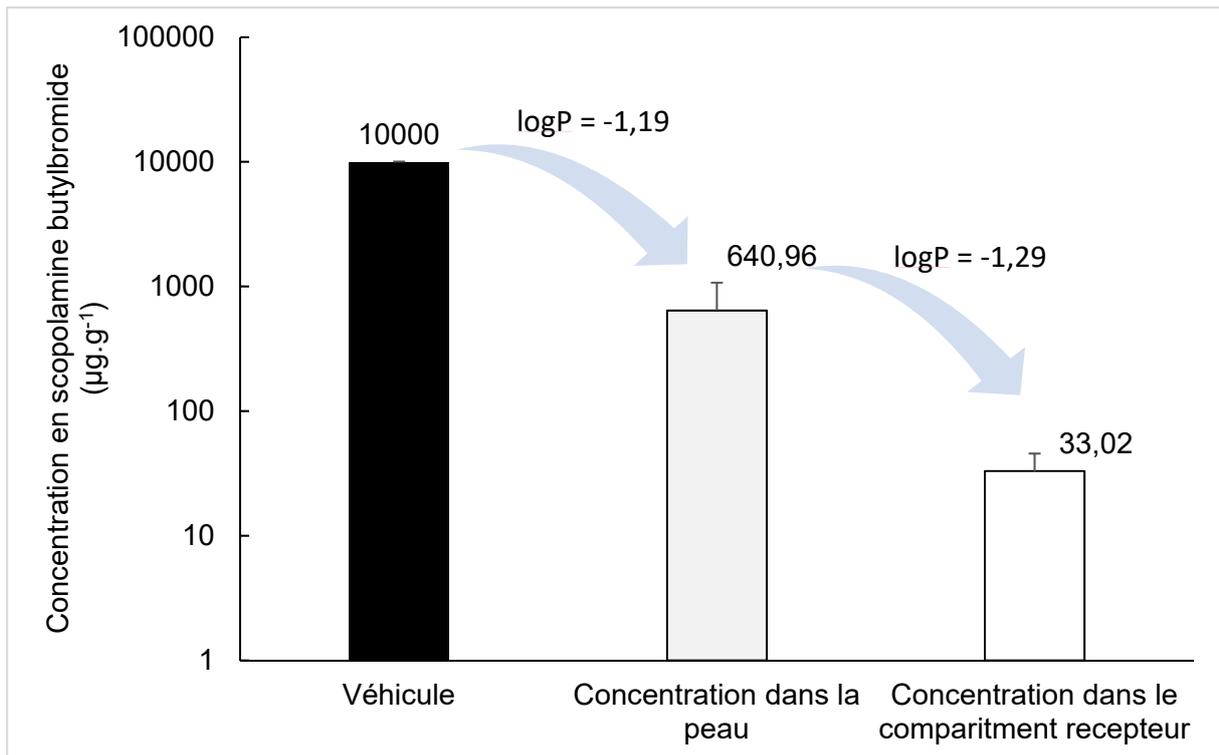


Figure 24 : Comparaison entre les concentrations dans différents compartiments et la concentration théorique

### 3.9 Prédiction in vitro de la diffusion transdermique

Sur la base des données recueillies, un graphique a été élaboré grâce au logiciel SAMPA (Figure 25), illustrant la relation entre la quantité de BBS absorbée par surface et le temps ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ). Cet outil offre une prédiction quantitative de la perméation de la substance active de la crème pour application cutanée au fil du temps. La courbe d'absorption modélisée montre une phase de croissance modérée jusqu'à 4,16 heures, définie comme « lag time », un point d'inflexion est observé à 7,02 heures pour une quantité de  $129 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ , après quoi la courbe d'absorption augmente, correspondant à un flux transdermique de  $45,05 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , jusqu'à atteindre une quantité maximale de  $373,14 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  à 20 heures. La courbe se stabilise, adoptant une forme de plateau jusqu'à 24 heures, montrant la saturation de la barrière cutanée.

Pour résumer, un Lag time (« temps de latence », désigne le délai entre l'application d'un médicament à la surface de la peau et le moment où ce médicament commence à apparaître dans les couches sous-jacentes ou dans la circulation systémique) de 4 heures, un flux (quantité de médicament qui traverse la peau par unité de temps, exprimé en masse de médicament par surface de peau par unité de temps «  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  ») de  $45 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  et une  $Q_{\text{max}}$  de  $373,14 \pm 149,14 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  ont été déterminés.

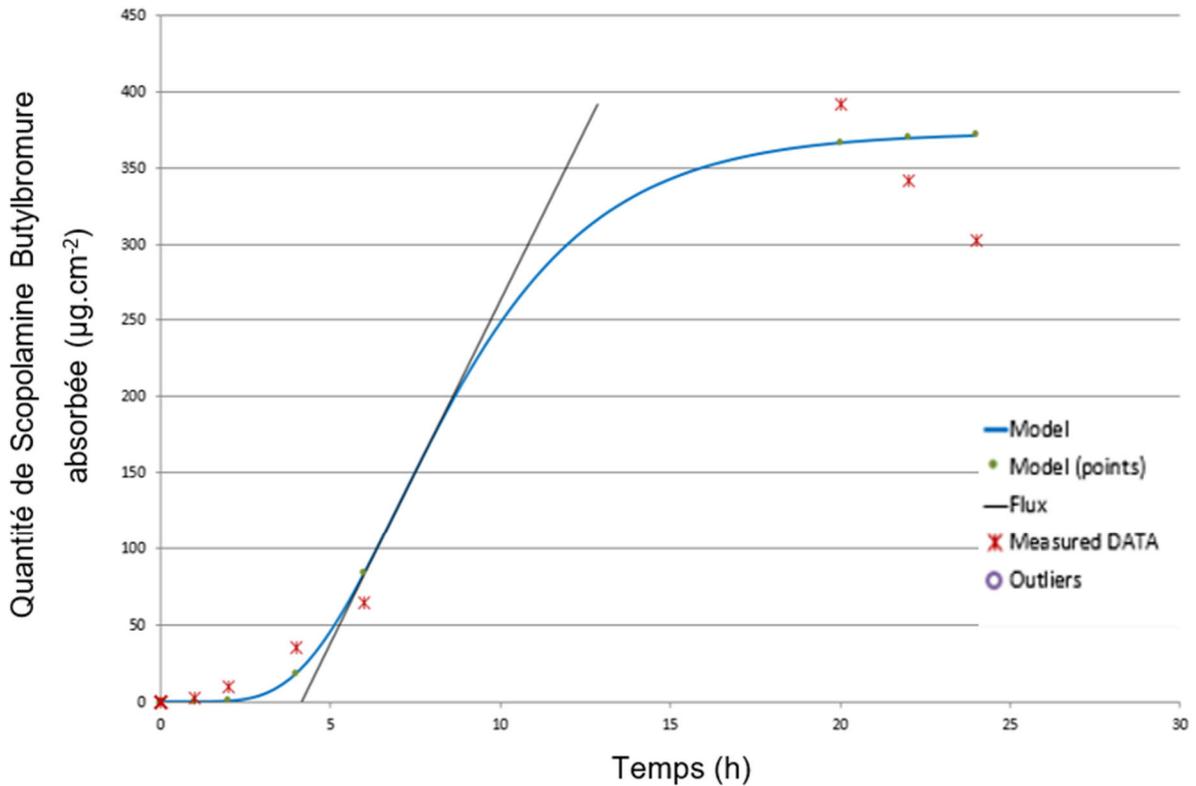


Figure 25 : Profil de perméation modélisé du Butylbromure de scopolamine ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) à travers la peau de porc dans une cellule de Franz pour 0,1 mL de la formulation de référence (1 % de BBS) sur 24 heures. Chaque valeur est la moyenne  $\pm$  l'écart-type de 5 échantillons

Le profil de perméation transdermique du BBS à travers la peau de porc traité par la formulation de BBS à 1 %. Chaque point expérimental est la moyenne + ou - la moyenne de 5 pts expérimentaux.

$$M1 = TD = Cd(KL) = 32.173$$

$$M2 = 0.4827 = D/L^2$$

$$Cd = 1\% = 10\,000 \mu\text{g}/\text{cm}^3$$

$$Q_t = C_d(KL) \left[ \frac{D}{L^2} t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{D}{L^2} n^2 \pi^2 t\right) \right]$$

Selon l'équation 2 :

$$KL = 3.2173 \cdot 10^{-4}$$

$$\text{Donc selon l'équation 3 : } P = (KL) \cdot \left( \frac{D}{L^2} \right) = \frac{K \cdot D}{L}$$

$$P = 3.2173 \cdot 10^{-4} \cdot 0.48$$

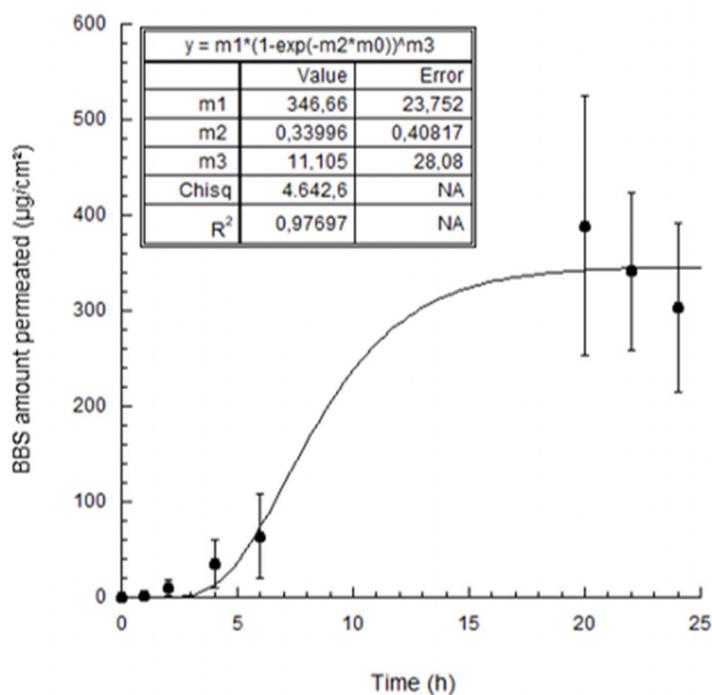
$$P = 1.6 \cdot 10^{-4} = 0.00016$$

$$J_{ss} = P \cdot C_d$$

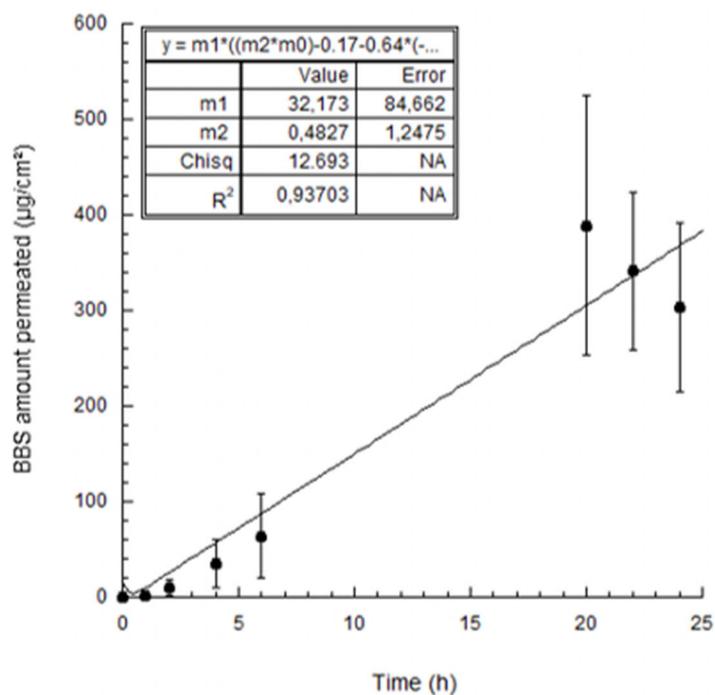
$$J_{ss} = 10\,000 \cdot 1.6 \cdot 10^{-4}$$

$$J_{ss} = 1.6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$$

Le profil expérimental de la quantité de médicament ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) en fonction des données a été ajusté par le logiciel Kaleidagraph. (Figure 26). Selon la solution de la seconde loi de Fick pour une membrane monocouche,  $K_p$  (P) est de  $4,3 \cdot 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{h}^{-1}$  ( $15 \cdot 10^{-5} \text{ cm}\cdot\text{h}^{-1}$ ),  $J_{ss}$  (flux transdermique) est de  $1.6 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  et  $T_{lag}$  de 0,34 heures.



B



A

Figure 26 : Prédiction de perméation du Butylromure de scopolamine ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) à travers la peau de porc dans une cellule de Franz pour 0,1 mL de la formulation de référence (1 % de BBS) sur 24 heures. Chaque valeur est la moyenne  $\pm$  l'écart-type de 5 échantillons

## 4 Discussion

### 4.1 Etude d'homogénéisation

L'uniformité de teinte observée sur l'ensemble du contenu des cinq seringues suggère une distribution homogène du colorant dans le mélange. Pour confirmer cette observation visuelle, la détermination de l'absorbance du colorant par spectrophotométrie a été réalisée sur cinq échantillons de 0,1 mL. Les résultats indiquent que l'absorbance des échantillons à 517 nm est constante et l'intensité est similaire, ce qui renforce l'idée d'une bonne homogénéité du mélange.

La proximité des cinq points clé sur le graphique (absorbance par rapport à la masse) indique que les variations dans la masse déposée entraînent des variations relativement faibles et cohérentes dans l'absorbance. Cette cohérence suggère que la relation entre la masse déposée et l'absorbance est stable dans la plage mesurée.

Les variations de teneur dans le mélange sont de l'ordre de 7 %, comme indiqué par le coefficient de variation de l'absorbance/masse. Cette faible variation confirme une bonne homogénéité du mélange. De plus, la variation de masse des échantillons de 0,1 mL du mélange final est d'environ 3 % ce qui nous montre une bonne répétabilité.

Ces résultats suggèrent que ce type de mélange est pertinent pour notre préparation magistrale et permet une production directe en conditionnement terminal.

La limite principale est le nombre insuffisant d'échantillons, seulement cinq, limite la représentativité et la robustesse des conclusions. De plus quelques légers problèmes techniques avec le spectrophotomètre ont introduit une légère incertitude dans les mesures.

Pour améliorer la fiabilité et la généralisation des résultats, plusieurs pistes de recherche future peuvent être suggérées. Par exemple, tester un plus grand nombre d'échantillons pour obtenir des données plus représentatives et réduire la variabilité statistique. Réaliser des essais de production en plus grande quantité peut être envisagée, par exemple avec des dispositifs comme le Topitec<sup>®</sup>, si une hausse de la demande est constatée.

En résumé, les données montrent que la préparation étudiée présente une homogénéité satisfaisante, ce qui valide l'efficacité de la méthode de mélange utilisée. Les faibles coefficients de variation et l'uniformité de teinte confirment que le mélange est homogène et que les résultats sont reproductibles.

## 4.2 Étude de compatibilité / stabilité

Les propriétés physico-chimiques du BBS, présentent des caractéristiques similaires à celles des autres substances actives stables listées dans la base de données fournie par Excipial®. Le logP et la solubilité du BBS se situent dans la gamme des substances stables dans l'Excipial® hydrocrème. Par conséquent, il est raisonnable de postuler que le BBS devrait théoriquement être aussi stable que ces autres substances lorsqu'il est formulé dans la même base crème.

Les conclusions de cette étude sont principalement basées sur une comparaison théorique des paramètres physico-chimiques et des données disponibles. En pratique, des variations peuvent toujours survenir en raison de facteurs non pris en compte dans l'analyse théorique. Par conséquent, bien que les résultats soient prometteurs, ils doivent être confirmés par des tests pratiques.

Il est donc primordial de réaliser des tests de stabilité prolongés pour confirmer les conclusions théoriques et évaluer la stabilité réelle du BBS dans Excipial® hydrocrème. Ces tests permettront de vérifier si les conditions théoriques sont bien reflétées dans des conditions réelles.

## 4.3 Rhéologie

Les analyses rhéologiques illustrent un comportement thixotrope (Propriété physique de certains fluides ou dispersions liquide/solide, gaz/solide qui ont la particularité de voir leurs propriétés d'écoulement varier avec le temps)(36). Ainsi notre préparation magistrale devient moins visqueuse lorsqu'elle est soumise à une contrainte, et retrouve sa viscosité initiale une fois la contrainte supprimée.

Ce comportement est particulièrement avantageux, car il facilite le mélange, l'application et l'étalement sur le dispositif transdermique tout en assurant une consistance stable lorsqu'elle est au repos.

La littérature souligne que cette propriété permet une distribution uniforme des principes actifs et améliore la pénétration des ingrédients actifs, augmentant ainsi leur efficacité thérapeutique(37). Des études montrent aussi que cette propriété assure une stabilité physique sur de longues périodes (38).

Bien que les résultats de l'étude de rhéologie soient favorables, plusieurs limitations doivent être prises en compte. Les conditions de test en laboratoire peuvent différer des conditions réelles d'utilisation. Par exemple, la température et l'humidité peuvent varier pendant la production ou l'utilisation, influençant potentiellement les propriétés thixotropes de la crème. De même, l'étude a été réalisée sur des échantillons récents. Il est important d'évaluer la stabilité rhéologique de la crème sur des périodes prolongées pour s'assurer de la durabilité de ses propriétés thixotropes.

Pour approfondir les résultats obtenus, en parallèle des études de stabilité à long terme, des tests sur des échantillons anciens peuvent être faits pour vérifier que les propriétés thixotropes de la crème sont maintenues dans le temps, et identifier tout changement potentiel dans ses propriétés rhéologiques.

L'étude de rhéologie menée sur la crème thixotrope a fourni des résultats favorables, démontrant que la crème possède les propriétés souhaitées, ce qui est bénéfique pour sa production, son application et sa performance. Cependant, il est essentiel de prendre en compte les limitations de l'étude.

#### **4.4 Etude de la perte hydrique**

Les résultats indiquent une évaporation complète de l'eau en 20 minutes, ce qui suggère une concentration accrue du PA dans la crème restante. Cette augmentation de la concentration du PA pourrait potentiellement entraîner une augmentation de la perméation à travers la peau, car une concentration plus élevée de PA peut améliorer le gradient de diffusion, favorisant ainsi une absorption transdermique plus efficace.

Le dispositif dermique possède un environnement occlusif qui contribue à réduire cette perte hydrique. Une augmentation du pourcentage de lipophilie permet de contourner la barrière grasse sur la peau qui fait un effet d'écran ainsi permet une pérennisation cutanée du principe actif.

Les tests ont été réalisés dans un environnement contrôlé ce qui ne représente pas les conditions réelles d'utilisation sur la peau humaine, conditions qui peuvent être différents d'un individu à un autre.

L'étude a été menée sur seulement 8 échantillons. Des études plus grandes sont nécessaires pour une meilleure répétabilité et des résultats plus précis.

Pour développer les résultats obtenus, des recherches futures peuvent être envisagées tel que conduire des tests sur des sujets humains pour évaluer la perte hydrique et la perméation du PA dans des conditions réelles d'utilisation.

#### **4.5 Etude ex-vivo de la libération du BBS**

La dissolution rapide et complète du BBS dans l'eau suggère que le dispositif transdermique Impregnated Matrix Patch utilisé n'influencent pas la libération de BBS. La conception du dispositif dermique est efficace pour faciliter la libération du BBS.

Malheureusement cette étude est obsolète, car nous avons dû changer de dispositif transdermique pour passer sur des Finn Chamber® ou Scanpor® en raison de la taille réduite de ce dernier.

Tout d'abord, il serait nécessaire de refaire cette étude avec le nouveau dispositif transdermique. Des études à long terme devraient être initiées pour évaluer la libération d'échantillons plus anciens. Cela permettra de déterminer si le dispositif transdermique n'influence pas la libération des crèmes plus anciennes.

#### **4.6 Prédiction in silico de la diffusion transdermique**

Les différences significatives entre les modèles de Frasch, Potts & Guy, et Robinson modifié soulignent l'importance du choix du modèle pour la prédiction de la perméation cutanée. Chaque modèle repose sur des hypothèses et des données expérimentales spécifiques qui influencent les estimations de  $K_p$  et de flux. Par exemple, le modèle de Frasch tend à sous-estimer la perméabilité par rapport aux autres modèles, tandis que le modèle Robinson modifié fournit des valeurs de  $\log K_p$  plus élevées, suggérant une meilleure perméabilité.

La prédiction in silico de la perméation cutanée du BBS à l'aide de modèles mathématiques montre des légères variations dans les valeurs de  $K_p$  et de flux, reflétant les différences dans les hypothèses et les données sous-jacentes des modèles. Les résultats in vitro, bien que significativement plus élevés (60 fois supérieurs), fournissent des informations précieuses pour comprendre l'impact d'Excipial® hydrocrème et des conditions expérimentales sur la perméabilité cutanée.

Une autre source de variabilité dans les prédictions est la différence dans les valeurs de  $\log P$  ( $\log K_{ow}$ ) du BBS, utilisées pour les calculs. Ces valeurs, -1,9, -0,6, et 1,1, reflètent des propriétés physico-chimiques légèrement différentes, influençant ainsi les résultats des modèles de perméation. Cette variabilité complique la prédiction précise de la perméabilité cutanée et souligne la nécessité d'une caractérisation complète des propriétés physico-chimiques du BBS.

Des études in vivo sont nécessaires pour confirmer les prédictions in silico et in vitro et pour évaluer la pertinence clinique des résultats obtenus.

Les modèles mathématiques devraient être continuellement optimisés et ajustés en fonction de nouvelles données expérimentales spécifiques aux substances et aux véhicules étudiés. Des études longitudinales pourraient aider à comprendre les effets à long terme de l'application de BBS sur la peau, incluant la tolérance et les possibles effets secondaires.

## **4.7 Étude ex-vivo de la perméation du BBS**

### **4.7.1 Essais de perméation avec membrane synthétique**

Les résultats montrent une variabilité significative dans la perméation du BBS en utilisant des membranes Strat-M®. Cette défaillance est principalement due à des problèmes d'étanchéité entre la membrane, trop fine, et les cellules de Franz. Celui-ci a entraîné la formation de bulles d'air sous la membrane, ce qui a empêché la création d'un environnement approprié pour la perméation. Les bulles d'air présentes ont interféré avec la diffusion homogène du BBS, rendant impossible une mesure précise de la perméation.

L'échec de cette étude souligne l'importance de la configuration expérimentale et de la préparation de l'échantillon pour obtenir des résultats fiables. Il montre également que les membranes synthétiques Strat-M® nécessitent une manipulation et une installation précises pour éviter de tels problèmes.

Pour surmonter les limitations rencontrées et obtenir des résultats fiables il faut revoir et améliorer les méthodes d'assemblage des membranes Strat-M avec les cellules de Franz pour garantir une étanchéité parfaite. Cela pourrait inclure l'utilisation de joints ou d'utiliser des cellules de Franz plus modernes. Tester d'autres types de membranes synthétiques ou la peau peut être également une alternative.

### **4.7.2 Essais de perméation avec peau de porc**

La crème testée a montré une libération progressive et efficace de BBS à travers la peau. Le temps de latence de 4 heures est typique pour de nombreuses formulations topiques, suggérant que la formulation de la crème permet une pénétration initiale retardée, grâce au passage cutané, mais soutenue par la suite.

Le flux de  $45 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  et la quantité maximale de  $389,07 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  indiquent que la crème est capable de délivrer une quantité de BBS comparable au Scopoderm® (flux de  $5,56 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  et la quantité maximale de  $400,32 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ (39,40)). Un effet de plateau, à un niveau thérapeutiquement pertinent, permet une délivrance continue dans le temps.

Des études antérieures ont validé la robustesse de la méthode en montrant que les cellules de Franz fournissent des mesures fiables de la perméation transdermique, comparables aux conditions in vivo (41–44). Ces études soulignent l'importance de contrôler les facteurs expérimentaux pour minimiser la variabilité et garantir la reproductibilité des résultats.

L'utilisation de cellules de Franz in vitro présente des limitations par rapport aux conditions in vivo, notamment en ce qui concerne la variabilité de la perméabilité cutanée et les conditions dynamiques de la peau humaine vivante. Bien que les cellules de Franz soient un modèle établi et validé, elles ne peuvent pas reproduire parfaitement la complexité des interactions cutanées in vivo.

Des variations dans les résultats entre les échantillons peuvent être attribuées à des variations dans l'application de la crème, ou des différences dans la composition de la peau de porc utilisée. La température et l'humidité ambiante peuvent également influencer la perméation, bien que ces variables aient été contrôlées autant que possible dans cette étude.

Ces variations observées, bien que statistiquement analysées, soulignent la nécessité de refaire d'expérience avec un nombre d'échantillons plus grand pour renforcer la fiabilité et la répétabilité des conclusions.

#### **4.8 Prédiction in vitro de la diffusion transdermique**

La prédiction des résultats de perméation à travers la peau de porc, obtenue à l'aide du logiciel SYMPA, est conforme aux attentes et confirme un profil de pénétration caractérisé par un retard initial dû au passage cutané, suivi d'une diffusion prolongée et soutenue.

L'utilisation de SAMPA pour modéliser la perméation transdermique du BBS offre des perspectives cliniques importantes. Une estimation précise du flux transdermique et du temps de latence permet de confirmer notre formulation topique et de prévoir son efficacité thérapeutique.

Le profil expérimental de la quantité de médicament a été ajusté à l'aide du logiciel Kaleidagraph. Cet ajustement répond également à nos attentes, en affichant un profil similaire et des résultats proches des observations expérimentales.

Les études futures devraient inclure des essais in vivo pour valider les prédictions in vitro et confirmer la pertinence clinique des résultats obtenus. Cela permettra de mieux comprendre la cinétique du médicament et son efficacité thérapeutique sur des modèles vivants.

Des études longitudinales pour évaluer les effets à long terme de l'application de BBS sur la peau et la tolérance pourraient offrir des perspectives supplémentaires. Cela inclut l'étude de la réaction cutanée et des possibles effets indésirables sur des périodes prolongées.

En conclusion, cette discussion met en évidence la validité et la robustesse du modèle prédictif pour la diffusion transdermique de BBS, offrant une base solide pour des recherches et développements futurs dans le domaine des formulations topiques. Les outils comme SAMPA sont essentiels pour avancer dans la compréhension et l'amélioration des méthodes de délivrance transdermique.

# Conclusion

Cette étude a permis de développer une crème topique à base de BBS et d'évaluer ses caractéristiques physico-chimiques (l'homogénéité, la stabilité, et la rhéologie), ainsi que son comportement pharmacologique ex-vivo.

L'étude d'homogénéisation a confirmé que la distribution du BBS dans la crème était homogène, assurant ainsi une dose constante à chaque application. Le test de compatibilité suppose que le BBS reste stable lorsqu'il était combiné avec Excipial® hydrocrème, sans dégradation notable des substances actives sur la durée de l'étude. Les propriétés rhéologiques de la formulation ont été caractérisées pour assurer une l'efficacité de l'homogénéisation et une application facilitée. L'étude de la perte hydrique a révélé que le dispositif d'administration « Finn® Chamber® » est essentiel pour l'efficacité thérapeutique et le confort du patient.

Les études ex-vivo de libération et de perméation du BBS ont été menées en utilisant des cellules de Franz avec une membrane synthétique ainsi que de la peau de porc. Les essais ont montré que la crème permettait une libération contrôlée du BBS, suggérant une efficacité potentielle et similaire au Scopoderm® en application clinique.

Les modèles in vitro ont permis de prédire la diffusion transdermique du BBS, corroborant les résultats des essais ex-vivo. Les simulations in silico ont fourni des informations complémentaires sur l'absorption cutanée, consolidant les données expérimentales et pour une administration optimale.

En conclusion, cette étude démontre la faisabilité et l'efficacité d'une crème topique de Butylbromure de Scopolamine pour une administration transdermique. Les résultats obtenus sont encourageants pour des études cliniques futures, avec l'objectif de mettre sur le marché une option thérapeutique nouvelle et efficace pour les patients souffrant du rôle agonique. Les approches méthodologiques et les conclusions tirées de cette étude pourront servir de référence pour des projets de développement similaires, contribuant ainsi à l'avancement des technologies de délivrance transdermique.

# Perspectives

Les résultats prometteurs de cette étude encouragent la recherche et de développement pour encore améliorer la formulation topique de BBS. Avant une application clinique, un certain nombre de points doivent être éclaircis :

- **Amélioration de la méthodologie de perméation** : Les essais de perméation ex-vivo ont fourni des résultats précieux, mais l'amélioration continue des modèles expérimentaux, tels que l'utilisation de tissus cutanés plus représentatifs des diverses populations humaines, pourrait renforcer la précision des prédictions de perméation et de diffusion cutanée.
- **Étude de stabilité à long terme** : Actuellement, une étude de stabilité à long terme est en cours pour évaluer la durabilité et l'intégrité de la formulation de BBS sur des périodes prolongées. Cette étude vise à déterminer la date limite d'utilisation et à identifier toute dégradation potentielle des composants actifs ou des excipients. Les résultats de cette recherche sont cruciaux pour garantir que le produit maintient son efficacité et sa sécurité tout au long de sa durée de vie.
- **Optimisation de la formulation** : Sur la base de futures données de stabilité et des observations recueillies, des ajustements supplémentaires de la formulation pourront être nécessaires pour améliorer la stabilité et l'efficacité du produit. Cela pourrait inclure des modifications des concentrations des excipients, l'ajout d'agents stabilisants ou la révision des processus de fabrication.
- **Recherche sur l'Impact Environnemental** : Enfin, une évaluation de l'impact environnemental des processus de fabrication et d'élimination de la crème de BBS sera essentielle pour assurer une production durable et respectueuse de l'environnement. Cela inclut l'optimisation des chaînes d'approvisionnement et la mise en œuvre de pratiques de fabrication écologiques.
- **Publication d'un article scientifique** : La publication des résultats de cette étude dans une revue scientifique à comité de lecture constitue une perspective essentielle pour partager les découvertes avec la communauté scientifique et médicale. Cela permettrait de diffuser les connaissances acquises, de recevoir des retours critiques constructifs et de renforcer la crédibilité scientifique du projet.

En résumé, cette étude confirme la possibilité de développer une crème topique de Butylbromure de Scopolamine, mais les efforts de recherche et de développement doivent se poursuivre pour améliorer la formulation et de confirmer son efficacité clinique. L'objectif final étant de fournir une option thérapeutique sûre, efficace et durable pour les patients.

## **CONCLUSIONS GENERALES**

\*à intégrer dans la thèse

### THESE SOUTENUE PAR M. PRYYATSELYUK Yevgeniy

Les râles agoniques, des bruits respiratoires irréguliers causés par l'accumulation de fluides dans les voies respiratoires, constituent une manifestation clinique observée chez les patients en fin de vie. Bien qu'inoffensifs pour les patients, ces bruits provoquent une détresse importante chez les proches et les soignants. La scopolamine, administrée via le dispositif transdermique Scopoderm@ (1 mg/72 heures), est couramment utilisée en soins palliatifs pour réduire les sécrétions salivaires par son action sur les récepteurs muscariniques. Cependant, la pénurie de ce médicament jusqu'en avril 2025 a mis en évidence un besoin pressant de solutions alternatives pour ce vide thérapeutique.

L'objectif principal de ce travail était de développer une formulation capable de remplacer le Scopoderm@, en s'appuyant sur le butylbromure de scopolamine, molécule équivalente au bromhydrate de scopolamine sur le plan pharmacologique. À travers des études bibliographiques, in vitro et in silico, des formulations d'hydrocrème à base de butylbromure de scopolamine ont été étudiées pour pallier au vide thérapeutique.

Les travaux ont d'abord démontré l'équivalence pharmacologique entre le bromhydrate de scopolamine et le butylbromure de scopolamine. Sur cette base, une crème hydrophile contenant du butylbromure de scopolamine a été formulée. La crème hydrophile, préparée à base d'une émulsion huile-dans-eau, a présenté des propriétés rhéologiques optimales pour une application uniforme et une biodisponibilité transcutanée équivalente à celle du Scopoderm@. Cette formulation a été testée pour ses propriétés de perte hydrique et de libération de principe actifs pour valider son utilisation sur des dispositifs transdermiques. Les tests ont été réalisés en utilisant des dispositifs transdermiques Finn Chambers@, qui ont permis de réduire la perte d'eau observée dans la formulation.

La deuxième partie de notre étude a consisté en une analyse de biodisponibilité réalisée grâce à des essais effectués sur des cellules de Franz, d'abord avec une membrane synthétique, puis avec de la peau de cochon. Les résultats ont montré un profil de concentration quasi-linéaire entre la formulation, la peau et le compartiment sous-cutané. Un flux transcutané stable a été observé à partir de la quatrième heure d'application, atteignant un flux de 310 microgrammes sur 24 heures. En parallèle, les prédictions in silico ont été corroborées par ces données, en indiquant des valeurs de coefficient de partage et de flux comparables à celles rapportées dans des études précédentes sur des formulations similaires. Ces résultats soulignent la bonne biodisponibilité de la formulation à travers la peau.

Les études in vitro et ex vivo ont confirmé la faisabilité de cette approche pour une administration transdermique efficace du butylbromure de scopolamine.

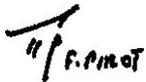
Cette étude souligne la pertinence de développer des méthodes de préparation hospitalière de médicaments, en réponse à une pénurie de traitements essentiels. Les formulations à base de butylbromure de scopolamine présentent un potentiel prometteur pour traiter les râles agoniques et sont adaptées aux conditions de production hospitalières.

En conclusion, une étude de stabilité a été réalisée sur une période de 36 mois, et les résultats obtenus se sont révélés concluants. La formulation a montré une bonne stabilité, sans dégradation significative des principes actifs, confirmant ainsi sa viabilité à long terme. Ces données, combinées à l'étude de biodisponibilité précédemment réalisée, renforcent l'efficacité et la durabilité de la formulation, en garantissant sa performance optimale tout au long de sa durée de conservation.

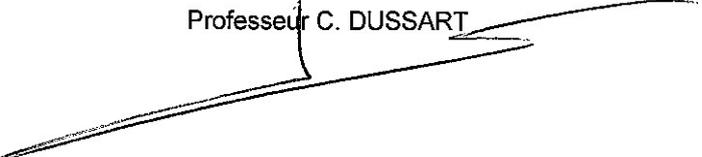
**Le Président de la thèse,**  
Nom : PIROT Fabrice

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 04/12/2024  
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,  
Professeur C. DUSSART



# Bibliographie :

1. Palliaguide.be - Traitement des râles agoniques en soins palliatifs [Internet]. Palliaguide.be - Guidelines en Soins Palliatifs. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.palliaguide.be/rales-agoniques-soins-palliatifs/>
2. Rôle du mourant - Aide-mémoire destiné aux soignants - HUG [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/soins-palliatifs/rale-du-mourant>
3. Ellershaw J, Smith C, Overill S, Walker SE, Aldridge J. Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 hours of life. *J Pain Symptom Manage.* janv 2001;21(1):12-7.
4. Les râles en dyspnée et en détresse respiratoire | Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://palli-science.com/content/les-rales-en-dyspnee-et-en-detresse-respiratoire>
5. Death Rattle: What It Is, Causes, Treatment, and More | Osmosis [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.osmosis.org/answers/death-rattle>
6. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 août 2024]. Accompagner la fin de vie des personnes âgées en Ehpad. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2833689/fr/accompagner-la-fin-de-vie-des-personnes-agees-en-ehpad](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2833689/fr/accompagner-la-fin-de-vie-des-personnes-agees-en-ehpad)
7. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. [cité 5 août 2024]. Le nombre de décès va augmenter en France dans les prochaines années - Population et Sociétés - Ined éditions. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/publications/editions/population-et-societes/nombre-deces-augmenter-france-prochaines-annees/#tabs-2>
8. What is Death rattle - Meaning and definition - Pallipedia [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://pallipedia.org/death-rattle/>
9. Vinay P, Belleau L, Dallaire M, Daneault S, Dequoy G, Gagnon L, et al. Soigner les râles terminaux. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique.* 2010;9(3):148.
10. Perret A, Ricou B. Le rôle agonique aux soins intensifs : une voix de souffrance en fin de vie ? *Rev Int Soins Palliatifs.* 2016;31(3):135-41.
11. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 févr 2010;81(2):160-5.
12. Bennett M, Lucas V, Brennan M, Hughes A, O'Donnell V, Wee B. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med.* 1 juill 2002;16(5):369-74.
13. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 10 mai 2024]. Les glandes salivaires. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/salivary-gland/what-is-salivary-gland-cancer/the-salivary-glands-salivary>
14. PubChem. Scopolamine butylbromide [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6852391>

15. PubChem. Scopolamine hydrobromide [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6603108>
16. VIDAL [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Résultats de recherche pour. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche.html?query=Rôle agonique : scopolamine>
17. Mazzocato C, Laurent P. Les rôles agoniques [Internet]. 2007 [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/spl/documents/palliative\\_flash\\_03\\_rales\\_agoniques.pdf](https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/spl/documents/palliative_flash_03_rales_agoniques.pdf)
18. Skin: Structure and function explained [Internet]. 2018 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/320435>
19. Ridge MD, Wright V. Mechanical properties of skin: a bioengineering study of skin structure. *J Appl Physiol.* sept 1966;21(5):1602-6.
20. Montagna W. *The Structure and Function of Skin*. Elsevier; 2012. 448 p.
21. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 5 août 2024]. Scopoderm patch : un rachat qui crée des tensions. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/scopoderm-patch-un-rachat-qui-cree-des-tensions>
22. ANSM [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponibilité des produits de santé - Scopoderm TTS 1 mg/72 heures, dispositif transdermique – [scopolamine]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/scopoderm-tts-1-mg-72-heures-dispositif-transdermique-scopolamine>
23. [MANAGEMENT ET ORGA] Création d'un nouveau statut de préparations hospitalières spéciales [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://rochepro.fr/pharmaciens/expertise-pui/toute-actualite/nouveau-statut-preparations-hospitalieres-speciales.html>
24. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037950971](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971)
25. Excipial [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.excipial.fr/Professionnel/produit.asp?id=4>
26. Frasch HF. A random walk model of skin permeation. *Risk Anal Off Publ Soc Risk Anal.* avr 2002;22(2):265-76.
27. Potts RO, Guy RH. Predicting skin permeability. *Pharm Res.* mai 1992;9(5):663-9.
28. Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE. Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere.* avr 1995;30(7):1275-96.
29. Butylscopolamine bromide | DrugBank Online [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT002585>
30. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=perm%C3%A9abilit%C3%A9%20cutan%C3%A9>
31. Haq A, Goodyear B, Ameen D, Joshi V, Michniak-Kohn B. Strat-M® synthetic membrane: Permeability comparison to human cadaver skin. *Int J Pharm.* 25 août 2018;547(1-2):432-7.

32. Strat-M® Membrane for Transdermal Diffusion Testing - Membranes pour test de diffusion transdermique [Internet]. [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: [https://www.merckmillipore.com/FR/fr/product/Strat-M-Membrane-for-Transdermal-Diffusion-Testing,MM\\_NF-C112892](https://www.merckmillipore.com/FR/fr/product/Strat-M-Membrane-for-Transdermal-Diffusion-Testing,MM_NF-C112892)
33. Crank J. The mathematics of diffusion. 2d ed. Oxford, [Eng]: Clarendon Press; 1975. 414 p.
34. Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE. Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere*. avr 1995;30(7):1275-96.
35. Skin Permeation Calculator | NIOSH | CDC [Internet]. 2022 [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/skin/skinpermcalf.html>
36. Tout savoir sur la thixotropie | Techniques de l'Ingénieur | Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/glossaire/thixotropie>
37. Simões A, Veiga F, Vitorino C. Progressing Towards the Sustainable Development of Cream Formulations. *Pharmaceutics*. juill 2020;12(7):647.
38. Rawat A, Gupta SS, Kalluri H, Lowenborg M, Bhatia K, Warner K. Rheological Characterization in the Development of Topical Drug Products. In: Langley N, Michniak-Kohn B, Osborne DW, éditeurs. *The Role of Microstructure in Topical Drug Product Development* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 5 août 2024]. p. 3-45. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-17355-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-17355-5_1)
39. Scopoderm 1.5 Mg Patch - Summary [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://imedi.co.uk/scopoderm-1-5-mg-patch/summary>
40. SCOPODERM Transdermal patch Pharmacology - MPI, EU: SmPC - RxReasoner [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://www.rxreasoner.com/monographs/scopoderm/pharmacology>
41. Kumar M, Sharma A, Mahmood S, Thakur A, Mirza MA, Bhatia A. Franz diffusion cell and its implication in skin permeation studies. *J Dispers Sci Technol*. avr 2024;45(5):943-56.
42. Ng SF, Rouse JJ, Sanderson FD, Meidan V, Eccleston GM. Validation of a Static Franz Diffusion Cell System for In Vitro Permeation Studies. *AAPS PharmSciTech*. 1 sept 2010;11(3):1432-41.
43. Bosman IJ. Transdermal delivery of anticholinergic bronchodilators: methodological and clinical aspects. Groningen: s.n.; 1996.
44. Barbero AM, Frasc H. Pig and guinea pig skin as surrogates for human *in vitro* penetration studies: A quantitative review. *Toxicol In Vitro*. 1 févr 2009;23(1):1-13.
45. Bezrouk A, Fiala Z, Kotingová L, Krulichová IS, Kopečná M, Vávrová K. SAMPA: A free software tool for skin and membrane permeation data analysis. *Toxicol In Vitro*. 1 oct 2017;44:361-71.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**PRYYATSELYUK Yevgeniy**

**Formulation d'une préparation hospitalière de butylbromide de scopolamine et étude biopharmaceutique pour le traitement du râle agonique.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2025, 75 p.

**RESUME**

Les râles agoniques, bruits respiratoires irréguliers causés par l'accumulation de fluides dans les voies respiratoires, apparaissent chez les patients en fin de vie incapables d'éliminer leurs sécrétions. Bien qu'inoffensifs pour le patient, ils provoquent une importante détresse chez les proches et les soignants. Pour les traiter, la scopolamine, via le dispositif transdermique Scopoderm® TTS 1 mg/72 h, est utilisée en soins palliatifs pour réduire les sécrétions salivaires grâce à son action sur les récepteurs muscariniques. Cependant, ce médicament fait face à un contingentement jusqu'en avril 2025, annoncé par Baxter en 2021.

Le râle agonique, manifestation clinique de fin de vie, est habituellement traité par le Scopoderm®, un médicament désormais en rupture de stock.

L'objectif de ce travail est de développer une formulation capable de remplacer le Scopoderm afin de combler le vide pharmaceutique engendré par son absence.

Dans un premier temps, nous avons démontré l'équivalence entre scopolamine hydrobromide et scopolamine butylbromide au moyen d'un travail bibliographique ainsi que d'études *in vitro* et *ex vivo*.

Dans un second temps, des essais d'homogénéisation, de rhéologie, de perte hydrique, de libération et de perméation ont été réalisés sur différentes formulations de crème hydrophile contenant le butylbromure de scopolamine. La biodisponibilité de ces formulations a ensuite été comparée à celle du médicament de référence afin de démontrer leur bioéquivalence.

**MOTS CLES**

Butylbromure de scopolamine ; Préparation magistrale ; Biodisponibilité des médicaments topiques ; Administration transdermique ; Etudes d'absorption percutanée ; Modélisation de la perméation cutanée

**JURY**

M. PIROT Fabrice, Professeur universitaire, Praticien hospitalier

Mme. MARCHAND Chloé, Pharmacien hospitalier

M. MERIENNE Camille, Pharmacien hospitalier

**DATE DE SOUTENANCE**

Jeudi 09 janvier 2025

**CONTACT**

fabrice.pilot@univ-lyon1.fr