

INFLUENCE DE LA METHYL- β -CYCLODEXTRINE SUR LA CINETIQUE DE LIBERATION DE L'INULINE ENCAPSULEE DANS DES LIPOSOMES BIOADHESIFS.

G. Piel¹, L. Boulmedarat², A. Bocho², B. Evrard¹, L. Delattre¹, E. Fattal²

¹ Laboratoire de Technologie Pharmaceutique, Département de Pharmacie, Université de Liège, CHU, Tour 4, Bat. B36, 1 av. de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique

² UMR CNRS 8612, Ecole de Pharmacie, Université de Paris Sud, 5 rue JB Clément 92296 Châtenay-Malabry, France

Le but de ce travail est d'étudier l'effet de la méthyl- β -cyclodextrine sur un système galénique à base de liposomes rendus bioadhésifs par leur dispersion dans un hydrogel de Carbopol 974 PNF[®]. La méthyl- β -cyclodextrine, utilisée dans ce système comme promoteur d'absorption, possède une forte affinité pour les substances lipidiques et peut donc interagir avec les liposomes comme cela a été montré lors de travaux précédents. Nous avons testé l'effet de la méthyl- β -cyclodextrine sur la vitesse de libération de l'inuline ³H, utilisée en tant que modèle de molécule hydrophile de poids moléculaire moyen, encapsulée dans des liposomes chargés positivement, composés de phosphatidylcholine de soja, de cholestérol et de stéarylamine.

Les liposomes ont été préparés par la méthode d'hydratation du film, puis calibrés par plusieurs passages successifs sur des membranes de polycarbonate présentant des pores de 0.4 et de 0.2 μ m de diamètre. L'inuline ³H a été encapsulée au sein des liposomes par la méthode de congélation-décongélation.

Les liposomes (de concentration de 2 ou 10 mM en lipides totaux), en présence de méthyl- β -cyclodextrine (0, 2 ou 5 % m/v) sont dispersés dans des gels de carbopol (1.5 % m/v).

500 mg de gels sont placés au contact de 5 ml de tampon HEPES pH 7.4 à 37°C. L'inuline marquée qui a diffusé dans la phase aqueuse tamponnée supérieure est mesurée par comptage de la radioactivité après 1, 2, 4, 6, 18 et 24 heures de contact.

Nous avons montré que l'effet réservoir des liposomes diminue avec la concentration en cyclodextrines.

La vitesse de libération de l'inuline en l'absence de cyclodextrines est beaucoup plus importante lorsque l'inuline se trouve sous forme libre et non encapsulée dans les liposomes. Les liposomes retardent donc la libération de l'inuline.

En présence de cyclodextrines, les vitesses de diffusion deviennent équivalentes. Ceci met bien en évidence les interactions cyclodextrines-liposomes dépendant de la concentration en cyclodextrines. Les cyclodextrines déstabilisent les liposomes en extrayant les phospholipides et le cholestérol, ce qui a pour effet d'accélérer la libération de l'inuline. Enfin, nous avons montré qu'il n'y a pas d'effet significatif du gradient de concentration. La diffusion de l'inuline à partir des gels à 2 mM en lipide étant équivalente à celle des gels à 10 mM.

Nous nous sommes ensuite intéressés au devenir des liposomes dans la phase aqueuse supérieure. Nous avons ainsi pu démontrer que ce milieu ne contient que de l'inuline et de la cyclodextrine. On ne détecte pas la présence de lipides au sein du milieu receveur. Ceci prouve que les liposomes ne diffusent pas dans le liquide surnageant et que donc toutes les interactions liposomes-cyclodextrines s'effectuent *in situ* dans le gel.