

UPDATE

Les proniosomes : avancées récentes et applications en nanomédecine

Proniosomes: recent Advances and Applications in Nanomedicine

Sarra LANSARI

Département de pharmacie, faculté de Médecine de Sidi bel Abbès, Algérie

Corresponding author : lansarisarra@gmail.com soumis le 23 /12/2024 ; accepté le 01 /06/2025; publié en ligne le 27 /06/2025

Citation: LANSARI S.

Les proniosomes : avancées récentes et applications en nanomédecine (2025) J Fac Med Or 9 (1) : 1113-1122.

DOI : [https://doi.org / 10.51782/jfmo.v9i1.261](https://doi.org/10.51782/jfmo.v9i1.261)

MOTS CLÉS

Libération contrôlée, nanotechnologie, proniosomes, surfactifs

Résumé

La nanotechnologie a ouvert la voie à de nombreuses innovations et a révolutionné la nanomédecine, en particulier avec l'émergence des niosomes et des proniosomes, qui sont des systèmes d'administration vésiculaires prometteurs pour diverses applications thérapeutiques.

Les proniosomes sont des provésicules destinées à être reconstituées en niosomes, composées principalement de tensioactifs non ioniques et de cholestérol, ils permettent une libération contrôlée et ciblée des principes actifs et offrent des avantages par rapport aux niosomes, notamment une meilleure stabilité physique facilitant leur transport et leur stockage et des méthodes de préparation moins complexes.

Cette étude vise à passer en revue les avancées récentes concernant les composants, les méthodes de préparation et de caractérisation, les applications des proniosomes ainsi que les facteurs influençant leur formulation .

KEY WORDS

controlled release, nanotechnology, proniosomes, surfactants

Abstract

Nanotechnology has paved the way for many innovations and revolutionized the nanomedicine, especially with the emergence of niosomes and proniosomes, which are promising vesicular delivery systems for various therapeutic applications.

Proniosomes are prevesicles intended to be reconstituted into niosomes, composed mainly of non-ionic surfactants and cholesterol, they allow a controlled and targeted release of active ingredients and offer advantages over niosomes, including better physical stability facilitating their transport and storage and less complex preparation methods.

This study aims to review recent advancements regarding the components, preparation and characterization methods, applications of proniosomes, as well as the factors influencing their formulation.

1. Introduction

Les progrès récents dans le domaine des nanotechnologies ont propulsé les systèmes vésiculaires d'administration de médicaments vers de nouveaux horizons. Ces systèmes sont exploités dans diverses applications, notamment le ciblage des médicaments, la libération contrôlée et l'amélioration de l'absorption des médicaments [1].

Les niosomes sont de nouveaux systèmes vésiculaires composés de tensioactifs non ioniques combinés à du cholestérol. Ils constituent une alternative prometteuse aux liposomes, en évitant certains problèmes de stabilité chimique et en permettant une administration par diverses voies [2].

Cependant, comme les liposomes, les niosomes rencontrent des problèmes de stabilité physique, notamment la fusion, la fuite et l'aggrégation. Les proniosomes peuvent résoudre ces problèmes tout en offrant des avantages supplémentaires en matière de transport, de distribution et de stockage. Ces avantages ouvrent le champ de leurs applications en production industrielle en permettant d'encapsuler une large gamme de principes actifs [3].

L'objectif de cette étude était de faire le point sur les avancées récentes liées aux proniosomes, en abordant leurs composants, les techniques de préparation et de caractérisation, leurs applications potentielles, ainsi que les principaux facteurs influençant leur formulation.

2. Méthodologie

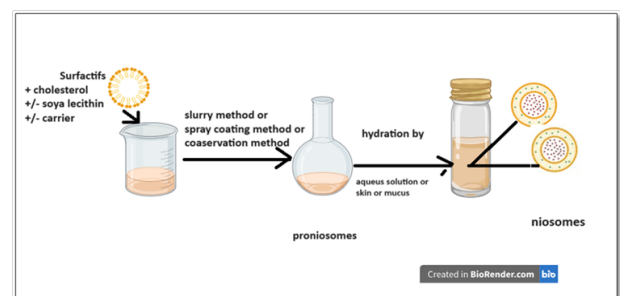
Une recherche bibliographique a été effectuée à l'aide des bases de données PubMed et Google Scholar, en utilisant les mots-clés suivants : proniosomes, proniosomal gel, niosomes, non-ionic surfactant vesicles et vesicular drug delivery systems.

Cette recherche visait à explorer les différents aspects des proniosomes en tant que systèmes innovants de délivrance de médicaments et a également permis d'identifier les diverses formulations développées dans la littérature scientifique.

3. Qu'est-ce qu'un proniosome ?

Les proniosomes, ou « niosomes secs », sont des formulations sèches et fluides, ou des systèmes compacts à cristaux liquides, constitués de tensioactifs non ioniques. Ils peuvent être réhydratés en les agitant brièvement dans un milieu aqueux chaud [4-7]. Donc, le proniosome est un état intermédiaire dans la formation des niosomes (Figure 1). Cette conversion peut se faire de deux façons [8,9]:

Figure 1. Conversion de proniosome en niosome (image créée par BioRender.com)



- L'hydratation par solvant : l'utilisation des systèmes aqueux, tels que l'eau purifiée, les solutions salines ou les tampons permet l'hydratation des proniosomes, avec ou sans agitation.

- L'hydratation par la peau ou les muqueuses : l'hydratation par l'eau présente dans la peau ou les muqueuses va convertir les proniosomes en niosomes.

Par rapport aux niosomes, les proniosomes présentent les avantages suivants [4,7,10,11]:

- Surmonter les défis liés à la stabilité physique, tels que la fusion, l'aggrégation et les fuites.
- Gérer l'hydrolyse des médicaments encapsulés.
- Prolonger la durée de conservation du médicament.
- Réduire les problèmes associés à la stérilisation, au transport, à la distribution, à l'uniformité des doses et à la transposition d'échelle de production.
- Faciliter le stockage et la manipulation des médicaments.
- Assurer une libération contrôlée et ciblée des principes actifs.
- Utiliser des méthodes de préparation moins complexes.

4. Type de proniosomes

4.1. Proniosomes secs et granuleux

Les proniosomes secs et granuleux sont généralement soit à base de sorbitol, soit de maltodextrine. Pour ceux à base de sorbitol, le procédé de préparation consiste à pulvériser un mélange de tensioactifs et de cholestérol dissous dans un solvant organique sur la poudre de sorbitol, puis à évaporer le solvant. Ce processus doit être répété pour obtenir le revêtement tensioactif souhaité, en raison de la solubilité du sorbitol dans les solvants organiques. Les proniosomes à base de maltodextrine, quant à eux, sont préparés par suspension. La solubilité des maltodextrines dans l'eau en fait un excellent support, et l'utilisation de particules soufflées creuses améliore la surface spécifique, optimisant ainsi la réhydratation [4,10,12-14].

4.2. Proniosomes à cristaux liquides

Ils sont également appelés les gels de proniosomes, utilisés principalement pour l'administration topique et transdermique. Ils sont préparés en créant une solution à température élevée pour dissoudre complètement le tensioactif, empêchant la formation de micelles en raison de la quantité minimale de solvant utilisée. Lorsqu'une petite quantité d'eau est ajoutée, une microémulsion E/H se forme, les tensioactifs s'alignant aux interfaces entre les phases aqueuse et huileuse. Un gel proniosomal se forme à cause de la réduction de la solubilité du tensioactif et du cholestérol dans le solvant, du au refroidissement du mélange. Au contact de l'eau, les chaînes lipophiles des tensioactifs passent à un état liquides désordonné (état cristallin liquide lyotrope) soit en augmentant la température à la température de transition de phase (T_c), soit en utilisant des solvant qui dissolvent les lipides ou les deux [4,9,12,14,15].

5. Structure et composition des proniosomes Data Extraction

Les proniosomes peuvent être unis ou multilamellaires selon la méthode de préparation, par contre, le gel proniosomal présente

une structure particulière, en raison de la quantité de solvant limitée, il présente diverses phases de cristaux liquides, notamment lamellaire, hexagonale et cubique [10,13,16]. Les proniosomes sont composés des ingrédients suivants:

5.1. Principe actif

Les critères d'un principe actif pouvant être encapsulé dans les proniosomes sont comme suit [13,17,18]:

- Faible solubilité aqueuse
- Haute fréquence de dosage
- Demi-vie biologique courte
- Principe actif destiné à une libération contrôlée
- Principe actif ayant des effets secondaires plus ou moins importants.

L'efficacité d'encapsulation peut être influencée par le poids moléculaire, la structure chimique et l'hydrophilie ou la lipophilie du principe actif. De plus, lorsqu'un principe actif interagit avec le groupe de tête du soluté et du tensioactif, il peut augmenter la charge et la répulsion, augmentant ainsi la taille des vésicules [6].

5.2. Tensioactifs non ioniques

Ils représentent les composants structurels essentiels des proniosomes. Des études indiquent que les tensioactifs esters sont moins toxiques que les tensioactifs éthers, cela peut être due à la dégradation enzymatique potentielle des liaisons esters [14,19,20].

Les tensioactifs non ioniques couramment utilisés pour la formation de vésicules sont représentés dans le tableau 1, ils ont des propriétés particulières qui doivent être prises en compte lors de la formulation :

- Structure chimique:

La littérature suggère que l'efficacité d'encapsulation augmente avec des chaînes alkyles plus longues [10,21]. Mokhtar et al. (2008) ont étudié l'impact de la structure des tensioactifs sur l'efficacité d'encapsulation du flurbiprofène en préparant des proniosomes avec une concentration totale en lipides identique, mais utilisant différents types de Span®. Les résultats ont montré que le taux d'encapsulation était selon l'ordre suivant : Span® 60 (C18) > Span® 40 (C16) > Span® 20 (C12) > Span® 80 (C18). Bien que Span® 60 et Span® 80 possèdent le même groupe tête, leurs chaînes alkyles diffèrent car Span® 80 a une chaîne alkyle insaturée. La présence de la double liaison augmente la perméabilité, ce qui réduit l'efficacité de piégeage [22].

- Balance hydrophile lipophile (HLB)

La valeur HLB est essentielle pour réguler l'encapsulation du médicament. Les tensioactifs hydrophiles (HLB entre 14 et 17) ne conviennent pas à la production de vésicules, car leur forte solubilité dans l'eau pendant l'hydratation perturbe l'aggrégation nécessaire à la création d'une structure lamellaire. En revanche, les tensioactifs avec un HLB entre 4 et 8 sont idéaux pour la formation de vésicules. Lorsque la valeur HLB diminue en dessous de 4, l'efficacité de piégeage diminue également [10,23,24].

La valeur HLB peut aussi affecter la taille des vésicules, en effet, Agarwal et al. (2004) ont montré qu'une valeur élevée du HLB, à titre d'exemple de 8,5 pour le Span® 20 favorise la formation de vésicules de plus grandes tailles comparé au résultat fourni par le

Span® 80 dont le HLB est de 1,8 [24,25].

Aussi, Sandeep et al. (2014) ont préparés des gels de proniosomes encapsulant du Fluconazole et ont comparé la taille des vésicules à base de Span® 80 (HLB=4,3) et les vésicules à base de Tween® 20 (HLB 16,7) qui étaient respectivement de $2,01 \pm 0,12 \mu\text{m}$ et $8,56 \pm 0,2 \mu\text{m}$, cela pourrait être dû à l'énergie libre de surface qui diminue avec l'augmentation de l'hydrophobicité [26].

- Paramètre de compactage critique (CPP)

Il s'agit de la relation entre la structure d'un tensioactif et sa capacité à former des vésicules. Cette relation permet d'identifier le type d'agrégats formés par les tensioactifs, tels que des micelles sphériques ou cylindriques, des vésicules ou des bicouches flexibles ou rigides. Pour un tensioactif avec un volume de queue V, une surface de tête A et une longueur de queue l, le CPP peut être calculé comme suit [10,27]:

$$\text{CPP} = V / (A \cdot l)$$

Et donc selon la valeur du CPP, nous avons [27,28]:

- $0 < \text{CPP} < 0,33$ -> formation de micelles sphériques
- $0,33 < \text{CPP} < 0,5$ -> formation de micelles cylindriques
- $0,5 < \text{CPP} < 1$ -> formation de bicouches flexibles, vésicules
- $\text{CPP} \approx 1$ -> formation de bicouches planes
- $\text{CPP} > 1$ -> formation de micelles inversées

Pour les cristaux liquides lyotropes, le CPP est particulièrement important. Les tensioactifs avec de gros groupes de tête forment généralement des micelles, tandis que ceux avec de gros groupes de queue ont tendance à créer des micelles inversées.

Tableau 1. Propriétés des tensioactifs utilisés dans la formulation des proniosomes [10,23,24,29]

Groupe	Nom usuel	Nom chimique	Propriétés
Alkyl éthers et alkyl glyceryl éthers	Brij® 30 Brij® 58 Brij® 72 et 76	Polyoxyéthylène-4- lauryl Polyoxyéthylène cetyl éthers Polyoxyéthylène stéaryle éthers	HLB= 9,7 Tc= 10°C HLB= 15,7 HLB= 4,9 et 12,4
Esters d'acides gras de Sorbitan	Span® 20 Span® 40 Span® 60 Span® 80 Span® 85	Sorbitan mono-laurate Sorbitan monopalmitate Sorbitan monostearate Sorbitan mono-triolate Sorbitan trioleate	HLB= 8,6 Tc= 16°C Densité= 1,032 g/ml à 25°C HLB= 6,7 Tc= 42°C Point de fusion = 46-47°C HLB= 4,7 Tc= 53°C Point de fusion= 54-57°C HLB= 4,3 Tc= - 12°C Densité= 0,986 HLB= 1,8
Esters d'acides gras polyoxyéthylène	Tween® 20 Tween® 40 Tween® 60 Tween® 80	Polyoxyéthylène Sorbitan mono-laurate Polyoxyéthylène sorbitan monopalmitate Polyoxyéthylène sorbitan monostearate Polyoxyéthylène sorbitan mono-triolate Polyoxyéthylène sorbitan trioleate	HLB= 16,7 Densité= 1,106 Solubilité aqueuse = 100g/l HLB= 15,6 Densité= 1,05 Solubilité aqueuse = 100g/l HLB= 14,9 Densité= 1,081 Solubilité aqueuse= 100g/l HLB= 15 Densité= 1,064 Solubilité aqueuse = 5-10g/100ml à 23°C

Les tensioactifs avec des tailles de tête et de queue équilibrées conduisent généralement à la formation de lamelles. Cependant, le même tensioactif peut former différentes phases à des concentrations variables [28].

- Température de transition de phase (Tc)

La température de transition gel-liquide (Tc) des tensioactifs affecte considérablement l'efficacité d'encapsulation, en effet, les tensioactifs ayant une Tc élevée, comme le Span® 60, sont plus susceptibles de créer des gels ordonnés, ce qui conduit à une efficacité d'encapsulation plus élevée. En revanche, les tensioactifs ayant une Tc faible ont tendance à former des liquides moins organisés, ce qui peut entraîner des fuites du principe actif. En général, les Spans® présentent une meilleure efficacité d'encapsulation que les Tweens® [11,23]. Ceci a été démontré dans l'étude de Sandeep et al. (2014), où l'efficacité de piégeage a été trouvée dans l'ordre suivant : Span® 60 > Span® 20 > Span® 80 > Tween® 80 > Tween® 20 [26].

Les proniosomes doivent être hydratés pour se transformer en niosomes, ce processus se fait à une température supérieure à la Tc du tensioactif [24].

5.3. Cholestérol

Le cholestérol est un élément clé qui joue le rôle de ciment vésiculaire pour les tensioactifs. Il renforce la stabilité et la rigidité de la membrane proniosomale tout en régulant la perméation des médicaments. L'augmentation de la concentration en cholestérol améliore l'efficacité de piégeage, mais cet effet peut atteindre un seuil de saturation. Au-delà de ce point, l'ajout supplémentaire de cholestérol peut réduire l'efficacité de piégeage, car il entre en concurrence avec les médicaments pour l'espace au sein de la bicouche [11,20,23,29].

Dans l'étude d'El Laithy et al. (2011), l'efficacité d'encapsulation de la Vinpocétine a significativement augmenté (de 74.25 à 85.37%) lorsque le taux de cholestérol a augmenté de 10 à 20mg, par contre en l'augmentant encore à 30mg, l'efficacité d'encapsulation a diminué à 79.91% [30].

5.4. Lécithines

La lécithine se compose principalement de phosphatidylcholine (PC), ayant une température de transition élevée, elle aide à minimiser la fuite de médicament des vésicules, améliore l'efficacité de piégeage et encourage la formation de vésicules plus petites en raison d'une hydrophobicité accrue [14,15]. En effet, selon l'étude de Teaima et al. (2020), les formules de proniosomes encapsulant le Telmisartan préparées à l'aide de lécithine de soja ont démontré une efficacité d'encapsulation significativement plus élevée que celles qui ont été préparées sans son incorporation [31].

Des études montrent que les lécithines hydrogénées sont plus avantageuses que les lécithines non hydrogénées. En effet, les doubles liaisons présentes dans ces dernières provoquent une courbure des chaînes moléculaires, réduisant ainsi le contact avec les molécules adjacentes lors de la formation de la membrane niosomale, ce qui augmente la perméabilité de la membrane. La lécithine de soja et la lécithine d'œuf sont fréquemment utilisées comme stabilisants de membrane et agents favorisant la pénétration [14,15,20,23,32].

5.5. Supports

Les supports doivent posséder des propriétés sûres, non toxiques et fluides. Ils doivent avoir une faible solubilité dans la solution chargée tout en conservant une bonne solubilité dans l'eau pour faciliter l'hydratation. Ils offrent une flexibilité aux proniosomes. La maltodextrine, le sorbitol, le mannitol, le glucose monohydraté, le lactose séché par pulvérisation, le stéarate de saccharose et le lactose monohydraté sont les supports les plus utilisés [20,21,32,33].

5.6. Solvant organique

Le choix du solvant est important, car il affecte la taille des vésicules et les taux de perméation du médicament. De plus, les solvants peuvent servir d'amplificateurs de pénétration et influencer la spontanéité de la formation du niosome [10,15,20,23].

L'étude de Vora et al. (1998) sur le gel de proniosomes de Lévonorgestrel, a démontré que la taille des vésicules diminue suivant cet ordre : éthanol > propanol > butanol > isopropanol [34].

Par ailleurs, Gupta et al. (2007) ont trouvé que les formulations de gels de proniosomes encapsulant le Captopril, contenant de l'isopropanol et du butanol ont tendance à former des niosomes plus spontanément que celles contenant du propanol et de l'éthanol, en raison de la séparation de phase plus rapide de l'isopropanol et du butanol, qui sont moins solubles dans l'eau [35]. D'autres solvants peuvent être utilisés, à titre d'exemples : le méthanol, le chloroforme ou aussi un mélange des deux [11,31].

5.7. Phase aqueuse

Le tampon phosphate (pH 7,4), le glycérol à 0,1 % et l'eau chaude sont les plus utilisés dans la préparation des gels de proniosomes, mais pour l'hydratation des proniosomes en niosomes, on utilise des solutions aqueuses comme l'eau purifiée, les solutions salines ou les tampons à différents pH. La littérature indique que le pH du milieu d'hydratation influence l'efficacité de piégeage, lorsque le pH diminue, la proportion de médicament encapsulé a tendance à augmenter [10,23].

Par exemple, le taux d'encapsulation du flurbiprofène a été multiplié par 1,5 lorsque le pH a été abaissé de 8 à 5,5. Ceci peut être attribuée à la présence du groupe carboxylique ionisable dans sa structure chimique [10,36].

6. Méthodes de préparation

6.1. Méthode de suspension

Le cholestérol et le tensioactif, dissous dans un solvant organique adapté, sont ajoutés à un ballon à fond rond contenant le support afin de créer une suspension. Si la solution de tensioactif est insuffisante, il est possible d'ajouter davantage de solvant. Ce dernier est ensuite éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif réglé à 60-70 tr/min, avec une température de $45 \pm 2^\circ\text{C}$ et une pression de 600 mm Hg. La suspension obtenue est ensuite séchée sous vide pendant une nuit à température ambiante, ce qui permet d'obtenir une poudre de proniosome fluide. Cette poudre doit être stockée à 4°C dans un récipient hermétique [4,14,16,23,32].

Dans cette méthode, la réhydratation est efficace grâce à la finesse du revêtement tensioactif, mais le processus est lent [6,21].

6.2. Méthode de revêtement par pulvérisation lente

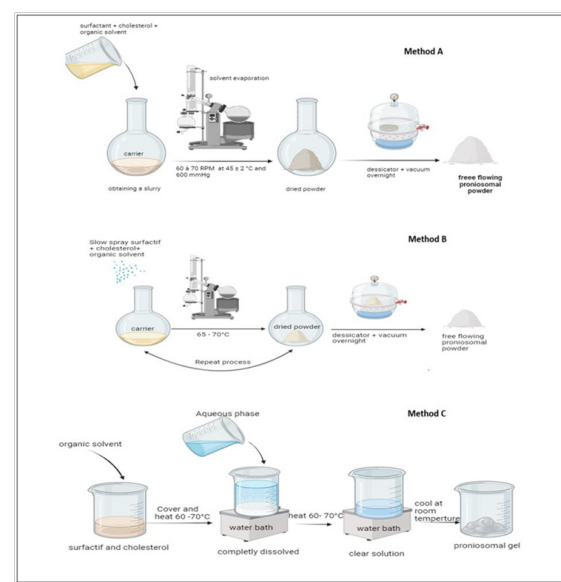
Le ballon contenant le support est fixé à un évaporateur rotatif, placé sous vide et mis en rotation dans un bain-marie chauffé à $65-70^\circ\text{C}$. Par la suite, une solution organique de tensioactifs et de cholestérol est pulvérisée sur le support, puis évaporée. Il est crucial de s'assurer que la surface du support ne devienne pas saturée durant la pulvérisation, ce qui nécessite une application très lente de la solution de tensioactif. Cette pulvérisation doit être répétée jusqu'à ce que le support soit entièrement recouvert par le solvant organique.

À mesure que la dissolution progresse, le revêtement tensioactif sur le support s'hydrate, entraînant la formation de vésicules multilamellaires. L'évaporation doit se poursuivre jusqu'à l'obtention d'une poudre de proniosome fluide. Pour un séchage supplémentaire, un dessiccateur peut être utilisé pour maintenir le matériau sous vide pendant une nuit à température ambiante [4,13-16,32]. Cette technique est simple, mais présente l'inconvénient d'être fastidieuse et chronophage à cause de la solubilité du sorbitol dans le solvant et aussi l'efficacité d'encapsulation qui peut être affectée par tout support résiduel [6,21].

6.3. Méthode de séparation de phase par coacervation

Cette méthode est généralement utilisée pour préparer un gel proniosomal (Figure 2). Le tensioactif et le cholestérol sont placés dans un flacon en verre propre et sec avec une large ouverture.

Figure 2. Méthodes de préparation des proniosomes (méthode A : méthode de suspension, méthode B : méthode de revêtement par pulvérisation lente, méthode C : méthode de séparation de phase par coacervation) (image créée par BioRender)

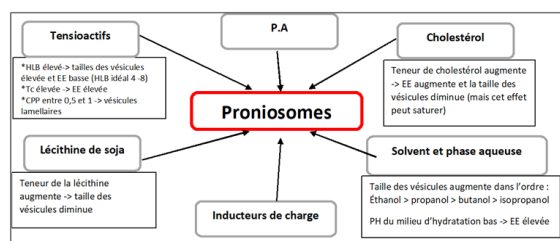


Un solvant est ensuite ajouté et l'ouverture du flacon est recouverte ensuite le mélange est chauffé au bain-marie à 60-70 °C jusqu'à ce que le tensioactif et le cholestérol soient complètement dissous. Ensuite, une phase aqueuse est ajoutée au flacon et le mélange est à nouveau chauffé au bain-marie pour obtenir une solution claire. Enfin, le mélange est refroidi à température ambiante, ce qui entraîne la formation du gel proniosomal [4,13-16,20,32]. C'est une méthode simple et rapide qui ne nécessite aucun équipement spécialisé [6,21].

7. Facteurs influençant la formulation des proniosomes

La formulation des proniosomes dépend de plusieurs facteurs tels que les propriétés physicochimiques du principe actif, la nature et la concentration du tensioactif et ses caractéristiques, la teneur en cholestérol et la lécithine de soja, le pH du milieu d'hydratation et la charge, comme le montre la figure 3 ci-dessous.

Figure 3. Schéma récapitulatif des facteurs influençant la formulation des proniosomes (EE : efficacité d'encapsulation ; Tc : température de transition de phase ; HLB : balance hydrophile lipophile ; CPP : paramètre de compactage critique ; P.A : principe actif)



Par ailleurs, l'hydratation des proniosomes avec ou sans agitation a aussi une influence sur la taille des vésicules, en effet dans l'étude de Gupta et al. (2007), la taille des vésicules a diminué de [11,38 - 25,06 µm] (sans agitation) à [4,14 - 8,36µm] (avec agitation), à cause de l'énergie appliquée lors de l'agitation qui entraîne la rupture des plus grosses vésicules en plus petites [35].

Vora et al. (1998) ont quant à eux comparé la taille des vésicules obtenus avec et sans agitation et avec ultrasonication, les résultats ont montré une diminution de la taille comme suit : 14.83µm (sans agitation), 4.98µm (avec agitation), 1.32µm (avec ultrasonication) [34].

7. Caractérisation

Les proniosomes doivent être transformés en niosomes par hydratation avant de passer à la caractérisation sauf pour le contrôle de l'angle de repos et l'étude de stabilité. La caractérisation des proniosomes est essentielle pour garantir l'efficacité et la qualité des médicaments obtenus. Ce processus comprend les tests suivants:

7.1. Formation de bicouche et nombre de lamelles

La formation de bicouches est caractérisée par microscopie à lumière polarisée croisée (X-cross), par contre, la microscopie électronique, la diffusion des rayons X aux petits angles et la spectroscopie à résonance magnétique nucléaire RMN sont utilisées pour caractériser le nombre de lamelles [6].

7.2. Morphologie et taille des vésicules

Des techniques de diffusion dynamique de la lumière DLS (Zetasizer) sont utilisées pour connaître la taille des vésicules sub-microniques. La microscopie électronique à balayage (MEB), la microscopie à force atomique sont utilisées pour donner des informations sur la forme et la surface des niosomes. En outre, une spectroscopie de corrélation de photons ou un analyseur de distribution granulométrique est utilisé pour déterminer la taille moyenne et l'indice de polydispersité [6,7,11,14, 21, 24, 29].

7.3. Efficacité d'encapsulation (EE)

Pour séparer le médicament piégé du médicament non piégé, diverses techniques peuvent être employées, notamment la dialyse, la filtration sur gel, l'ultracentrifugation, la chromatographie sur colonne et les cycles de congélation-décongélation. Deux méthodes peuvent être utilisées pour mesurer l'efficacité d'encapsulation (EE).

La première méthode consiste à détruire les vésicules proniosomales à l'aide de propane (50 %) ou de Triton (0,1 %), puis à doser le médicament piégé à l'aide d'une méthode d'analyse appropriée. L'EE est calculée comme suit [7,11,14,20,29]:

$$\% EE = (ED / TD) \times 100$$

Où ED est la quantité de médicament piégé et TD est la quantité initiale de médicament

La deuxième consiste à mesurer le médicament non piégé. Si on prend, l'exemple de l'ultracentrifugation, on procède comme suit : hydratation des proniosomes en niosomes et sonication dans un bain à ultrason ensuite on centrifuge et on prélève le surnageant, la concentration de médicament dans la solution obtenue est dosée par une méthode appropriée.

Le pourcentage d'encapsulation du médicament est calculé par l'équation suivante :

$$\% EE = [(Ct - Cf) / Ct] \times 100$$

Où Ct est la concentration du médicament total et Cf est la concentration du médicament non piégé [6,17,19].

7.4. Taux de spontanéité

C'est la mesure du nombre de niosomes formés suite à l'hydratation des proniosomes. À l'aide de la chambre de Neubauer, le nombre de niosomes est calculé[6,7,14,29].

7.5. Mesure de l'angle de repos

L'angle de repos de la poudre de proniosomes est mesuré par la technique de l'entonnoir et du cylindre[13-15,20,23].

7.6. Potentiel Zeta (ZP)

Une valeur ZP élevée entraîne une augmentation des interactions répulsives dans les particules chargées et empêche l'agglomération entre les particules. Cela garantit une distribution uniforme de la taille des vésicules. Une formulation ayant une valeur ZP minimale de ± 30 mV est considéré comme une formulation physiquement stable [11,14,15,20].

7.7. Étude de libération in vitro

L'étude de libération In vitro du médicament dépend de la voie d'administration, elle peut être déterminée à l'aide d'une cellule de diffusion de Franz, d'une cellule de diffusion de Keshary-Chien, d'une membrane de dialyse, d'une dialyse inverse ou d'un appareil de dissolution de la Pharmacopée américaine de type 1.28[7,11,13,14,20,23,24].

7.8. Étude de stabilité

Les proniosomes sont généralement stockés dans trois conditions : au réfrigérateur (4 ± 2 °C), à température ambiante (25 ± 2 °C et $60 \% \pm 5 \%$ HR) et à température élevée (40 ± 2 °C et 75% HR) pendant une durée de trois mois. L'efficacité d'encapsulation, la taille des vésicules et la libération in vitro du principe actif sont évaluées à des intervalles de 0, 1, 2 et 3 mois [6,13,14,23].

8. Applications des proniosomes

Pour démontrer l'utilité des proniosomes, quelques exemples mettant en évidence les applications des proniosomes par différentes voies sont discutés dans le tableau 2 et certaines formulations brevetées de proniosomes sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 2. Applications des proniosomes selon la voie d'administration

(A): méthode de suspension; (B): méthode de revêtement par pulvérisation lente ; (C): méthode de séparation de phase par coacervation ; P.A : principe actif

Voie d'administration	Principe actif	Méthode de préparation	Effet obtenu	Références
Orale	Esomeprazole	(A)	Amélioration de l'effet antiulcéreux	Mohanty D et al. [37]
	Testostérone undecanoate	(A)	Formulation de capsules à partir de la poudre proniosomale et amélioration de la biodisponibilité orale	Singh et al. [38]
	Glibenclamide	(A)	Amélioration de la dissolution du P.A	Alshora D et al. [39]
Parentérale	Flurbiprofène	(B)	Libération contrôlée et réduction des fréquences d'administration	Verma P et al. [40]
	Letrozole	(A)	Libération du P.A biphasique contrôlée sur un mois	Khudair N et al.[41]
	Itraconazol	(C)	Libération prolongée jusqu'à 8 heures	Rajashree Gude et al.[42]
Transdermique	5 Fluorouracil	(C)	Obtention de l'effet de maintien souhaité pour le traitement du mélanome	Rajkumar et al.[43]
	Tadalafil (administration topique sur le pénis)	(C)	Alternative prometteuse au traitement orale	Soad A. Mohammed et al. [44]
	Granisetron hydrochloride	(A)	Les comprimés buccoadhésifs ont montré une amélioration de la biodisponibilité et une possibilité de réduire la dose et la fréquence d'administration	Ahmed et al. [45]
Buccale	Fluconazole	(C)	Meilleur effet fongistatique contre Candida albicans que le simple gel de Fluconazole	Rao Moni caet al. [46]
	Acetazolamide	(C)	Libération prolongée du P.A	Shambhavi Singh et al.[47]
	Betaxolol	(A)	Augmentation du temps de séjour oculaire	Viswanath V et al. [48]
Vaginale	Tenofovir disoproxil fumarate	(C)	Libération contrôlée du P.A	Radha et al.[49]
	Terconazole	(C)	Bonnes propriétés mucoadhésives et libération prolongée du P.A	Ebtsam M Abdou et al. [8]
	Beclomethasone di propionate	(B)	Libération contrôlée du P.A et amélioration de l'aérosolisation	Kanar Hidayat et al. [50]
Pulmonaire	Vismodegib	(A)	Amélioration de l'effet cytotoxique et de la biodisponibilité relative	Amr Gamal et al. [51]
	Duloxetine	(C)	Amélioration de la perméation avec contrôle de la libération du P.A	Khatoun M et al. [52]
	Ofloxacin	(C)	Amélioration de la perméation trans-tympanique	Younes N F et al.[53]

Tableau 3. Description de quelques brevets de formulations proniosomales [20]

Numéro du brevet	Titre	Inventeur	pays
1288/DEL/2012	« Formulation proniosomale/niosomale de curcumine, procédé pour sa préparation et son utilisation »	Yadav, et al., 2012	INDE
3228/DEL/2012	« Nouveau gel proniosomal de Withania somnifera »	Garg et al., 2012	INDE
3231/DEL/2012	« Nouveau gel proniosomal chargé en acide ursolique et procédé de préparation de celui-ci »	Garg, et al., 2012	INDE
WO2000042987A8	« Constructions vésiculaires ciblées pour la Cryo protection et le traitement des infections à H. Pylori »	Singh, et al., 2000	WIPO
CN103340823A	« Formulation de proniosomes de paeonol et procédé de préparation de ceux-ci »	Xiao et al., 2013	CHINE
US20190083461A1	« Méthodes et compositions pour traiter les maladies inflammatoires »	Etschmann, et al., 2017	USA

Conclusion

Les proniosomes constituent donc des avancées significatives en nanomédecine, offrant des solutions novatrices pour le ciblage et la libération de médicaments. Ces systèmes de délivrance favorisent une administration contrôlée des médicaments, réduisant les effets secondaires tout en augmentant l'efficacité thérapeutique. Ils sont principalement composés de tensioactifs non ioniques et de cholestérol dont la structure et la concentration influence la taille des vésicules et l'efficacité d'encapsulation du médicament. Les perspectives d'avenir sont particulièrement prometteuses, avec des recherches en cours visant à optimiser leurs formulations pour des traitements ciblés dans des pathologies complexes.

Conflit d'intérêt

L'auteure ne déclare aucun conflit d'intérêt

Références

- [1]. Khatoun M, Shah KU, Din FU, Shah SU, Rehman AU, Dilawar N, et al. Proniosomes derived niosomes: recent advancements in drug delivery and targeting. *Drug Delivery*. nov 2017;24(2):56-69.
- [2]. Liga S, Paul C, Moacă EA, Péter F. Niosomes: Composition, Formulation Techniques, and Recent Progress as Delivery Systems in Cancer Therapy. *Pharmaceutics*. févr 2024;16(2):223-51.
- [3]. Yasam VR, Jakki SL, Natarajan J, Kuppusamy G. A review on novel vesicular drug delivery: proniosomes. *Drug Delivery*. juin 2014;21(4):243-9.
- [4]. Saritha M, Panda S, Buddha S, Kamala Kumari P, Yarraguntla SR. Proniosomes: a vesicular drug delivery system. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 15 nov 2021;13(6):32-6.
- [5]. Thimmaraju D. R & Dr. Abdul Nasir Kurnool. Proniosomal Gel: Formulation and Characterization of an Antifungal Drug (Butenafine Hcl) Loaded Proniosomes for Topical Delivery. *Global Journal of Medical Research: B Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine*. 2020; 4 (5):35-46.
- [6]. Durga Bhavani G and Veera Lakshmi P. Recent advances of non-ionic surfactant-based nano-vesicles (niosomes and proniosomes): a brief review of these in enhancing transdermal delivery of drug. *Futur J Pharm Sci*. déc 2020;6(1):100-18.
- [7]. Ahmad MZ, Mohammed AA, Mokhtar Ibrahim M. Technology overview and drug delivery application of proniosome. *Pharmaceutical Development and Technology*. 3 avr 2017;22(3):302-11.
- [8]. Abdou EM, Ahmed NM. Terconazole Proniosomal Gels: Effect of Different Formulation Factors, Physicochemical and Microbiological Evaluation. *Journal of Pharmaceutics & Drug Delivery Research*. 1 janv 2016;05:1.
- [9]. Bhargava T, Dr. K. Dashora, Rathore U, Panwar S, Dr Tanu Bhargava, Dr Narendra Mandoria. A review on more stable niosome 'proniosomes' suitable carrier for TDDS. *MCR*. 8 juin 2023;6(6):1278-86.
- [10]. Jadhav KR, Pawar AY, Bachhav AA, Ahire SA. Proniosome: a novel non-ionic vesicles as potential drug carrier. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 10 oct 2016;10 (3):1-10.
- [11]. Mahajan S S, Chaudhari Y. R, Patil V. P and Shaikh T. Y. Proniosomal gel: a novel therapeutic topical / transdermal drug delivery system. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2021;12(3):1367-80.

[

- [12]. Pooja R, Shabaraya A. R and Mahananda RP. Proniosomes an Effective Carrier for Drug Delivery: A Review. international journal of pharmaceutical research. July 2022 ;24 (4):22-34.
- [13]. Rada SK, Brijitha G. Proniosomes: Non-Ionic Surfactant Coated Vesicular Carrier Systems with Effective Drug Targeting. JPRI. 26 avr 2022;34 (34B):1-12.
- [14]. Yadav N, Khan R, Sharma B. Nanotechnology Integration in Proniosomal Drug Delivery System. Journal of Advanced Scientific Research. 31 juill 2024;15(07):05-11.
- [15]. Kumar Reddy KT and Gandla K. Novel Vesicular Drug Delivery Systems Proniosomes. Pharm Res 2022; 6(3): 000272- 83.
- [16]. Khan S, Agnihotri J, shaikh A, sayyed M, Khan M, et al. Review on Proniosomal Transdermal Drug Delivery System. Adv Nanoscience Nanotec. 2023; 7(1): 54-61.
- [17]. Rajkumar J, Radha Gv, Sastri K T, Burada S. Recent update on proniosomal gel as topical drug delivery system. Asian J Pharm Clin Res. 7 janv 2019;12(1):54-61.
- [18]. Deepika S, Rizwana K, Bhawana S. A review on proniosomes drug delivery: an innovative approach. World Journal of Pharmaceutical Research. 2020;9(14):1322-33.
- [19]. Teaima H M, I. Gebril M, Allah FIA, El-Nabarawi MA. Niosomes versus proniosomes as promising drug delivery systems in treatment of diabetes mellitus. Int J App Pharm. 7 sept 2022;14(5):32-40.
- [20]. Ajrin M, Anjum F. Proniosome: A Promising Approach for Vesicular Drug Delivery. tjps. 31 août 2022;19(4):462-75.
- [21]. Suryawanshi SS, Patil PP, Gaikwad RG, Mali SS, Pol SL. Proniosomes: modern drug delivery system. Pharmaceutical Resonance. 2021; 4(1): 7-18.
- [22]. Mokhtar M, Sammour OA, Hammad MA, Megrab NA. Effect of some formulation parameters on flurbiprofen encapsulation and release rates of niosomes prepared from proniosomes. International Journal of Pharmaceutics. sept 2008;361(1-2):104-11.
- [23]. Morakul B and Junyaprasert VB. Proniosomes: An effective carrier for dermal and transdermal delivery. Songklanakarin J. Sci. Technol. Nov. -Dec. 2020; 42 (6): 1171-86.
- [24]. Mittal S, Chaudhary A, Chaudhary A, Kumar A. Proniosomes: the effective and efficient drug-carrier system. Ther Deliv. févr 2020;11(2):125-37.
- [25]. Agarwal S, Bakshi V, Vitta P, Raghuram A, Pandey S, Udupa N. Effect of cholesterol content and surfactant HLB on vesicle properties of niosomes. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 1 janv 2004;66:121-3.
- [26]. Sandeep G, Vasavi Reddy D, Devireddy SR. Formulation and evaluation of fluconazole pro-niosomal gel for topical administration. journal of applied pharmaceutical science. July 2014; 4(7):98-104.
- [27]. Dutt S, Siril P, Remita S. Swollen liquid crystals (SLCs): A versatile template for the synthesis of nano structured materials. RSC Advances. 17 janv 2017;7 : 5733-50.
- [28]. Abbott S. Surfactant Science: Principles and Practice. UK: HC Book; 2018. 198 pages.
- [29]. Yadav K, Yadav D, Saroha K, Nanda S, Mathur P, Syan N. Proniosomal Gel: A provesicular approach for transdermal drug delivery. 2010; 2(4): 189-198.
- [30]. El-Laithy HM, Shoukry O, Mahran LG. Novel sugar esters proniosomes for transdermal delivery of vinpocetine: Preclinical and clinical studies. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 1 janv 2011;77(1):43-55.
- [31]. Teaima MH, Yasser M, El-Nabarawi MA, Helal DA. Proniosomal Telmisartan Tablets: Formulation, in vitro Evaluation and in vivo Comparative Pharmacokinetic Study in Rabbits. DDDT. mars 2020;14:1319-31.
- [32]. Sharma RB, Kashyap D and Thakur H. Updated Review on Proniosomal Transdermal Drug Delivery System. international journal of drug development and research. 2023; 15(1): 989-1001.
- [33]. Vaishnav S, Khirwadkar DP, Mandoria DN, Dashora DK, Dubey DD, Bhargava DT. Gel With Proniosome- A Pioneering Approach For Drug Release. Clinical Images and Case Reports. 10 mai 2024;2(05):25-33.
- [34]. Vora B, Khopade AJ, Jain NK. Proniosome based transdermal delivery of levonorgestrel for effective contraception. J Control Release. 31 juill 1998;54(2):149-65.
- [35]. Gupta A, Prajapati SK, Balamurugan M, Singh M, Bhatia D. Design and Development of a Proniosomal Transdermal Drug Delivery System for Captopril. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 31 juill 2007;6(2):687-93.
- [36]. Venkatesh DN, Priyanka VS, Tulasi K, Kalyani K, Ali SA, Jilakara H. Proniosomes: a superior drug delivery system. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. 1 juill 2014;6(3):178-82.

- [37]. Mohanty D, Zafar A, Jafar M, Upadhyay AK, Haque MA, Gupta JK, et al. Development, In-Vitro Characterization and Preclinical Evaluation of Esomeprazole-Encapsulated Proniosomal Formulation for the Enhancement of Anti-Ulcer Activity. *Molecules*. 25 avr 2022;27(9):2748-65.
- [38]. Song S, Tian B, Chen F, Zhang W, Pan Y, Zhang Q, et al. Potentials of proniosomes for improving the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2 janv 2015;41(1):51-62.
- [39]. Alshora D, Ibrahim M, Alanazi N, Alowyid M, Ali Alnakhli Z, Mohammed Alshiban N, et al. Formulation of Glibenclamide proniosomes for oral administration: Pharmaceutical and pharmacodynamics evaluation. *Saudi Pharmaceutical Journal*. déc 2023;31(12):101830-8.
- [40]. Verma P, Prajapati SK, Yadav R, Senyschyn D, Shea PR, Trevasakis NL. Single Intravenous Dose of Novel Flurbiprofen-Loaded Proniosome Formulations Provides Prolonged Systemic Exposure and Anti-inflammatory Effect. *Mol Pharmaceutics*. 7 nov 2016;13(11):3688-99.
- [41]. Khudair N, Agouni A, Elrayess MA, Najlah M, Younes HM, Elhissi A. Letrozole-loaded nonionic surfactant vesicles prepared via a slurry-based proniosome technology: Formulation development and characterization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. août 2020;58: 101721-33.
- [42]. Rajashree Gude SHV. Formulation And Characterization Of Provesicular Based Drug Delivery System For Effective Transdermal Delivery Of Antifungal Drug. *Int. J. in Pharm. Sci*. 2023;1(9): 331-346.
- [43]. Rajkumar J, Venkata Radha G. Topical drug delivery of 5-fluorouracil proniosomal gel for the treatment of skin cancer: in vitro and in vivo evaluation. *Pharm Sci Asia*. 2021;48(2):147-63.
- [44]. Mohamed SA, Rofaail RR, Salem H, Elrehany M, Asiri YI, Al Fatease A, et al. Proniosomal Gel-Loaded Phosphodiesterase Inhibitors (Sildenafil, Vardenafil, and Tadalafil): Prospects for Topical Penile Therapy of Tadalafil for Treatment of Erectile Dysfunction. *Gels*. 25 juill 2023;9(8):597-611.
- [45]. Ahmed S, El-Setouhy DA, El-Latif Badawi AA, El-Nabarawi MA. Provesicular granisetron hydrochloride buccal formulations: In vitro evaluation and preliminary investigation of in vivo performance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. août 2014;60:10-23.
- [46]. Abd El-Alim S, Kassem A, Basha M. Proniosomes as a novel drug carrier system for buccal delivery of benzocaine. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 31 déc 2014;24:452-8.
- [47]. Soni SS and P. Design And Development Of Proniosomal Gel Of Acetazolamide For The Treatment Of Glaucoma. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 31 déc 2022;13(10): 2341-53.
- [48]. Viswanath V, Tulasi P. Formulation, optimization and characterization of Betaxolol hydrochloride proniosomes using 3-2 factorial design. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences and Technology*. 18 févr 2020;1:89-97.
- [49]. Radha GV, Vinisha V, Rajkumar J, Ghosh A. Design and evaluation of topical vaginal proniosomal formulations of tenofovir disoproxilfumarate for hiv prevention. *Int Res J Pharm*. 13 févr 2019;10(2):94-102.
- [50]. Elhissi A, Hidayat K, Phoenix DA, Mwesiwa E, Crean S, Ahmed W, et al. Air-jet and vibrating-mesh nebulization of niosomes generated using a particulate-based proniosome technology. *International Journal of Pharmaceutics*. févr 2013;444(1-2):193-9.
- [51]. Gamal A, Saeed H, Sayed OM, Kharshoum RM, Salem HF. Proniosomal Microcarriers: Impact of Constituents on the Physicochemical Properties of Proniosomes as a New Approach to Enhance Inhalation Efficiency of Dry Powder Inhalers. *AAPS PharmSciTech*. juill 2020;21(5):156-68.
- [52]. Khatoon M, Sohail MF, Shahnaz G, Ur Rehman F, Fakhar-Ud-Din null, Ur Rehman A, et al. Development and Evaluation of Optimized Thiolated Chitosan Proniosomal Gel Containing Duloxetine for Intranasal Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 13 août 2019;20(7):288-300.
- [53]. Younes NF, Sayed S, Hassan M, Ahmed S. Engineered lecithin-based proniosomes for enhanced trans-tympanic permeation: In vitro, microbiological, ex vivo and in vivo evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. juin 2024;96:105728.