

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. Mira-Bejaia

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme de

Master

En Génie des procédés

Spécialité : Science et technologie du médicament

Thème

Formulation et évaluation d'un suppositoire de camptothécine

Réalisé par :

M^{elle} SAOUDI Nesrine

M^{elle} TALANTIKITE Zakia

Encadreur : Mr S. FATMI

Président du jury : Mr IGUROUADA

Examineur : Mr F. REZGUI

Examineur : Mr I.YAHIAOUI

Invitée : Mme F.BRADAI

Année Universitaire 2013-2014

Dédicaces

A toutes celles et ceux qui nous donnent des raisons d'être ce qu'on est ...

A Mami

NESRINE ET ZAKIA.

Remerciements

On souhaiterait adresser tous nos remerciements aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire.

On tient à exprimer toute notre reconnaissance, à l'égard de monsieur, Sofiane FATMI, pour tout le soutien, l'aide et l'orientation, qu'il nous a apportée durant les deux années de notre spécialisation. On le remercie également d'avoir été disponible et d'avoir encouragé nos initiatives au travers de la grande liberté d'action qu'il nous a autorisée lors de l'élaboration de ce mémoire. Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect pour toutes ces qualités scientifiques et humaines.

On adresse aussi notre profonde gratitude à l'égard de madame Amrani et Rabehi pour leur disponibilité, accompagnement et soutien sans failles.

Nos vifs remerciements vont aussi à Mme BRADAI pour sa présence, et ses conseils qui nous ont été d'une aide précieuse.

Qu'il nous soit aussi permis de remercier les membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'être présents et de s'être penché sur notre travail.

Sommaire

Abréviations

Nomenclature

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....	1
Chapitre I : La camptothécine.....	3
I.1. Introduction.....	3
I.2. Historique	3
I.3. Définition de la camptothécine	3
I.4. Structure de la camptothécine.....	4
I.5. Propriétés physico-chimiques	4
I.5.1. Propriétés physiques	4
I.5.2. Propriétés chimiques	4
I.5.2.1. Solubilité	4
I.5.2.1. Instabilité.....	5
I.6. Mécanisme d'action de la camptothécine.....	5
I.7. Analogues de la camptothécine	6
I.7.1. La première génération d'analogues plus hydrosolubles.....	7
I.7.2. La seconde génération les analogues lipophiles et les homocamptothécines	7
I.7.3. La troisième génération : Les analogues non lactoniques.....	7
I.8. Dérivés de la camptothécine mises sur le marché.....	8

I.8.1. Irinotécan (CamptoR)	8
I.8.2. Topotécan (HycamtinR).....	9
I.9. Conclusion	9
Chapitre I : Complexe d'inclusion et dispersion solide.....	10
II.1. Introduction	10
II.2. Complexe d'inclusion.....	10
II.2.1. Les cyclodextrines	10
II.2.1.1. Historique	10
II.2.1.2. Structure.....	10
II.2.1.2.1. Les cyclodextrines natives	10
II.2.1.2.2. Les cyclodextrines modifiées	11
II.2.1.3. Propriétés physico-chimique	13
II.2.2. Définition d'un complexe d'inclusion	15
II.2.3. Facteurs influençant la complexation	15
II.2.3.1. Facteurs liés à la nature des molécules organiques	15
II.2.3.2. Facteurs liés aux caractéristiques des cyclodextrines.....	16
II.2.3.3. Influence du contexte chimique.....	16
II.2.3.4. Influence de la température	17
II.2.4. Méthodes de préparations	17
II.2.4.1. La Co-précipitation.....	17
II.2.4.2. Le mélange physique	17
II.2.4.3. La méthode de pétrissage (kneading)	17

II.2.4.4. Lyophilisation	18
II.2.4.5. Extrusion.....	18
II.2.5. Mécanisme de formation de complexe d'inclusion	18
II.1.6. Conséquence de l'inclusion	19
II.2.7. Caractérisations des complexes	20
II.2.7.1. Spectroscopie UV/VIS	20
II.2.7.2. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	20
II.2.7.3. Spectroscopie Infrarouge (IR)	21
II.2.7.4. Analyse calorimétrique différentielle (DSC).....	21
II.2.7.5. Analyse thermogravimétrique (ATG)	21
II.2.7.6. Diffraction des Rayons X (DRX)	22
II.2.7.7. Test de dissolution	22
II.2.8. Toxicité des CDs	22
II.2.9. Intérêts de la complexation	22
II.2.9.1. Effet sur la solubilité	22
II.2.9.2. Effet sur la stabilité	23
II.2.9.3. Effet sur la biodisponibilité	23
II.2.10. Application des CDs et des complexes	23
II.3. Dispersion solide.....	25
II.3.1. Classification physico-chimique des dispersions solides	26
II.3.1.1. Les mélanges eutectiques simples	26
II.3.1.2. Les solutions solides	26

II.3.2. Les méthodes de préparation des dispersions solides.....	27
II.3.2.1. Procédés de fusion	27
II.3.2.2. Procédés du solvant	27
II.3.2.3. Procédés de fusion-solvant	28
II.3.3. Avantages des dispersions solides	28
II.3.4. Caractérisation des dispersions solides.....	28
II.3.4.1. Analyse calorimétrique différentielle (DSC).....	29
II.3.4.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR).....	29
II.3.4.3. L'Analyse thermique différentielle (ATG).....	29
II.4. Conclusion.....	29
Chapitre III : Les suppositoires	30
III.1. Introduction.....	30
III.2. Définition	30
III.3. Historique	30
III.4. Avantages et inconvénients des suppositoires.....	30
III.4.1. Les avantages des suppositoires	31
III.4.2. Les inconvénients des suppositoires	31
III.5. Excipients.....	31
III.5.1. Choix de l'excipient	31
III.5.1.1. Excipients lipophiles	32
III.5.1.2. Excipients hydrosolubles	32
III.6. Calcul de la masse d'excipient (facteur de déplacement	33

III.7. Fabrication des suppositoires	34
III.7.1. Fabrication des suppositoires à l'échelle officinale	34
III.7.2. Fabrication des suppositoires à l'échelle industrielle	36
III.8. Contrôles des suppositoires	38
III.8.1. Contrôles organoleptiques	38
III.8.2. Essais physiques	39
III.8.2.1. Uniformité de masse.....	39
III.8.2.2. Contrôle de la dureté	39
III.8.2.3. Test de désagrégation	39
III.8.3. Essais chimiques	39
III.8.4. Essai de dissolution	39
III.9. Conclusion	39
Chapitre IV : Matériels et méthodes	40
IV.1. Facteur de déplacement.....	40
IV.1.1. Facteur de déplacement pour une base hydrophile (PEG	40
IV.1.1.1. Matériels et méthodes	40
IV.1.1.1.1. Matières premières et matériels	40
IV.1.1.1.2. Méthode	40
IV.1.2. Facteur de déplacement pour une base hydrophobe (suppocire	42
IV.1.2.1. Matériels et méthodes	42
IV.1.2.1.1. Matières premières et matériels	42
IV.1.2.1.2. Méthode	42

IV.2. Fabrication des suppositoires	44
IV.2.1. Fabrication des suppositoires à base de PEG.....	44
IV.2.2. Fabrication des suppositoires à base de suppicire.....	44
IV.3. Contrôle des suppositoires	44
IV.3.1. Aspect et temps de désintégration.....	44
IV.3.1.1. Matériels et méthodes	44
IV.3.1.1.1. Matériels.....	44
IV.3.1.1.2. Méthode	44
IV.3.2. Quantification de la CPT dans les suppositoires.....	44
IV.3.2.1. Vérification de la méthode de dosage de la CPT (Spécificité et linéarité)	44
IV.3.2.1.1. Matériels, matières premières et réactifs.....	44
IV.3.2.1.2. Méthode	45
IV.3.2.2. Courbe d'étalonnage	45
IV.3.2.2.1. Matériels, matières premières et réactifs.....	45
IV.3.2.2.2. Méthode	45
IV.3.2.3. Dosage unitaire des suppositoires	46
IV.3.2.3.1. Matériels, matières premières et réactifs.....	46
IV.3.2.3.2. Méthode	46
IV.3.3. Test de dureté	47
IV.3.3.1. Matériels.....	47
IV.3.3.2. Méthode	47
IV.3.4. Test de dissolution	48
IV.3.4.1. Matériels, matières premières et réactifs.....	48

IV.3.4.2. Méthode	48
IV.3.4.3. Modélisation.....	48
IV.3.4.3.1. Modèle d'ordre zéro.....	49
IV.3.4.3.2. Modèle du premier ordre.....	49
IV.3.4.3.3. Modèle d'Higuchi	49
IV.3.4.3.4. Modèle de Korsmeyer-Peppas	50
Chapitre V : Résultats et discussions	51
V.1. Facteur de déplacement	51
V.1.1. Résultats	51
V.1.1.1. Facteur de déplacement, cas d'une base hydrophile	51
V.1.1.2. Facteur de déplacement, cas d'une base hydrophobe.....	52
V.1.2. Observations	53
V.1.3. Interprétation des résultats.....	53
V.2. Fabrication des suppositoires	53
V.2.1. Résultats	53
V.2.2. Observations	54
V.2.3. Interprétation des résultats.....	54
V.3. Contrôle des suppositoires.....	55
V.3.1. Aspect et temps de désintégration	55
V.3.1.1. Résultats	55
V.3.1.2. Observations.....	55
V.3.1.3. Interprétation des résultats.....	56

V.3.2. Quantification de la CPT dans les suppositoires	56
V.3.2.1. Vérification de la méthode de dosage de la CPT (Spécificité et linéarité).....	56
V.3.2.1.1. Résultats et observations	57
V.3.2.1.2. Interprétation des résultats.....	57
V.3.2.2. Courbe d'étalonnage.....	57
V.3.2.2.1. Résultats	57
V.3.2.2.2. Observations	58
V.3.2.2.3. Interprétation des résultats.....	58
V.3.2.3. Dosage unitaire et dosage moyen des suppositoires	58
V.3.2.3.1. Résultats	58
V.3.2.3.1.1. Résultats des pourcentages de dosages des suppositoires à base de PEG.....	58
V.3.2.3.1.2. Résultats des pourcentages de dosages des suppositoires à base de suppicire	59
V.3.2.3.2. Observations	59
V.3.2.3.3. Interprétation des résultats.....	59
V.3.3. Test de dureté	59
V.3.3.1. Résultats	59
V.3.3.2 Observations	60
V.3.3.3. Interprétation des résultats.....	60
V.3.4. Test de dissolution.....	61
V.3.4.1. Résultats	61
V.3.4.2. Observations	63
V.3.4.3. Interprétation des résultats.....	64
V.3.4.4. Modélisation.....	65

V.3.4.4.1. Résultats	65
V.3.4.4.2. Observations	67
V.3.4.4.3. Interprétation des résultats.....	67
V.4. Comparaison des profils de dissolution.....	68
V.4.1. Résultats	68
V.4.2. Observations	68
V.4.3. Interprétation des résultats.....	69
Conclusion générale	70

Références bibliographiques

Annexes

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ATG : Analyse thermogravimétrique.

-CD : Alpha-cyclodextrine.

-CD : Beta-cyclodextrine.

CD : Cyclodextrine.

CPT : Camptothécine.

CPT 11 : Camptothécine 11 (irinotecan).

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

DRX : Diffraction des rayons X.

DSC : Differential scanning calorimetry.

FDA : Food and drug administration.

FTIR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.

HP- -CD : Hydroxypropyl- béta-cyclodextrine.

ICH: International Conference on Harmonization.

IR : Infrarouge.

nm: Nanomètre.

OMS : organisation mondiale de la santé.

PA : Principe actif.

PEG : Polyéthylène glycol.

PM- -CD : béta-cyclodextrine partiellement méthylées .

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

SBE- -CD : Sulfobutyl-éther-béta-cyclodextrine.

ST: système ternaire.

UV: Ultra violet.

µm : Micromètre.

-CD : Gamma-cyclodextrine.

Nomenclature

P : Quantité du PA dans les suppositoires.

Y : Masse totale des suppositoires.

X : Masse totale des suppositoires d'excipients seuls.

F : Facteur de déplacement.

C_p : Concentration pratique.

C_t : Concentration théorique.

Q_t : Quantité de principe actif libéré au temps t.

Q₀ : Quantité initiale de PA.

K₀ : Est la constante de libération d'ordre zéro.

K₁ : Constante de vitesse du premier ordre exprimée en unité de temps⁻¹.

Q : Quantité de PA libéré à l'instant t par unité de surface.

K_H : Constante de dissolution d'Higuchi.

M_t/M : Fraction de principe actif au temps t.

K : Constante de vitesse de la libération.

n : Représente l'exposant de libération.

 : Longueur d'onde (nm).

T : Température (°C).

t : Temps.

RSD : Déviation relative standard.

Liste des figures

Figure I.1. Structure de la camptothécine.....	4
Figure I.2. Forme active (Lactone) et inactive (Carboxylate) de la CPT.....	5
Figure I.3. Structure de la topoisomerase I.....	6
Figure I.4. Structure chimique de l'irinotecan.....	8
Figure I.5. Structure chimique du topotécan.....	9
Figure II.1. Structure chimique des cyclodextrines α , β , γ	11
Figure II.2. Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.....	11
Figure II.3. Structure chimique de l' HP- β -CDs.....	12
Figure II.4. Structure chimique de l' PM- β -CDs.....	13
Figure II.5. Structure chimique de l' SBE- β -CD.....	13
Figure II.6. Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.....	19
Figure III.1. Moule à suppositoire.....	35
Figure III.2. Moule à suppositoire par compression.....	36
Figure III.3. Fondeur.....	37
Figure III.4. Cuve en acier inoxydable.....	37
Figure III.5. Films thermocollants.....	38
Figure IV.1. Appareil de test de dureté.....	47
Figure IV.2. Duromètre, Pénétrromètre.....	47
Figure V.1. Courbe d'étalonnage de la CPT.....	57
Figure V.2. Profils de dissolution des matières première CPT, cd/CPT, CPT11 et ST.....	61
Figure V.3. Profils de dissolution des suppositoires à base hydrophile.....	62
Figure V.4. Profils de dissolution des suppositoires à base hydrophobe.....	62

Liste des tableaux

Tableau I.1. Solubilité de la CPT dans différents milieux.....	5
Tableau II.1. Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines.....	14
Tableau IV.1. Pourcentages et types de PEG choisis pour la formulation des suppositoires..	40
Tableau IV.2. Masses des PEGs utilisées pour le calcul des facteurs de déplacement.....	41
Tableau IV.3. Masses des PEGs et PA utilisées pour le calcul des facteurs de déplacement.	41
Tableau IV.4. Masse de la suppocire et des PA(s).....	43
Tableau IV.5. Concentrations de la CPT utilisées pour l'élaboration de la droite d'étalonnage.....	46
Tableau V.1. Masses et facteurs de déplacement des suppositoires obtenus pour base hydrophile.....	52
Tableau V.2. Masses et facteurs de déplacement des suppositoires obtenus pour base hydrophobe.....	52
Tableau V.3. Masses des suppositoires à base hydrophobe.....	53
Tableau V.4. Masses des suppositoires à base hydrophile.....	54
Tableau V.5. Représentation de l'aspect et du temps de désintégration des suppositoires....	55
Tableau V.6. Tableau résumant les dosages moyens et les RSD des suppositoires à base hydrophile.....	58
Tableau V.7. Tableau résumant les dosages moyens et les RSD des suppositoires à base hydrophobe.....	59
Tableau V.8. Représentant les valeurs de la dureté et RSD des suppositoires à base hydrophile.....	60
Tableau V.9. Représentant les valeurs de la dureté et RSD des suppositoires à base hydrophobe.....	60
Tableau V.10. Modélisation des données de dissolution des matières premières.....	65

Tableau V.11. Modélisation des données de dissolution des formulations à base hydrophile.....	66
Tableau V.12. Modélisation des données de dissolution des formulations à base hydrophobe.....	66
Tableau V.13. Les facteurs de similarité calculés.....	68

Introduction générale

Le cancer constitue une pathologie multi-causale caractérisée par une hyper-prolifération cellulaire incontrôlée au sein d'un tissu ou d'un organe, qui se répand à travers tout le corps par métastases, aboutissant à la mort de l'organisme. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer est l'une des premières causes de décès dans le monde [1].

Il existe plusieurs traitements contre le cancer, les plus courants étant : La chirurgie qui constitue l'une des grandes disciplines thérapeutiques du cancer et qui permet d'enlever une tumeur localisée, la radiothérapie qui consiste à exposer les cellules cancéreuses à des rayonnements qui empêchent la multiplication des cellules malades entraînant leur destruction et la chimiothérapie qui repose sur l'administration de médicaments, (agents anticancéreux) pour éliminer les cellules cancéreuses [2].

En effet ces agents anticancéreux agissent entre autres sur l'ADN par l'inhibition de la topoisomérase I, qui est considérée comme une cible intéressante dans la thérapie anticancéreuse. La camptothécine est l'un de ces agents (CPT) [3].

La camptothécine est un alcaloïde végétal isolée de la camptothécine acuminea. L'application clinique de cette dernière est significativement limitée par son insolubilité et instabilité en milieu aqueux [4].

L'objectif de notre travail est de proposer une formulation galénique adéquate et efficace à base de la CPT, cela en s'appuyant sur les travaux entamés par FATMI et al au niveau du Laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'Université de Bejaia [5], à savoir l'encapsulation par cyclodextrines ainsi que la dispersion dans le PEG 6000 de cette molécule. Pour ce faire, notre choix s'est porté sur le suppositoire ; qui est connu pour sa double action locale et générale [6].

Dans ce mémoire, il sera question en premier lieu d'une étude bibliographique de la camptothécine, ses propriétés physico-chimiques, son mécanisme d'action et ses analogues.

En second lieu, nous passerons en revue les différentes propriétés physico-chimiques des cyclodextrines, les méthodes de préparation et de caractérisation des complexes formés avec ces dernières ainsi que les principes de base des dispersions solides.

Ensuite, nous achèverons cette revue théorique, par une étude bibliographique des suppositoires comprenant l'étude de leurs avantages et inconvénients, leurs méthodes de fabrication et les contrôles les plus couramment effectués sur cette forme.

En dernier lieu, nous résumerons les différents tests et résultats obtenus lors de nos manipulations et nous discuterons et interpréterons ces derniers.

Chapitre I

I.1. Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu sain de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, appelée cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases.

Afin de combattre cette maladie, il est nécessaire de la détecter très tôt et de trouver de nouveaux agents thérapeutiques, de nouveaux protocoles et de nouvelles stratégies [7].

L'un des agents anticancéreux, offrant de grandes possibilités et une forte promesse est la camptothécine (CPT) [8].

I.2. Historique

La CPT est un alcaloïde naturel qui a été initialement isolée de la plante chinoise, *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) par Wall et coll en 1966, elle a suscité beaucoup d'intérêt, en raison de ses propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

Les premières études précliniques sur la CPT se sont avérées décevantes, c'est pourquoi durant une dizaine d'années elle n'a rencontré qu'un intérêt marginal. Toutefois, deux découvertes ont permis de raviver l'intérêt pour cette dernière.

En 1980, Wall et ses collaborateurs ont démontré que l'activité de la CPT était fortement dépendante du motif lactonique intact et que le sel de sodium était dix fois moins actif.

En 1985, l'équipe de Liu a découvert que la CPT agissait comme inhibiteur de la topoisomérase I, une enzyme essentielle pour la réplication et la transcription de l'ADN. Ce type de mécanisme d'action était jusqu'alors inconnu pour un agent anticancéreux [9].

I.3. Définition de la camptothécine

La CPT est un alcaloïde pentacyclique avec un motif pyrroloquinoléine sous forme de poudre cristalline jaune pâle [10].

I.4. Structure de la camptothécine

La CPT se compose de cinq cycles (A-E) déclinés en trois éléments adjacents, la partie quinoline A-B reliée au chaînon lactone E par l'intermédiaire d'un fragment indolizine C-D (Voir figure I.1).

La transformation de la forme lactone active en forme carboxylate inactive est la principale cause d'inefficacité et de toxicité de la CPT [11, 12].

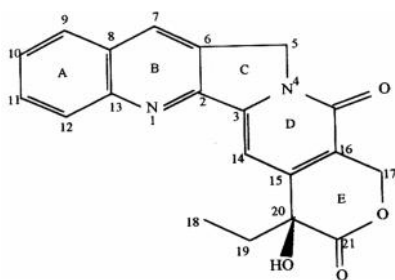


Figure I.1. Structure de la camptothécine [11].

I.5. Propriétés physico-chimiques

I.5.1. Propriétés physiques

De formule brute $C_{20}H_{16}N_2O_4$ et de masse relative 348.111g/mol, la CPT est une poudre cristalline jaune pâle. Le haut degré de conjugaison entre les quatre cycles ABCD explique la fluorescence bleue intense de la molécule sous rayons UV [11, 13].

I.5.2. Propriétés chimiques

La CPT ne forme pas de sels stables avec les acides minéraux ; ce n'est donc pas un alcaloïde dans le sens usuel de la définition [14].

I.5.2.1. Solubilité

La CPT est insoluble dans l'eau ce qui est à l'origine des problèmes de formulation pharmaceutique et très peu soluble dans les solvants polaires et apolaires. Sa dissolution complète n'est obtenue que dans le DMSO [15, 16].

I.5.2.2. Instabilité

En milieu aqueux neutre et dans les liquides biologiques la CPT est instable, le cycle lactame s'hydrolyse facilement pour donner la forme carboxylée, conduisant à la perte d'activité de la molécule (Voir figure I.2).

Cette réaction est très dépendante du pH de la solution (Voir tableau I.1). A l'équilibre, la forme lactone est prédominante pour des valeurs de pH acides. En milieu neutre et alcalin, c'est la forme carboxylée qui est majoritaire [9].

Tableau I.1. Solubilité de la CPT dans différents milieux [17].

	pH= 5.6	pH=7.1	pH=7.6	pH=7.4 en présence d'albumine humaine
Lactone active	91%	27%	12%	0.2%
Carboxylate inactive	9%	73%	88%	99.8%

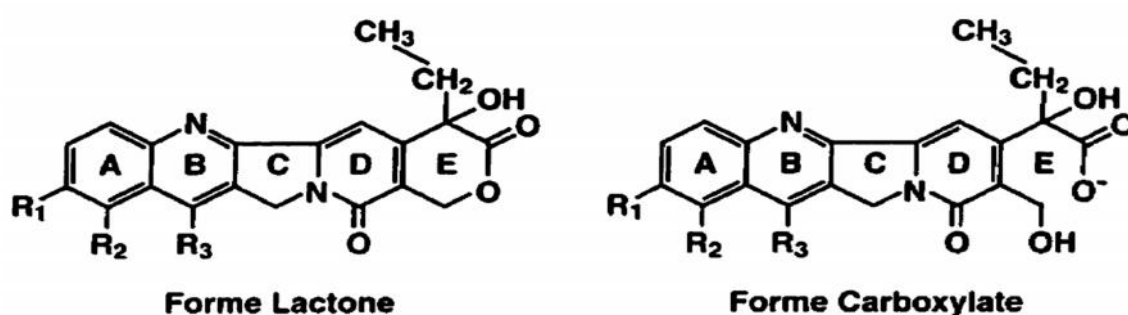


Figure I.2. Forme active (Lactone) et inactive (Carboxylate) de la CPT [14].

I.6. Mécanisme d'action de la camptothécine

L'enzyme topoisomérase I joue différents rôles dans la cellule et semble impliquée dans les mécanismes de réplication, de transcription et de recombinaison de l'ADN (Voir figure I.3).

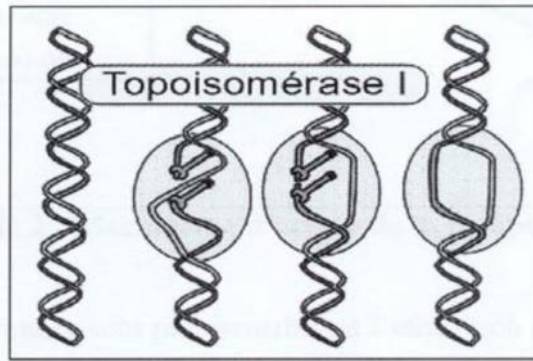


Figure I.3. Structure de la topoisomérase I [18].

La topoisomérase I est considérée comme une cible intéressante dans la thérapie anticancéreuse. Différents inhibiteurs de la topoisomérase I sont connus, dont la CPT. Elle perturbe l'action des topoisomérases I en se fixant au complexe enzyme-ADN pour former un complexe ternaire stable. La présence de ce complexe empêche la réalisation de la réplication et retarde ou arrête le déplacement de la topoisomérase I le long du brin d'ADN. Par conséquent, les polymérase ADN avançant le long de la fourche de réplication viennent percuter le complexe stabilisé et ainsi, créer des lésions irréparables de l'ADN. Le mécanisme de la division cellulaire est perturbé, ce qui conduit à la mort de la cellule.

Les cellules cancéreuses sont plus sensibles à l'inhibition des topoisomérases I que les cellules saines, car elles contiennent une très grande concentration de l'enzyme, cela en raison de leur grande vitesse de développement et de reproduction. Par conséquent, l'affinité de la CPT pour les topoisomérases I se traduit par une toxicité sélective pour les cellules tumorales [19].

I.7. Analogues de la camptothécine

Bien qu'utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle chinoise, la CPT n'est pas une substance viable car elle est très peu hydrosoluble, mais aussi très toxique. Beaucoup de sociétés pharmaceutiques et de laboratoires académiques s'intéressent donc à l'élaboration de nouveaux analogues possédant un meilleur profil thérapeutique.

Plusieurs équipes, ont réussi, grâce à des procédés d'hémisynthèse, à en isoler des dérivés et en particulier des produits plus solubles et plus faciles à administrer.

On trouve actuellement sur le marché pour le traitement du cancer : Le topotécan ou Hycamptin® et l'irinotécan encore appelé CPT-11 ou Camptosar® [18].

I.7.1. La première génération d'analogues plus hydrosolubles

Le topotécan et l'irinotécan font partie de la première génération d'analogues de la CPT. Ils ont tous deux reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) en 1996 [9].

Le topotécan est commercialisé sur le marché américain depuis mai 1996 pour le traitement contre le cancer de l'ovaire. Il est évalué actuellement en combinaison avec d'autres anticancéreux comme l'étoposide, le cisplatine et le taxol.

L'irinotécan est utilisé aux Etats-Unis depuis 1998, en France depuis 1995 contre les cancers du colon et au Japon depuis 1994 contre les cancers du foie et de l'ovaire [9].

I.7.2. La seconde génération : Les analogues lipophiles et les homocamptothécines

Il a été démontré que la CPT subissait une hydrolyse rapide du cycle lactonique en milieu basique ou neutre, pour donner la forme carboxylate ouverte qui est inactive.

Ainsi, dans le plasma, l'équilibre est fortement déplacé vers la forme carboxylate ouverte. L'un des objectifs de nombreuses équipes de recherche a alors été de trouver des analogues de la CPT moins sensibles à cette réaction d'hydrolyse.

Les recherches portant sur la mise au point d'analogues de la CPT modifiée au niveau du cycle E ont donc été laissées en suspens pendant un certain temps. Mais la découverte par l'équipe de Lavergne de l'homocamptothécine 115 un analogue comportant un motif -hydroxy lactone a complètement bouleversé l'idée initiale selon laquelle le cycle E devait impérativement rester intact [20].

I.7.3. La troisième génération : Les analogues non lactoniques

En 2003, les équipes de C. Bailly et G. Lavielle ont démontré que les analogues de la CPT dépourvus de la fonction lactone au niveau du cycle E, étaient aussi de puissants inhibiteurs de la relaxation de l'ADN et des réactions de clivage catalysées par les topoisomérases.

Ainsi, ces analogues du cycle E à 5 chaînons montrent une cytotoxicité pour les cellules tumorales comparable à celle du topotécan et à celle de la forme métabolique active de l'irinotécan (SN-38) [7].

I.8. Dérivés de la camptothécine mises sur le marché

I.8.1. Irinotécan ou CPT-11 (CamptoR), flacons de 40 et 100 mg

Vendu par Pharmacia (Pfizer) sous le nom de Camptosar® [7]. Il est le premier dérivé de cette famille. Sa posologie est de 350 mg/m² toutes les 3 semaines ou 180 mg/m² tous les 15 jours. Son principal effet secondaire est la survenue de diarrhées profuses, impose une surveillance clinique rigoureuse et un traitement immédiat. Il est indiqué pour le cancer colique métastasé et le cancer gastrique, des essais ont montré que ce médicament pourrait être efficace dans le traitement d'autres tumeurs solides, comme le cancer des poumons, des ovaires et de l'estomac (Voir figure I.4) [21].

- **Structure**

De par son groupement pipéridine, l'irinotécan ou « 7-(éthyl-10-[4-(pipéridino))-1-pipéridino] carboxyloxycamptothécine » est plus hydrosoluble que la CPT. In vitro, la forme active de l'irinotécan, le SN-38 est plus hydrosoluble et donc plus puissant que l'irinotécan lui-même. De plus, la stabilité du noyau lactone de l'irinotécan est environ 20 fois supérieure à celle de la CPT [13].

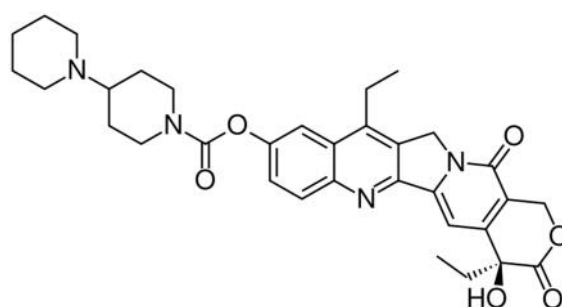


Figure I.4. Structure chimique de l'irinotécan.

I.8.2. Topotécan (Hycamptin), lyophilisat de 4 mg

Il est commercialisé par Glaxo-Smith Kline sous le nom d'Hycamptin® [7]. C'est un dérivé semi-synthétique de la CPT. La posologie est de 1.5 mg/m^2 par jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines ou 4 mg/m^2 hebdomadaire. La toxicité est surtout hématologique et digestive, il induit aussi une alopécie (accélération de la chute des cheveux et/ou des poils). Il est indiqué pour le carcinome de l'ovaire et le carcinome bronchique à petites cellules (Voir figure I.5) [21].

- **Structure et synthèse**

Le topotécan ou 9-((diméthylamino) méthyl)-10-hydroxy-camptothécine présente une hydrosolubilité améliorée par rapport à la CPT [13].

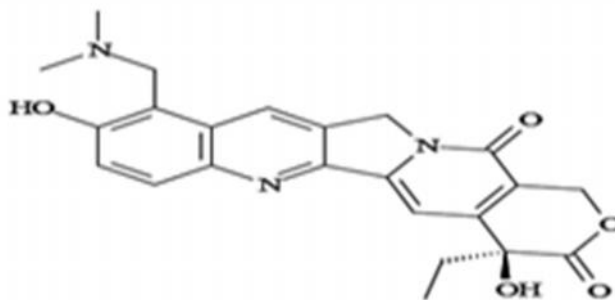


Figure I.5. Structure chimique du topotécan.

I.9. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons défini la CPT ainsi que ses différentes propriétés physico-chimiques. Cette molécule a une activité antitumorale prouvée mais son instabilité, sa faible solubilité et sa forte toxicité la rendent inexploitable dans ce domaine.

Pour améliorer la faible solubilité et pourquoi pas l'instabilité de cette molécule si prometteuse, nous proposons de reprendre les travaux entamés par Mr FATMI *et al*, à savoir l'encapsulation par cyclodextrine ainsi que la dispersion dans le PEG 6000 de cette molécule et d'essayer d'aboutir vers un remède sous forme de suppositoire qui traitera le cancer colorectal. Ainsi, le prochain chapitre sera dédié à la formation de complexe d'inclusion et des dispersions solides.

Chapitre II

II.1. Introduction

Comme vue dans le chapitre I, la CPT présente de nombreuses lacunes, telles que : son insolubilité, instabilité et sa forte toxicité. Pour améliorer son efficacité plusieurs méthodes sont utilisées, parmi celles-ci : La complexation par cyclodextrine et la dispersion solide dans des polymères.

II.2. Complexe d'inclusion

II.2.1. Les cyclodextrines

Dans le domaine pharmaceutique, les cyclodextrines (CDs) sont couramment utilisées pour leur propriété de « piège moléculaire » et la réversibilité des complexes ainsi formés (hôte-invité) ce qui permet de protéger des molécules fragiles, d'assurer leurs libérations et d'améliorer leurs solubilités et stabilités [22, 23].

II.2.1.1. Historique

La production et le développement industriel des CDs peuvent être divisés en trois étapes :

- **La période de découverte** où elles furent isolées pour la première fois par A. Villiers à partir de produits de dégradation de l'amidon en 1891 [24] et où Shardingier isole la souche microbienne (*Bacillus macerans*) responsable de leurs formations en 1901 [25].
- **La période de développement** où la structure des CDs et leurs capacités à former des complexes d'inclusions furent mise en évidence par Freudenberg et son équipe en 1938 [26] et où le premier brevet sur leur application dans la formulation de composés à visée biologique fut déposée en 1953 [24].
- **La période d'utilisation** où les CDs sont produites dans l'industrie et ce à partir des années 70, et après plusieurs études prouvant qu'il n'y a pas de toxicité émanant de leur utilisation [25, 26].

II.2.1.2. Structure

II.2.1.2.1. Les cyclodextrines natives

Les CDs sont uniquement composées d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, dont les plus utilisées dans le domaine industriel sont l' α -, la β - et la γ -CD (Voir figure II.1), ce sont des produits cristallins, homogènes et non hygroscopiques.

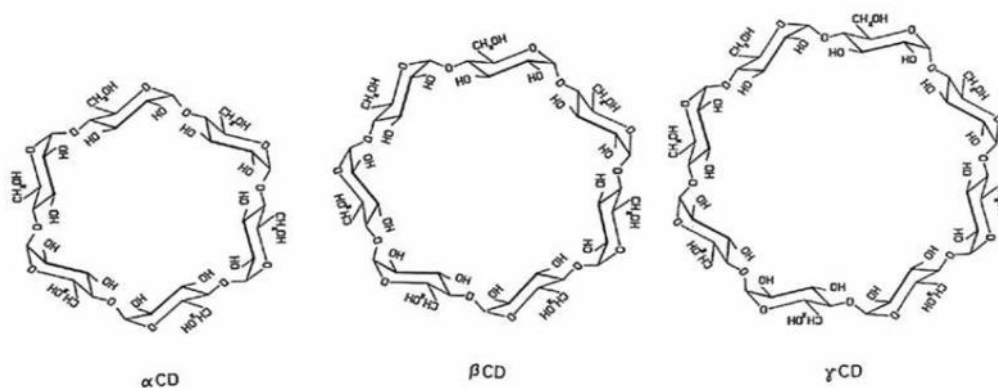


Figure II.1. Structure chimique des cyclodextrines , , [24].

Les cyclodextrines ont la forme d'un cône dont l'extrémité la plus large est bordée de groupements hydroxyles secondaires et la plus étroite par le groupement hydroxyle primaire. Ces deux types d'hydroxyles forment ainsi un réseau dense de liaisons hydrogènes, contribuant ainsi à la rigidité et à la stabilité de la forme tronconique de ces molécules. L'intérieur de la cavité est constitué d'atomes d'hydrogène et d'oxygène participant à la liaison glucidique ; ce qui confère aux cyclodextrines un caractère hydrophobe [27, 28].

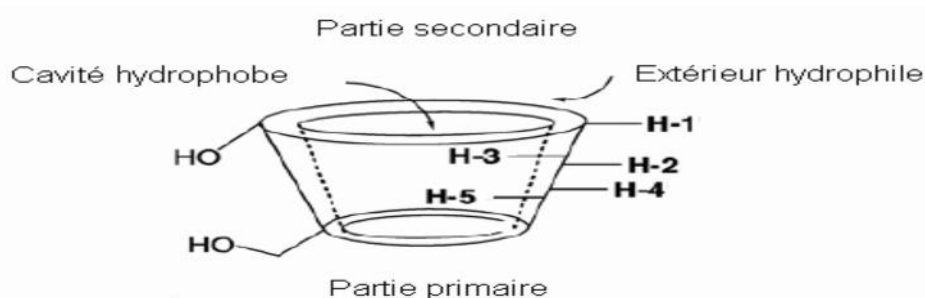


Figure II.2. Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine [26].

II.2.1.2.2. Les cyclodextrines modifiées

Parmi les trois cyclodextrines natives les plus courantes (α -, β -, γ -CD), la β -CD est de loin la moins coûteuse et la plus compatible avec les molécules invitées. Toutefois, son utilisation est généralement limitée en raison de sa faible solubilité aqueuse. La modification chimique des CDs permet d'obtenir des dérivés possédant des propriétés physico-chimiques différentes de celles des natives et d'élargir ainsi leurs champs d'application. Les objectifs de ces modifications sont :

- L'augmentation de la solubilité aqueuse.
- La modification de la capacité de complexation (constante de stabilité, sélectivité).

- L'introduction de groupements à fonctions spécifiques (catalytique, complexation de cations métalliques, etc.)

Ces modifications chimiques portent sur :

La substitution d'un ou de plusieurs groupements hydroxyles par des halogènes, des groupements amines...

- L'oxydation des alcools primaires pour former des aldéhydes ou des acides carboxyliques.
- La substitution nucléophile interne avec formation d'époxyde.
- La substitution d'un ou de plusieurs atomes d'hydrogènes (des hydroxyles primaires ou secondaires) pour former des éthers ou des esters [29].

Les CDs modifiées les plus utilisées sont :

- **Les hydroxypropyl-CDs (HP- -CDs)**

Sur les groupements hydroxyles primaires et secondaires sont fixés des groupements propylés avec différents degrés de substitution. La substitution de ces ponts hydrogènes augmente la solubilité aqueuse de ces cyclodextrines (Voir figure II.3).

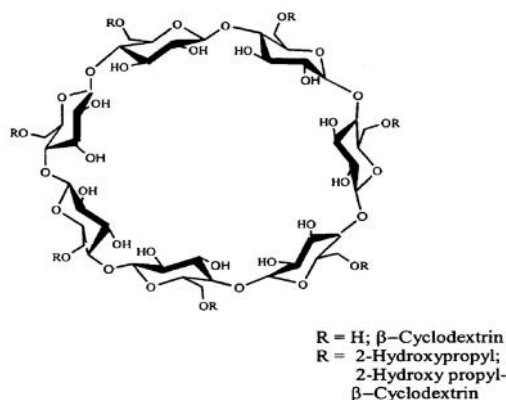


Figure II.3. Structure chimique de l' HP- -CDs [30].

- **Les -CDs partiellement méthylées (PM- -CD)**

La PM- -CD est obtenue par méthylation contrôlée des deux tiers des groupements hydroxyles. L'introduction de substituant méthylés sur les groupements hydroxyles prévient la formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires et améliore la solubilité dans l'eau.

Les groupements méthyles augmentent l'hydrophilie externe de la CD, lui donnant une plus grande capacité de complexation par augmentation de la cavité interne (Voir figure II.4).

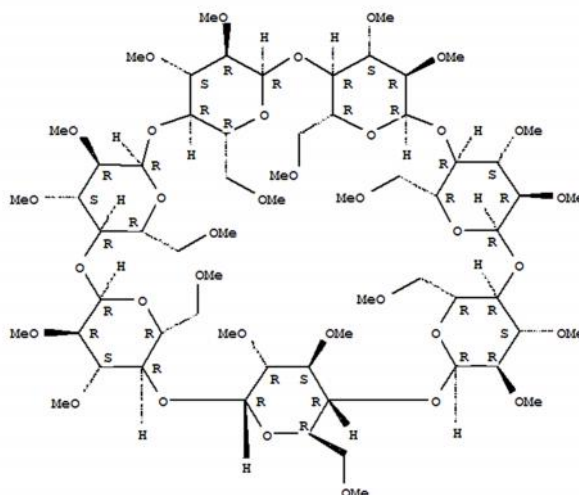


Figure II.4. Structure chimique de la PM-β-CDs [30].

- Sulfobutyl éther-béta-cyclodextrine (SBE-β-CD)

Est présentée comme étant non toxique à des doses intraveineuses et orales modérées (Voir figure II.5).

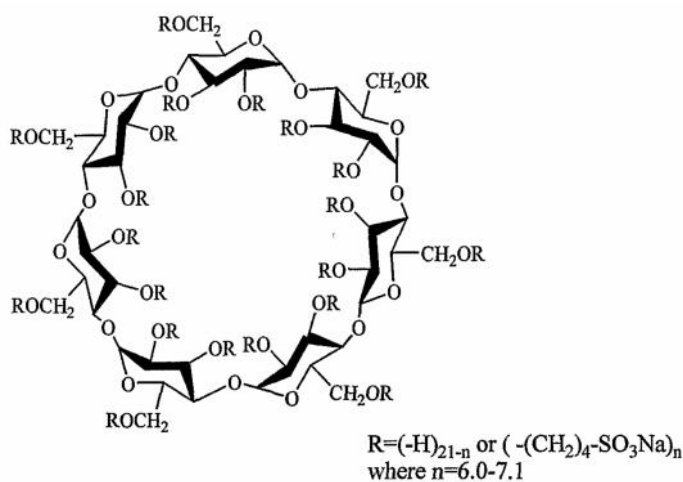


Figure II.5. Structure chimique de l' SBE-β-CD [31].

II.2.1.3. Propriétés physico-chimique

Les trois principales CDs natives sont des composés cristallins, homogènes et non hygroscopiques. Leurs principales caractéristiques physico-chimiques sont rassemblées dans le tableau 1.1 [24, 27].

Tableau II.1. Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines [25].

	- CD	- CD	- CD
Nombre d'unités de glucoses	6	7	8
Formule brute	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
M (g/Mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g/l)	145	18,5	232
Ø Cavité (Å°)			
Petit côté - grand côté	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Hauteur du tore (Å°)	7,9 ± 0.1	7,9 ± 0.1	7,9 ± 0.1
Volume approximatif de la cavité (Å° ³)	174	262	427
Nombre moyen de molécules d'eau	6 - 8	12	13
pka à 25 °C	12,332	12,202	12,081
H° (solution), Kcal mol ⁻¹	7,67	8,31	7,73
S° (solution), cal/mol ⁻¹ K ⁻¹	13,8	11,7	14,7

La hauteur de ces trois molécules est la même, mais les autres dimensions varient avec le nombre d'unités glucopyranose. Ainsi, le diamètre externe et le volume de la cavité augmentent de l' -CD à la -CD. De par la taille de sa cavité, la -CD est celle qui complexe le plus grand nombre de composés et elle et ses dérivés sont les plus utilisées de toutes les CDs.

La solubilité dans l'eau varie de façon plus inattendue. En effet, la -CD, bien que possédant un nombre d'unités glucopyranose intermédiaire entre l' -CD et la -CD, possède la solubilité la plus faible. Ceci peut s'expliquer par les liaisons hydrogène intramoléculaires qui s'établissent entre les fonctions hydroxyle secondaires. Au sein de la -CD, une ceinture complète de ces liaisons est formée, ce qui lui confère une structure relativement rigide et une plus faible solubilité dans l'eau. Dans l' -CD, cette ceinture est incomplète car l'une des unités glucopyranose est dans une position distordue. La -CD, non planaire et plus flexible, possède la plus grande solubilité dans l'eau.

Notons enfin que les CDs sont biodégradables, ce qui, ajouté au fait qu'elles sont produites à partir d'une ressource renouvelable, constitue une autre caractéristique encourageant leur utilisation [32].

II.2.2. Définition d'un complexe d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les liens entre la molécule hôte et la molécule invitée sont des interactions faibles, ce qui permet une dissociation aisée et douce. Les CDs sont des **molécules dites « cages »** car elles comportent au sein de leur structure, une cavité indéformable et hydrophobe qui leur permet d'emprisonner ou d'encapsuler d'autres molécules [33].

II.2.3. Facteurs influençant la complexation

II.2.3.1. Facteurs liés à la nature des molécules organiques

- **Hydrophobicité et hydrosolubilité**

Grâce à cet environnement relativement apolaire de la cavité, les CDs sont capables d'accueillir des molécules hydrophobes, ces dernières ont plus d'affinité pour la cavité de la CD que pour la phase aqueuse. En effet si les molécules organiques hydrophobes sont plus petites que la cavité, il existe une bonne corrélation (linéaire) entre les constantes de complexation et le coefficient de partage qui est un bon indicateur de l'hydrophobicité. En résumé, plus la molécule est hydrophobe, plus le complexe formé est stable [29].

- **Etat d'ionisation de la molécule**

Selon le pH, les acides faibles ou les bases faibles existent sous plusieurs formes ioniques en solution. Ces différentes formes du soluté ne présentent pas les mêmes caractéristiques physico-chimiques (solubilité, hydrophobicité). Par conséquent, l'affinité de la CD ne sera pas la même pour chacune des formes. La complexation des CD avec les molécules ionisables devra nécessairement prendre en compte l'influence du pH [29].

- **Taille et forme de la molécule**

Un des paramètres importants pour la complexation des molécules est leur taille par rapport à celle de la cavité de la cyclodextrine. Les tailles relatives de la cavité de la CD et du substrat conditionnent aussi souvent la stœchiométrie du complexe. Plus la taille de la molécule invitée est ajustée par rapport à celle de la cavité, plus le complexe formé sera stable.

Toutefois, la complexation peut aussi dépendre d'autres facteurs comme la surface moléculaire de la molécule ou son orientation dans la cavité [34].

II.2.3.2. Facteurs liés aux caractéristiques des cyclodextrines

Les cyclodextrines modifiées montrent, en général, une capacité plus importante que les formes natives à solubiliser les composés organiques. Parmi les cyclodextrines modifiées, la méthyl- β -CD (M β -CD) semble présenter une efficacité plus importante que l'hydroxypropyl- β -CD (HP β -CD) pour solubiliser les solvants chlorés. Cette capacité est probablement due au caractère hydrophobe remarquable de la cavité de la M β -CD. Il n'existe aucun critère permettant d'établir des règles générales systématiques concernant la force des complexes CD/molécules organiques. En effet, l'encapsulation d'un substrat résulte de plusieurs équilibres compétitifs [29].

II.2.3.3. Influence du contexte chimique

- **pH**

Le pH des solutions influence évidemment la nature (neutre ou ionisée) des molécules ionisables (selon leur constante d'acidité pKa). La complexation, par les CD, des différentes formes ioniques d'un soluté ne résultent pas du même type d'interactions.

- **Force ionique**

La présence de cations ou d'anions en solution peut affecter la solubilité aqueuse de certaines molécules et par conséquent leur affinité pour la cavité des CD.

L'effet de la force ionique sur la solubilité aqueuse des molécules ainsi que sur leur complexation par les CD est différente selon leur nature (molécules ionisables ou non ionisables) [29].

- **Influence de la présence d'un solvant organique**

L'influence d'un solvant sur la complexation d'une molécule organique par une CD dépend de la nature et de la concentration du solvant organique présent. La présence d'éthanol (< 30 %) diminue la formation de complexe d'inclusion dans la phase aqueuse. Bien que les cyclodextrines puissent former des composés d'inclusion dans certains solvants organiques comme les alcools, le diméthylsulfoxyde, ou le diméthylformamide, l'association est en général plus faible que celle observée pour le même composé en milieu aqueux. Comme il a déjà été indiqué, l'addition d'un solvant organique peut permettre de déplacer les équilibres CD/soluté et de modifier la solubilité du complexant et du soluté [29].

II.2.3.4. Influence de la température

La température a un double effet sur le complexe formé : d'une part elle augmente généralement sa solubilité, mais en même temps elle modifie sa stabilité. La plupart des complexes commencent à se décomposer vers 50-60°C, bien que certains soient stables à de plus hautes températures, particulièrement si la molécule est fortement hydrophobe. L'effet de la température dépend alors de la nature du substrat et aussi de celle de la CD. Le rendement de complexation entre l' α -CD ou la β -CD et l'acide chlorogénique diminue de $50 \pm 14\%$ quand la température augmente de 3 à 37°C, tandis qu'avec la γ -CD, la complexation augmente avec la température jusqu'à 25°C (enthalpie positive), elle se stabilise entre 25 et 40°C, puis diminue entre 40 et 60°C (enthalpie négative). Pour la β -CD, la variation de la constante de complexation avec la température est probablement liée au changement de solvation du complexe. Il a été constaté que la constante de stabilité des complexes diminue considérablement avec la température. Globalement, il apparaît qu'une élévation de la température est souvent défavorable à la formation des complexes CD/molécules organiques [34].

II.2.4. Méthodes de préparations

Plusieurs approches ont été signalées pour la préparation des complexes hôte-invité. Les méthodes les plus utilisées sont :

II.2.4.1. La Co-précipitation

C'est la méthode la plus couramment utilisée. On ajoute à une solution aqueuse de CD froide, la molécule invitée dissoute dans un solvant (acétone, éthanol...). Pour obtenir le complexe en phase solide, l'eau est enlevée par évaporation ou lyophilisation. Dans le cas où on obtient un précipité, il peut être recueilli par décantation, filtration ou centrifugation [35].

II.2.4.2. Le mélange physique

Il s'agit d'un simple mélange de deux poudres jusqu'à obtention d'une poudre homogène. Généralement ce protocole est réalisé à température ambiante. Son principal avantage est qu'il n'utilise pas d'eau, mais on a un risque de formation de croûtes des poudres et d'obtention d'un mélange incomplet conduisant à une complexation insuffisante [36].

II.2.4.3. La méthode de pétrissage (kneading)

Les CDs ne sont pas dissoutes, mais mélangées avec une petite quantité d'eau ou quelques gouttes d'une solution tampon, dans laquelle la substance invitée a été rajoutée préalablement.

On obtient alors une pâte dont la viscosité augmente au fur et à mesure de la formation des complexes d'inclusion [37].

II.2.4.4. Lyophilisation

La lyophilisation est une dessiccation sous vide, à basse température de produits liquides préalablement congelés. La molécule invitée est ajoutée à la solution aqueuse de cyclodextrine.

Après mélange sous agitation, la suspension obtenue est congelée puis lyophilisée dans un lyophilisateur [38].

II.2.4.5. Extrusion

Les cyclodextrine invité et l'eau peuvent être pré mélangées ou mélangées et ajoutées dans l'extrudeuse. Le complexe extrudé peut sécher pendant qu'il se refroidit ou le complexe peut être placé dans une étuve à sécher [39].

II.2.5. Mécanisme de formation du complexe

Le phénomène de complexation est la résultante d'une multitude d'interactions (substrat/solvant, solvant/solvant et CD/solvant) qui conduisent à l'état thermodynamique le plus stable. En solution aqueuse, la cavité de la CD est occupée par des molécules d'eau qui se trouvent dans un état énergétique défavorable, du fait des interactions polaire-apolaires, et sont donc facilement remplacées par des molécules appropriées, moins polaires que l'eau. De plus, les composés organiques dissous dans l'eau présentent une préférence pour les environnements hydrophobes. La formation d'un complexe d'inclusion CD/ substrat comprend cinq étapes élémentaires :

Première étape :

Le substrat s'approche de la molécule de CD. Les molécules d'eau s'échappent de la cavité de la CD et acquièrent un niveau d'énergie correspondant à celui de l'état gazeux. Les interactions de Van der Waals et le nombre de liaisons hydrogène diminuent, tandis que les degrés de liberté de translation et de rotation des molécules d'eau libérées augmentent.

Deuxième étape :

La molécule invitée se libère de la couche d'eau qui l'enrobe et acquiert aussi un état différent. La couche d'eau se disperse et se réarrange.

Troisième étape :

La molécule invitée, considérée comme étant dans l'état d'un gaz parfait, pénètre à l'intérieur de la cavité vide et le complexe est stabilisé par des interactions de Van der Waals et/ou par des liaisons hydrogènes.

Quatrième étape :

Les molécules d'eau expulsées se réarrangent et créent entre elles des liaisons hydrogènes.

Cinquième étape :

La structure de l'eau est restaurée autour de la partie du substrat qui reste en contact avec le solvant et intégrée à la couche d'eau hydratant la CD. Bender, en 1978, fut l'un des premiers chercheurs à observer et interpréter le fait que la complexation s'accompagne d'un gain d'enthalpie et d'une perte d'entropie. Plus la molécule invitée pénètre dans la cavité de la CD, plus grande est la variation d'enthalpie et plus la stabilité du complexe est grande et ceci d'autant plus que la molécule est apolaire. Il a proposé quatre interprétations :

- L'établissement de liaisons faibles de type Vander Waals entre l'hôte et l'invité.
- La création de liaisons hydrogène entre la molécule invitée et les OH de la CD.
- La libération de molécules d'eau avec une énergie élevée lors de la substitution par la molécule invitée.
- La libération de l'énergie de tension au sein de la molécule de CD lors de la formation du complexe. Szejtli, en 1982, explique le gain d'enthalpie par l'arrivée spontanée de l'invité, chassant les molécules d'eau « actives » retenues dans la cavité apolaire de la CD en solution aqueuse. Il admet que les liaisons de Van der Waals, ainsi que les liaisons hydrogènes, jouent un rôle majeur. Mais il suppose que ces liaisons sont trop faibles pour conférer à elles seules une stabilité suffisante du complexe et met en évidence les interactions stériques (Voir figure II.3) [33].

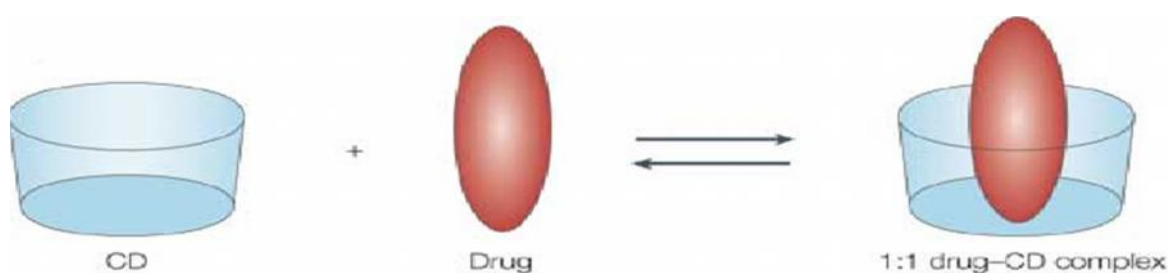


Figure II.6. Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.

II.1.6. Conséquence de l'inclusion

L'inclusion d'invités dans la cavité des CD, influence nombres de propriétés de ceux-ci, ouvrant la voie à de nombreuses études tant théoriques qu'industrielles.

Les propriétés physico-chimiques des invités se trouvent modifiées du fait de la formation de complexe d'inclusion :

- Le déplacement chimique en RMN est modifié du fait de ce changement d'environnement anisotropique.
- Lorsque des composés achiraux sont inclus dans une CD, le complexe formé est optiquement actif et montre un effet important de Cotton induit en dichroïsme circulaire.
- Parfois le maximum en UV est déplacé de plusieurs nanomètres (nm).
- La fluorescence est aussi très influencée car la molécule fluorescente passe d'un milieu aqueux à un milieu apolaire.

La réactivité chimique des molécules incluses est aussi modifiée lors de l'inclusion. Le plus souvent elle est diminuée car l'invité se trouve stabilisé, mais la cyclodextrine peut aussi agir comme catalyseur. La diffusion et la volatilité sont modifiées, ainsi que les propriétés chromatographiques des molécules incluses, en particulier en chromatographie chirale [27].

II.2.7. Caractérisations des complexes

II.2.7.1. Spectroscopie UV/VIS

La spectroscopie d'absorption UV/visible est une technique fréquemment utilisée pour la détermination de la constante d'équilibre d'association dans les applications biochimiques. Elle est particulièrement intéressante pour la mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion pour les composés qui absorbent dans le domaine UV/visible. Souvent, la formation d'un complexe produit des modifications du spectre d'absorption de la molécule invitée. Ces modifications se manifestent sous la forme d'un déplacement et/ou d'un élargissement de bande. Ce déplacement peut être attribué au changement d'environnement [28, 40].

II.2.7.2. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire est aujourd'hui considérée comme une méthode de choix dans l'étude des complexes formés par les cyclodextrines.

En effet, la RMN, du proton notamment, permet d'observer des changements de déplacements chimiques dus à la complexation. Après inclusion, les protons situés à l'intérieur de la cavité de la β -cyclodextrine (H-3, H-5) voient leur environnement électronique modifié du fait de la présence d'une molécule invitée dans la cavité, tandis que les protons localisés à l'extérieur (H-2, H-4 et H-6) de la cavité restent pratiquement inchangés.

La molécule invitée présente quant à elle, des modifications de déplacements chimiques au niveau de la plupart de ses protons. On peut considérer, en première approximation, que la molécule cage constitue le solvant de la molécule invitée [28, 41].

II.2.7.3. Spectroscopie Infrarouge (IR)

L'infrarouge est une technique qui peut être également utilisée pour caractériser les complexes d'inclusion. D'après la littérature, la bande OH caractéristique des cyclodextrines est influencée par la formation du complexe et les bandes de la partie incluse de la molécule invitée sont généralement déplacées ou leur intensité diminuée suite à la modification de l'environnement de l'invité [42].

II.2.7.4. Analyse calorimétrique différentielle (DSC)

L'analyse calorimétrique différentielle est une méthode thermo-analytique qui permet d'étudier les transformations physiques ou chimiques que subissent de nombreux matériaux pendant leur chauffage ou leur refroidissement.

La formation des complexes d'inclusion peut être vérifiée par cette technique, grâce à l'étude de l'effet thermodynamique résultant de la présence de la molécule invitée. Néanmoins, cette technique est limitée aux composés ayant une température de fusion et d'ébullition en dessous de celle de dégradation de la cyclodextrine. Il a été observé que la formation des complexes cyclodextrine-molécules invitées provoque la diminution du pic endothermique de fusion de la molécule invitée (cas d'un mélange physique), et sa disparition dans le cas d'une complexation complète [43].

II.2.7.5. Analyse thermogravimétrique (ATG)

La thermogravimétrie, ou analyse thermique pondérale est une méthode thermo-analytique de mesure continue de la variation de masse d'un matériau soumis à une loi de chauffe définie, soit par des paliers de température en fonction du temps (mode isotherme), soit par élévation constante de la vitesse de chauffe. Elle permet, ainsi, d'obtenir une quantification de la perte d'éléments constituant les matériaux et de surveiller leurs stabilités thermiques [44].

Le spectre d'une molécule en thermogravimétrie présente des points caractéristiques en fonction de la température: Point de fusion, d'ébullition et de sublimation, représentant le passage à différents états: Etat amorphe, état cristallin, état de fusion.

Quand deux molécules s'associent pour former un complexe, on observe un déplacement de ces points vers des températures supérieures pour la molécule invitée ou alors une disparition dans l'intervalle de température où la CD est décomposée.

Toutes les modifications structurales de la molécule invitée avant le début de la dégradation thermique et l'oxydation des CD peuvent être évaluées par ces techniques [28].

II.2.7.6. Diffraction des Rayons X (DRX)

C'est une méthode facile à mettre en œuvre, nécessitant de faibles quantités de composés. Elle repose sur l'observation des différences entre le mélange physique simple des deux composés et le complexe d'inclusion potentiel. La formation d'un complexe CD-molécule invitée altère les modèles de diffraction et change la nature cristalline de la molécule invitée. La diffraction aux rayons X permet non seulement de prouver l'inclusion, mais aussi d'obtenir des informations sur la structure du complexe formé [43].

II.2.7.7. Test de dissolution

Le test de dissolution est effectué pour déterminer la quantité et le profil de libération de la molécule invitée. Dans ce cas les complexes sont mis sous forme pulvérulente ou comprimés dans les bacs de l'appareil contenant une solution aqueuse, gastrique ou basique maintenue à 37 °C grâce à un bain thermostaté. A intervalles réguliers, des échantillons de 4 à 5 ml sont prélevés, filtrés de préférence puis analysés [23].

II.2.8. Toxicité des CDs

En général les cyclodextrines sont considérées comme relativement peu toxiques par administration par voie orale. Ces molécules ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Certaines CDs sont utilisées dans des formulations médicamenteuses et sont ingérées par voie orale. Nous pouvons alors les considérer comme des agents de formulation plutôt que comme des réactifs chimiques ordinaires (contrairement aux agents de complexation ou de solubilisation tels que les solvants organiques ou les détergents) [29].

II.2.9. Intérêts de la complexation

II.2.9.1. Effet sur la solubilité

L'intérêt majeur de l'utilisation des CDs est l'augmentation de la solubilité apparente des molécules en milieu aqueux. En réalité, plutôt que d'être véritablement solubilisée, la molécule est masquée à la phase aqueuse et il convient d'admettre que celle-ci est « maintenue à l'état sec en solution aqueuse » grâce à la cyclodextrine.

II.2.9.2. Effet sur la stabilité

Le complexe hôte-invité peut être vu comme une encapsulation moléculaire ; ainsi il protège la molécule invitée de l'hydrolyse, de l'oxydation, du réarrangement stérique, de la polymérisation et de la dégradation enzymatique.

II.2.9.3. Effet sur la biodisponibilité

En fonction de la stabilité du complexe d'inclusion formé, un meilleur passage du PA à travers les membranes biologiques peut être observé. In vivo, ceci peut se traduire par un accroissement de la biodisponibilité, avec une augmentation simultanée de l'efficacité thérapeutique [40].

II.2.10. Application des CDs et des complexes

Les CDs et leurs complexes d'inclusion trouvent de nombreuses applications dans les domaines de l'industrie chimique, cosmétique et alimentaire. Ces applications tirent avantage des diverses conséquences possibles du processus d'encapsulation de la molécule invitée au sein de la CD :

- Modification de l'activité chimique de la molécule invitée :
 - Certaines substances réactives sont protégées par l'inclusion et peuvent ainsi être mélangées à d'autres substances à moindre risque,
 - Des réactions chimiques peuvent être réalisées sélectivement par inclusion de certains groupements fonctionnels (les CDs jouent un rôle de catalyseurs),
 - Certaines réactions peuvent être favorisées ou à l'opposé, supprimées.
- Modification des propriétés physico-chimiques de la molécule invitée
 - Des substances peu solubles dans l'eau voient leur solubilité s'accroître par addition de CDs,
 - La couleur de certaines substances peut être altérée puisque, généralement, l'inclusion induit un changement des propriétés spectrales de l'invité,
 - Certains goûts déplaisants peuvent être éliminés.
- Stabilisation de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène,
- Fixation de substances très volatiles,
 - Le stockage et le maniement de certaines substances toxiques peuvent être améliorés,
 - La qualité de substance volatile peut être économisée puisque l'évaporation est réduite,
 - Les quantités de substances aromatiques et actives physiologiquement peuvent être facilement quantifiées.

1) Dans le domaine pharmaceutique**➤ L'augmentation de la stabilité**

Certaines molécules ont une faible stabilité. Par exemple, la vitamine E est connue pour être très sensible à la lumière et à l'air. L'inclusion de cette molécule dans une cyclodextrine permet de la protéger des agressions du milieu extérieur.

D'autres publications montrent que l'encapsulation d'un composé dans les cyclodextrines permet d'augmenter sa stabilité vis-à-vis de la lumière, la température, l'hydrolyse l'oxydation, les réarrangements stériques et autres formes d'isomérisation, la polymérisation et même la décomposition enzymatique de nombreuses molécules.

➤ Le masquage du goût et de l'odeur

Certaines molécules ont un goût ou une odeur désagréable. C'est le cas par exemple de l'eszopiclone. Ce principe actif utilisé pour traiter les insomnies possède un mauvais goût amer qui reste en bouche. L'inclusion de la molécule dans la cavité de la cyclodextrine permet de la masquer aux papilles gustatives et ainsi d'atténuer son amertume. Le même procédé est également utilisé pour masquer les mauvaises odeurs de certaines formulations.

➤ L'augmentation de la solubilité et de la biodisponibilité

C'est dans ce domaine que les cyclodextrines sont les plus employées en pharmacie. La biodisponibilité se définit par la quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle il y accède. La mesure au niveau du site d'action étant difficile à obtenir, on considère plus généralement la biodisponibilité comme la fraction du médicament qui atteint la circulation générale. Elle dépend de plusieurs facteurs comme sa vitesse de dissolution, sa solubilité ou sa vitesse d'absorption intestinale. L'encapsulation d'un principe actif par une cyclodextrine permet d'augmenter sa solubilité aqueuse, sa vitesse de dissolution et par conséquent d'accroître sa biodisponibilité [26, 46].

➤ La diminution des effets indésirables

Le principal effet secondaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens est l'irritation des muqueuses gastro-intestinales. L'encapsulation de ces anti-inflammatoires par des cyclodextrines permet de diminuer les effets secondaires pour plusieurs raisons. L'augmentation de la solubilité et par conséquent de la biodisponibilité de la molécule permet de réduire les doses et ainsi les effets secondaires. De plus, la dissolution rapide de la molécule évite le contact direct des cristaux de principe actif avec la muqueuse gastrique et donc diminue son irritation.

➤ **Le ciblage moléculaire**

Une application très différente est le « ciblage moléculaire ». Cette technique consiste à diriger le principe actif vers le site biologique où il pourra exprimer son activité. Dans cette approche, le transporteur doit permettre d'acheminer le médicament vers un site précis. Des cyclodextrines peuvent ainsi être greffées avec des molécules ayant un récepteur spécifique dans l'organisme et devenir un excellent vecteur moléculaire [47].

2) Dans le domaine alimentaire

Les cyclodextrines peuvent notamment être utilisées pour l'encapsulation des arômes. Ces composés volatils peuvent être encapsulés dans le but de limiter leur dégradation ou les pertes durant les étapes de fabrication et de stockage (protection contre l'oxydation, la lumière, la chaleur). L'utilisation de complexes d'inclusion cyclodextrines-arômes peut aussi permettre d'utiliser les arômes en quantité moindre. On peut également utiliser des cyclodextrines pour enlever ou masquer des composés conférant une odeur ou un goût désagréable, mais aussi pour enlever le cholestérol de produits d'origine animale comme les œufs et les produits laitiers [22, 28].

3) Dans le domaine cosmétique

La préparation cosmétique est un autre domaine qui exige l'utilisation des cyclodextrines, principalement dans la suppression volatile de parfums, désodorisants d'ambiance et détergents, par libération contrôlée de parfums à partir de composés d'inclusion. Les principaux avantages de cyclodextrines dans ce secteur sont la stabilisation, le contrôle des odeurs et l'amélioration de processus lors de la conversion d'un ingrédient liquide à l'état solide [48, 49].

II.3. Dispersion solide

La dispersion solide est l'une des méthodes, qui a été le plus largement et avec succès appliquée pour améliorer la solubilité, les vitesses de dissolution et par conséquent, la biodisponibilité de PAs faiblement solubles. La dispersion solide est basée sur la notion que le médicament est dispersé dans un support inerte soluble dans l'eau à l'état solide. Plusieurs supports solubles dans l'eau tels que la cellulose de méthyle, de l'urée, le lactose, l'acide citrique, de la polyvinylpyrrolidone et des polyéthylène-glycols 4000 et 6000 sont utilisés comme supports pour la dispersion solide. Ainsi, la technique de dispersion solide peut être utilisée avec succès pour l'amélioration de la dissolution du paracétamol.

La polyvinylpyrrolidone a été utilisée pour la préparation d'une dispersion solide en tant que composant du système binaire pour divers médicaments tels que Tenoxicam [50].

II.3.1. Classification physico-chimique des dispersions solides

II.3.1.1. Les mélanges eutectiques simples

Un mélange eutectique simple est un mélange solide de cristaux très fins de deux composants, A et B qui, bien que miscibles à l'état liquide, ne le sont normalement pas à l'état solide, sauf à une composition de mélange particulière [51].

II.3.1.2. Les solutions solides

Comme pour les mélanges eutectiques, les solutions solides correspondent à un mélange solide de deux composants à la différence près que la taille de la phase dispersée est, dans le cas des solutions solides, réduites à son maximum.

Les solutions solides peuvent être classées de deux façons :

- Classification en fonction de leur miscibilité : continues et discontinues

Dans une solution solide continue, les deux composants sont extrêmement miscibles. Ainsi, les liaisons unissant le principe actif et le vecteur sont plus importantes que les liaisons existantes entre les molécules de chaque composant.

Dans le cas des solutions solides discontinues, la solubilité de chaque composant dans l'autre est limitée

- Classification selon la manière dont le principe actif est distribué dans le vecteur : substitutionnel, interstitiel ou amorphe.

Les solutions solides classiques ont une structure cristalline dans laquelle se distribuent les molécules du principe actif.

Dans une dispersion solide substitutionnelle, les molécules de principe actif remplacent certaines molécules du réseau cristallin du vecteur, cette substitution n'est possible que si la taille des deux composants ne diffère pas de plus de 15 %.

Dans les solutions solides interstitielles, les molécules dissoutes occupent les espaces interstitiels entre les molécules du réseau cristallin du solvant.

Dans une solution solide amorphe, les molécules de principe actif sont dispersées irrégulièrement dans le solvant qui présente une structure amorphe. Les polymères ont particulièrement tendance à former des solutions solides amorphes [52].

II.3.2. Les méthodes de préparation des dispersions solides

Il existe trois méthodes couramment utilisées pour la préparation d'une dispersion solide: la méthode solvant, le procédé de fusion et la méthode solvant-fusion.

II.3.2.1. Procédés de fusion

Ce procédé implique la préparation d'un mélange physique d'un médicament et d'un support soluble dans l'eau et en le chauffant directement jusqu'à ce qu'il fonde. Le mélange fondu est ensuite solidifié rapidement dans un bain de glace sous agitation vigoureuse. La masse solide finale est broyée, pulvérisée et tamisée de manière appropriée ce qui a subi de nombreuses modifications dans la coulée de la masse fondue homogène sous la forme d'une couche mince sur une plaque de ferrite ou une plaque d'acier inoxydable et refroidi par de l'air ou de l'eau s'écoulant sur le côté opposé de la plaque. En outre, une super-saturation d'un soluté ou d'un médicament dans un système, peut souvent être obtenue par trempe rapide de la masse fondue à partir d'une température élevée. Dans de telles conditions, la molécule de soluté est arrêtée dans la matrice par le processus de solidification instantanée. La technique de trempe donne une dispersion beaucoup plus fine des cristallites lorsqu'il est utilisé pour des mélanges eutectiques simples [51].

II.3.2.2. Procédés du solvant

Le procédé vise à dissoudre le principe actif et le support (souvent un polymère) simultanément dans un solvant commun, suivie de l'élimination du solvant par évaporation. La procédure d'évaporation est souvent réalisée dans un rotavapeur, mais le solvant peut également être enlevé par d'autres procédés, par exemple la lyophilisation, le séchage par pulvérisation ou à l'aide de fluides supercritiques.

Le principe actif utilisé dans des dispersions solides est habituellement hydrophobe et le support est hydrophile. Il est souvent difficile d'identifier un solvant commun pour dissoudre les deux composants. Les solvants fréquemment utilisés comprennent, l'éthanol, le méthanol et le chlorure de méthylène, dans certains cas, d'importants volumes de solvants ainsi que le chauffage peuvent être nécessaires pour permettre une dissolution complète des deux composants afin de minimiser le volume de solvant organique nécessaire. Certains chercheurs ont signalé l'utilisation de co-solvants. La décomposition thermique du principe actif et du support peut être évité ou réduit en utilisant un solvant de faible point d'ébullition, l'évaporation sous pression réduite, la lyophilisation ou la technologie de fluide supercritique.

Cependant, les méthodes de solvants montrent plusieurs inconvénients dûs à l'utilisation de solvants organiques :

- Couteux.
- Problèmes écologiques et environnementaux.
- Difficile de trouver un solvant commun et amovible.
- Solvant résiduel, qui peut causer des risques pour la santé et peuvent avoir un effet sur la stabilité physico-chimique des principes actifs, support et dispersion [50].

II.3.2.3. Procédés de fusion-solvant

Le procédé de fusion-solvant est une combinaison des deux procédés mentionnés précédemment. Il est réalisé par dissolution du principe actif dans un solvant approprié et le mélange de cette solution avec le support fondu suivi d'un refroidissement, ce qui entraîne la solidification.

L'avantage de cette méthode est qu'elle permet de réduire la température maximale et entraîner moins de décomposition de principes actifs thermolabiles [51].

II.3.3. Avantages de la dispersion solide

En général, la dispersion solide est principalement utilisée :

Pour améliorer la capacité de dissolution dans l'eau d'un médicament faiblement hydrosoluble.

1. Pour réduire la taille de la particule.
2. Pour améliorer la mouillabilité.
3. Pour améliorer la porosité du PA.
4. Pour diminuer la structure cristalline du médicament.
5. Pour améliorer la capacité de dissolution dans l'eau d'un médicament faiblement hydrosoluble.
6. Pour masquer le goût de la substance médicamenteuse.
7. Pour préparer des comprimés oraux à désintégration rapide.
8. Pour obtenir une répartition homogène quand on doit utiliser de petites quantités en PA.
9. Pour stabiliser les médicaments instables [50].

II.3.4. Caractérisation des dispersions solides

Il existe différentes techniques utilisées pour caractériser les dispersions solides. Parmi ces méthodes, les plus importants sont l'analyse calorimétrique différentielle (DSC),

spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), et l'analyse thermique gravimétrique (ATG).

II.3.4.1. Analyse calorimétrique différentielle (DSC)

L'analyse calorimétrique différentielle (DSC) est dans ce cas la technique thermoanalytique la plus fiable. Avec l'aide de la DSC, nous pouvons retrouver les températures de fusion ainsi qu'étudier le comportement thermique des diverses substances [53, 54].

II.3.4.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR)

L'FTIR est considérée comme très avantageuse, car elle tient compte des vibrations moléculaires de l'échantillon. Elle peut être appliquée pour suivre les changements dans les liaisons entre les groupes fonctionnels [53, 55].

II.3.4.3. L'Analyse thermique gravimétrique (ATG)

L'ATG est une technique puissante qui vise à étudier les changements de poids d'un échantillon lorsqu'il est chauffé, refroidi ou maintenu à température constante. Son application principale est de caractériser les échantillons. Ainsi, elle permet la détermination de la teneur en eau dans une dispersion solide [53, 56].

II.4. Conclusion

Il est important de noter que la complexation à l'aide de CDs et de la dispersion dans les PEGs peut être une alternative dans l'optique de la résolution des lacunes de la CPT, à savoir : Son instabilité et insolubilité. Ainsi, après avoir étudié la CPT et les excipients capables d'aider à mettre sous une forme galénique cette dernière, nous allons dans le chapitre prochain étudier la forme galénique pour laquelle nous avons opté, à savoir : Les suppositoires.

Chapitre III

III.1. Introduction

L'administration d'un médicament par voie rectale présente plusieurs avantages, principalement la réduction de risque des irritations gastro-intestinales ainsi que l'évitement du goût désagréable que peuvent avoir certains médicaments destinés à la voie orale [56], et la possibilité d'avoir une action locale [57].

Le but de cette étude est en partie de formuler des suppositoires à base de CPT. Ce qui nous amène à nous intéresser dans ce chapitre aux différents aspects de ces derniers.

III.2. Définition

Les suppositoires sont des préparations médicamenteuses. Leurs formes coniques ou ovoïdes [58], leurs consistances solides ainsi que leurs petits volumes sont adaptés à l'administration par voie rectale où ils fondent et se liquéfient à la température du corps. Ils sont utilisés en vue d'une action locale ou systémique [59].

III.3. Historique

D'après les anciens écrits, 2000 ans avant Jésus Christ les grecs connaissaient déjà cette forme pharmaceutique et l'appelaient balanoi prosthémata. Chez tous les anciens, ils étaient surtout utilisés contre les hémorragies et les hémorroïdes.

A cette époque, on les fabriquait de façon sédimentaire avec des supports solides et neutres comme le métal ou la corne [60].

Ce n'est seulement qu'au 17^e siècle que le pharmacien Nicolas Lémery trouve le moyen de l'utiliser comme purgatif. En 1766, après de nombreuses recherches Antoine Baumé conclut que le beurre de cacao était l'excipient par excellence à utiliser pour la fabrication des suppositoires. Il a été utilisé long temps comme véhicule avant d'être concurrencé [61].

III.4. Avantages et inconvénients des suppositoires

Les suppositoires comme toutes les autres formes galéniques, peuvent présenter de nombreux avantages et inconvénients :

III.4.1. Les avantages des suppositoires

L'administration des suppositoires est idéale :

- Pour les nourrissons, les personnes âgées, les personnes ne pouvant pas prendre des médicaments par voie orale.
- Pour les médicaments dont le PA est altéré par les sucs digestifs.
- Car ils n'irritent pas le tube digestif.
- Car ils sont résorbés rapidement grâce au rectum qui est vascularisé.
- Principes actifs à caractères organoleptiques désagréables.

III.4.2. Les inconvénients des suppositoires

- C'est une forme qui ne plait pas en général.
- Difficulté de transport et de prise dans la journée.
- Difficulté de conservation.
- Beaucoup de PA sont difficilement résorbés au niveau du rectum, car la muqueuse est épaisse, la surface de contact est faible et contient peu de liquide [62].

III.5. Excipients

Le suppositoire est un médicament qui contient des substances actives qui ont des effets sur l'organisme. Elles sont responsables de l'effet thérapeutique et sont appelées principes actifs.

Il contient aussi des excipients qui sont des substances destinées à conférer une caractéristique (Caractère organoleptique, physique, conservation, véhicule, ...) tout en évitant toute interaction avec le principe actif entre autres [63].

III.5.1. Choix de l'excipient

Le choix de l'excipient est très important pour permettre la bonne fabrication du suppositoire et assurer l'activité du principe actif. Ainsi il doit présenter quelques caractéristiques dont nous pouvons citer :

- L'inertie par rapport au rectum.
- Libération lente des PA pour une action locale.
- Libération rapide des PA pour une action systémique.
- Point de fusion proche de la température rectale.

- Pour ne pas s'écouler rapidement, la viscosité doit être suffisante et bien étudiée afin d'adhérer à la muqueuse [57].

Ainsi, la littérature a classé les excipients pour la fabrication des suppositoires comme suit :

III.5.1.1. Excipients lipophiles

Ce sont des excipients qui ont une affinité avec les solvants apolaires, ils sont solubles dans les corps gras, par contre ils sont insolubles dans les solvants polaires comme l'eau.

Parmi ces substances on distingue :

A- Beurre de cacao

L'excipient le plus classique, utilisé pendant longtemps car il est solide et suffisamment dur à la température ambiante pour permettre une manipulation facile. Il est aussi non irritant, mais présente certains inconvénients dont nous pouvons citer : La mauvaise conservation du suppositoire, sensibilité à la surfusion et à la précipitation des PA. C'est pour cela qu'il est de moins en moins utilisé dans la fabrication des suppositoires.

B- Glycérides hémi synthétique

Ils sont plus utilisés car ils se conservent bien et n'ont pas de problème de surfusion. Ils sont de consistance cireuse qui fondent en donnant un liquide incolore ou jaunâtre ; les plus utilisés étant :

- Les suppicires : Ils se divisent en 4 grandes familles (A, B, C, D) qui se distinguent par certaines caractéristiques comme la vitesse de cristallisation et les points de fusions. En plus ils ont une bonne capacité d'incorporation des liquides.
- Witepsol ou inhausen : Ils sont de consistance dure et ont tendance à se fissurer. Aussi ils incorporent peu de liquide.

III.5.1.2. Excipients hydrosolubles

Ce sont des substances ayant une affinité pour les solvants polaires comme l'eau et ont tendance à s'y dissoudre ; on cite :

A- Glycérine solidifiée

Qui regroupe un mélange, eau, gélatine et glycérine. Il est utilisé pour son activité laxative et lubrifiante au niveau du rectum.

B- Les macrogols

Tels que les Polyéthylène glycols (PEGs) qui sont caractérisés par des températures de fusion élevées, ne fondent pas, mais ont le pouvoir de se dissoudre dans le milieu rectal.

Ils sont peu utilisés car ils peuvent présenter des risques d'irritation pour la muqueuse rectale et ont tendances à ne pas incorporer certains principes actifs [64,65].

III.6. Calcul de la masse d'excipient (facteur de déplacement)

Les quantités de principe actif à utiliser pour une formule donnée sont indiquées en poids par suppositoire. Mais la répartition de la masse pour suppositoires se fait volumétriquement (en fonction du volume des alvéoles du moule utilisé). Si le principe actif et l'excipient n'ont pas la même densité, à poids égal, ils n'occuperont pas le même volume.

Pour calculer la quantité d'excipient à ajouter au poids prescrit de principe actif, afin de remplir exactement le moule, il faut connaître le facteur de déplacement, qui est la quantité (en grammes) d'excipient déplacée par un gramme de principe actif.

1^{er} Cas : Facteur de déplacement connu

Par exemple le facteur de déplacement du phénobarbital sodique est égal à 0,63. Cela veut dire que 1 g de phénobarbital sodique déplace 0,63 g de beurre de cacao.

Pour établir une formule de suppositoire connaissant le facteur de déplacement du principe actif on emploie la formule suivante :

$$M = F - (f * S)$$

M : Quantité totale d'excipient à utiliser en gramme.

F : Contenance du moule pour le nombre de suppositoire à fabriquer.

f : Facteur de déplacement du PA.

S : Quantité de PA pour le nombre de suppositoires à fabriquer.

*Il est à noter que s'il y a plusieurs principes actifs, la formule est additive :

$$M = F \cdot (f_1 S_1 + f_2 S_2 + \dots + f_n S_n) \text{ [66].}$$

2^{ème} Cas : Facteur de déplacement inconnu

Dans ce cas, on procède comme suit :

La quantité de principes actifs étant connue P g à répartir dans 12 suppositoires, on mélange les P g de principes actifs avec une quantité nettement insuffisante d'excipient puis on répartit cette masse dans les 12 alvéoles du moule et on complète à raz avec de l'excipient fondu.

Après refroidissement on enlève par raclage le surplus d'excipient, on démoule et on pèse les 12 suppositoires, puis on note la masse obtenue Y.

Le poids en gramme d'excipient à utiliser est égal à Y-P.

Dans le cas où on veut calculer le facteur de déplacement :

Il suffit de peser 12 suppositoires d'excipients seuls, puis on note leurs masses X. Le facteur pourrait être alors calculé comme suit :

$$F = X \cdot (Y - P) / P \text{ [66].}$$

III.7. Fabrication des suppositoires

Les suppositoires peuvent être fabriqués à l'échelle industrielle (grandes quantités), comme à l'échelle officinale (petites quantités).

III.7.1. Echelle officinale

Lors de nos recherches nous avons répertorié deux méthodes :

A) Fabrication par fusion

- Méthode 1 : Elle consiste en la division du PA dans un tiers d'excipient, les deux autres tiers sont fondus au bain marie.

Cette méthode est idéale pour les PA thermolabile, parce qu'il est possible de refroidir de quelques degrés la partie en fusion avant de la mélanger avec la partie médicamenteuse.

- Méthode 2 : Il suffit de mélanger le ou les principes actifs et le ou les excipients, d'homogénéiser le tout au mortier puis porter la masse au bain marie.

Quand le mélange devient légèrement consistant ou crémeux, on le coule dans des alvéoles (Voir figure III.1).

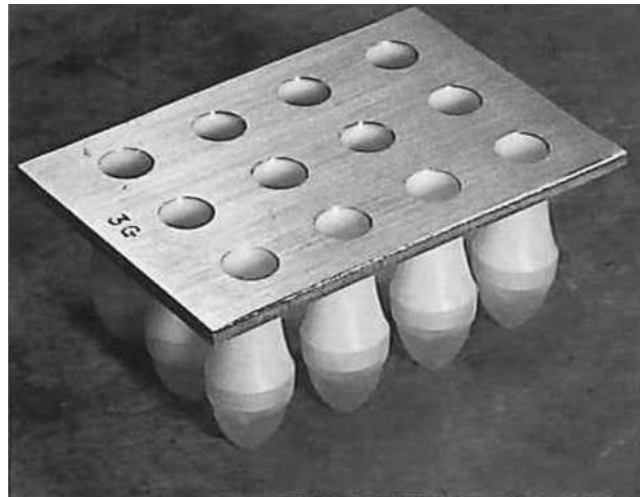


Figure III.1. Moule à suppositoire.

- Méthode 3 : Cette méthode est beaucoup plus utilisée pour les substances volatiles; elle consiste en l'introduction des excipients et des principes actifs dans un flacon bien fermé, une fois refroidi et après agitation on ouvre le flacon pour procéder au coulage.

Le coulage :

Une fois le mélange prêt et à l'aide d'une baguette en verre on laisse couler la masse sur l'extrémité inférieure. Il est conseillé de faire l'opération doucement afin de permettre à l'air d'être bien expulsé au fur et à mesure du remplissage et d'éviter ainsi la formation de cheminé.

B) Fabrication par compression

Ce procédé est plus long, mais ne nécessite aucun chauffage d'où l'intérêt de cette méthode dont les étapes sont résumées comme suit :

- Diviser les substances actives dans un faible volume d'excipient.
- Ajouter un volume égal d'excipient à celui qui se trouve dans le mortier.
- Homogénéiser le tout.
- Introduire le mélange dans un moule spécial qui par compression, agglomère la masse en lui donnant une forme conique [67] (Voir figure III.2).



Figure III.2. Moule à suppositoire par compression.

III.7.2. Fabrication des suppositoires à l'échelle industrielle

a) Traitement du principe actif

Lorsque le PA est soluble dans l'excipient, il n'y a pas de traitement particulier. Par contre, lorsqu'il est insoluble dans l'excipient, il est souvent de rigueur de réduire à un degré de finesse suffisant pour :

- Eviter le risque de sédimentation lors de la préparation.
- Faciliter la dissolution et l'absorption par la muqueuse rectale.

On choisit généralement une granulométrie moyenne $< 100 \mu\text{m}$ [66].

b) Traitement de l'excipient

Dans l'industrie, on utilise pour la fusion de l'excipient une cuve à double paroi en acier inoxydable appelée « fondoir » (Voir figure III.3).

Dans ce dernier on fait fondre l'excipient puis on incorpore les principes actifs.



Figure III.3. Fondoir.

c) Préparation de la masse

Le ou les principes actifs ainsi que l'excipient ou les excipients fondus sont incorporés dans des cuves en acier inoxydable où ils sont mélangés et homogénéisés (Voir figure III.4).



Figure III.4. Cuve en acier inoxydable.

d) Division de la masse

1-Refroidissement

Il se fait grâce à des groupes frigorifiques réglables jusqu'aux alentours de 20°C.

2- Le moulage

La répartition de la masse homogène et fluide est réalisée par injection à l'aide d'une pompe.

e) Conditionnement

Cette opération s'effectue grâce aux films thermocollants non préformés ou aux moules emballages [66] (Voir figure III.5).



Figure III.5. Films thermocollants.

III.8. Contrôles des suppositoires

Après la fabrication, le contrôle des suppositoires est primordial afin de juger de sa qualité et conformité. En effet, le produit fini doit répondre à certaines normes de la pharmacopée ou du dossier technique ; ces contrôles sont le plus souvent : [21]

III.8.1. Contrôle organoleptique

Il s'agit de réaliser une observation sur les suppositoires en deux temps :

- Sur un suppositoire entier pour les tests de surface : Elle doit être unie, lisse, brillante, sans fissuration et ne doit pas présenter de cristallisation des principes actifs.
- Sur un suppositoire préalablement coupé en deux dans le sens de la longueur pour des tests en profondeur [66].

III.8.2. Essais physiques

III.8.2.1. Uniformité de masse

Les suppositoires doivent avoir le même poids afin de garantir une administration homogène au cours du temps.

Selon la pharmacopée on pèse individuellement 20 suppositoires ; les poids individuels doivent se trouver dans les limites de $\pm 5\%$ du poids moyen avec cependant une tolérance de $\pm 10\%$ pour deux unités [68].

III.8.2.2. Contrôle de la dureté

Cet essai est destiné à déterminer dans les conditions définies, la résistance à la rupture des suppositoires afin de faciliter leur manipulation lors du conditionnement et au moment de l'emploi. Dans des conditions bien déterminées on soumet le suppositoire à une pression croissante, puis on note la pression au moment de l'écrasement.

III.8.2.3. Test de désagrégation

Il s'agit de vérifier la capacité du suppositoire à fondre en peu de temps dans l'eau à 37°C , selon la pharmacopée la norme est de 15-20 minutes maximum [69].

III.8.3. Essais chimique

Ce sont les contrôles de base à savoir identification et dosage du principe actif et des adjuvants éventuellement [66].

III.8.4. Essai de dissolution

Dans le cas des préparations rectales unidoses solides, il peut être nécessaire d'effectuer un essai approprié pour démontrer que la libération de la ou des substances actives est satisfaisante [70].

III.9. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié les suppositoires, leurs avantages et inconvénients ainsi que leurs méthodes de fabrication. La méthode de formulation officinale est facile à réaliser et leurs contrôles peuvent se faire aisément et sans difficulté.

Chapitre IV

IV.1. Facteur de déplacement

Avant de fabriquer les suppositoires, il est impératif de connaître le facteur de déplacement du PA à utiliser.

IV.1.1. Facteur de déplacement pour une base hydrophile (PEG)

IV.1.1.1. Matériels et méthodes

IV.1.1.1.1. Matières premières et matériels

a) Matières premières

- Poly Ethylène Glycol (PEG) (1000, 6000, 1540, 4000). (BIOCHEM Pharma).
- CPT, CPT11. Fournies généreusement par le Laboratoire de Pharmacie Galénique de l'Université de Rouen.
- Complexe d'inclusion (cd/ CPT), système ternaire [(cd/ CPT)/PEG 6000]. Formulé et fabriqué au Laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'Université de Bejaia.

b) Matériels

- Support alvéoles.
- Bain marie. (Memmert)
- Mortier et pilon.
- Balance analytique. (DENVER Instrument)
- Alvéoles.

IV.1.1.1.2. Méthode

Après avoir effectué une étude bibliographique [71, 72, 73], nous avons répertorié les types et pourcentages de PEG les plus utilisés lors de la fabrication de suppositoires dans le tableau IV.1.

Tableau IV.1. Pourcentages et types de PEG choisis pour la formulation des suppositoires

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Type PEG 1	1540	1000	1000	1000	1000	1000
Pourcentage 1	75	30	50	70	30	70
Type PEG 2	1000	6000	6000	6000	4000	4000
Pourcentage 2	25	70	50	30	70	30

Afin de calculer le facteur de déplacement de ces suppositoires, nous avons suivi les étapes suivantes :

- Peser les quantités nécessaires de PEG (Voir tableau IV.2) et les mélanger dans un mortier.

Tableau IV.2. Masse des PEGs utilisées pour le calcul des facteurs de déplacement.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Type PEG 1	1540	1000	1000	1000	1000	1000
M1(g)	6.75	2.7	4.5	6.3	2.7	6.3
Pourcentage 2	1000	6000	6000	6000	4000	4000
M2(g)	2.25	6.3	4.5	2.7	6.3	2.7

- Placer le mortier dans le bain marie à $T = 65^{\circ}\text{C}$.
- Mélanger à l'aide d'une baguette en verre jusqu'à homogénéisation de la préparation.
- Retirer du bain marie et laisser quelques minutes.
- Verser la préparation dans les alvéoles en évitant la formation de bulles.
- Mettre au frais pendant 10 min, racler et démouler.
- Peser les suppositoires un à un.

Pour la préparation des suppositoires contenant le PA, nous avons suivi les étapes suivantes :

- Peser les quantités nécessaires de PEG et de PA (Voir tableau IV.3)

Tableau IV.3. Masses des PEGs et PA utilisées pour le calcul des facteurs de déplacement.

préparations	CPT	$\beta\text{cd/CPT}$	Système ternaire	CPT11
Masse du PA ou son équivalent (mg)	30	127.84	398	30
Masse des PEG 1000 (mg)	2509.5	2441.01	2277.1	2509.5
Masse des PEG 6000 (mg)	1075.5	1173.98	1337.9	1075.5

- Mettre 2/3 de PEG dans le mortier et faire fondre au bain marie à T= 65°C.
- Mettre les 1/3 de PEG restant dans un autre mortier, triturer avec le PA jusqu'à obtenir une pâte.
- Transférer la pâte dans le mortier contenant 2/3 de PEG déjà fondu.
- Remuer à l'aide d'une baguette en verre jusqu'à homogénéisation de la préparation.
- Retirer du bain marie et laisser quelques minutes.
- Verser la préparation dans les alvéoles.
- Mettre au frais pendant 10 min, racler et démouler.
- Peser les suppositoires un à un.

IV.1.2. Facteur de déplacement pour une base hydrophobe (suppocire)

IV.1.2.1. Matériels et méthodes

IV.1.2.1.1. Matières premières et matériels

a) Matières premières

- Suppocire. (BIOCHEM Pharma).
- CPT, CPT11. Fournies généreusement par le Laboratoire de Pharmacie Galénique de l'Université de Rouen.
- Complexe d'inclusion (cd/ CPT), système ternaire [(cd/ CPT)/PEG 6000]. Formulé et fabriqué au Laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'Université de Bejaia.

b) Matériels

- Support alvéoles.
- Bain marie. (Memmert)
- Mortier et pilon.
- Balance analytique. (DENVER Instrument)
- Alvéoles.

IV.1.2.1.2. Méthode

Afin de calculer le facteur de déplacement des suppositoires fabriqués à base de suppocire, nous avons suivi les étapes suivantes :

- Introduire une quantité de suppocire dans le mortier.
- Faire fondre au bain marie a T= 50°C.
- Verser dans les alvéoles.

- Mettre au frais pendant 10 min, racler et démouler.
- Peser les suppositoires un à un.

Pour la préparation des suppositoires contenant le PA, nous avons suivi les étapes suivantes :

- Peser les quantités nécessaires de suppocire et de PA (Voir tableau IV.4).

Tableau IV.4. Masse de la suppocire et des PA(s).

Préparations	CPT	β cd/CPT	Système ternaire	CPT11
Masse du PA ou son équivalent (mg)	30	127.84	398	30
Masse de la suppocire (mg)	2970	2872.16	2602	2970

NB :

La masse de 127.84 mg de β cd/CPT correspond à 30 mg de CPT.

La masse de 398 mg de CPT 11 correspond à 30 mg de CPT 11.

- Mettre 2/3 de suppocire dans le mortier et l'introduire au bain marie a T= 50°C.
- Mettre les 1/3 de suppocire restant dans un autre mortier, triturer avec le PA jusqu'à obtenir une pate.
- Verser la pâte dans le mortier contenant 2/3 de PEG déjà fondu.
- Remuer à l'aide d'une baguette en verre jusqu'à homogénéisation de la préparation.
- Retirer du bain marie et laisser quelques minutes.
- Verser la préparation dans les alvéoles.
- Mettre au frais pendant 10 min, racler et démouler.
- Peser les suppositoires un à un.

On applique la relation suivante pour le calcul du facteur de déplacement :

$F = [X - (Y - P)] / P$, Sachant que :

P : Quantité de PA dans tous les suppositoires.

Y : Masse totale des suppositoires obtenus.

X : Masse totale des suppositoires placebos.

IV.2. Fabrication des suppositoires**IV.2.1. Fabrication des suppositoires à base de PEG**

Pour la fabrication des suppositoires à base hydrophile nous avons suivi le protocole cité précédemment (IV.1.1.1.2).

IV.2.2. Fabrication des suppositoires à base de suppicire

Pour la fabrication des suppositoires à bas hydrophobe nous avons suivi le protocole cité précédemment (IV.1.2.1.2).

IV.3. Contrôle des suppositoires**IV.3.1. Aspect et temps de désintégration****IV.3.1.1. Matériels et méthodes****IV.3.1.1.1. Matériels**

- Appareil de test de délitement. (Pharma Test PTZ S)
- Thermomètre.
- Chronomètre.

IV.3.1.1.2. Méthode

- Ajuster la température de l'appareil à 37 °C.
- Introduire les suppositoires dans les cylindres et déclencher le chronomètre.
- Arrêter le test lorsque les suppositoires sont désintégrés (fondus).
- Noter le temps correspondant.

IV.3.2. Quantification de la CPT dans les suppositoires**IV.3.2.1. Vérification de la méthode de dosage de la CPT (Spécificité et linéarité)****IV.3.2.1.1. Matériels, matières premières et réactifs****a) Matières premières et réactifs**

- PEG (1000, 4000,6000). (BIOCHEM Pharma).
- Méthanol. (BIOCHEM Pharma)
- Diméthylsulfoxyde (DMSO). (BIOCHEM Pharma)

b) Matériels

- Spectrophotomètre UV-visible. (OPTIZEN)
- Balance analytique. (DENVER Instrument)

IV.3.2.1.2. Méthode

Pour prouver que notre méthode est spécifique, nous avons suivi les étapes suivantes :

Préparer les solutions :

- 1- 150 mg de PEG 1000 dans 9 ml de diluant (méthanol+DMSO).
 - 2- 150 mg de PEG 4000 dans 9 ml de diluant (méthanol+DMSO).
 - 3- 150 mg de PEG 6000 dans 9 ml de diluant (méthanol+DMSO).
 - 4- 150 mg de suppocire dans 9 ml de diluant (méthanol+DMSO).
 - 5- 150 mg de CPT dans 9 ml de diluant (méthanol+DMSO).
 - 6- 150 mg de CPT 11 dans 9 ml de diluant (méthanol+DMSO).
- Agiter et filtrer.
 - Faire un balayage à l'aide de spectrophotomètre UV-visible entre 190 et 900 nm.

IV.3.2.2. Courbe d'étalonnage**IV.3.2.2.1. Matériels, matières premières et réactifs****a) Matières premières et réactifs**

b) CPT, Fournies généreusement par le Laboratoire de Pharmacie Galénique de l'Université de Rouen.

- Diméthylsulfoxyde (DMSO). (BIOCHEM Pharma)
- Méthanol. (BIOCHEM Pharma)

c) Matériels

- Fioles de 100 ml.
- Plaque agitatrice magnétique. (VELP Scientifica)
- Spectrophotomètre UV-Visible. (OPTIZEN)
- filtres à seringue (0.45 µm).

IV.3.2.2.2. Méthode

- Réaliser une courbe d'étalonnage, en préparant des solutions de CPT à différentes concentrations (Voir tableau IV.5) dans un mélange méthanol / DMSO (9 :1). Ces dernières sont ensuite quantifiées par spectroscopie UV-Visible.

Tableau IV.5. Concentrations de la CPT utilisées pour l'élaboration de la droite d'étalonnage.

Echantillon N°	01	02	03	04	05
Concentration (mg/ml)	0.01	0.0033	0.002	0.0014	0.001

IV.3.2.3. Dosage unitaire des suppositoires**IV.3.2.3.1. Matériels, matières premières et réactifs****a) Matières premières et réactifs**

- Suppositoires de (CPT+PEG) et (CPT+suppocire)
- Méthanol. (BIOCHEM Pharma)
- Diméthylsulfoxyde (DMSO). (BIOCHEM Pharma)

b) Matériels

- Fioles de 100ml.
- Plaque agitatrice magnétique. (VELP Scientifica)
- Spectrophotomètre UV-Visible. (OPTIZEN)
- Bain marie. (Memmert)
- Filtres à seringue (0.45 µm).

IV.3.2.3.2. Méthode

- Introduire le suppositoire dans une fiole de 100 ml.
- Ajouter 50 ml de méthanol/DMSO (90/10).
- Mettre au bain marie pour faire fondre le suppositoire.
- Retirer du bain marie, agiter pendant quelques minutes et laisser refroidir.
- Ajuster jusqu'à 100ml avec la solution méthanol/DMSO.
- Mettre sur une plaque d'agitation quelques minutes et mettre au réfrigérateur.
- Filtrer la solution obtenue à l'aide de micro-filtre (0.45 µm).
- Prélever 1 ml de la solution précédente et ajouter 19 ml de méthanol/DMSO.
- Passer la solution au spectrophotomètre UV-Visible.

Calcul du pourcentage de CPT dans les suppositoires :

$\% = [C_p/C_t] * 100$, Où ;

C_p : Concentration pratique.

C_t : Concentration théorique.

IV.3.3. Test de dureté

IV.3.3.1. Matériels

- Duromètre, pénétromètre. (Mitutoya Hardmatic)
- Appareil de test de dureté.

IV.3.3.2. Méthode

a) Méthode 1 (Duromètre, pénétromètre) (Voir figure IV.2)

- Poser le duromètre sur le suppositoire en s'assurant que la surface soit complètement lisse.
- Lire la valeur affichée sur l'appareil.

b) Méthode 2 (Appareil de test de dureté) (Voir figure IV.1)

- Mettre le suppositoire entre les deux plaques métalliques.
- Ajouter au fur et à mesure des poids de 200 g.
- Noter la valeur lors de l'écrasement du suppositoire.

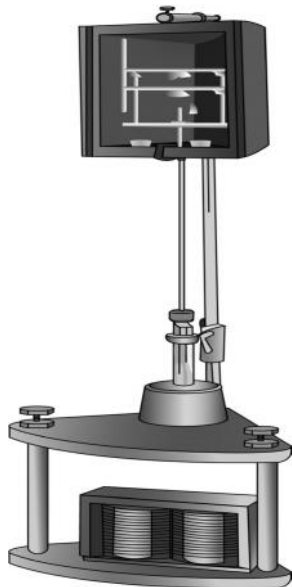


Figure IV.1. Appareil de test de dureté



Figure IV.2. Duromètre, Pénétromètre

IV.3.4. Test de dissolution**IV.3.4.1. Matériels, matières premières et réactifs****a) Matières premières**

- Suppositoires précédemment préparés de CPT, CPT11, cd/CPT, (cd/CPT)/PEG6000.
- Phosphate monopotassique. (BIOCHEM Pharma)
- NaOH. (BIOCHEM Pharma)

b) Matériels

- Balance analytique. (DENVER Instrument)
- Dissolutest et accessoires. (PharmaTest DT70)
- Spectrophotomètre UV-Visible. (OPTIZEN)
- PH mètre. (Hanna instruments pH 211)
- Chronomètre.

IV.3.4.2. Méthode

Le test de dissolution consiste à suivre l'évolution de la quantité de CPT dissoute en fonction du temps ; pour cela, nous avons suivi les étapes suivantes :

- Préparation du milieu tampon phosphate pH = 7,2, afin de simuler le milieu physiologique colorectal [70].
- Remplissage des bacs avec le milieu (900 ml), chauffé à 37°C [70].
- Ajout des suppositoires.
- Mise en marche de l'agitation (50 tours/min).
- Prélèvements de 4 à 5 ml dès la cinquième minute et par la suite à intervalles réguliers jusqu'à 120 min. Filtrer et quantifier la quantité de CPT dissoute par UV/Visible.

IV.3.4.3. Modélisation

Dans la littérature, de nombreux modèles théoriques ou empiriques sont décrits et la plupart d'entre eux prenant en compte les phénomènes physico-chimiques tels que le processus de transfert de masse par diffusion et /ou par réactions chimiques [74].

Dans notre étude nous avons choisi quatre d'entre eux pour la modélisation du mécanisme dominant la libération de la CPT. Les modèles étant : Le modèle d'ordre zéro, le modèle du premier ordre, le modèle d'Higuchi et le modèle de Korsmeyer-Peppas.

IV.3.4.3.1. Modèle d'ordre zéro

Ce modèle convient idéalement pour les formes pharmaceutiques dont la libération du PA se fait lentement : elle peut être décrite comme suit :

$$Q_t = Q_0 + K_0 t, \text{ où :}$$

Q_t : Représente la quantité de principe actif libéré au temps t .

Q_0 : Est la quantité initiale de PA dans la solution.

K_0 : Est la constante de libération d'ordre zéro [75,76].

IV.3.4.3.2. Modèle du premier ordre

Ce modèle a été appliqué pour la première fois en 1969 par Gibaldi et Feldman pour étudier la dissolution des médicaments [77]. La libération qui suit cette cinétique peut être exprimée par l'équation suivante :

$$\text{Log } Q_t = \text{log } Q_0 + K_1 / 2.303, \text{ où :}$$

Q_t : Représente la quantité de principe actif libéré au temps t .

Q_0 : Est la quantité initiale de PA dans la solution.

K_1 : Est la constante de vitesse du premier ordre.

La représentation graphique des données expérimentales. Ce modèle est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique galénique pour décrire la libération à partir de matrices poreuses encapsulant des PAs solubles dans l'eau [77,78].

IV.3.4.3.3. Modèle d'Higuchi

Le premier modèle mathématique capable de décrire la libération d'un PA soluble ou peu soluble dans l'eau à partir d'un système matriciel semi-solide ou solide, a été proposé par Higuchi en 1961 [79]. Il est basé sur certaines hypothèses :

- La concentration initiale du médicament au sein de la matrice est beaucoup plus élevée que la solubilité dans le milieu de libération.
- La diffusion du médicament aura lieu selon une seule dimension.
- Les particules de médicaments doivent être beaucoup plus petites que l'épaisseur du système support.
- La dissolution et le gonflement de la matrice sont négligeables.
- La diffusion du principe actif est considérée comme constante.

Le modèle est donné par l'équation simplifiée suivante :

$$Q = K_H t^{1/2}, \text{ où :}$$

Q : Quantité de PA libéré à l'instant t par unité de surface.

K_H : Constante de dissolution d'Higuchi [80, 81].

IV.3.4.3.4. Modèle de Korsmeyer-Peppas

Proposé en 1983 par Korsmeyer et al [82], ce modèle est généralement utilisé pour décrire une libération dominée par le phénomène de diffusion. Il est exprimé par l'équation suivante :

$M_t/M = K t^n$, où :

M_t/M : Est la fraction de principe actif au temps t .

K : Est la constante de vitesse de la libération.

n : Représente l'exposant de libération.

La valeur numérique de « n », a été utilisée par Peppas afin de caractériser les différents mécanismes de libération, ainsi :

- $n = 0,5$ le mécanisme de libération est contrôlé par une diffusion Fick.
- $0,5 < n < 1$ le mécanisme de libération est dit non Fickian.
- $n = 1$ le mécanisme est dit « Case II transport ».
- $n > 1$ le mécanisme est dit super « Case II transport » [83].

Chapitre V

V.1. Facteur de déplacement

V.1.1. Résultats

V.1.1.1. Facteur de déplacement, cas d'une base hydrophile

On a obtenu les masses suivantes lors de la préparation des suppositoires placebos à base de PEG :

$$\left. \begin{array}{l} M1= 3.63 \text{ g} \\ M2= 3.57 \text{ g} \\ M3= 3.64 \text{ g} \end{array} \right\} Mm= 3.613\text{g, RSD}=0.038\%.$$

On obtient les masses suivantes lors de la préparation des suppositoires avec comme base du PEG : (avec PA)

- CPT

$$\left. \begin{array}{l} M1= 3.607 \text{ g} \\ M2= 3.631 \text{ g} \\ M3= 3.60 \text{ g} \end{array} \right\} Mt = 10.838 \text{ g, RSD}=0.45\%.$$

On utilise la relation suivante pour calculer le facteur de déplacement :

$$F=[X-(Y-P)]/P.$$

Sachant que :

$$\left. \begin{array}{l} P : \text{Quantité de PA dans les 3 suppositoires (0.09 g).} \\ Y : \text{Masse totale des suppositoires (10.838 g).} \end{array} \right\} (Y-P)= 10.838-0.09=10.748 \text{ g.}$$

X : masse totale des suppositoires, d'excipients seuls, utilisés pour la préparation (10.84 g).

$$F= [10.84-(10.748)]/0.09$$

$$F = 1.02$$

Le reste des résultats bruts sont présentés en annexe 1, le tableau V.1 constitue le résumé des résultats obtenus :

Tableau V.1. Masses et facteurs de déplacement des suppositoires obtenus pour base hydrophile

	M1 (g)	M2 (g)	M3(g)	Mt=X (g)	P (g)	Y (g)	F	RSD %
CPT	3.607	3.631	3.600	10.833	0.090	10.840	1.022	0,450
β cd /CPT	3.621	3.608	3.607	10.836	0.383	10.840	1.010	0,220
ST	3.617	3.613	3.610	10.840	1.194	10.840	1.000	0,097
CPT 11	3.600	3.620	3.617	10.837	0.090	10.840	1.033	0,300

V.1.1.2. Facteur de déplacement, cas d'une base hydrophobe.

Les résultats bruts sont présentés en annexe 1, les résultats obtenus sont résumés dans le tableau V.2.

Tableau V.2. Masses et facteurs de déplacement des suppositoires obtenus pour base hydrophobe

	M1 (g)	M2 (g)	M3 (g)	Mt=X (g)	P (g)	Y (g)	F	RSD %
CPT	3.000	3.000	2.995	8.995	0.090	9.000	1.055	0,096
β cd /CPT	2.993	2.996	2.989	8.978	0.38352	9.000	1.057	0,120
ST	2.981	2.997	2.992	8.970	1.194	9.000	1.025	0,894
CPT 11	2.997	2.999	3.000	8.996	0.090	9.000	1.044	0,050

V.1.2. Observations

On remarque que le facteur de déplacement est proche de 1 dans les deux cas (base hydrophile et hydrophobe).

On remarque aussi, que les masses des deux bases pour un même moule sont différentes.

V.1.3. Interprétation des résultats

Le facteur de déplacement étant proche de l'unité pour les suppositoires à base hydrophile et hydrophobe, indique que le PA ne déplace pratiquement pas d'excipient. De ce fait, il n'est pas nécessaire de tenir compte de ce facteur lors de la fabrication des différents suppositoires.

La différence de poids entre les deux bases à savoir la suppicire et le PEG peut être expliquée par la différence de densité entre ces derniers. Ainsi, pour un même volume, on obtient des masses différentes.

V.2. Fabrication des suppositoires

V.2.1. Résultats

a) Masses des suppositoires, cas d'une base de PEG (n=3)

Tableau V. 3. Masses des suppositoires à base hydrophobe.

	M1 (g)	M2 (g)	M3 (g)	Mm (g)	RSD %
CPT	3.607	3.631	3.600	3.612	0.450
_{CD} /CPT	3.621	3.608	3.607	3.612	0.216
Système ternaire	3.617	3.613	3.610	3.613	0.097
CPT11	3.600	3.620	3.617	3.612	0.298

b) Masses des suppositoires, cas d'une base de suplocire (n=3)

Tableau V.4. Masses des suppositoires à base hydrophile.

	M1 (g)	M2 (g)	M3 (g)	Mm (g)	RSD %
CPT	3.000	3.000	2.995	2.998	0.096
_{CD} /CPT	2.993	2.996	2.989	2.992	0.117
Système ternaire	2.981	2.997	2.992	2.99	0.002
CPT11	2.997	2.999	3.000	2.998	0.050

V.2.2. Observations

On observe que la masse moyenne d'un suppositoire à base de PEG est de 3.6 g et celle d'un suppositoire à base de suplocire est de 3.0 g.

Les RSD des masses pour chaque préparation est inférieure à 2%.

Toutes les masses sont incluses dans l'intervalle [$m_{moy} - 5\%$, $m_{moy} + 5\%$].

V.2.3. Interprétation des résultats

La différence de poids entre les deux bases à savoir la suplocire et le PEG peut être expliquée par la différence de densité entre ces derniers. Ainsi, pour un même volume, on obtient des masses différentes [66].

Les RSD des masses pour chaque préparation sont inférieure à 2%, ce qui indique une bonne homogénéité des masses [70].

Toutes les masses sont incluses dans l'intervalle [$m_{moy} - 5\%$, $m_{moy} + 5\%$], d'après la pharmacopée. L'uniformité de masse est vérifiée [84].

V.3. Contrôle des suppositoires

V.3.1. Aspect et temps de désintégration

V.3.1.1. Résultats

Tableau V.5. Représentation de l'aspect et du temps de désintégration des suppositoires

Composition	Codification	Composition en %	Temps de désintégration (min) (n=3)	Aspect (n=3)
Suppocire	F0	100	3min15s	5
PEG 1540+ 1000	F1	75 25	2min20s	4
PEG 1000+ 6000	F2	30 70	6min33s	3
PEG 1000+ 6000	F3	50 50	7min35s	3.5
PEG 1000+ 6000	F4	70 30	3min50s	4.5
PEG 1000+4000	F5	30 70	7min23s	3
PEG 1000+ 4000	F6	70 30	6min20s	2.5

NB : Pour l'aspect, nous avons utilisé une échelle empirique où :

1 : Correspond à un aspect médiocre.

2.5 : Correspond à un aspect moyen ayant de petites fissures et quelques grumeaux.

5 : Correspond à un aspect lisse, sans grumeaux et uniforme.

V.3.1.2. Observations

Le suppositoire ayant comme base la suppocire, a la meilleure notation visuelle et a un temps de désagrégation très court.

Parmi les suppositoires ayant comme base le PEG, les meilleures notations visuelles furent obtenues pour les préparations F1 et F4. Il est à noter que ces dernières présentent aussi les meilleurs temps de désagrégation.

V.3.1.3. Interprétation des résultats

La pharmacopée, indique clairement qu'un suppositoire doit présenter un aspect irréprochable, ce qui fut le cas pour les préparations F0, F1 et F4.

Pour F0 le résultat était prévisible, car dans l'industrie, la suppoire est l'un des excipients le plus utilisé dans la fabrication des suppositoires [66].

Pour F1 et F4, l'aspect obtenu est peut être dû au fait d'avoir utilisé des poids moléculaires assez bas, qui ont facilité et amélioré la qualité de la fusion des PEG.

Dans la littérature, le temps de désintégration des suppositoires à effet non prolongé doit être inférieur à 20 min. Au-delà, ils sont jugés non conformes. Ainsi, toutes les préparations obtenues sont conformes [69].

Cela dit, les temps de désagrégation les plus rapides (Ce qui nous intéresse pour avoir une libération rapide dans le rectum) furent obtenus pour les trois préparations F0, F1 et F4. On peut expliquer cela par le fait qu'il y a une relation directe entre l'aspect et la désagrégation.

Ainsi, pour la suite de nos travaux, nous avons travaillé avec F0 et F4, deux formulations à base d'excipients hydrophobe et hydrophile respectivement, présentant une conformité d'aspect et de temps de désintégration.

V.3.2. Quantification de la CPT dans les suppositoires

V.3.2.1. Vérification de la méthode de dosage de la CPT (Spécificité et linéarité)

Dans la littérature la spécificité se traduit par la capacité d'une méthode à mesurer un analyte particulier dans un échantillon sans que cette mesure soit faussée par d'autres composants de l'échantillon [85].

V.3.2.1.1. Résultats et observations

La CPT et la CPT 11 présentent un maximum d'absorbance à la longueur d'onde de 365 nm. Les PEGs (1000,1540, 4000 et 6000) ainsi que la suppocire n'absorbent pas à cette longueur d'onde. Les spectres UV-visible sont joints en annexe 2.

V.3.2.1.2. Interprétation des résultats

Les PEGs et la suppocire n'absorbent pas à la longueur d'onde de quantification de la CPT (365 nm). Cela indique qu'ils ne présenteront pas d'interférences lors du dosage de la CPT et CPT 11 dans les suppositoires ; selon l'ICH la méthode est jugée spécifique.

V.3.2.2. Courbe d'étalonnage

V.3.2.2.1. Résultats

La courbe d'étalonnage de la CPT est représentée dans la Figure V.1. Les résultats bruts sont présentés en annexe 3.

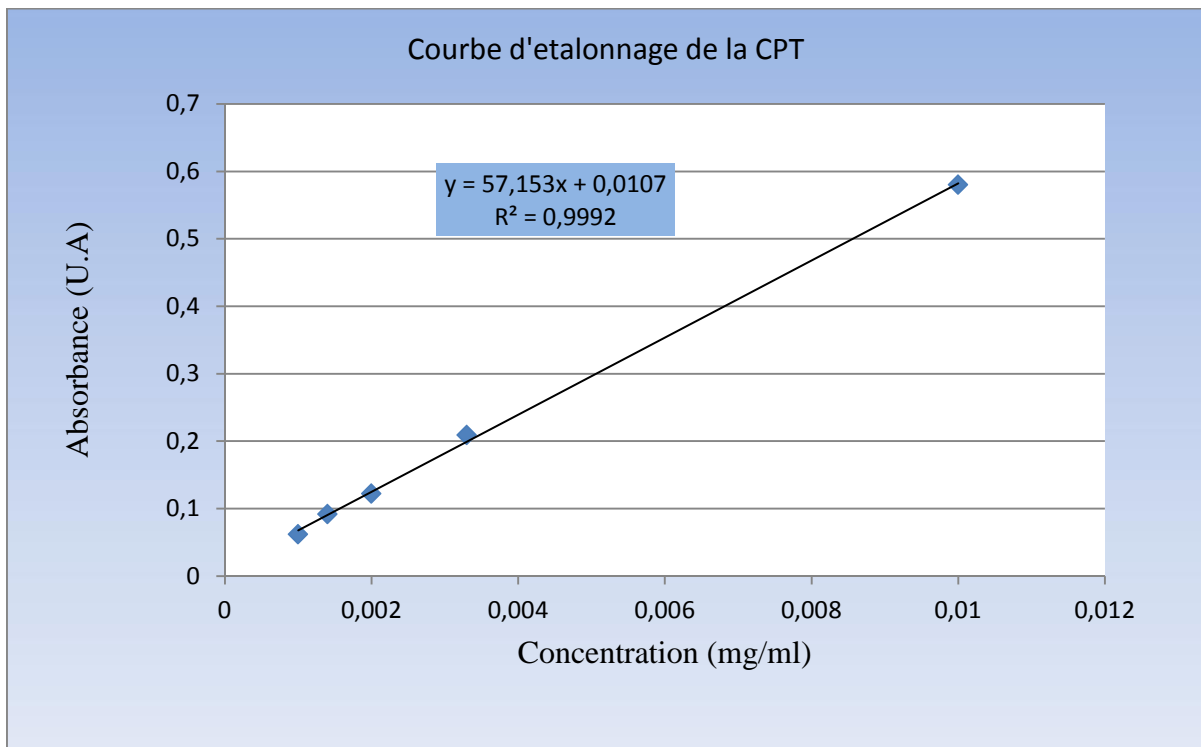


Figure V.1. Courbe d'étalonnage de la CPT.

V.3.2.2.2. Observations

La droite d'étalonnage obtenue a une équation de : $Y = 57,15 X + 0,01$ et de coefficient de corrélation de $R^2 = 0,999$.

V.3.2.2.3. Interprétation des résultats

Grâce à la courbe d'étalonnage, nous pourrions déterminer les concentrations en CPT correspondantes aux absorbances obtenues lors des quantifications.

Le coefficient de corrélation étant de 0,999, indique que la droite est représentative car elle passe par tous les points et que les absorbances augmentent d'une manière proportionnelle avec l'augmentation de la CPT.

V.3.2.3. Dosage unitaire et dosage moyen des suppositoires**V.3.2.3.1. Résultats****V.3.2.3.1.1. Résultats du dosage des suppositoires à base de PEG**

Tableau V.6. Tableau résumant les dosages moyens et les RSD des suppositoires à base hydrophile.

	Dosage moyen % (n=3)	RSD %
CPT	105.80	0.28
_{CD} /CPT	102.19	0.00
Système ternaire	106.74	0.16
CPT11	95.30	0.25

V.3.2.3.1.2. Résultats du dosage des suppositoires à base de suplocire**Tableau V.7.** Tableau résumant les dosages moyens et les RSD des suppositoires à base hydrophobe.

	Dosage moyen % (n=3)	RSD %
CPT	95.54	0.18
_{CD} /CPT	108.95	0.41
Système ternaire	99.80	0.36
CPT11	88.48	0.60

V.3.2.3.2. Observations

- La pharmacopée Européenne donne comme spécification pour un dosage unitaire :

Pour le dosage moyen (%) : [95-105] ou [90-110] selon les cas.

Pour le dosage unitaire (%) : [85-115] [70].

- On remarque que dans l'ensemble, tous les suppositoires fabriqués sont conformes aux normes exigées.

- On remarque aussi que le dosage unitaire et moyen est conforme aux spécifications.

V.3.2.3.3. Interprétation des résultats

La conformité du dosage unitaire ainsi que du dosage moyen, peut être expliqué par la bonne répartition de la CPT et CPT 11 dans les excipients (hydrophile et hydrophobe).

V.3.3. Test de dureté**V.3.3.1. Résultats****Méthode 1 : Duromètre pénétromètre**

- Pour les suppositoires fabriqués à base de PEG

Tableau V.8. Représentant les valeurs de la dureté des suppositoires à base hydrophile.

	CPT (n=4).	cd/CPT (n=4).	ST (n=4).	CPT 11 (n=4).
Dureté (mN)	29.25	29.5	35.75	27.75
RSD %	4,38	3,39	2,68	5,41

- Pour les suppositoires fabriqués à base de suppicire

Tableau V.9. Représentant les valeurs du test de dureté et RSD des suppositoires à base hydrophobe.

	CPT (n=4)	cd/CPT (n=4)	ST (n=4)	CPT 11(n=4)
Dureté (mN)	15.5	16.25	27.75	15.5
RSD %	8,33	5,90	5,41	3,72

Méthode 2 : Test de dureté sur suppositoires

Tous les suppositoires fabriqués ont résisté à une pression de 4.8 Kg. En galénique il est souvent convenu qu'un suppositoire doit résister à une pression de 2 Kg.

V.3.3.2 Observations

Avec le duromètre pénétrömètre nous remarquons que la dureté des suppositoires fabriqués à base d'excipient hydrophile est plus élevée que celle obtenue pour les suppositoires à base d'excipient hydrophobe.

V.3.3.3. Interprétation des résultats

Les valeurs de duretés obtenues, sont en adéquation avec celles retrouvées dans la littérature. Ainsi, les suppositoires obtenus sont d'une consistance ni trop dure ni trop molle, ceci

permettra la libération de CPT assez aisément, mais aussi d'avoir une certaine cohésion qui permettra de manipuler les suppositoires aisément.

La différence de dureté obtenue entre les suppositoires à excipients hydrophiles et hydrophobes, vient fortifier et conforter les résultats déjà obtenus lors de la désagrégation. Ceci peut être dû à l'aptitude à l'agglomération des deux excipients qui dépendra de leurs granulométries et cristallinités, en résumé de leurs propriétés intrinsèques.

V.3.4. Test de dissolution

V.3.4.1. Résultats

Les résultats bruts des tests de dissolution obtenus sont présentés en annexe 4.

Les pourcentages de CPT et CPT 11 dissous à partir des différentes formulations au bout de 120 min en milieu rectale sont présentés dans les figures V.2, V.3 et V.4.

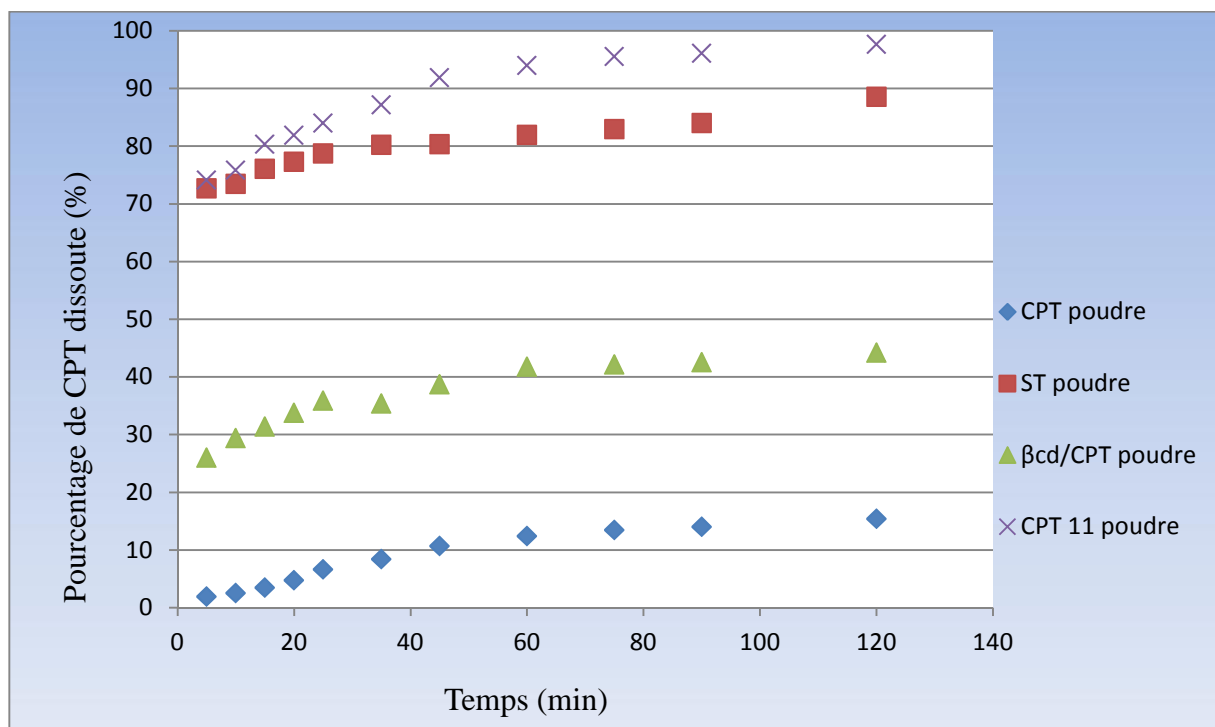


Figure V.2. Profils de dissolution des matières première CPT, CD/CPT, CPT11 et ST.

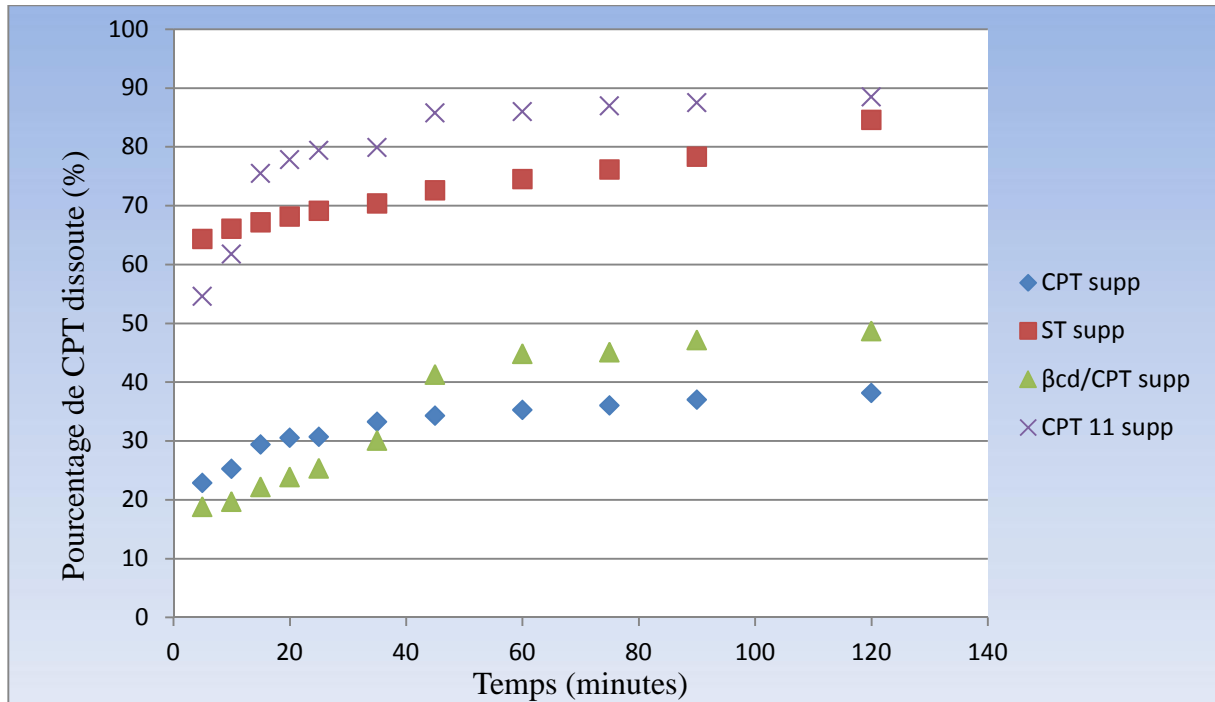


Figure V.3. Profils de dissolution des suppositoires à base hydrophile.

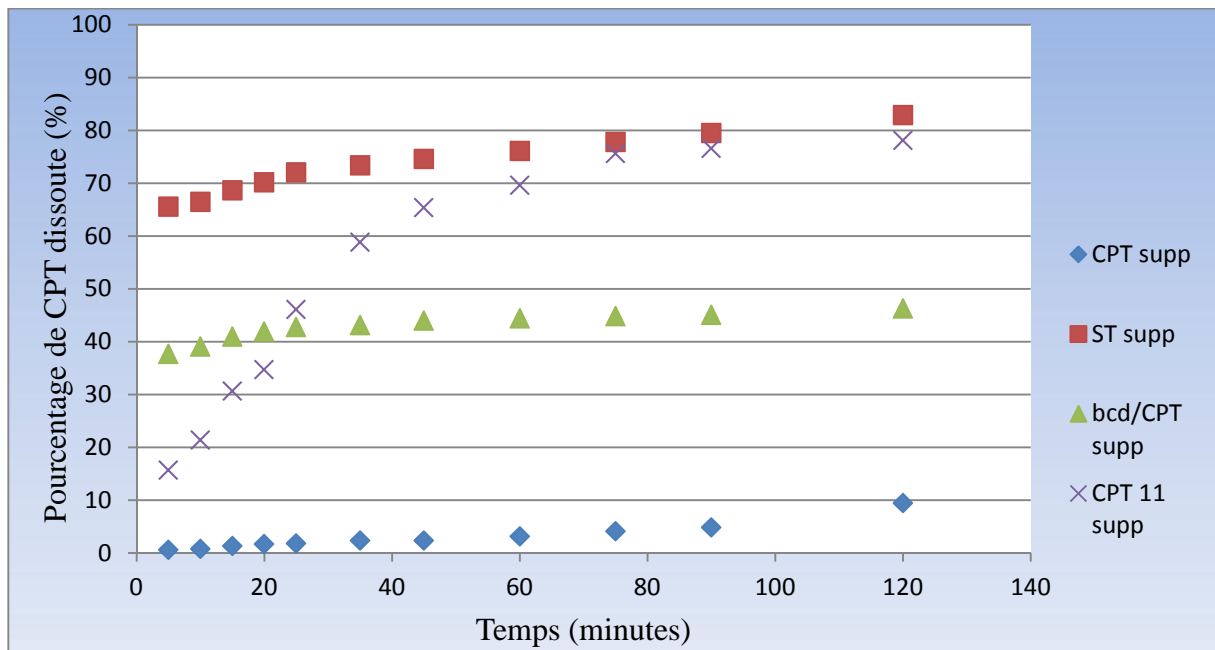


Figure V.4. Profils de dissolution des suppositoires à base hydrophobe.

V.3.4.2. Observations

- **Figure V.2 :**

Dans le cas de la CPT seule, nous remarquons, une augmentation de concentration pour atteindre les 10 % au bout de 45 min, ensuite nous remarquons la formation d'un pseudo-pallier se stabilisant autour de 15 % de CPT dissoute.

La CPT11 se dissout quasi instantanément en atteignant les 70 % dès les premières minutes, formant à partir de là un pallier autour de 97 %.

Les deux autres courbes montrent une augmentation de la CPT dissoute sachant que :

- Le complexe d'inclusion atteint les 25 % dès les premières minutes de la dissolution, puis forme un pallier stable à partir de 60 min pour atteindre les 45 % de CPT dissoute.

- La dispersion solide atteint les 70 % dès les premiers prélèvements, pour atteindre les 88 % au bout de 120 min.

- **Figure V.3**

- La CPT seule atteint les 20 % au bout des premières minutes où elle forme un pseudo pallier aux environs de 20 min pour atteindre les 38 % de CPT dissoute.

- En ce qui concerne le complexe d'inclusion on remarque une augmentation lente où il atteint les 48 % au bout de 120 min.

- La CPT11 augmente de façon significative où elle atteint 88 % au bout de 120 min de dissolution.

- Le pourcentage de CPT dissoute dans la dispersion solide est dans les environs des 65 % puis elle atteint 84 % au bout de 120 min.

- **Pour la figure V.4**

- Pour la CPT, on observe une augmentation très lente du pourcentage de dissolution jusqu'aux environs de 10 % à 120 min.

- La dispersion solide se dissout quasi instantanément en atteignant les 80 % à 120 min.

- Le pourcentage de la CPT dans le complexe d'inclusion débute à 37 % pour atteindre les environs de 50 % à 120 min.

- Le taux de dissolution de la CPT 11 atteint 78 % au bout de 2h.

V.3.4.3. Interprétation des résultats

-La CPT seule présente une dissolution limitée. Elle atteint les 15 % après 2h. Cela est dû à son insolubilité en milieu aqueux [86].

Dans le suppositoire à base de PEG, la dissolution de la CPT a été améliorée qualitativement pour atteindre les 38 %, mais nous remarquons aussi l'amélioration de la vitesse de dissolution. Cela peut être expliqué par le fait d'avoir dispersé la CPT dans le PEG lors de la préparation des suppositoires, qui d'après la littérature peut avoir comme effet l'amélioration de la solubilité d'une molécule en changeant son état de cristallin à amorphe [87].

Dans le suppositoire à base de suppocire, nous remarquons cette fois-ci, une diminution et ralentissement de la libération de la CPT. Cela peut être expliqué par la création d'interaction hydrophobe-hydrophobe (CPT-suppocire).

-La CPT 11, présente une dissolution instantanée, où l'on dépasse les 75 % après 5min, pour atteindre les 97 % après 2h. Cela est un résultat attendu, car la CPT 11 est un dérivé hydrosoluble de la CPT.

Dans le suppositoire à base de PEG, la libération de la CPT 11 est ralenti, pour atteindre les 88 % après 2h. Cela est dû à la présence du PEG qui est connu pour sa capacité à prolonger la libération de molécules hydrophiles [72].

Dans le suppositoire à base de suppocire la libération de la CPT 11 est ralenti encore plus, et la valeur maximale atteinte est de 78 %. Cela est peut être dû au fait que la matrice du suppositoire est l'étape limitante de la diffusion de la CPT 11. En fait la nature hydrophobe de la suppocire fait qu'on retarde la libération du PA [88].

-Le complexe libère la CPT d'une manière exponentielle pour atteindre un max de 46 % après 2h. Sous forme de suppositoire (à base hydrophile et hydrophobe), le complexe libère plus ou moins, une même quantité. On peut en conclure que la formulation n'a pas d'effet particulier sur la libération de la CPT sous forme de complexe (β cd/CPT).

-Au bout de 5 min le ST libère 65 % de CPT pour augmenter de manière moins rapide et atteint les 82 % au bout de 2h. Ainsi, on peut dire avec certitude que la dispersion du complexe (cd/CPT) dans du PEG a amélioré la solubilité de la CPT par formation de complexe d'une part et passage à l'état amorphe de la CPT lors de la dispersion d'autre part [87].

La formulation de suppositoire à base hydrophile, à partir du ST présente le même profil de dissolution que celui de la CPT dans le ST seul. Cela peut indiquer que le processus, ainsi que la présence de ce type d'excipient, ne modifie pas la libération de la CPT.

En dernier selon la pharmacopée et l'USP, lors d'une dissolution, nous devons obtenir plus de 80 % de PA dissous au bout de 45 min. Ainsi les suppositoires de CPT 11 et de ST en utilisant les deux types d'excipients PEG et suppoire sont conformes.

Pour mieux comprendre la manière dont la CPT et la CPT 11 diffuse à partir des différentes préparations, nous avons effectué une modélisation sur les profils obtenus.

V.3.4.4. Modélisation

V.3.4.4.1. Résultats

Les résultats bruts sont présentés en annexe 5.

Tableau V.10. Modélisation des données de dissolution des matières premières

	CPT	ST	cd/CPT	CPT 11
Zero order model				
K ₀	0.0013	0.0012	0.0015	0.0021
R ²	0.8961	0.9271	0.8347	0.8443
First order model				
K ₁	0.0013	0.0048	0.0023	0.0189
R ²	0.9257	0.9083	0.8647	0.9624
Higuchi model				
K _H	0.0175	0.0167	0.0209	0.0296
R ²	0.9677	0.9685	0.9401	0.9466
Korsmeyer-Peppas model				
K _p	0.2408	0.1818	0.1764	0.1941
R ²	0.933	0.2686	0.3689	0.2935

Tableau V.11. Modélisation des données de dissolution des formulations à base hydrophile.

	CPT	ST	cd/CPT	CPT 11
Zero order model				
K _o	0.0012	0.0016	0.003	0.0023
R ²	0.7817	0.9904	0.8168	0.5905
First order model				
K ₁	0.0017	0.0066	0.0047	0.0107
R ²	0.8067	0.9733	0.8789	0.7447
Higuchi model				
K _H	0.0167	0.0215	0.0417	0.0345
R ²	0.9058	0.9705	0.9256	0.7478
Korsmeyer-Peppas model				
K _p	0.0531	0.0282	0.1255	0.0467
R ²	0.8865	0.9751	0.915	0.7378

Tableau V. 12. Modélisation des données de dissolution des formulations à base hydrophobe.

	CPT	ST	cd/CPT	CPT 11
Zero order model				
K _o	0.0007	0.0014	0.0006	0.0056
R ²	0.9119	0.947	0.7766	0.7989
First order model				
K ₁	0.0004	0.0047	0.001	0.0128
R ²	0.9732	0.9573	0.7604	0.9307
Higuchi model				
K _H	0.0082	0.0197	0.009	0.0804
R ²	0.8202	0.991	0.9	0.9168
Korsmeyer-Peppas model				
K _p	0.277	0.0258	0.0209	0.1806
R ²	0.9719	0.9863	0.9054	0.857

Afin de déterminer le meilleur modèle pour l'évaluation de la libération de la CPT, le R^2 a été adopté comme critère de sélection, le modèle avec le R^2 le plus élevé, sera considéré comme celui expliquant le mieux la diffusion de la CPT.

V.3.4.4.2. Observations

Les résultats expérimentaux ont été corrélés avec différents modèles mathématiques décrits au préalable (IV.3.4.3).

- **Le tableau V.10.**

Le modèle qui décrit le mieux la libération de la CPT seule, en complexe ou en DS et la CPT 11, est Higuchi. En effet dans ce modèle le coefficient de corrélation dépasse les 90 %.

- **Le tableau V.11.**

Le modèle qui décrit le mieux la libération de la CPT sous ses différentes formes en suppositoire ainsi que le suppositoire de CPT11 est Higuchi.

Il est aussi à noter que les constantes de vitesse d'Higuchi, sont plus élevées, que dans le cas des matières premières.

- **Le tableau V.12.**

Le modèle qui décrit le mieux la libération de la CPT sous ces différentes formes en suppositoire ainsi que le suppositoire de CPT11 est Higuchi.

Il est aussi à noter que les constantes de vitesse d'Higuchi, sont moins importantes, que dans le cas des matières premières.

V.3.4.4.3. Interprétation des résultats

En analysant ces résultats, on constate que c'est le modèle d'Higuchi qui décrit le mieux les profils de libérations de la CPT et son dérivé et cela même sous forme de suppositoire.

Le modèle d'Higuchi, indique que le mécanisme de libération est contrôlé par une diffusion Fickienne. Cela reste logique dans la mesure où les excipients utilisés, se désintègrent dans des temps inférieurs à 5 min et n'interfèrent pas dans la diffusion de la CPT.

Par ailleurs, les constantes de vitesse du modèle d'Higuchi, indiquent clairement que lorsqu'on utilise une base hydrophile, la diffusion de la CPT et son analogue est accélérée. Dans le cas de l'utilisation d'excipients hydrophobes, la diffusion est ralenti, ceci pourrait être lié à l'affinité des excipients vis-à-vis du milieu de dissolution utilisé.

V.4. Comparaison des profils de dissolution

Il est préconisé de faire des comparaisons de profils de dissolution si les données propres aux lots soumis à l'essai et à la spécialité de référence montrent une dissolution de moins de 85 % en 15 min. Ainsi, on compare les profils des lots aux profils de la spécialité par une méthode mathématique, en calculant le facteur de similarité f_2 .

$$f_2 = 50 \log 100 / \sqrt{1 + \sum_n^t [Rt - Tt]^2 / n}$$

$$\text{RSD \%} = (\text{Ecart type} / \text{Moyenne}) * 100$$

Où :

n : nombre de prélèvement, dans notre cas n=11

R(t) et T(t) moyennes des pourcentages dissous du produit de référence et test à chaque point de prélèvement.

*Critères d'acceptations :

f_2 doit être supérieur à 50 (50 à 100) [89].

V.4.1. Résultats

Les résultats bruts sont présentés en annexe 6, les facteurs de similarités calculés pour tous les cas sont résumés dans le tableau V.13.

Tableau V.13. Les facteurs de similarité calculés.

	CPT 11/ ST (base PEG)	CPT 11/ ST (base Suppocire)	CPT 11'/ST (base PEG)	CPT 11'/ ST (base Suppocire)
f_2 %	50,95	28,09	19,61	18,84
RSD %	8,65	30,21	58,06	59,20

CPT 11' : Correspond aux valeurs tirés de l'article de Mr Haiyang Feng et all [90] où ils ont présenté la dissolution d'un suppositoire de CPT 11 à libération prolongée.

V.4.2. Observations

On remarque que seul le facteur de similarité des suppositoires de CPT 11 à base de PEG et des suppositoires de ST à base de PEG est conforme aux normes spécifiées.

V.4.3. Interprétation des résultats

- Pour les suppositoires de CPT 11 et ST à base de PEG :

Le facteur de similarité étant supérieur à 50. Cela veut dire que les deux profils sont similaires. Le RSD obtenu confirme cela, car il est inférieur à 10 %

- Pour les suppositoires CPT 11 et ST à base de la suppicire :

Le f_2 est inférieur à 50, donc les deux profils ne sont pas similaires.

- Pour les suppositoires de CPT 11 de l'article et ST préparés à base de PEG et suppicire :

Le f_2 est inférieur à 50. Cela veut dire que les profils ne sont pas similaires. Cela dit, il est à noter que les suppositoires formulés dans l'article sont destinés à une libération prolongée alors que dans notre étude elle a plutôt pour but d'obtenir une libération non contrôlée (normale).

Conclusion générale

La camptothécine étant un agent anticancéreux qui a suscité beaucoup d'intérêt, en raison de ses propriétés anti tumorale et anti leucémique remarquable, sauf que sa faible solubilité, toxicité ainsi que son instabilité ont amoindri son utilisation. De ce fait les chercheurs se sont plutôt concentrés sur l'utilisation de ses analogues, en particulier la CPT 11.

Dans ce travail, nous avons fixé comme objectif de préparer une forme pharmaceutique à effet locale, mais aussi systémique à base de CPT ayant comme cible le cancer du colorectum.

Ce travail est une continuité des travaux entamés par FATMI et al au niveau du laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'université de Bejaia. [5]

Avant d'entamer la fabrication des suppositoires, nous avons déterminé le facteur de déplacement des différentes formulations préliminaires. Ce dernier fût pour toutes les préparations, proches de l'unité.

Ensuite, nous avons étudié l'influence du type ainsi que la quantité de PEG nécessaire pour l'obtention d'un suppositoire à aspect et temps de désintégration conforme aux normes de la pharmacopée. Ainsi la meilleure formulation fût celle utilisant le mélange des PEG 1000 et 6000 à 70 et 30 % respectivement.

Après avoir fabriqué des suppositoires de CPT et CPT 11 à base d'excipient hydrophile et hydrophobe, nous avons étudié et contrôlé ces derniers. Les résultats sont les suivants :

- Aspect : blanc, sans fissures, homogène.
- Masse moyenne : 3.613 g.
- Temps de désintégration : 3min50s.
- Le dosage : tous les suppositoires fabriqués répondent aux normes

Pour le dosage moyen (%) : [95-105] ou [90-110] selon les cas.

Pour le dosage unitaire (%) : [85-115] [70].

Ces résultats sont conformes aux spécifications de la pharmacopée.

-L'étude cinétique a montré que nous avons obtenus des suppositoires de CPT sous forme dispersée conforme aux normes de la pharmacopée et proche du profil de dissolution des suppositoires de CPT 11.

-Avec une dureté adéquate.

-La modélisation mathématique de ces suppositoires nous a permis de prouver que la libération du principe actif suit un mécanisme de diffusion fickien et que les excipients utilisés ne jouaient pas un rôle majeur dans la libération du PA.

Finalement, nous pouvons dire que notre objectif fût atteint, car nous avons obtenu des suppositoires qui peuvent être utilisés comme alternative pour traiter le cancer colorectal. Cela dit, il reste quelques vérifications très importantes à faire, tels que :

-Des tests pré-cliniques, sur des souris, ou lapins et sur cellules tumorales.

-Des tests cliniques sur des patients atteints du cancer colorectal et sur des patients sains.

-Tester l'efficacité de cette nouvelle formulation et forme galénique sur d'autres types de cancers.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] M. C. Morris, « Cancer et nanotechnologie, Innovation en diagnostic, vectorisation et thérapeutique », vol.58, 2012.
- [2] G. Zagury, V. Nseng, C. Lazar et B. Athmani, « Modulorama , le programme intégral : modules 1à 11, maladies et grands syndromes, orientation diagnostique », édition Estem, 2004.
- [3] G. M. Cragg, P. G. Grothaus et D. J. Newman, « Impact of natural products on developing new anti-cancer agents», Chemical Reviews, vol. 109, 2009.
- [4] S. Swaminathan , L.Pastero , L. Serpe , F. Trotta , P. Vavia , D. Aquilano , M. Trotta ,G. Zara and R. Cavalli, « Cyclodextrin-based nanosponges encapsulating camptothecin: Physicochemical characterization, stability and cytotoxicity», European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol.70, 2010.
- [5] S. Fatmi, L. Bournine, M. Iguer-ouada, M. Lahiani-Skiba, F. Bouchal et M. Skiba, «Amorphous solid dispersion studies of camptothecin-cyclodextrin inclusion complexes in PEG 6000 », Acta poloniae pharmaceutic , in press.
- [6] S. Fossey, S. Guerbet, N. Padee et K. Slama , « Annales BP du préparateur en pharmacie: Sujets officiels et corrigés », édition Porphyre , 2010.
- [7] F. Grillet, « Synthèse formelle de la (\pm) camptothecine et préparation d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine » Thèse de doctorat, Université de Grenoble, 2010.
- [8] F. Gueritte et T. Sévenet, « Les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse », BIOFUTUR 276, 2007.
- [9] M. Neves Muniz, « Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs :la (\pm) anatoxine-a et la (\pm)-camptothécine» Thèse de doctorat Université Joseph Fourier Grenoble I, 2006.
- [10] A. Pottier, « Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de Pyrrolo [3,4*b*] quinoleines condensées, ligand potentiel de l'ADN » Thèse de doctorat, Université de LILLE 1, 2003
- [11] A. Lansiaux et C. Bailly, « Symphonie pour camptothécines » bulletin du cancer, vol.90 , 2003.
-

Références bibliographiques

- [12] K. Legarzai and Li-xi Yang «New Molecular Mechanisms of Action of Camptothecin-type Drugs », *Anticancer research*, vol.26, 2006.
- [13] S. Beghoul « Les inhibiteurs de topoisomérase 1 en cancérologie, mise en évidence d'un nouveau mécanisme d'action pro-apoptotique de la camptothécine » Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy 1, 2008.
- [14] M. Cuendet and J. M Pezzuto, « Modern alkaloids: structure, isolation, synthesis and biology», Edition Wiley-VCH, 2008.
- [15] O. Lavergne et D.C.H. Bigg, « Les autres camptothécines : avancées récentes sur les analogues de la camptothécine autres que l'irinotecan et le topocan », *Bulletin Cancer*, 1998.
- [16] J. Kang, V. Kumar and D. Yang , « Cyclodextrin complexation: influence on the solubility, stability and cytotoxicity of camptothécine, an antineoplastic agent », *European Journal Of Pharmaceutical Science*, vol.15, 2002.
- [17] M-E. Proulx « Efficacité de la camptothécine libre et liposomale dans un modèle murin de leishmaniose viscérale » Thèse de fin d'étude, Université de Laval Québec, 2001.
- [18] C. Poulard « Synthèse de pyrroles diversement, approche vers la synthèse d'un analogue hybride de la lavendamcyne et de la camptothécine » Thèse de doctorat, Université du Maine, 2007.
- [19] M. Pelletier « Interactions physiques et fonctionnelles entre les protéines topoisomérase 1 et warner », Thèse de doctorat, Université de LAVAL, 2003
- [20] M. Devert « Synthèse totale de deux nouveaux analogues de la camptothécine modifiés sur le cycle E » Thèse de doctorat, Université de GRENOBLE, 2011.
- [21] M. Vaubourdolle, « Médicaments », 3^e édition, 2007.
- [22] D. Castagne « Etude des interactions entre les cyclodextrines et les membranes liposomales ou biologiques » Thèse de doctorat, Université de LIEGE , 2010.
- [23] Y. Bakkour « Etude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrine natives et polymérisées » Thèse de fin d'études, Université de Lille 1, 2005.
- [24] P. Bonnet « Etude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion » Thèse de doctorat, Université d'Orléans, 2001.
-

Références bibliographiques

- [25] S. Moutard « Relation entre la structure et les propriétés d'organisation de nouvelles cyclodextrines amphiphiles » Thèse de doctorat, Université de Picardie Jules Verne.
- [26] T. Loftsson and D. Duchene « Historical Perspectives Cyclodextrins and their pharmaceutical applications » International Journal of Pharmaceutics, vol.329, 2006.
- [27] S. Weisse « Complexes cyclodextrines / ester de vitamine A: stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée » Thèse de doctorat, Université PARIS XI, 2002.
- [28] S. Benhadi « Greffage de cyclodextrines modifiées par traitement Corona sur matériaux celluloseux » Thèse de fin d'étude, Université de Nancy 1, 2010.
- [29] H. Khalil « Etude de faisabilité de l'utilisation de molécules "cage" dans la dépollution des sols: Solubilisation et extraction de polluants organiques par les cyclodextrines » Thèse de doctorat, Ecole doctorale de Lyon, 2004.
- [30] M. Torck, M. Pinkas, « Camptothécine et dérivés : Une nouvelle classe d'agents antitumoraux », Journal de pharmacie de Belgique 0047-2166, 1995.
- [31] C. Bisson-Boutelliez « *Desulfovibriospp* dans la maladie parodontale : interactions avec les cellules endothéliales KB et activité de l'amoxicillin libre ou complexée sur ses formes extracellulaires et intracellulaires » Thèse de doctorat, Université de Nancy I, 2009.
- [32] R. Jacquet « Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énantiométriques et complexantes. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse » Thèse de doctorat, Université d'ORLEANS, 2006.
- [33] G. Crini, M. Morcellet et N. Morin, « Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat », L'actualité chimique, 2011.
- [34] V.R Sinha, Amita, H. Goel, S. Srivastava, « Cyclodextrins and its safety aspects in drug delivery systems: trends and implications », University Institute of Pharmaceutical Sciences.
- [35] S. Shimpi, B. Chauhan and P. Shimpi « Cyclodextrins : application in different routes of drug administration » L'actualité pharmaceutique, vol. 55, 2005.
-

Références bibliographiques

- [36] M. Tharin « Synthèse de polyéthers linéaires et cycliques substitués par des cyclodextrines. Applications en chromatographie gazeuse et électrophorèse capillaire» Thèse de fin d'étude, Université de Neuchâtel, 2002.
- [37] N. Ahmad Khan and M. Durakshan, « Cyclodextrin : An overview», International Journal of Bioassays, vol.2, 2013.
- [38] C. Nicolescu, C. Arama and C-M Monciu, « Preparation and characterization of inclusion complexes between repaglinide and -cyclodextrin, 2- hydroxypropyl- -cyclodextrine and randomly methylated - cyclodextrine », Farmacia, vol 58, Romania, 2010.
- [39] J.S Patil, D.V Kadam, S.C Marapur, M.V Kamalapur « Inclusion complex system; a novel technique to improve the solubility and bioavaibility of poorly soluble drugs: a review » International Journal of Pharmaceutical Sciences, vol 2, India, 2010.
- [40] A. Rasheed, A. Kumar and V.Sranvanthi « Cyclodextrins as drug carrier molecules: a review» Scientia Pharmaceutica Reviews, 2008.
- [41] J. Gross « caractérisation de surfaces bio fonctionnalisées pour l'étude de protéines de la chaîne respiratoire par spectroscopie infrarouge couplée à l'électrochimie » Thèse de doctorat, Université de Strasbourg.
- [42] R. Singh, N. Bharti, J. Madan and S.N Hiremath « Characterization of cyclodextrin inclusion complexes », Journal of Pharmaceutical Science and Technology Vol. 2, 2010.
- [43] H.E. Grandelli « Formation of cyclodextrin-drug inclusion compounds and polymeric drug delivery systems using supercritical carbon dioxide » Thèse de doctorat, Institut polytechnique de Virginie, 2013.
- [44] F. Achchaq, K. Djellab, L.Marmoret et H. BEJI, « Analyse thermogravimétrique appliquée aux matériaux isolants fibreux » Congrès SFT, Toulouse, 2008.
- [45] H. Yang « UC781 : beta-cyclodextrin complexation and formulation as an anti-HIV microbicide » Thèse de doctorat, Université de Pittsburgh, 2008.
-

Références bibliographiques

- [46] J.V. Dufaure « Apport de la résonance magnétique nucléaire pour le contrôle et la qualité de médicaments conventionnels, de phyto-médicaments et de compléments alimentaires », Thèse de doctorat, Université de TOULOUSE , 2011.
- [47] E.M. Martin Del Valle « Cyclodextrins and their uses: a review », PROCESS BIOCHEMISTRY, 2003.
- [48] H.J. Schmann and E. Schollmeyer « Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review », Journal of cosmetic science, vol.53, 2002.
- [49] S. A. Mogal, P. N. Gurjar, D. S. Yamgar and A.C. Kamod « Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs », Der Pharmacia Lettre, vol.4, 2012.
- [50] X. Wang « Physico-chemical characterization of binary and ternary solid dispersions of itraconazole and indomethacin » Thèse de doctorat, Université de Louvain, 2007
- [51] H. Safine « Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale » Thèse de doctorat, Université de Nancy 1, 2002.
- [52] M.S.A. Khan « Solid dispersions: Formulation, characterization, permeability and genomic evaluation » Thèse de doctorat, Université d'Aston, 2010.
- [53] F. Ibolya, A. Gyéresi, P. Szabo-Rrévész and Z. Aigner « Solid dispersion of flufenamic acid with PEG 4000 and 6000 » Thèse de doctorat, Farmacia, Vol.59, 2011.
- [54] L. Ribeiro, T. Loftson and D. Ferreira « Investigation and physicochemical characterization of vinpocetine_sulfobutyl ether -Cyclodextrin binary and ternary complexes», Pharmaceutical Technology, 2003.
- [55] A. Paudel « Formulation and process consideration in manufacturing spray-dried amorphous solid dispersions: A case study with Naproxen-Polyvinylpyrrolidone » Thèse de doctorat, Université de LOUVAIN, 2013.
- [56] Q. Timour « Odonto-pharmacologie Clinique thérapeutique et urgences médicales en pratique quotidienne », édition CdP, 1999.
- [57] O. Allo, P. Blanc et M.A. Dalmasso, « Pharmacie galénique B.P », édition groupe liaison SA, 2005.
-

Références bibliographiques

- [58] M. Lacombe et J.L. Raynaud, « Dictionnaire médical à l'usage des IDE », édition Lamarre, 2009.
- [59] J.M. Gazeugel et A.M. Orecchioni, « Le préparateur en pharmacie », édition Lavoisier, 2013.
- [60] G.G. Hagen, « Evolution of the suppository mold », American Journal of Pharmacy, 1953.
- [61] O. Lafont, « Suppositoires et beurre cacao », Histoire et art pharmaceutique, 2001.
- [62] J. Kaloustian et F.H. Minalgou, « la connaissance des huiles essentielles qualitologie et aromathérapie », édition Springer, 2013.
- [63] T. Vandammet, Y. Rival, J.H Pabst and C. Heitz, « Initiation à la connaissance du médicament », édition Lavoisier, 2010.
- [64] D.B. Troy and P. Beringer, «Remington: The science and practice of pharmacy», Lippincott William and Wilkins, 2005.
- [65] P. Klusiewicz and J.M. Fonteneau, « Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments », édition Porphyre, 2008.
- [66] A. Le Hir, « Abrégé de pharmacie galénique excipients, opérations et formes pharmaceutiques », édition Masson et Cie, 1974.
- [67] C. Mautrait et R. Raoult, « la préparation : mode d'emploi (officine, sous-traitance et BP) », édition Porphyre, 2009, page 244-245.
- [68] United State Pharmacopoeia (NF 25), 2006. .
- [69] S.V. Ravi, D. Dachinamoorthi and K.B.C. Shelcar, « Formulation and in vitro investigation of a aspirin nanoparticles loaded suppositories as a drug delivery system for colorectal carcinoma », International Journal of research in pharmaceutical sciences, INDIA, 2013
- [70] Pharmacopée Européenne, 6^{ème} édition, 2008.
-

Références bibliographiques

- [71] M.O. Ilomuanya, N.D. Ifudu, O. Jimson and I. Cecilia, « Assessment of the effect of base type and surfactant on the release properties and Kinetics of paracetamol suppositories », *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2012.
- [72] T. Henning , « Polyethylene glycols (PEGs) and the pharmaceutical industry », 2002.
- [73] J. Pasich, B. Drobnick and Kasprzyk, « The dynamics of the drug release from suppositories», *Pharmazie*, vol.36, 1981.
- [74] N. Faisant, J. Slepman and JP. Benoit, « PLGA based microparticles elucidations of mechanisms and a new simple mathematical model quantifying drug release », *European Journal of Pharmaceutical sciences*, 2002.
- [75] P. Costa and J.M.S. Lobo, « Modeling and comparison of dissolution profiles », *European Journal of Pharmaceutical sciences*, 2001.
- [76] M.S. Hasnain and A. K. Nayak, « Solubility and dissolution enhancement of ibuprofen by solid dispersion technique using peg 6000-pvp k 30 combination carrier », *Bulgarian Journal of Science Education*, Vol. 21, 2012.
- [77] M.A. Kalam and M. Humayun, « Release kinetic of modified pharmaceutical dosage forms: A review », *Continental Journal of Pharmaceutical sciences*, 2007.
- [78] D. Suvakanta and N. Padala, « Chowdhury kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems », *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2010.
- [79] T. Higuch, « Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices », *Journal of Pharmaceutical sciences*, 1963.
- [80] M. Grassi and G. Grassi, « Mathematical modeling and controlled drug delivery: matrix systems», vol. 2, 2005.
- [81] S. Dash, P.N. Murthy, L.Nath and P.Chowdhury « Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems », *Acta Poloniae Pharmaceutica* , Vol. 67, 2010
- [82] R.W. Korsmayer, R. Gurny, E.M. Doelker, P. Buri and N.A. Peppas, « Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers », *International Journal of research in pharmaceutical sciences*, 1983.
-

Références bibliographiques

[83] N.A. Peppas, « Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers », Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1985.

[84] British Pharmacopoeia, 2008.

[85] Guide pour l'accréditation de laboratoires d'essais suisses procédant à des analyses forensiques de drogues (stupéfiants), Document N° 318, Edition 2013.

[86] R. Wargnier, « Dosage de l'ADN topoisomerase dans les lignées cellulaires issues de tumeurs solides et approche nanotechnologique du dosage simultané de la proteine et de son gène » Thèse de doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne ,2004.

[87] B. N. Suhagia, H. M. Patel, S. A. Shah, I. Rathod, and V. K. Parmar, « Preparation and characterization of etoricoxib-polyethylene glycol 4000 plus polyvinylpyrrolidone K30 solid dispersions », Acta Pharmaceutica, vol. 56, 2006.

[88] H. Zia, S.F. Rashed , M. Quadir, T.E. Needham and E. Squillante, « Ketorolac Tromethamine and Ketoprofen Suppositories: Release Profiles and Bioavailability of a Cocoa Butter Base Formula in Rabbits », International Journal of Pharmaceutical Compounding, Vol.2 , 1998.

[89] Journée de formation dans le domaine de la cinétique de dissolution LNCPP, 2011.

[90] H. Feng, Y. Zhu and D. Li « Formulation and Evaluation of Irinotecan Suppository for Rectal Administration», Biomolecules and Therapeutics, 2014.

Annexes

1- Calcul du facteur de déplacement pour les suppositoires (suppo) à base hydrophile

Suppo placebos à base de PEG	
M1 (g)	3,63
M2 (g)	3,57
M3 (g)	3,64
Mt (g)	10,84
Mm (g)	3,61333333

suppo PEG+CPT	
M1 (g)	3,607
M2 (g)	3,631
M3 (g)	3,6
Mt (g)	10,838
Mm (g)	3,61266667
M Pa (g)	0,09
F	1,02222222

suppo PEG+ cd/CPT	
M1 (g)	3,621
M2 (g)	3,608
M3 (g)	3,607
Mt (g)	10,836
Mm (g)	3,612
M Pa (g)	0,38352
F	1,0104297

suppo PEG+ST	
M1 (g)	3,617
M2 (g)	3,613
M3 (g)	3,61
Mt	10,84
Mm (g)	3,61333333
M Pa (g)	1,194
F	1

suppo PEG+CPT 11	
M1 (g)	3,6
M2 (g)	3,62
M3 (g)	3,617
Mt	10,837
Mm (g)	3,61233333
M Pa (g)	0,09
F	1,03333333

2- Calcul du facteur de déplacement pour les suppositoires à base hydrophobe

suppo placebos à base de suppoire	
M1 (g)	3
M2 (g)	3
M3 (g)	3
Mt	9
Mm	3

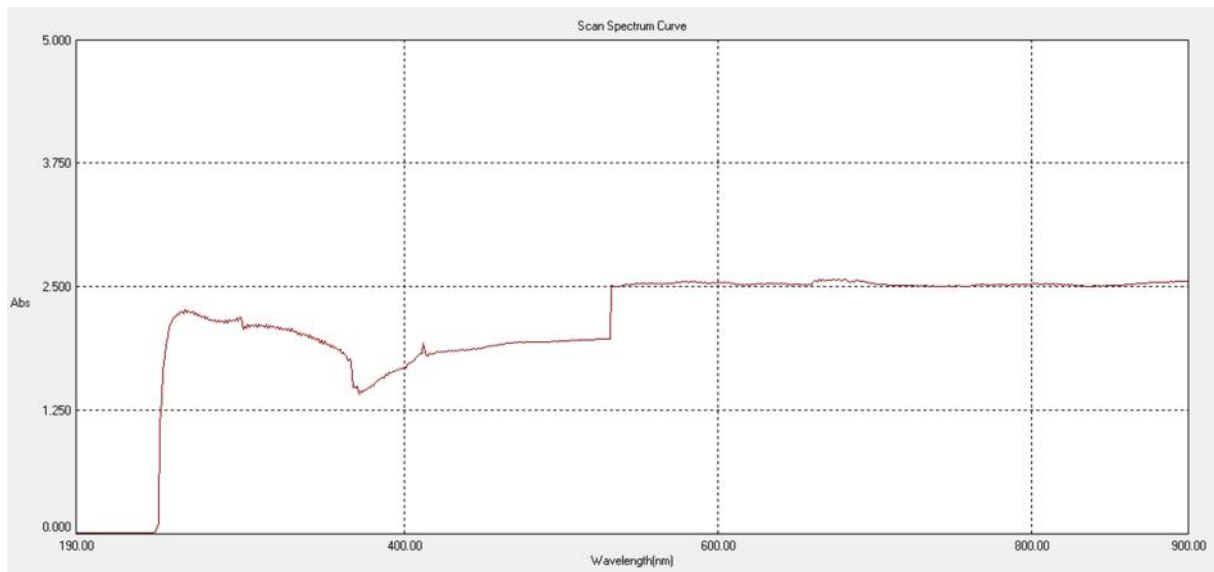
suppo de suppocire+CPT	
M1 (g)	3
M2 (g)	3
M3 (g)	2,995
Mt (g)	8,995
Mm (g)	2,99833333
M Pa (g)	0,09
F	1,05555556

suppo suppocire+ cd/CPT	
M1 (g)	2,993
M2 (g)	2,996
M3 (g)	2,989
Mt (g)	8,978
Mm (g)	2,99266667
M Pa (g)	0,38352
F	1,05736337

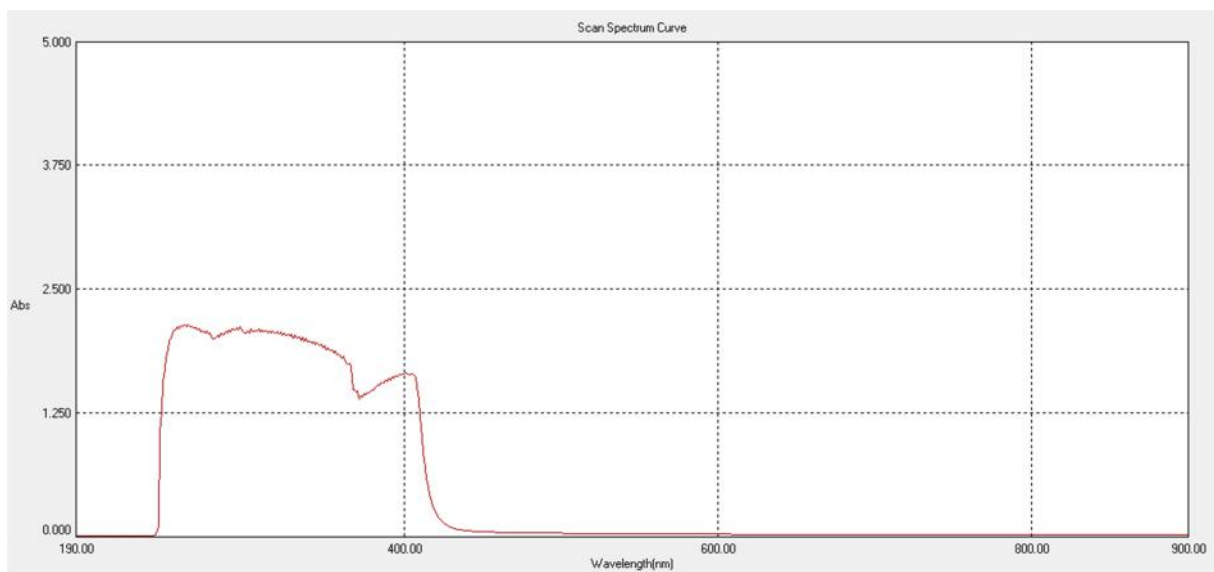
suppo suppocire+ST	
M1 (g)	2,981
M2 (g)	2,997
M3 (g)	2,992
Mt (g)	8,97
Mm (g)	2,99
M Pa (g)	1,194
F	1,02512563

suppo suppocire+CPT 11	
M1 (g)	3
M2 (g)	2,999
M3 (g)	2,997
Mt (g)	8,996
Mm (g)	2,99866667
M Pa (g)	0,09
F	1,04444444

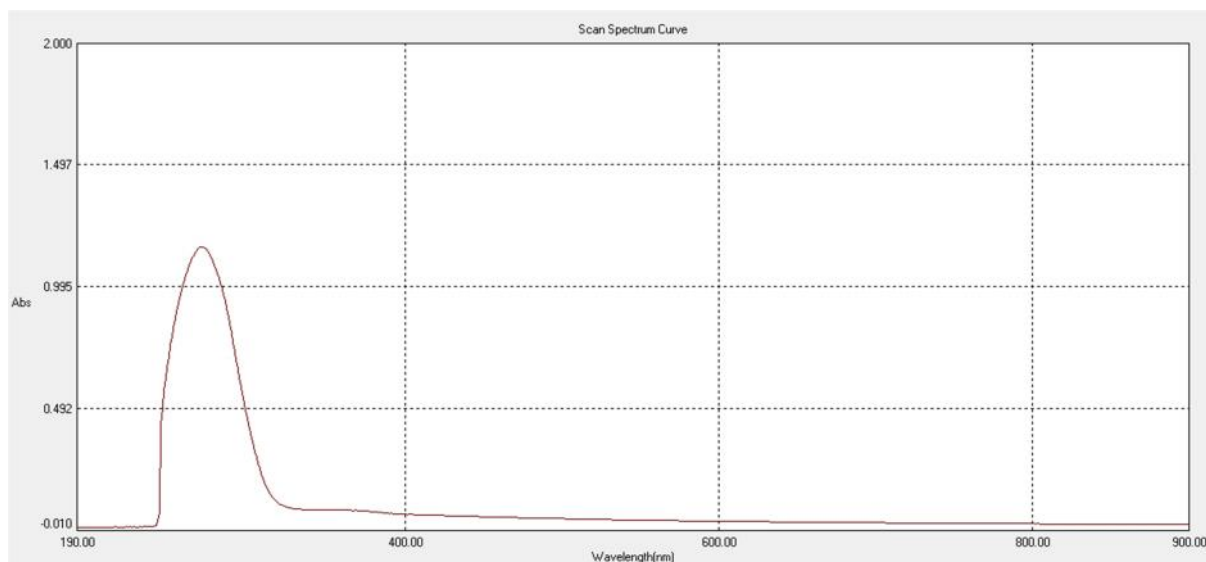
Les spectres UV-visible des différents excipients sont donnés ci-dessous :



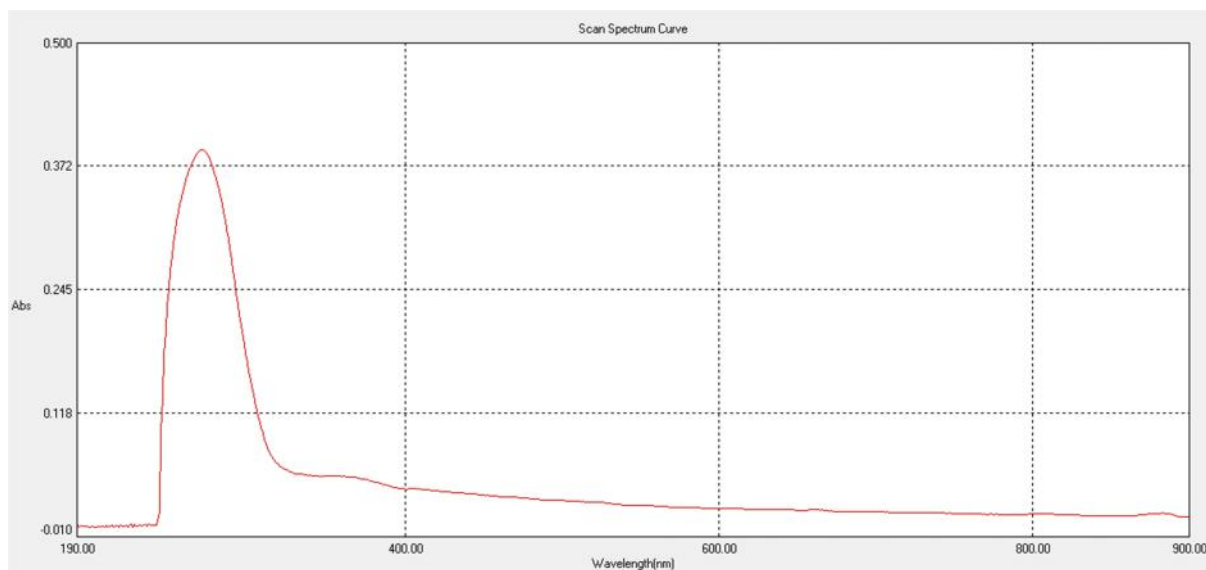
1. Spectre UV-visible de la CPT



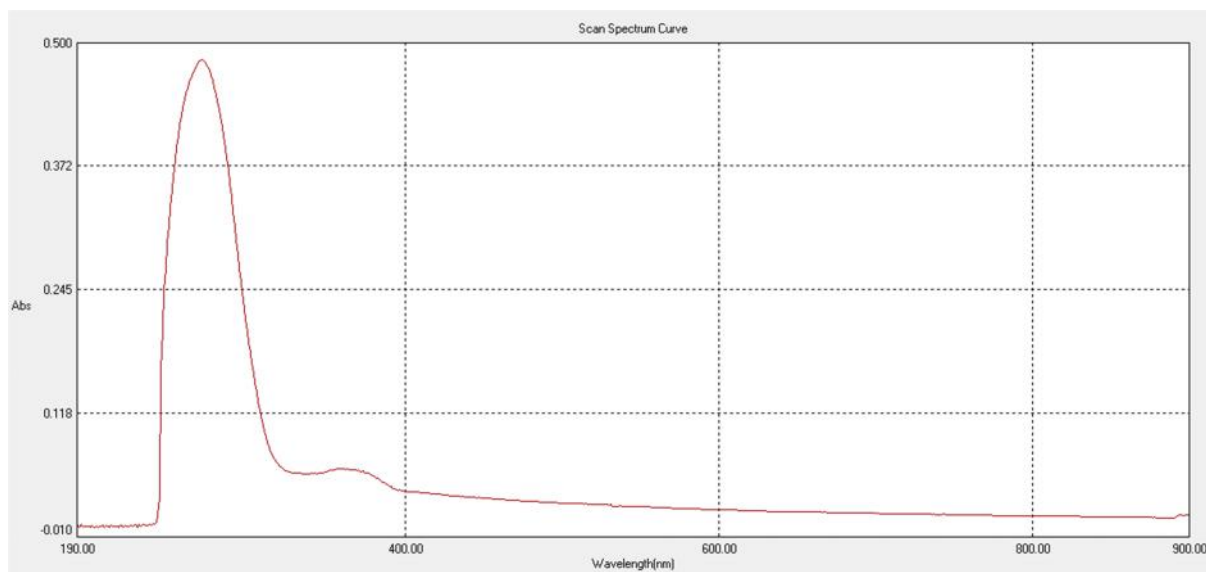
2. Spectre UV-visible de la CPT11.



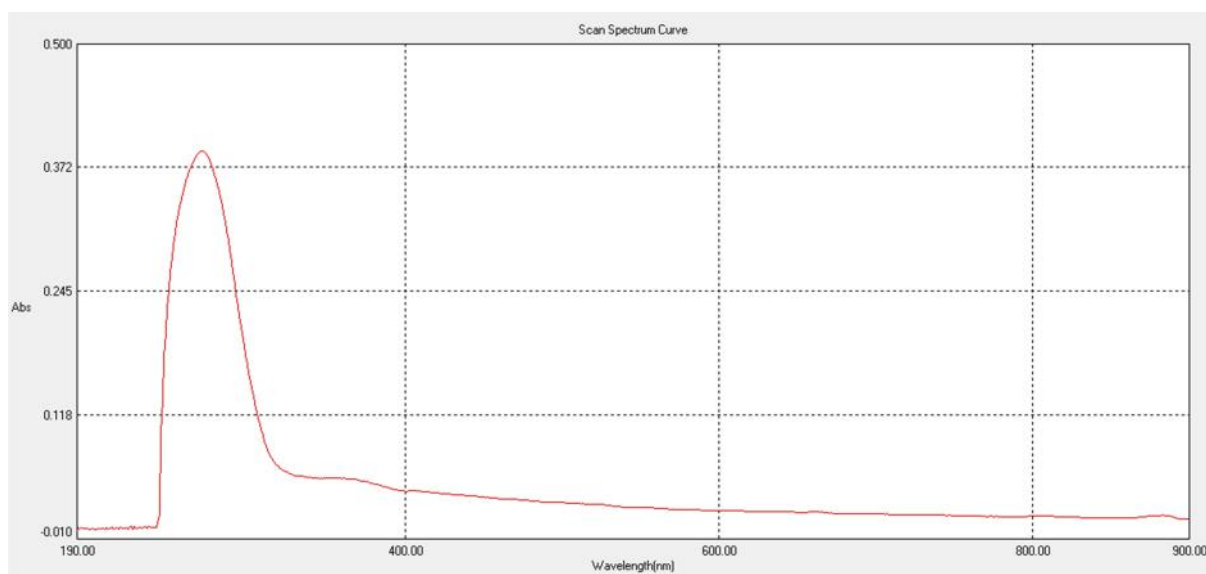
3. Spectre UV-visible du PEG 1000.



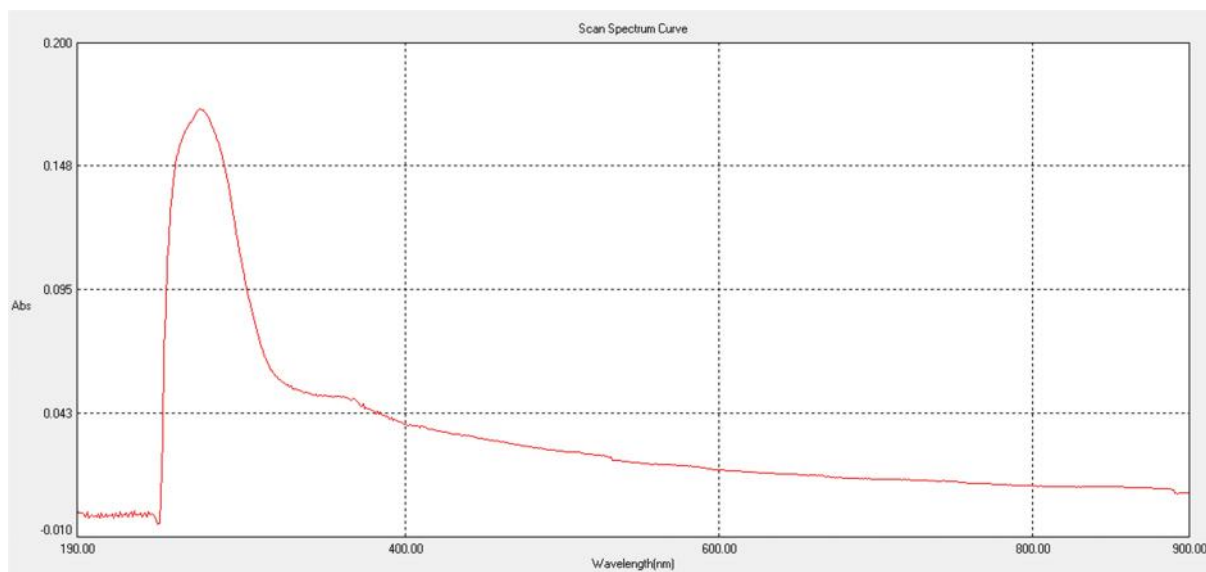
4. Spectre UV-visible du PEG 4000



5. Spectre UV-visible du PEG 6000



6. Spectre UV-visible du PEG 1540



7. Spectre UV-visible de la suppocire.

-Droite d'étalonnage de la CPT

Les résultats de la quantification par spectroscopie UV-Visible des solutions étalons pour l'élaboration de la droite d'étalonnage de la CPT sont représentés dans le tableau qui suit :

Echantillon N°	1	2	3	4	5
Concentration (mg/ml)	0.01	0.0033	0.002	0.0014	0.001
Absorbance (U.A)	0.580	0.209	0.122	0.092	0.062

1-Les pourcentages de dissolution des matières premières obtenus suite au test de dissolution sont représentés dans les tableaux qui suivent :

CPT

temps (min)	BAC 1	bac 2	bac 3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,03	0,026	0,028	0,028	0,000315	1,8897638	7,1428571
t2	0,033	0,035	0,034	0,034	0,0004199	2,5196850	2,9411765
t3	0,04	0,046	0,043	0,043	0,0005774	3,4645669	6,9767442
t4	0,05	0,06	0,055	0,055	0,0007874	4,7244094	9,0909091
t5	0,08	0,066	0,073	0,073	0,0011024	6,6141732	9,5890411
t6	0,091	0,089	0,09	0,09	0,0013998	8,3989501	1,1111111
t7	0,12	0,104	0,112	0,112	0,0017848	10,7086614	7,1428571
t8	0,126	0,13	0,128	0,128	0,0020647	12,3884514	1,5625
t9	0,128	0,148	0,138	0,138	0,0022397	13,4383202	7,2463768
t10	0,133	0,154	0,1435	0,1435	0,002336	14,0157480	7,3170732
t11	0,142	0,171	0,1565	0,1565	0,0025634	15,3805774	9,2651757

cd/CPT

temps (min)	BAC 1	BAC 2	BAC 3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,269	0,246	0,2575	0,2575	0,0043307	25,9842520	4,4660194
t2	0,288	0,292	0,29	0,29	0,0048994	29,3963255	0,6896552
t3	0,291	0,327	0,309	0,309	0,0052318	31,3910761	5,8252427
t4	0,303	0,36	0,3315	0,3315	0,0056255	33,7532808	8,5972851
t5	0,323	0,38	0,3515	0,3515	0,0059755	35,8530184	8,1081081
t6	0,345	0,349	0,347	0,347	0,0058968	35,3805774	0,5763689
t7	0,366	0,391	0,3785	0,3785	0,0064479	38,6876640	3,3025099
t8	0,414	0,401	0,4075	0,4075	0,0069554	41,7322835	1,595092
t9	0,418	0,405	0,4115	0,4115	0,0070254	42,1522310	1,5795869
t10	0,42	0,41	0,415	0,415	0,0070866	42,5196850	1,2048193
t11	0,448	0,414	0,431	0,431	0,0073666	44,1994751	3,9443155

ST

temps (min)	Bac1	Bac2	Bac3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,719	0,685	0,702	0,702	0,0121085	72,6509186	2,4216524
t2	0,723	0,696	0,7095	0,7095	0,0122397	73,4383202	1,9027484
t3	0,733	0,736	0,7345	0,7345	0,0126772	76,0629921	0,2042206
t4	0,734	0,758	0,746	0,746	0,0128784	77,2703412	1,6085791
t5	0,74	0,779	0,7595	0,7595	0,0131146	78,6876640	2,5674786
t6	0,745	0,803	0,774	0,774	0,0133683	80,2099738	3,74677
t7	0,745	0,805	0,775	0,775	0,0133858	80,3149606	3,8709677
t8	0,748	0,833	0,7905	0,7905	0,013657	81,9422572	5,3763441
t9	0,749	0,851	0,8	0,8	0,0138233	82,9396325	6,375
t10	0,757	0,863	0,81	0,81	0,0139983	83,9895013	6,5432099
t11	0,84	0,867	0,8535	0,8535	0,0147594	88,5564304	1,5817223

CPT 11

temps (min)	Bac1	Bac2	Bac3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,72	0,712	0,716	0,716	0,0123535	74,1207349	0,5586592
t2	0,75	0,715	0,7325	0,7325	0,0126422	75,8530184	2,3890785
t3	0,79	0,76	0,775	0,775	0,0133858	80,3149606	1,9354839
t4	0,8	0,78	0,79	0,79	0,0136483	81,8897638	1,2658228
t5	0,82	0,8	0,81	0,81	0,0139983	83,9895013	1,2345679
t6	0,85	0,83	0,84	0,84	0,0145232	87,1391076	1,1904762
t7	0,89	0,88	0,885	0,885	0,0153106	91,8635171	0,5649718
t8	0,9	0,91	0,905	0,905	0,0156605	93,9632546	0,5524862
t9	0,91	0,93	0,92	0,92	0,015923	95,5380577	1,0869565
t10	0,93	0,92	0,925	0,925	0,0160105	96,0629921	0,5405405
t11	0,95	0,93	0,94	0,94	0,016273	97,6377953	1,0638298

2-Les pourcentages de dissolution des suppositoires à base hydrophile obtenus suite au test de dissolution sont représentés dans les tableaux qui suivent :

CPT

temps (min)	Bac 1	bac 2	bac 3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,24	0,215	0,2275	0,2275	0,00380577	22,8346457	5,49450549
t2	0,25	0,251	0,2505	0,2505	0,00420822	25,2493438	0,1996008
t3	0,28	0,3	0,29	0,29	0,00489939	29,3963255	3,44827586
t4	0,294	0,308	0,301	0,301	0,00509186	30,5511811	2,3255814
t5	0,295	0,31	0,3025	0,3025	0,00511811	30,7086614	2,47933884
t6	0,303	0,35	0,3265	0,3265	0,00553806	33,2283465	7,19754977
t7	0,313	0,36	0,3365	0,3365	0,00571304	34,2782152	6,98365527
t8	0,327	0,365	0,346	0,346	0,00587927	35,2755906	5,49132948
t9	0,336	0,37	0,353	0,353	0,00600175	36,0104987	4,81586402
t10	0,346	0,379	0,3625	0,3625	0,00616798	37,0078740	4,55172414
t11	0,364	0,383	0,3735	0,3735	0,00636045	38,1627297	2,54350736

cd/CPT

temps (min)	Bac 1	Bac2	Bac 3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,187	0,192	0,188	0,189	0,00313211	18,7926509	1,39986842
t2	0,188	0,195	0,208	0,197	0,00327209	19,6325459	5,15172161
t3	0,218	0,225	0,22	0,221	0,00369204	22,1522310	1,63147117
t4	0,225	0,235	0,251	0,237	0,003972	23,8320210	5,5337034
t5	0,246	0,254	0,253	0,251	0,00421697	25,3018373	1,73661312
t6	0,282	0,308	0,298	0,296	0,00500437	30,0262467	4,43070171
t7	0,39	0,4	0,419	0,403	0,00687664	41,2598425	3,6553151
t8	0,42	0,45	0,44	0,43666667	0,00746573	44,7944007	3,49814939
t9	0,422	0,463	0,432	0,439	0,00750656	45,0393701	4,86960326
t10	0,415	0,497	0,464	0,45866667	0,00785069	47,1041120	8,99549616
t11	0,423	0,495	0,502	0,47333333	0,00810732	48,6439195	9,23878175

ST

temps (min)	Bac1	Bac2	Bac 3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur
t1	0,669	0,578	0,621	0,62266667	0,01072033	64,3219598	7,31095632
t2	0,685	0,594	0,639	0,63933333	0,01101196	66,0717410	7,11693156
t3	0,691	0,618	0,64	0,64966667	0,01119277	67,1566054	5,76414695
t4	0,698	0,629	0,649	0,65866667	0,01135025	68,1014873	5,38985431
t5	0,695	0,655	0,655	0,66833333	0,01151939	69,1163605	3,45546296
t6	0,697	0,658	0,686	0,68033333	0,01172937	70,3762030	2,9556161
t7	0,702	0,683	0,719	0,70133333	0,01209682	72,5809274	2,56785982
t8	0,708	0,701	0,749	0,71933333	0,01241178	74,4706912	3,60464198
t9	0,706	0,702	0,797	0,735	0,01268591	76,1154856	7,31031436
t10	0,713	0,727	0,827	0,75566667	0,01304754	78,2852143	8,22741133
t11	0,828	0,782	0,837	0,81566667	0,0140974	84,5844269	3,61684664

CPT 11

temps (min)	Bac1	Bac2	Bac3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,5	0,56	0,53	0,53	0,00909886	54,5931759	5,66037736
t2	0,606	0,59	0,598	0,598	0,01028871	61,7322835	1,33779264
t3	0,758	0,7	0,729	0,729	0,01258093	75,4855643	3,97805213
t4	0,762	0,74	0,751	0,751	0,01296588	77,7952756	1,46471372
t5	0,782	0,75	0,766	0,766	0,01322835	79,3700787	2,08877285
t6	0,782	0,76	0,771	0,771	0,01331584	79,8950131	1,42671855
t7	0,834	0,82	0,827	0,827	0,01429571	85,7742782	0,84643289
t8	0,835	0,823	0,829	0,829	0,01433071	85,9842520	0,72376357
t9	0,846	0,83	0,838	0,838	0,01448819	86,9291339	0,95465394
t10	0,847	0,84	0,8435	0,8435	0,01458443	87,5065617	0,41493776
t11	0,856	0,85	0,853	0,853	0,01475066	88,5039370	0,35169988

3-Les pourcentages de dissolution des suppositoires à base hydrophobe obtenus suite au test de dissolution sont représentés dans les tableaux qui suivent :

CPT

temps (min)	BAC 1	bac 2	bac3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,014	0,017	0,0155	0,0155	9,6238E-05	0,5774278	9,67741935
t2	0,016	0,019	0,0175	0,0175	0,00013123	0,7874016	8,57142857
t3	0,022	0,023	0,0225	0,0225	0,00021872	1,3123360	2,22222222
t4	0,027	0,025	0,026	0,026	0,00027997	1,6797900	3,84615385
t5	0,028	0,026	0,027	0,027	0,00029746	1,7847769	3,7037037
t6	0,035	0,03	0,0325	0,0325	0,0003937	2,3622047	7,69230769
t7	0,034	0,031	0,0325	0,0325	0,0003937	2,3622047	4,61538462
t8	0,041	0,039	0,04	0,04	0,00052493	3,1496063	2,5
t9	0,047	0,051	0,049	0,049	0,00068241	4,0944882	4,08163265
t10	0,057	0,055	0,056	0,056	0,0008049	4,8293963	1,78571429
t11	0,09	0,11	0,1	0,1	0,0015748	9,4488189	10

 β cd/CPT

temps (min)	BAC 1	BAC 2	BAC 3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,34	0,376	0,391	0,369	0,00628171	37,6902887	7,10316662
t2	0,36	0,385	0,401	0,382	0,00650919	39,0551181	5,40941841
t3	0,39	0,399	0,411	0,4	0,00682415	40,9448819	2,63391344
t4	0,395	0,402	0,43	0,409	0,00698163	41,8897638	4,52818073
t5	0,4	0,416	0,435	0,417	0,00712161	42,7296588	4,20177829
t6	0,41	0,413	0,44	0,421	0,0071916	43,1496063	3,92463459
t7	0,415	0,422	0,45	0,429	0,00733158	43,9895013	4,31707673
t8	0,42	0,424	0,455	0,433	0,00740157	44,4094488	4,42430579
t9	0,426	0,428	0,456	0,43666667	0,00746573	44,7944007	3,8411437
t10	0,429	0,431	0,458	0,43933333	0,00751239	45,0743657	3,68665572
t11	0,456	0,482	0,414	0,45066667	0,0077107	46,2642170	7,6136741

ST

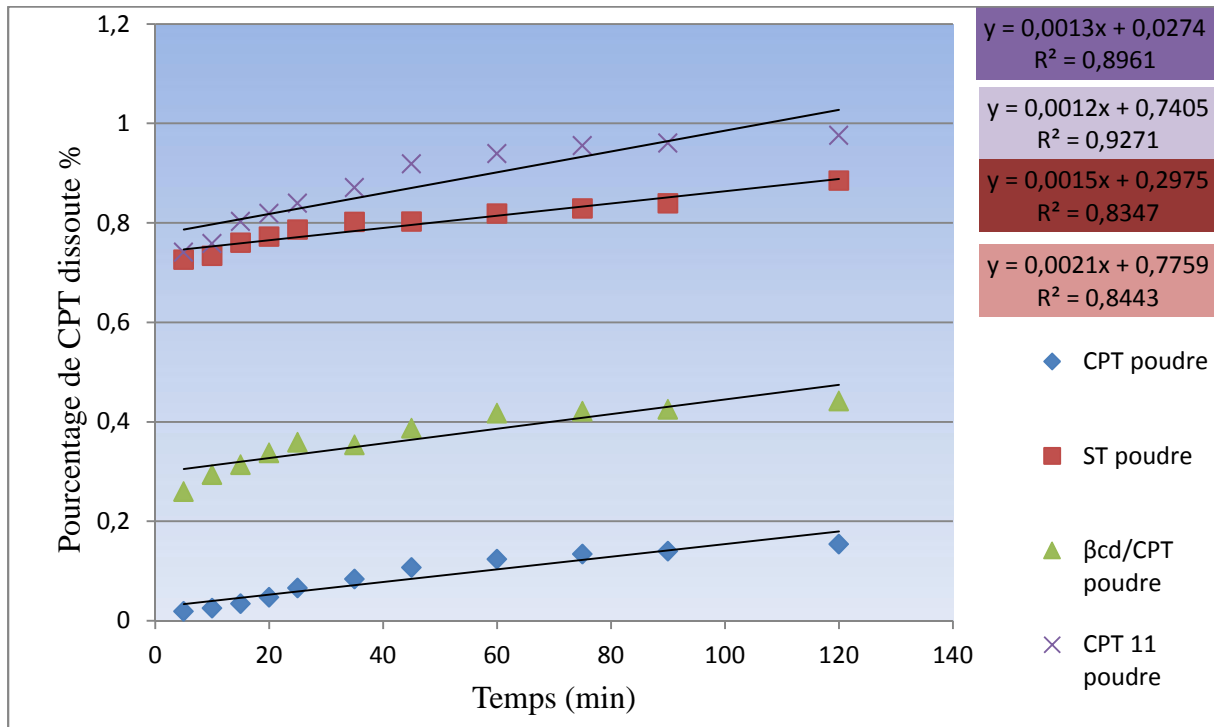
temps (min)	BAC 1	BAC 2	BAC 3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,595	0,674	0,6345	0,6345	0,01092738	65,5643045	6,22537431
t2	0,606	0,68	0,643	0,643	0,01107612	66,4566929	5,75427683
t3	0,646	0,681	0,6635	0,6635	0,01143482	68,6089239	2,63752826
t4	0,668	0,688	0,678	0,678	0,01168854	70,1312336	1,47492625
t5	0,689	0,703	0,696	0,696	0,0120035	72,0209974	1,00574713
t6	0,713	0,704	0,7085	0,7085	0,01222222	73,3333333	0,63514467
t7	0,715	0,726	0,7205	0,7205	0,0124322	74,5931759	0,76335878
t8	0,743	0,727	0,735	0,735	0,01268591	76,1154856	1,08843537
t9	0,761	0,741	0,751	0,751	0,01296588	77,7952756	1,33155792
t10	0,773	0,761	0,767	0,767	0,01324584	79,4750656	0,78226858
t11	0,817	0,782	0,7995	0,7995	0,01381452	82,8871391	2,18886804

CPT 11

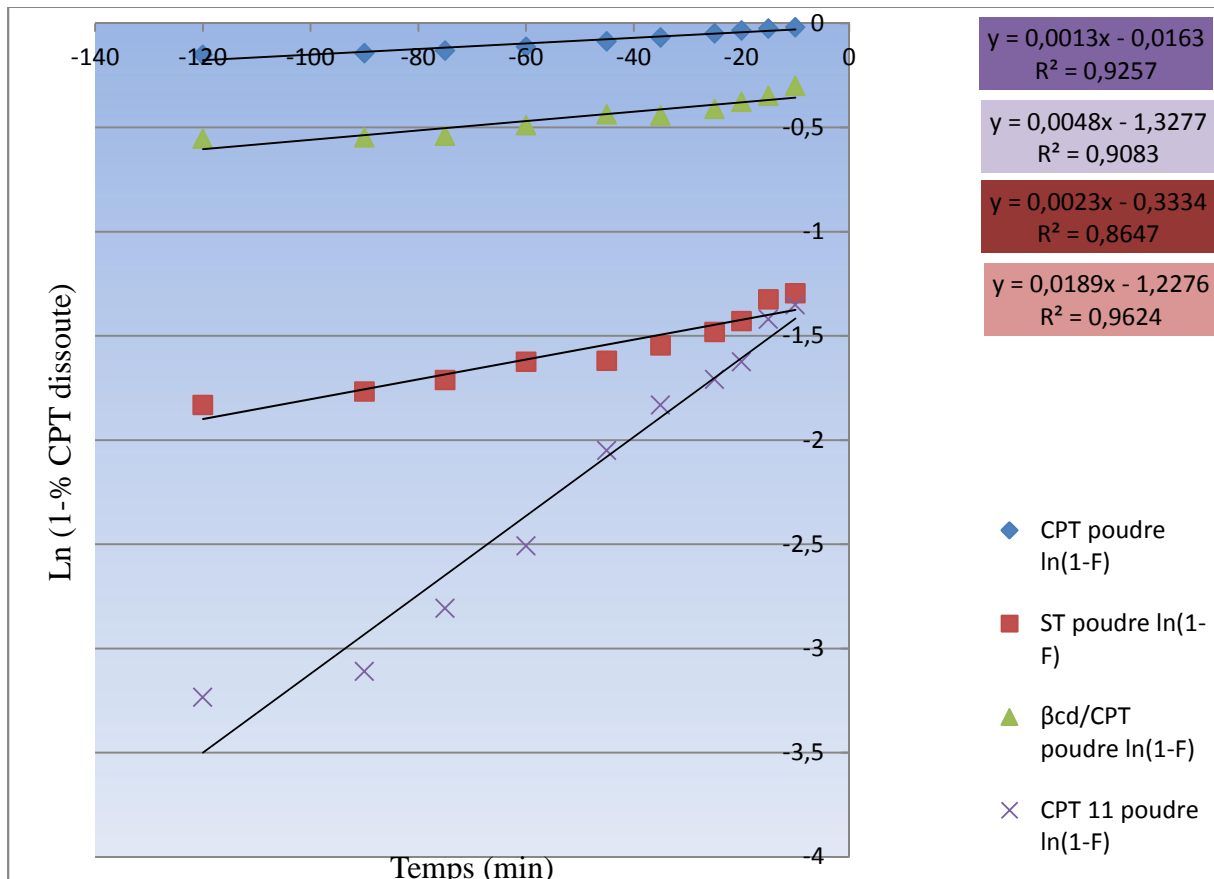
temps (min)	BAC 1	BAC 2	BAC 3	MOYENNE	C (mg/ml) dissous	% dissous	% erreur relative standard
t1	0,158	0,161	0,1595	0,1595	0,00261592	15,6955381	0,94043887
t2	0,198	0,229	0,2135	0,2135	0,0035608	21,3648294	7,25995316
t3	0,289	0,315	0,302	0,302	0,00510936	30,6561680	4,30463576
t4	0,326	0,355	0,3405	0,3405	0,00578303	34,6981627	4,25844347
t5	0,415	0,483	0,449	0,449	0,00768154	46,0892388	7,57238307
t6	0,544	0,597	0,5705	0,5705	0,00980752	58,8451444	4,6450482
t7	0,604	0,661	0,6325	0,6325	0,01089239	65,3543307	4,50592885
t8	0,665	0,681	0,673	0,673	0,01160105	69,6062992	1,18870728
t9	0,68	0,78	0,73	0,73	0,01259843	75,5905512	6,84931507
t10	0,69	0,789	0,7395	0,7395	0,01276465	76,5879265	6,69371197
t11	0,715	0,793	0,754	0,754	0,01301837	78,1102362	5,17241379

La modélisation des données de dissolution des matières premières

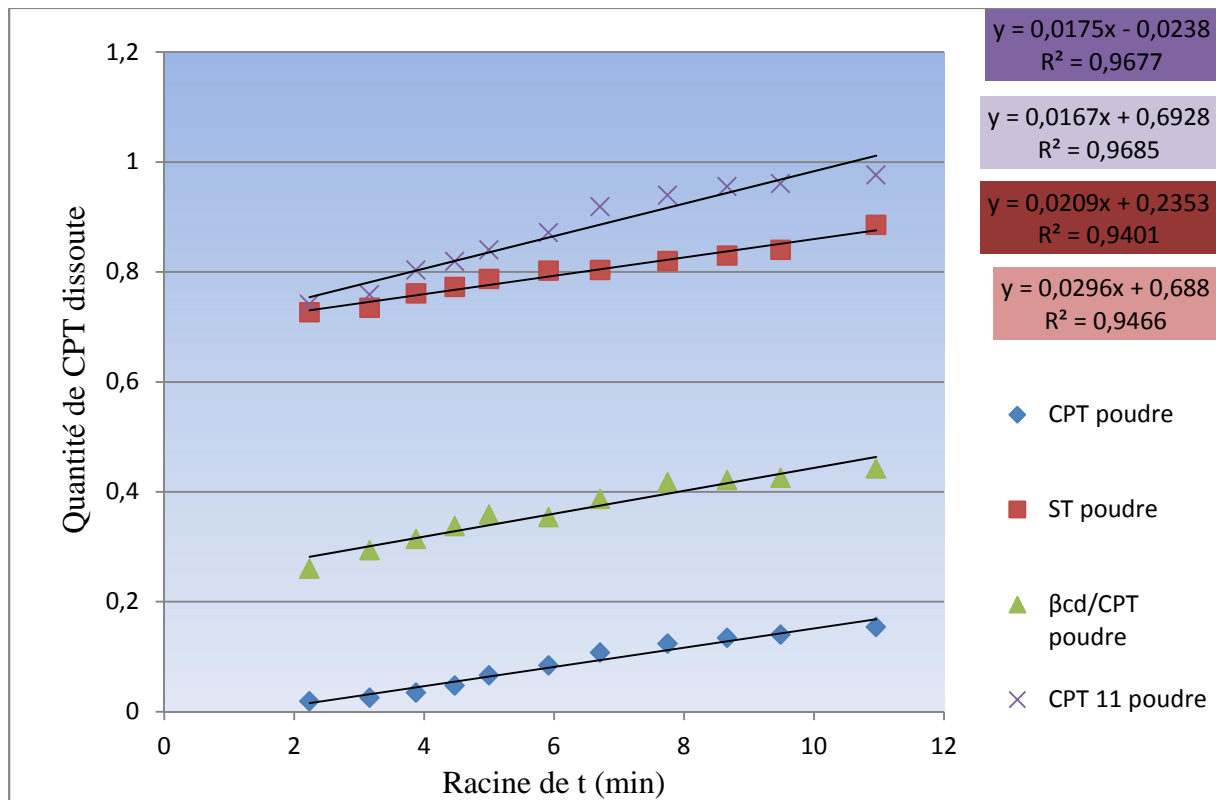
Modèle d'ordre zéro



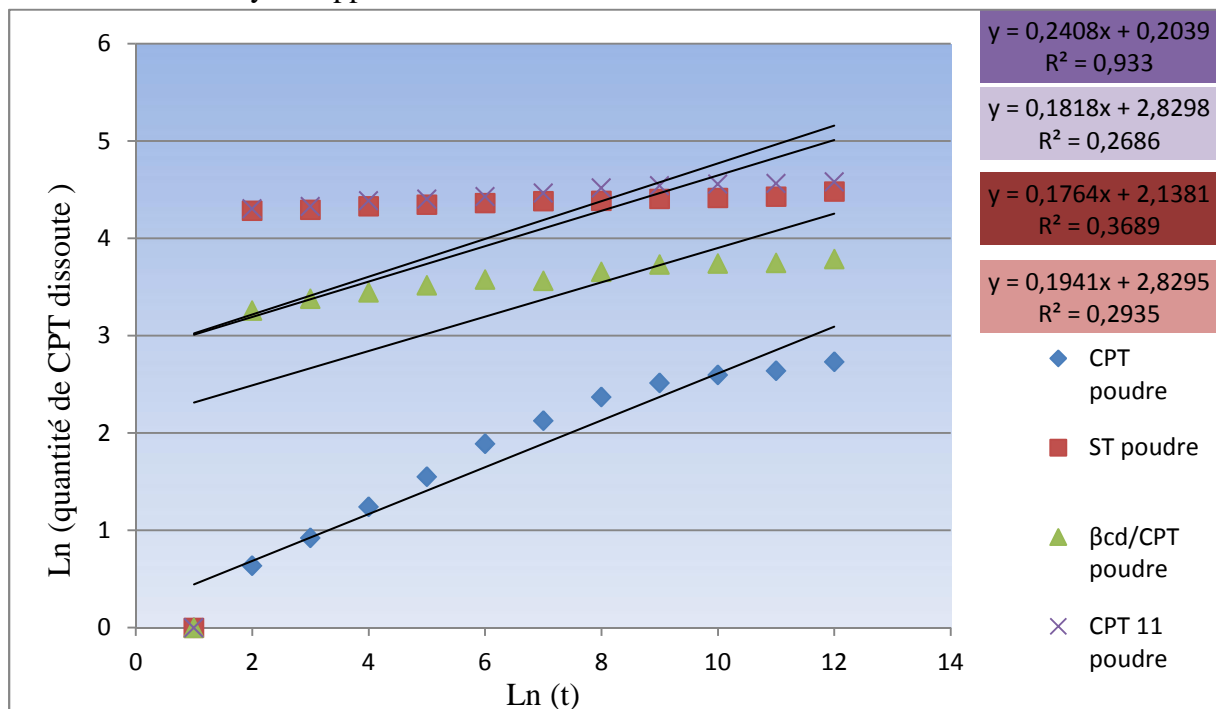
Modèle du premier ordre



Modèle d'Higuchi

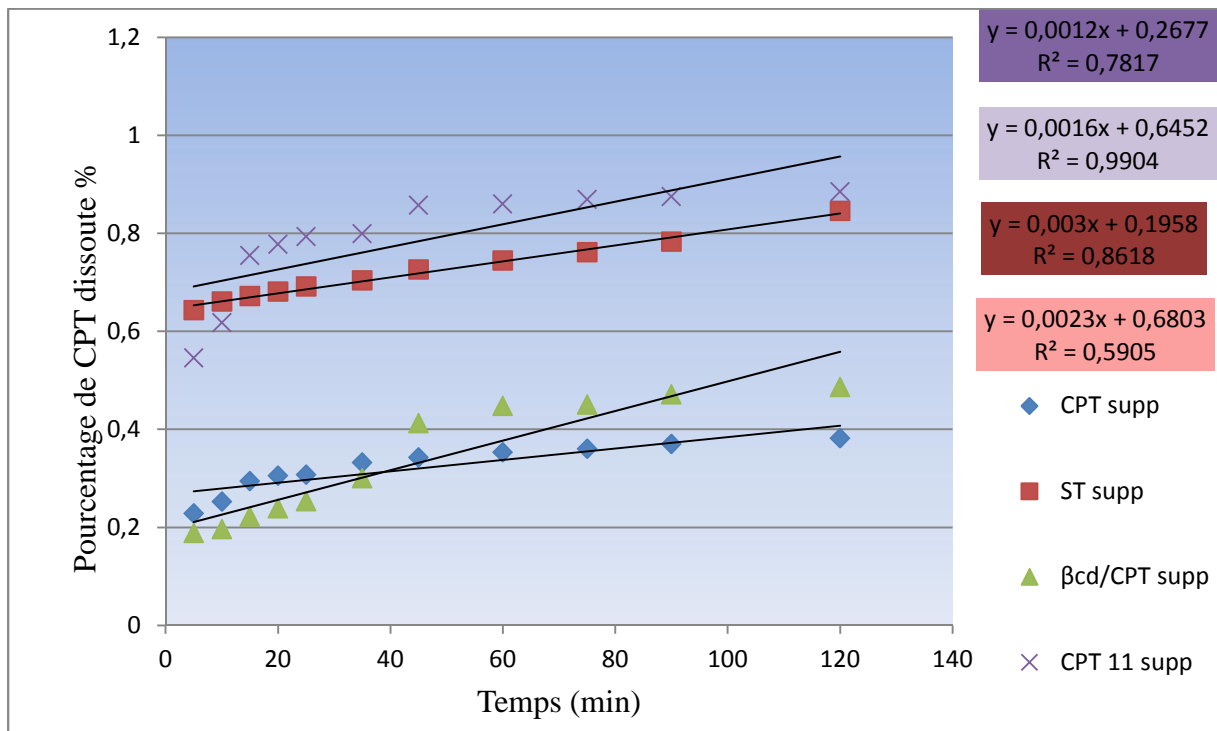


Modèle de Korsmeyer-Peppas

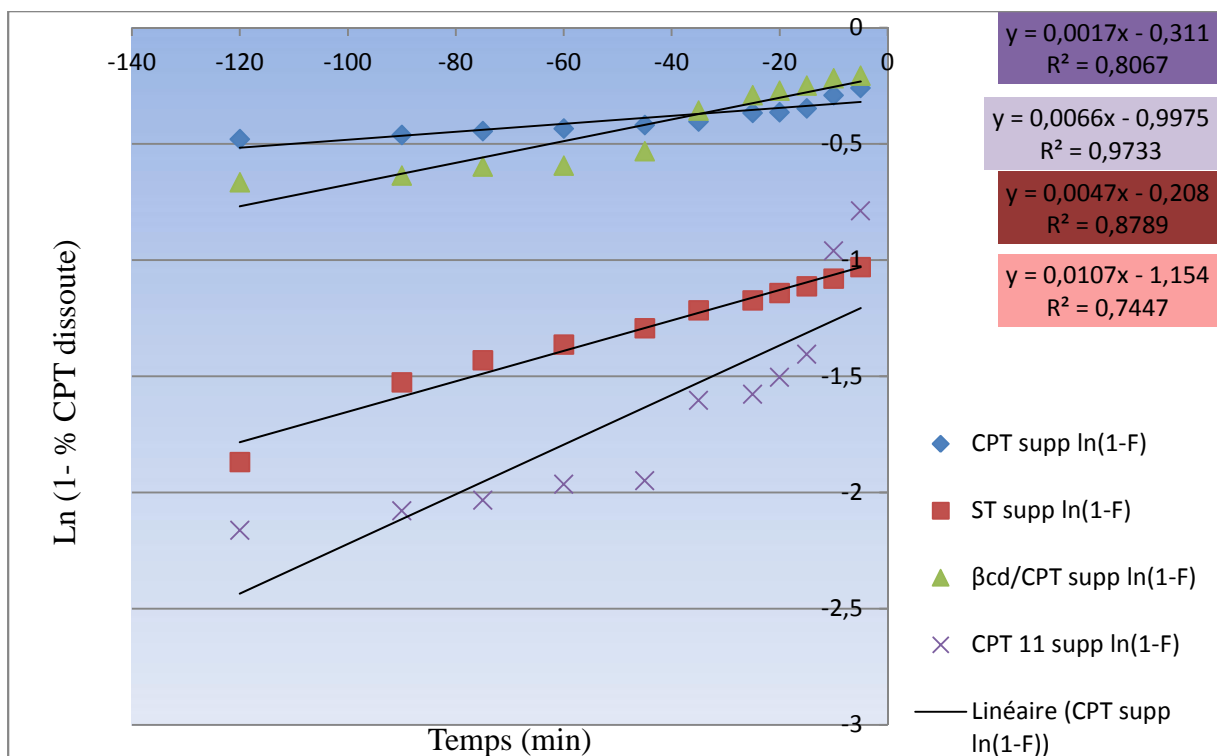


Modélisation des données de dissolution des formulations à base hydrophile.

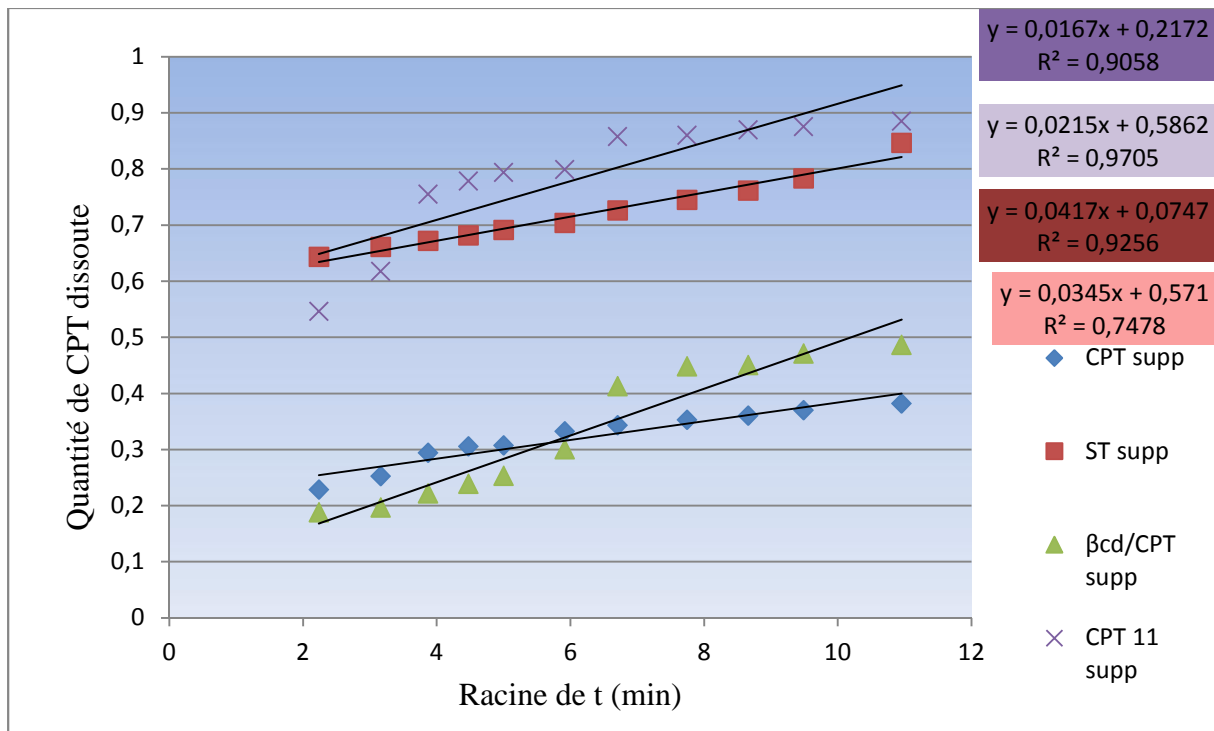
Modèle d'ordre zéro



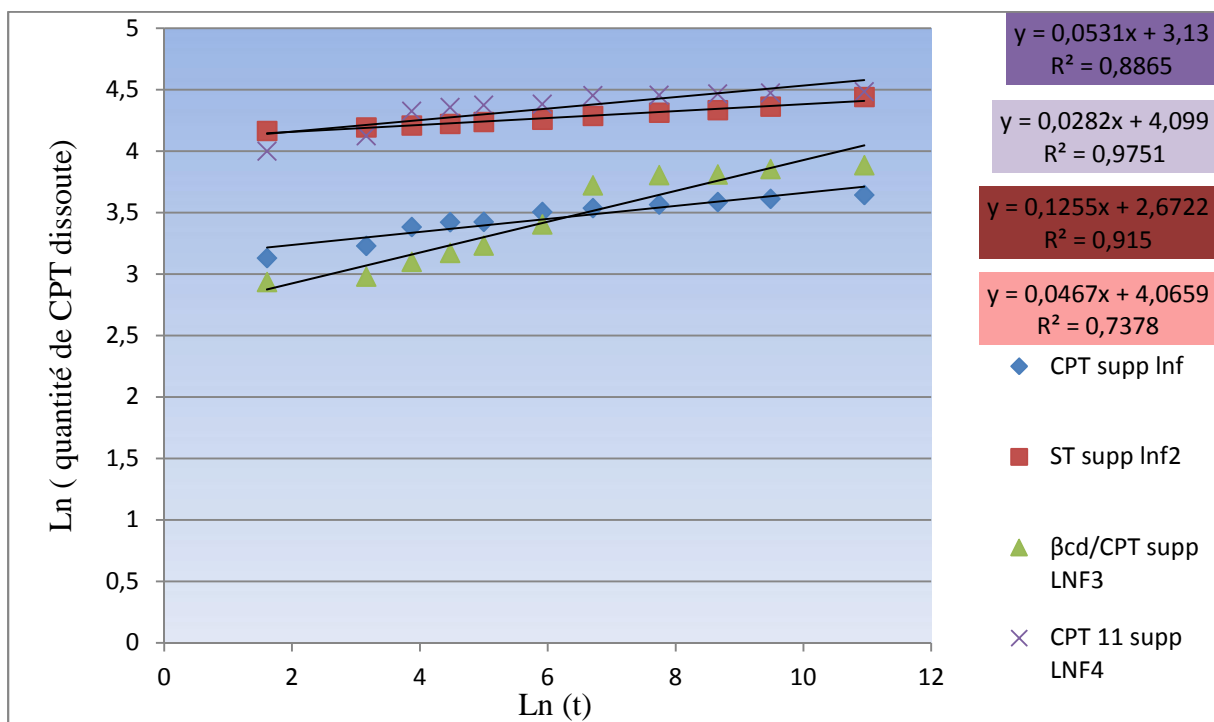
Modèle du premier ordre



Modèle d'Higuchi

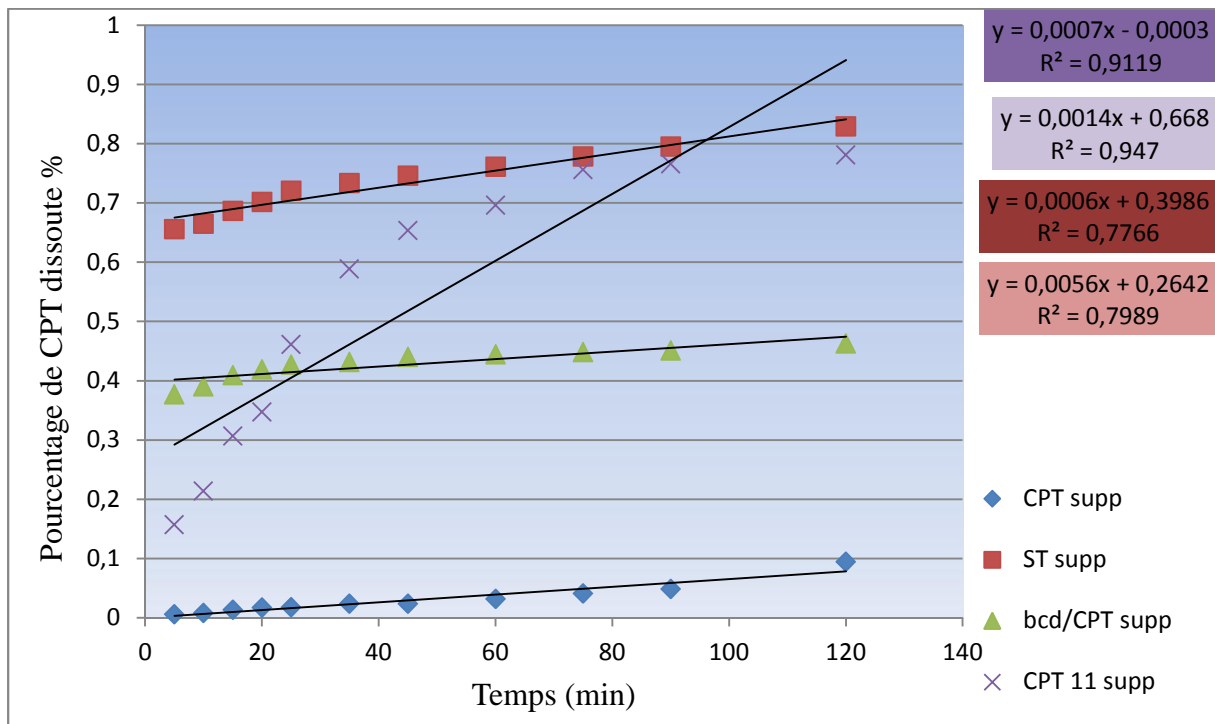


Modèle de Korsmeyer-Peppas

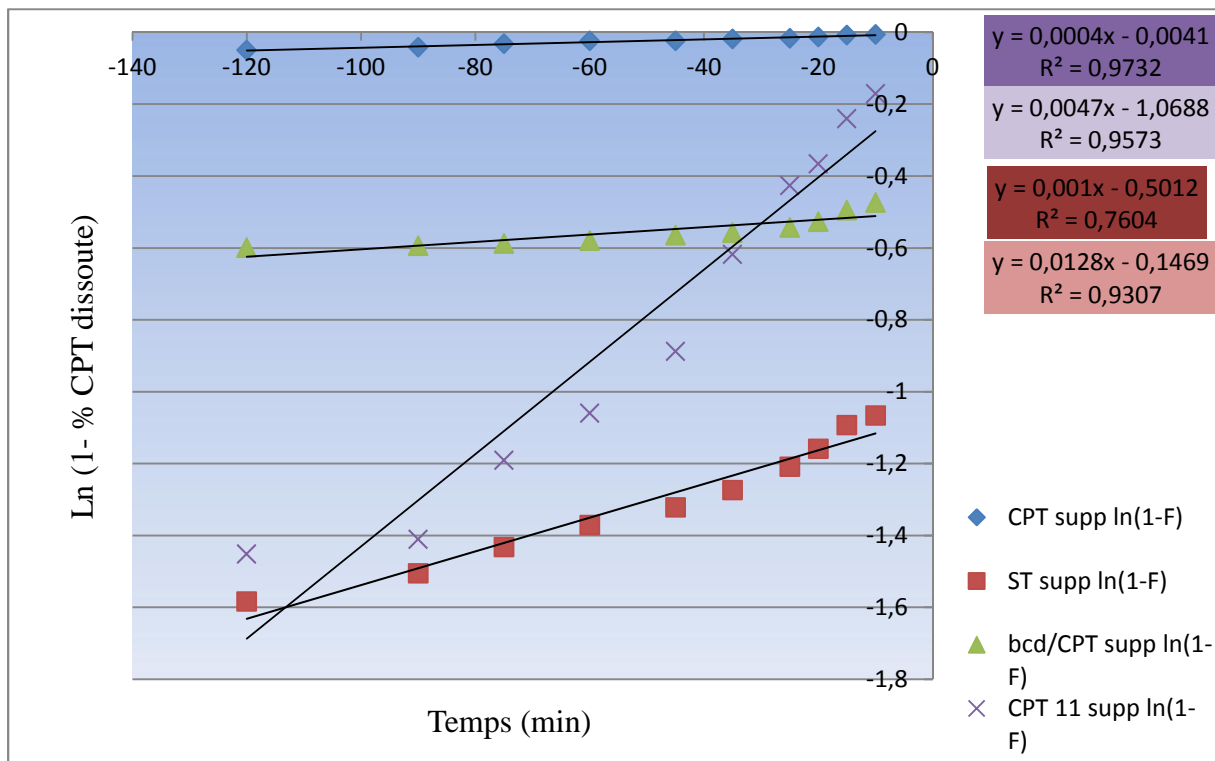


Modélisation des données de dissolution des formulations à base hydrophobe.

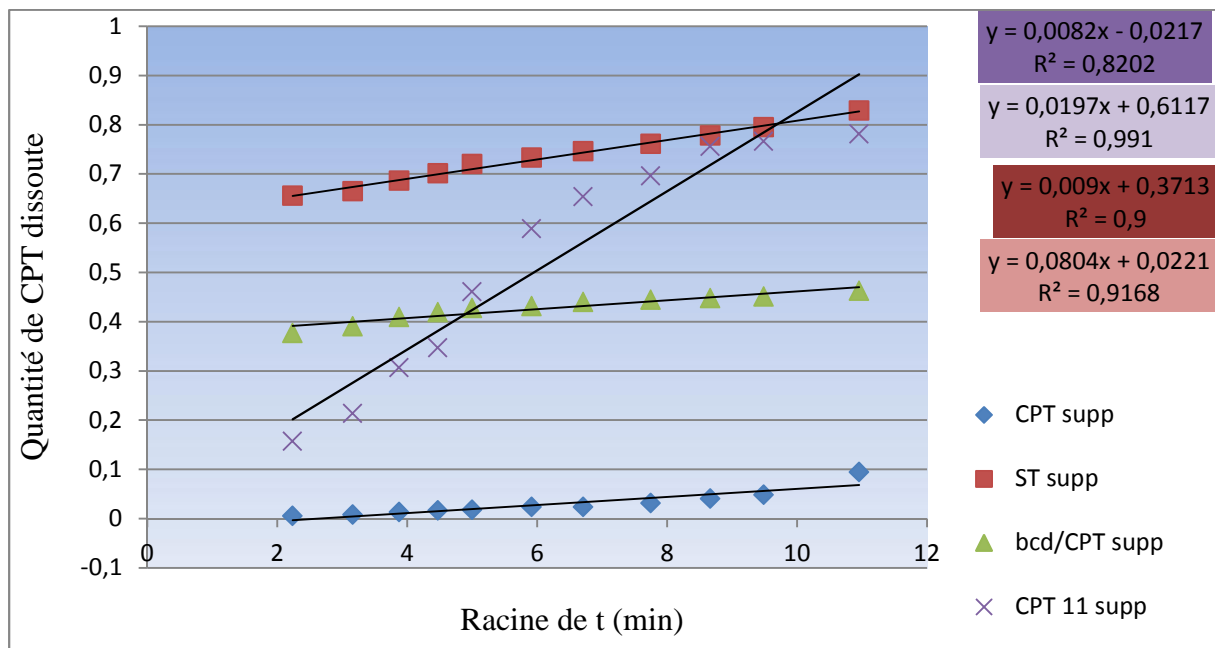
Modèle d'ordre zéro



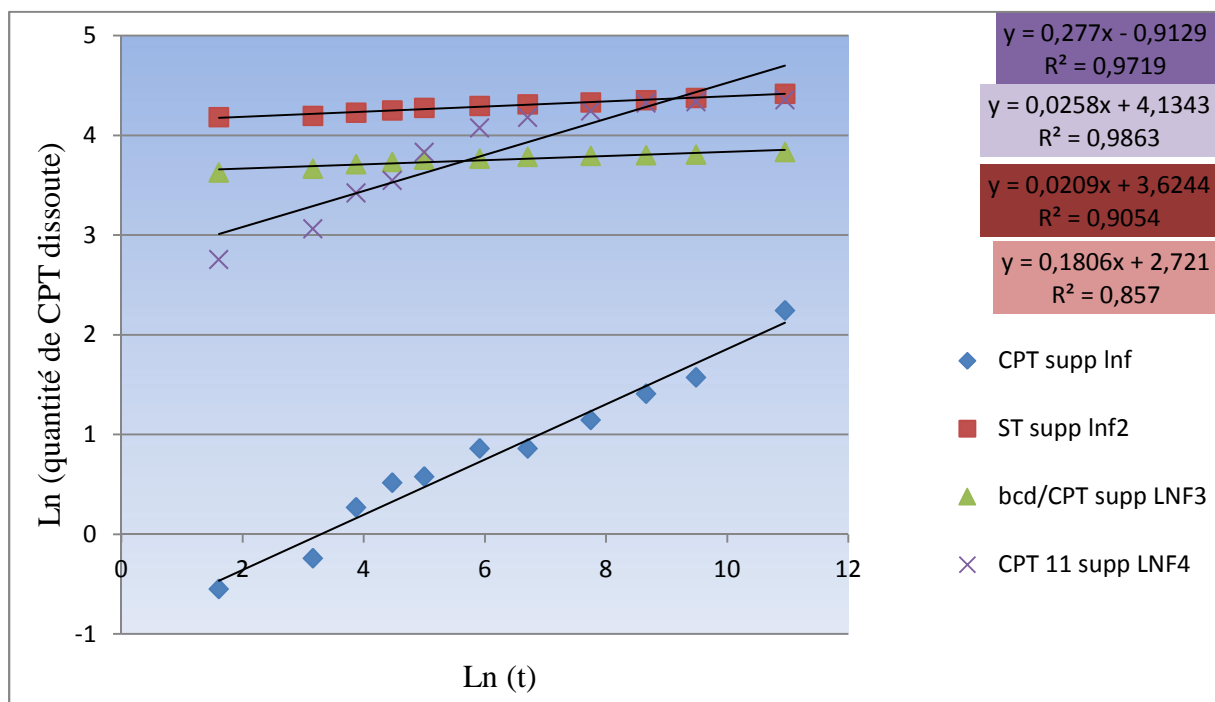
Modèle du premier ordre



Modèle d'Higuchi



Modèle de Korsmeyer-Peppas



1-Comparaison des profils de dissolution des suppositoires de CPT 11 et de ST à base de PEG

temps (min)	Rt (CPT 11) %	Tt (ST) %	écart type	RSD %
t1	54,5931759	64,3219598	6,87928907	11,5700815
t2	61,7322835	66,071741	3,06845987	4,80182042
t3	75,4855643	67,1566054	5,8894633	8,25767487
t4	77,7952756	68,1014873	6,85454343	9,39642976
t5	79,3700787	69,1163605	7,25047373	9,76583959
t6	79,8950131	70,376203	6,7308152	8,95822285
t7	85,7742782	72,5809274	9,32910784	11,7825086
t8	85,984252	74,4706912	8,14131692	10,147792
t9	86,9291339	76,1154856	7,64640404	9,3795233
t10	87,5065617	78,2852143	6,52047723	7,8658633
t11	88,503937	84,5844269	2,77151214	3,20242457

$$f_2 = 50,9534204 \%$$

$$RSD_m = 8,64801643 \%$$

2-Comparaison des profils de dissolution des suppositoires de CPT 11 et de ST à base de suppicire

temps (min)	Rt (CPT 11) %	Tt (ST) %	écart type	RSD %
t1	15,6955381	65,5643045	35,2625429	86,789592
t2	21,3648294	66,4566929	31,8847625	72,612639
t3	30,656168	68,6089239	26,8366511	54,0706719
t4	34,6981627	70,1312336	25,0549647	47,8014098
t5	46,0892388	72,0209974	18,3365223	31,0498444
t6	58,8451444	73,3333333	10,2446967	15,5013083
t7	65,3543307	74,5931759	6,53285005	9,33614355
t8	69,6062992	76,1154856	4,60268981	6,31709228
t9	75,5905512	77,7952756	1,55897558	2,0327505
t10	76,5879265	79,4750656	2,04151564	2,61627131
t11	78,1102362	82,8871391	3,37778042	4,19606893

$f_2 = 28,0929936 \%$

$RSD_m = 30,2112538 \%$

3-Comparaison des profils de dissolution des suppositoires de CPT 11 de l'article de Mr Haiyang Feng et des suppositoires de ST à base de PEG

temps (min)	Rt (CPT 11) %	Tt (ST) %	écart type	RSD %
t1	8	64,3219598	39,8256397	110,134293
t2	12	66,071741	38,2344948	97,9470785
t3	24	67,1566054	30,5163283	66,9536304
t4	25	68,1014873	30,477354	65,4712504
t5	29	69,1163605	28,3665505	57,8222641
t6	32	70,376203	27,1360734	53,012463
t7	40	72,5809274	23,0381947	40,9273493
t8	41	74,4706912	23,6673527	40,9928311
t9	42	76,1154856	24,1232912	40,8469577
t10	45	78,2852143	23,5362008	38,1817088
t11	58	84,5844269	18,7980286	26,367576

$f_2 = 19,61111577 \%$

$RSD_m = 58,0597639 \%$

4-Comparaison des profils de dissolution des suppositoires de CPT 11 de l'article de Mr Haiyang Feng et des suppositoires de ST à base de suppicire

temps (min)	Rt (CPT 11) %	Tt (ST) %	Ecart type	RSD %
t1	8	65,5643045	40,70411	110,662665
t2	12	66,4566929	38,5066968	98,1603874
t3	24	68,6089239	31,5432726	68,1214537
t4	25	70,1312336	31,9126013	67,0917429
t5	29	72,0209974	30,420439	60,2259724
t6	32	73,3333333	29,2270803	55,4944562
t7	40	74,5931759	24,4610692	42,6920173
t8	41	76,1154856	24,830398	42,4032703
t9	42	77,7952756	25,3110821	42,2572292
t10	45	79,4750656	24,3775527	39,1685717
t11	58	82,8871391	17,5978648	24,9815064

f2 = 18,8424593 %

RSDm = 59,2053884 %

Résumé :

L'objectif de notre travail était de proposer une formulation galénique adéquate et efficace à savoir les suppositoires ayant comme PA un agent anticancéreux qui est la camptothécine (CPT) seule ou sous différentes formulations. Pour cela nous avons utilisé deux bases hydrophile et hydrophobe à savoir le poly éthylène glycol (PEG) et la suppicire.

Conformément à la pharmacopée Européenne nous avons obtenu un aspect, une masse moyenne, un temps de désintégration, une dureté, une dissolution et un dosage spécifique aux normes.

Finalement, nous pouvons dire que notre objectif fût atteint. Car nous avons obtenu des suppositoires qui peuvent être utilisés comme alternative pour traiter le cancer du colorectum.

Mots clés : Camptothecine, cinétique de dissolution, suppicire, suppositoire, PEG.

Summary:

The aim of this work is to provide adequate and effective suppositories of an anticancer agent that is camptothecin (CPT) alone or in different formulations. For this we used both hydrophilic and hydrophobic bases, namely polyethylenglycol (PEG) and Suppicire.

According to the European Pharmacopoeia we obtained a conform: Aspect, an average weight, disintegration time, hardness, dissolution and specific assay.

Finally, we can say that our objective was achieved because we got suppositories which can be used as an alternative to treat colorectal cancer.

Keywords: Camptothecin, dissolution kinetics, Suppicire, suppository, PEG.