

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université Abderrahmane MIRA-Bejaïa

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés

MÉMOIRE

Présenté par M^{elle} RAMTANI Samira et MADI Chafika

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

En Génie des Procédés

Option : Science et Technologie des médicaments

**Élaboration d'un suppositoire à base de PCL/PEG chargé
d'ibuprofène**

Devant le jury composé de :

Mme N. DJAMA	Chargée de cours	U. A. M. Béjaïa	Présidente
Mme F. BOUCHAL	Chargée de cours	U. A. M. Béjaïa	Examinatrice
M. S. FATMI	Chargé de cours	U. A. M. Béjaïa	Examineur
M. F. REZGUI	Professeur	U. A. M. Béjaïa	Encadreur
M. T. BAOUZ	Chargé de cours	U. A. M. Béjaïa	Encadreur
M. L. AZOUZ	Doctorant	U.A.M Béjaïa	Invité

Promotion 2013/2014

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire des Matériaux Organiques et au laboratoire de Génie des Procédés Pharmaceutique à l'université A/Mira BEJAIA.

Au terme de réalisation de ce travail, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donnés la patience, la santé et le courage pour réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier et exprimer toute notre reconnaissance à :

Le directeur de ce mémoire, Monsieur REZGUI Farouk (Professeur à l'université A/Mira - Bejaïa), pour nous avoir fait confiance afin de travailler sur ce sujet, puis pour nous avoir guidé, conseillé, tout en nous laissant une grande liberté. Nous tenons à le remercier aussi pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses qualités humaines. Nous sommes très heureuses de l'avoir eu comme directeur de mémoire.

Monsieur AZOUZ l'Hachemi (doctorant à l'université A/Mira- Bejaia), pour ces conseils le long de ce travail. Nous le remercions aussi pour sa gentillesse, sa disponibilité et ces qualités humaines.

Monsieur BAOUZ Touffik (charger de cours à l'université A/Mira- Bejaia) nous sommes très heureuse de l'avoir comme Co-encadreur de ce mémoire.

Madame DJAMA Nouria (charger de cours à l'université A/Mira- Bejaia), pour avoir présidé admirablement le jury de ce mémoire.

Madame BOUCHALE Fatiha et Monsieur FATMI Soufiane (charger de cours à l'université A/Mira- Bejaia), pour avoir acceptés d'être examinateurs et pour l'honneur qu'ils nous font de participer à ce jury.

Tous nos remerciements vont également à tous les techniciens du laboratoire l'université A/Mira- Bejaia.

Nous remercions aussi Mademoiselle : A. MADI, Madame : K. MADI, Monsieur : Dj. KHALOUFI et Monsieur : F. REHRAH, pour nous avoir encouragés et aidés.

Enfin, nous terminerons en remerciant nos proches : nos parents, nos sœurs, nos frères et nos amies qui nous ont toujours aidés, soutenu et supporté durant ces années.

Merci à vous tous.

On dédie ce modeste travail
A nos très chers parents.
A nos familles.
A nos amis. . .

Table des matières

Table des matières	i
Table des Figures	v
Liste des tableaux	1
Introduction Générale	3
1 Généralités sur la poly(ϵ-caprolactone)(PCL) et polyéthylène glycol (PEG)	7
A.1.1 Polycaprolactone	9
A.1.2 Synthèse et propriétés physico-chimiques de la PCL	9
A.1.3 Applications industrielles de la PCL	10
B.1.1 Polyéthylène glycol	13
B.1.2 Synthèse et propriétés physicochimiques du PEG	13
B.1.3 Application du PEG	14
2 Mise au points bibliographiques sur l'ibuprofène	17
A.2.1 Définition des anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)	19
A.2.2 Classification des AINS	20
A.2.3 Mode d'action des AINS	20
B.2.1 Ibuprofène	23
B.2.2 Chimie médicinale de l'ibuprofène	23
B.2.3 Pharmacie de l'ibuprofène	23
B.2.3.1 Caractéristiques de l'ibuprofène	24
B.2.4 Pharmacocinétique de l'ibuprofène	28

B.2.4.1 Pharmacocinétique	28
B.2.4.2 Mécanisme d'action	28
B.2.4.3 Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme . . .	29
B.2.4.4 Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme . .	30
B.2.4.5 Métabolisation	30
B.2.4.6 Demi-vie et élimination de l'ibuprofène dans l'organisme . . .	30
B.2.5 Utilisation thérapeutique de l'ibuprofène	31
B.2.6 Effets indésirables et intoxication de l'ibuprofène	31
B.2.7 Système à libération prolongée de l'ibuprofène	32
3 Formes galéniques appliquées par la voie rectale / suppositoires	35
3.1 Caractéristiques principales des suppositoires	36
3.2 Critères de choix de la formule	36
3.2.1 Nature de la (ou des) substance(s) actives	36
3.2.2 Natures des excipients	37
3.3 Technique de fabrication	39
3.4 Mode d'action des suppositoires	40
3.4.1 Voie d'administration	40
3.4.2 Biodisponibilité	42
3.4.3 Avantages et inconvénients des suppositoires	42
4 Matériels et méthodes	45
A.4.1 Matériels utilisés	47
A.4.2 Protocole expérimentale	48
B.4.1 Matériels utilisés	50
B.4.2 Protocoles expérimentaux	50
B.4.3 Techniques de caractérisation des formulations	51
B.4.4 Etude de dissolution in vitro des échantillons	52
B.4.4.1 Préparation du milieu tampon	52
B.4.5 Test de dureté	52
B.4.6 Test de désintégration	54
B.4.7 Test de dissolution	54

5 Résultats et discussions	56
5.1 Synthèse et caractérisation de PCL	56
5.1.1 Synthèse de la PCL	56
5.2 Caractérisation des échantillons purs (PCL, PEG et IBF)	57
5.2.1 La poly (ϵ -caprolactone) (PCL)	57
5.2.2 Polyéthylène glycol (PEG)	58
5.2.3 Ibuprofène	60
5.3 Etude et caractérisation des différents mélanges	62
5.3.1 Mélanges IBF/PCL et IBF/PCL/PEG	62
5.4 Tests de dureté et de désintégration	64
5.5 Test de dissolution in vitro de l'ibuprofène	64
Conclusion Générale	67
Bibliographie	69
Annexes	75

Table des figures

1.1	Synthèse de la polycaprolactone par polymérisation d'ouverture du cycle du monomère (ϵ -caprolactone)	9
1.2	Représentation schématique du polyéthylène glycol	13
2.1	Structure chimique de l'ibuprofène	23
2.2	Structure chimique des deux formes énantiomériques de l'IBF	24
2.3	Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH	26
2.4	Conversion de R(-)-ibuprofène en S(+)-ibuprofène au moyen d'une activité catalytique de l'acyl coenzyme thioestérase	29
3.1	Exemple de moules pour suppositoires	39
3.2	Représentation schématique de la fabrication des suppositoires par moulage	40
3.3	Absorption par voie rectale	41
4.1	Mécanisme de formation de polycaprolactone par voie cationique en présence d'acide protéique	47
4.2	courbe d'étalonnage de l'ibuprofène à $pH = 7,4$	53
5.1	Réaction de polymérisation par ouverture du cycle de l' ϵ -caprolactone . . .	56
5.2	Aspect pâteux de la PCL synthétisée	57
5.3	Spectre DRX de la poly (ϵ -caprolactone)	57
5.4	Spectre TF-IR de la poly (ϵ -caprolactone)	58
5.5	Spectre DRX du polyéthylène glycol	59
5.6	Spectre infrarouge du polyéthylène glycol	59
5.7	Spectre DRX de l'ibuprofène pur	60
5.8	Spectre IRTF de l'ibuprofène	61

5.9	Diffraction des rayons X (a) IBF pur, (b) PCL, PEG (c), le mélange (d) (IBF/PCL/PEG) et (e) (IBF/PCL)	62
5.10	Spectre IRTF des produits : ibuprofène pur, PCL pur, PEG pur, et les deux mélanges (IBF/PCL, IBF/PCL/PEG)	63
5.11	Effet de rapport PCL/PEG sur la dureté (A) et la désintégration (B) du suppositoire	64
5.12	Profils de libération de l'ibuprofène seul et traité à <i>pH</i> 7,4 : (A) mélange sous forme cylindrique, (B) : mélange dans la gélule	65
5.13	Duromètre	75
5.14	Appareil de désintégration	76
5.15	Appareil de dissolution à pale tournantes	76

Liste des tableaux

2.1	Différentes impuretés détectées dans l'ibuprofène	25
2.2	Les caractéristiques physiques de l'ibuprofène (Source Knoll pharmaceuticals)	27
2.3	Caractéristiques chimiques de l'ibuprofène (K. D. Rainsford, 1999)	27
2.4	Quelques propriétés physicochimiques de l'IB	28
4.1	Différentes proportions de PCL, PEG utilisées pour la formulation de sup- positoire	54
5.1	Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur . . .	61

Notations

<i>PCL</i>	: Polycaprolactone
<i>PEG</i>	: polyéthylène glycol
<i>P.A</i>	: Principe Actif
<i>IBF</i>	: Ibuprofène
<i>AINS</i>	: Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
<i>AIS</i>	: Anti-inflammatoires stéroïdiens
<i>FDA</i>	: Food and Drug Administration
<i>IV</i>	: Intraveineuse
<i>ROP</i>	: Ring Opening Polymerization
<i>Tg</i>	: Température de transition vitreuse
<i>DRX</i>	: Diffraction des rayons X
<i>IR-TF</i>	: Infrarouge à transformé de fourier
<i>COX</i>	: cyclo oxygénase
<i>Da</i>	: Dalton

Introduction Générale

Actuellement, l'industrie pharmaceutique recherche de nouvelles formes médicamenteuses, libérant progressivement le principe actif (P.A), dans le but de remédier aux défauts des formes galéniques classiques, et plus particulièrement, éviter la nécessité d'administrations répétées. Par ailleurs, plus récemment, il y a eu un grand intérêt pour le développement de vecteurs de principes actifs qui utilisent des nanoparticules, des microparticules composés de polymères biodégradables.

L'utilisation des principes actifs anti-inflammatoire non stéroïdiens est souvent limitée par la nécessité de véhiculer le P.A vers le site spécifique de l'organe ou tissu ciblé. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est aussi limitée par leurs effets secondaires irritants dans la muqueuse gastro-intestinale et par leurs faibles solubilités dans l'eau. Cependant, ces problèmes peuvent être surmontés par la préparation des systèmes polymère/principe actif à partir des liaisons hydrolysables [4].

L'ibuprofène (acide-2-(4-isobutylphényl) propanoïque) est l'un des meilleurs principes actifs de la famille des AINS utilisé pour le traitement du rhumatisme articulaire, ostéoarthrite et pour le soulagement des douleurs. L'ibuprofène est bien adapté pour le traitement de la fièvre, la douleur, la migraine, la dysménorrhée et les douleurs arthritiques chroniques. En plus, l'ibuprofène est rapidement absorbé dans le corps et présente une demi-vie courte (environ 2h) ce qui nécessite des administrations répétées [62].

Cependant, le ralentissement de la vitesse de libération de l'IBF à partir de la formulation, en utilisant des formes galéniques à libération prolongées, pourraient réduire la fréquence d'administration du principe actif et par conséquent, ses effets secondaires seront réduites ou éliminés [16].

L'utilisation des polymères synthétiques biodégradables pour le piégeage de principes actifs en vue d'obtenir une libération contrôlée, connaît un grand essor depuis une quinzaine d'années. Dans ce domaine, la PCL et ses copolymères occupent une place privilégiée de part leur caractère bioassimilable. Ils sont généralement préparés par

polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de la caprolactone [37].

La polycaprolactone est l'un des polyesters aliphatiques la plus couramment utilisée pour des applications médicales grâce à sa biocompatibilité et sa non toxicité. En plus, elle est largement utilisée comme polymère de base pour l'encapsulation des substances actives dans des micro ou nano-sphères, des micelles et des implants tels que : le sérum de l'albumine bovins, l'insuline, et la vitamine B12 [37, 49].

L'augmentation de l'hydrophilicité et diffusivité de PCL peut être réalisée par l'addition d'une partie hydrophile, telle que poly (oxyde d'éthylène)(PEO) ou le poly éthylène glycol (PEG)[64, 22].

Le PEG est un polymère non toxique hydrophile. En raison de ses possibilités d'améliorer la mouillabilité et la solubilité des principes actifs non solubles dans l'eau, le PEG a été intensivement employé pour la modification extérieure de diverses nanoparticules polymères [55].

Il existe différentes routes d'administration des formes pharmaceutiques. Parmi ces routes, la voie orale est la plus employée en particulier avec l'usage des formes comprimé et gélule. À ses côtés, on trouve les voies topique, parentérale, et rectale. Cette dernière est l'une des plus anciennes voies d'administration qui représente des avantages par rapport à la voie orale vis-à-vis du principe actif qui ne se résorbe pas complètement en raison de son passage à travers la partie gastro-intestinale. La voie rectale s'accompagne avec des principales formes pharmaceutiques, les lavements et les suppositoires. La Pharmacopée Européenne (PE) définit le suppositoire comme étant une préparation unitaire solide dont la forme, le volume et la consistance sont adaptés à l'administration rectale [24]. En effet, Ghanem et al [23] ont suggéré dans leurs travaux de recherches que des formulations d'ibuprofène sous formes de suppositoires peuvent être utilisées efficacement pour le traitement du rhumatisme.

Notre mémoire a pour ambition de fournir une démarche scientifique qui permettrait l'étude de la diffusion in vitro de l'IBF. Il s'agit plus particulièrement d'élaborer un suppositoire à partir d'un polymère biodégradable (PCL) et un polymère biocompatible (PEG).

Dans un premier temps, nous avons procédé à la synthèse d'un polymère biodégradable qui est la Poly(ϵ -caprolactone) par la méthode de polymérisation par ouverture du cycle de la caprolactone. Dans un second temps, des mélanges PCL/IBF, PCL/PEG/IBF ont été préparés en utilisant la méthode de fusion à chaud afin d'étudier d'une part les interactions entre ces excipients et le principe actif, et d'autre part la cinétique de

dissolution de ce dernier à partir la matrice polymère.

Notre manuscrit s'articule sur deux sections : théorique et expérimentale. la première section traitera sur les rappels bibliographiques concernant la PCL, PEG, l'ibuprofène et les suppositoires. Tandis que, la deuxième section traitera le protocole expérimental ainsi que sur les résultats obtenus et leurs discussions. Dans cette dernière partie, des techniques de caractérisations IR et DRX ont été utilisées pour la détermination de la structure chimique et cristalline des échantillons obtenus afin d'étudier les interactions possible entre le principe actif et le polymère. En plus, un test de dissolution in vitro dans un milieu physiologique (pH 7,4) a été effectué pour l'étude de la dissolution du principe actif à partir de la matrice polymère.

*Généralités sur la
poly(ϵ -caprolactone) (PCL) et
polyéthylène glycol (PEG)*

1

Généralités sur la poly(ϵ -caprolactone) (PCL) et polyéthylène glycol (PEG)

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interactions, particulièrement chimiques, avec le principe actif.

Un excipient n'est donc pas défini par une composition chimique particulière mais par son utilisation, qui découle de ses propriétés physico-chimiques, qui le rendent aptes à remplir son rôle d'excipient.

Dans ce chapitre nous présenterons les deux excipients utilisés (PCL, PEG) pour la formulation galénique (suppositoire)

Partie A :
Poly(ϵ -caprolactone) (PCL)

Introduction

Les polyesters aliphatiques appartiennent à la famille des polymères biodégradables et mêmes bioassimilables car les produits de leurs dégradations sont compatibles et métabolisés par l'organisme. C'est grâce à ces propriétés que l'utilisation de ces polymères connaît un essor croissant depuis les trente dernières années. Ils sont en effet couramment utilisés comme matériaux chirurgicaux à usage temporaire (sutures, plaque, vis ...) mais aussi comme matrices permettant d'encapsuler et de libérer des principes actifs dans le corps humain [15].

Parmi les polyesters aliphatiques les plus couramment utilisés de nos jours pour des applications médicales, en particulier le poly (lactide)(PLA), le poly(glycotide)(PGL), la poly(ϵ -caprolactone)(PCL) et leurs copolymères.

A.1.1 Polycaprolactone

La poly (ϵ -caprolactone) est un polyester aliphatique synthétique, hydrophobe et biodégradable. C'est un polymère semi cristallin, non toxique, obtenu par polymérisation d'ouverture de cycle du monomère ϵ -caprolactone [20].

Des réactions de polycondensation, permettant l'obtention de la PCL nécessitent des températures élevées (supérieures à 180°C), des temps de polymérisation très long et l'élimination des sous-produits pour finalement ne conduire qu'à des polyesters de masse molaires peu élevés qui ne garantissent pas au matériau des performances thermo-mécaniques acceptables [7].

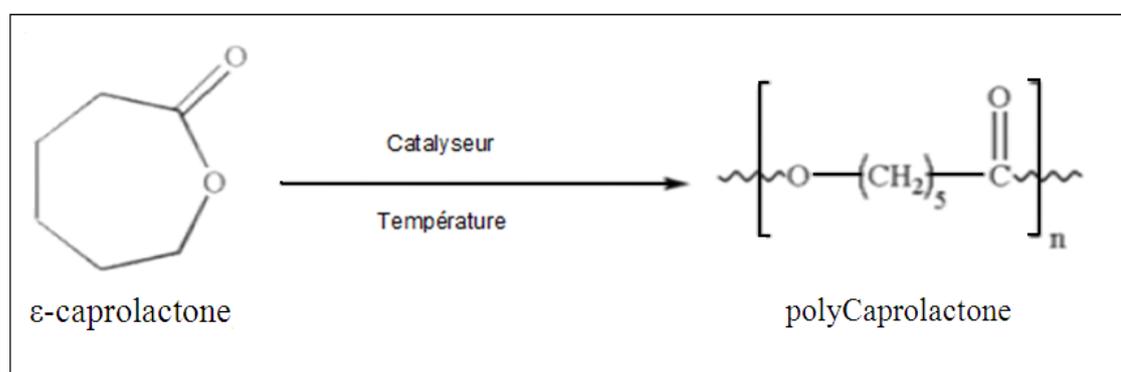


FIGURE 1.1 – Synthèse de la polycaprolactone par polymérisation d'ouverture du cycle du monomère (ϵ -caprolactone)

A.1.2 Synthèse et propriétés physico-chimiques de la PCL

- **Synthèse de la PCL**

PCL est préparée par la polymérisation par ouverture du cycle de la caprolactone et a été étudiée dès les années 30 par le groupe carothers. Des catalyseurs tels que l'octoate d'étain $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ sont employés pour catalyser la polymérisation, et des alcools de faible poids moléculaire peuvent être employés pour contrôler le poids moléculaire du polymère.

Il y a de divers mécanismes qui affectent la polymérisation de PCL : anioniques, cationiques, coordination et radicalaire. Chaque méthode affecte le poids moléculaire en résultant, la distribution de la masse moléculaire, la composition des groupements terminales et la structure chimique des copolymères .

- **Propriétés physico-chimiques de la PCL**

PCL est un polymère semi-cristallin ayant une température de transition vitreuse de -60°C et un point de fusion s'étendant entre 59 et 64°C , dictés par la nature cristalline de PCL qui permet la formabilité facile aux températures relativement basses. Le poids moléculaire moyen de la PCL varie généralement entre 3000 à 80.000 g/mol . PCL peut être évaluée selon son poids moléculaire. PCL est soluble dans le chloroforme, le dichlorométhane, le tétrachlorure de carbone, le benzène, le toluène, le cyclohexanone et le 2-nitropropane à la température ambiante. Elle est faiblement soluble dans l'acétone, 2- butanone, acétate éthylique, diméthylformamide et acétonitrile et est insoluble dans alcool, éther de pétrole et éther diéthylique.

PCL peut être mélangée avec d'autres polymères pour améliorer sa résistance, l'affinité pour les colorants et elle est employée en combinaison avec des polymères tels que le propionate de cellulose, le butyrate d'acétate de cellulose, l'acide polylactique et l'acide polylactique-polyglycolique pour contrôler la vitesse de relargage de P.A(s) à partir des microcapsules [59].

A.1.3 Applications industrielles de la PCL

Les bonnes caractéristiques et les propriétés de la PCL, fait d'elle un matériau important dans diverses applications industrielles. Parmi ces applications citons :

- **Domaine de la chimie industrielle :**

- Un additif pour améliorer les caractéristiques de traitement des résines; elle peut être mélangée avec l'amidon pour abaisser son coût et augmenter la biodégradabilité;
- Peintures marines antifouling [8];
- Elle est principalement utilisée comme plastifiant dans le domaine de l'emballage et comme adhésive;
- Matériaux de construction (lamelles de soufflage) [30].

- **Domaine de la technologie biomédicale :**

- Elle est particulièrement intéressante pour la préparation des dispositifs implantables à long terme;
- Dispositif de fixation orthopédique [20];
- Fils de suture : vendu sous le nom de marque *Monocryl*[®] [21].

- **Domaine industries pharmaceutique et cosmétique :**

La poly (ϵ -caprolactone) est un matériau résistant et flexible dont la Tg bien inférieur à la température ambiante lui confère des propriétés d'élastomère et une perméabilité aux espèces de faible masse molaire à la température du corps. Ce polymère est donc un candidat idéal pour des applications de vectorisation et de libération contrôlée de médicament sous forme de microparticules ou de nanoparticules [57, 43].

*Partie B : Polyéthylène glycol
(PEG)*

Introduction

Le polyéthylène glycol ou le Macrogol (PEG) est utilisé comme excipient dans diverses formes médicamenteuses (gélules, comprimés, ...).

B.1.1 Polyéthylène glycol

Le polyéthylène glycol est un polymère linéaire appartenant à la famille des polyéthers non-ionique, c'est un thermoplastique cristallin. La chaîne de PEG est inerte d'un point de vue chimique alors que les groupements hydroxyles terminaux peuvent être exploités pour la synthèse de copolymères.

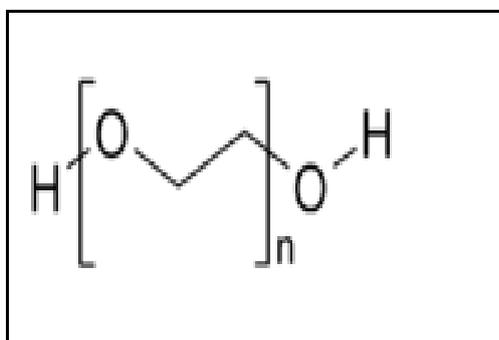


FIGURE 1.2 – Représentation schématique du polyéthylène glycol

B.1.2 Synthèse et propriétés physicochimiques du PEG

- **Synthèse de PEG**

Les PEG possèdent des poids moléculaires moyens compris entre 2000 et 20000 *Da*, ils sont généralement produits par polymérisation anionique d'oxyde d'éthylène avec une étape de terminaison, afin de donner des polyéthers [21].

- **Propriétés physicochimiques du PEG**

Le PEG présente des propriétés physico-chimiques et biologiques uniques, y compris, la solubilité aqueuse illimitée indépendamment de sa masse molaire, biocompatibilité avec un faible degré d'immunogénicité.

À température ambiante, le PEG est un liquide visqueux incolore lorsqu'il a une masse moléculaire inférieure à 600 g.mol^{-1} et un solide cireux lorsque sa masse moléculaire est supérieur à 800 g.mol^{-1} .

Les PEG de masse molaire inférieures à 30 – 40 *kDa* sont toutefois éliminés de l'organisme par voie rénale.

En outre, le PEG est à la fois hydrosoluble et liposoluble.

B.1.3 Application du PEG

Le PEG est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour usage dans les aliments, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques, incluant les formulations destinées à la voie IV, topique, rectale et nasale. La conjugaison du PEG permet d'améliorer la demi-vie plasmatique de protéines et de peptides.

De ce fait, quatre conjugués sont présents sur le marché ; le PEG *Intron*[®] (Schering Plough) et le *Pegasys*[®] (Hoffman Laroche) sont indiqués dans le traitement de l'hépatite C, alors que l'*Oncospar*[®] (Enzon) et *Somavert*[®] (Pharmacia) sont indiqués dans le traitement de la leucémie lymphoblastique et l'acromégalie, respectivement. Le PEG est aussi employé comme polymère de surface pour les liposomes chargés de doxorubicine (*Doxil*[®], Ortho Biotech) et employé dans la formulation des micelles de PEG-b-PDLLA pour l'administration du PTX (*Genexol*[®], Samyang Pharmaceuticals).

Le PEG est largement employé comme polymère de couronne de nanoparticules hydrophobes. Alors que des homopolymères ont été utilisés à cette fin, des dérivés amphiphiles du PEG, comportant des segments de nature hydrophobe, ont été développés afin d'améliorer son adsorption à la surface des particules [21].

conclusion

Tous les médicaments qu'ils soient génériques ou princeps ont des excipients dans leur composition, ce n'est donc pas une particularité des génériques ! Les excipients n'ont pas d'activité thérapeutique. Des polymères biodégradables (PCL) et biocompatibles (PEG) peuvent être utilisés pour la vectorisation des médicaments.

Ajoutés au principe actif, ces excipients peuvent assurer la conservation du médicament, de faciliter sa mise en forme et son administration. Ils servent à acheminer le principe actif vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme.

*Mise au points bibliographiques sur
l'ibuprofène*

2

Mise au points bibliographiques sur l'ibuprofène

Introduction

L'utilisation des principes actifs anti-inflammatoires non stéroïens est souvent limitée par la nécessité de véhiculer le principe actif vers le site spécifique de l'organe, ou tissu ciblé.

L'ibuprofène (IBF) est l'un des meilleurs principes actifs de la famille des (AINS), le terme de l'inflammation sera défini dans la partie A de ce chapitre suivi d'une partie B qui donnera des concepts du principe actif ibuprofène.

Partie A : Inflammation

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Ce processus comprend des phénomènes généraux, exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement de façon variable, le plus souvent par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général et des phénomènes locaux où l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé. Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation[31].

La recherche a fait des progrès importants en introduisant des remèdes à ces différentes inflammations : Les anti-inflammatoires.

Il existe des preuves intrigantes, bien que non formelles, selon lesquelles les personnes qui prennent régulièrement des agents anti-inflammatoires contre le rhumatisme, fièvre et autres problèmes diminuent le risque de développer la maladie.

De nombreux anti-inflammatoires sont en vente libre. Mais malheureusement, comme tous les médicaments, ils peuvent provoquer des effets secondaires et peuvent être à l'origine d'intoxications, notamment par surdosage ou par interaction avec d'autres médicaments, ainsi que d'allergies.

Parmi les médicaments anti-inflammatoires, on distingue *les corticoïdes* (glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens) et *les anti-inflammatoires non-stéroïdiens* (AINS).

- *les corticoïdes (glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens) :*
Hormones naturelles, les corticoïdes remplissent de nombreuses fonctions. Synthétisées par les glandes surrénales situées au pôle supérieur de chaque rein, ces hormones constituent les anti-inflammatoires les plus puissants connus.

Aujourd'hui, «corticoïde» signifie donc anti-inflammatoire stéroïdien dans le langage courant, par opposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine ou l'ibuprofène.

A.2.1 Définition des anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (mécanisme, chimique, infectieuse, immunologique), ils agissent sur les signes locaux de l'inflammation : rougeurs, chaleur, douleur et oedème.

En outre, tous les AINS possèdent à côté de leur action anti-inflammatoire, une action antalgique et antipyrétique.

Les AINS appartiennent à diverses catégories mais sont tous capables de bloquer la formation de certaines substances comme les prostaglandines¹, médiateurs chimiques nécessaires au développement de l'inflammation. Ils sont surtout efficaces dans les phases aiguës de l'inflammation et sont utilisés en rhumatologie, en urologie (coliques néphrétiques), en gynécologie[10].

A.2.2 Classification des AINS

Le vocable AINS correspond en un groupe de molécules qui possèdent des propriétés complexes, associant à la fois des effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Plusieurs classifications sont proposées, basées soit sur la structure des AINS, soit sur leur puissance, soit encore sur leurs modalités d'action et/ou sur leur sélectivité anti-COX. Les classifications basées sur la structure n'ont qu'un intérêt relatif pour la pratique périopératoire, dans la mesure où peu d'AINS sont employés, essentiellement par voie parentérale. Quatre grands groupes sont décrits : les oxicams (tenoxicam, piroxicam), les pyrazolés, les dérivés de l'acide carboxylique qui comprennent les salicylés (aspirine, diflunisal...), les propioniques (ibuprofène, kétoprofène, naproxène, flurbiprofène...), les anthraniliques (acide niflumique...) et les dérivés de l'acide acétique qui regroupent les pyrrolacétiques (kétorolac...), les indolacétiques (indométhacine) et les phénylacétiques (diclofénac...).

A.2.3 Mode d'action des AINS

Le mécanisme d'action commun de tous les AINS est la diminution de la production de prostaglandines du fait de l'inhibition de la cyclo-oxygénase (Cox). La Cox est une protéine, une enzyme qui intervient au sommet d'une cascade de réaction aboutissant à la formation de substances impliquées dans :

- L'Inflammation ;
- La fièvre ;

1. Prostaglandines : substance naturel présente dans la plupart des tissus humains et animaux.

- L'agrégation des plaquettes sanguine (à faible dose seulement);
- La protection de la muqueuse de l'estomac.

Partie B : Etude sur l'ibuprofène

Parmi les AINS les plus utilisés ces dernières années, on trouve l'ibuprofène. Il a été découvert pour la première fois dans les années 60 par le pharmacologiste Anglais Stewart Adams au niveau de département de recherche de Boots Pure Drug Company Ltd à Nottingham (UK).

B.2.1 Ibuprofène

L'ibuprofène (Figure 2.1) (acide 2-(4-isobutylphényl) propionique) est un médicament appartenant au groupe des dérivés de l'acide propionique [11] et est utilisé en médecine humaine pour fluidifier le sang et pour traiter des maux de tête, des douleurs musculaires et menstruelles, la fièvre et l'arthrite avec des effets indésirables gastro-intestinal et hématologiques nettement moins important que les autres médicaments de la même famille [42].

Il est commercialisé sous divers noms commerciaux, par exemple Brufen, Advil, Nurofen, Upfen, Motrin. Son numéro CAS (Chemical Abstracts Service) est 15687-27-1 [34].

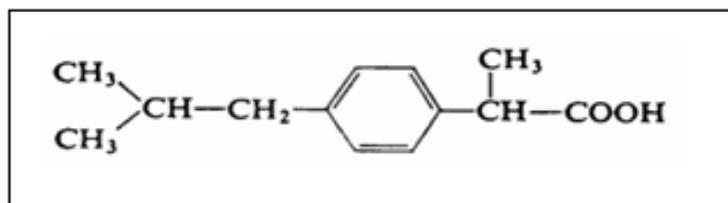


FIGURE 2.1 – Structure chimique de l'ibuprofène

B.2.2 Chimie médicinale de l'ibuprofène

Métabolites de l'ibuprofène

La molécule d'ibuprofène ne possède pas de groupements facilement hydrolysables comme amide et ester. Des études ont montré que l'IBF présente deux principaux métabolites, désignées par *A* et *B*, dans l'urine d'un homme normal (Figure 2.2). Les deux métabolites ont été facilement isolés. Il a été remarqué que la molécule d'IBF a conservé son squelette carboné initial ainsi que le groupement carboxylique.

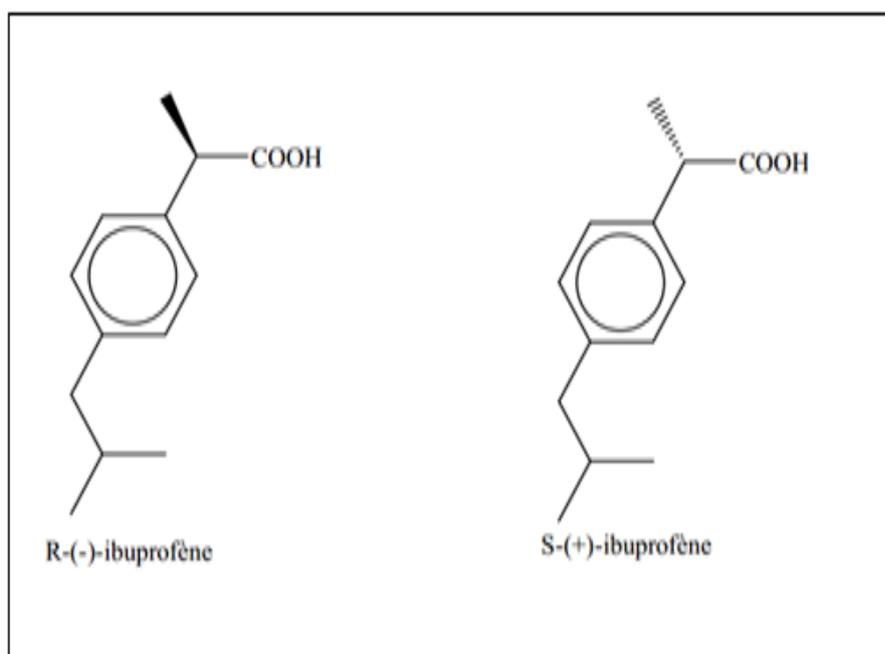


FIGURE 2.2 – Structure chimique des deux formes énantiomériques de l'IBF

B.2.3 Pharmacie de l'ibuprofène

B.2.3.1 Caractéristiques de l'ibuprofène

- Caractéristiques physiques et chimiques de l'ibuprofène

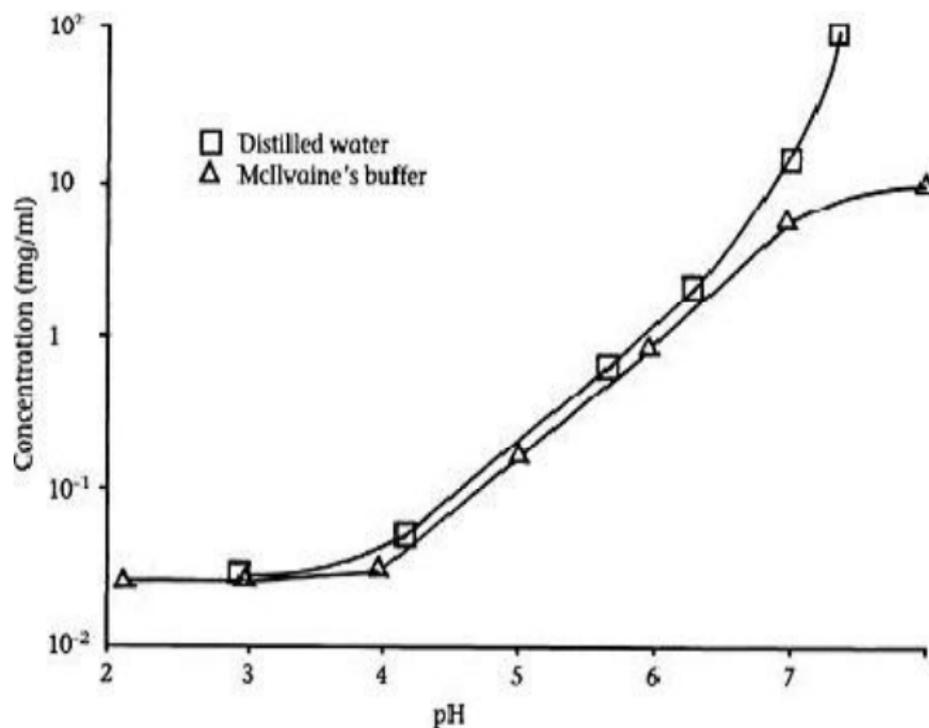
L'ibuprofène est disponible sous forme d'une poudre blanche cristallisée. Il est caractérisé par une faible odeur et un goût fort. Une fois avalé, l'IBF laisse une sensation brûlante dans la gorge. Comme les méthodes de synthèse de l'ibuprofène sont nombreuses, les impuretés suivantes (Tableau 5.1 [47]) peuvent apparaître dans le produit final[47, 4].

TABLE 2.1 – Différentes impuretés détectées dans l'ibuprofène

<i>Impureté</i>	<i>Quantité</i>($\mu\text{g/g}$)
Acide 2-(4-méthylphényl)propanoïque*	Jusqu'à 100
2-(4-isobutylphényl)propioamide*	1000
Acide 2-(4-n-propylphényl)propanoïque*	Jusqu'à 500
Acide 2-(3-isobutylphényl)propanoïque*	500
Acide 2-(4-n-butylphényl)propanoïque*	Jusqu'à 500
Acide 2-hydroxy-2(4-isobutyl phényl)propanoïque**	< 500
Acide 2-(3-isobutylphényl)propanoïque**	600
Acide 2-(4-n-butylphényl)propanoïque**	3000
Acide di-isobutylisotropique**	< 500
1,3-di-(isobutylphényl)butane**	< 200
1,3-di-(isobutylphényl)-1-butanone**	< 200

Avec : *fournisseur : Knoll Pharmaceuticals ; ** fournisseur : Albermale Corporation.

L'ibuprofène est faiblement soluble dans l'hexane, mais soluble dans l'éthanol, octanol, diméthylsulfoxyde et chloroforme. La solubilité de l'ibuprofène est proportionnelle au pH du milieu (Figure 2.3 [47]). En effet, la solubilité de l'IBF augmente brusquement avec le pH , c-à-d le médicament étant en grande partie insoluble à de faibles pH , il devient facilement soluble à des pH alcalins .

FIGURE 2.3 – Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH

L'ibuprofène est une poudre essentiellement non-hygroscopique, car des expériences de stockage de celle-ci dans des endroits de différents pourcentages d'humidité (0, 31, 58, 86, 94 et 100 %) pendant 3 mois ont montré que la masse de l'IBF reste constante. Les caractéristiques physiques (comme la densité) de l'ibuprofène sont liées au paramètre taille des particules comme le montre le Tableau 2.2, et les différentes caractéristiques chimiques de l'ibuprofène sont résumées dans le Tableau 2.3 (d'après la Pharmacopée européenne).

TABLE 2.2 – Les caractéristiques physiques de l'ibuprofène (Source Knoll pharmaceuticals)

Catégories disponibles	IB25	IB38	IB50
Taille des particules (μm)	20 – 33	33 – 45	45 – 60
Densité volumique (g/cm^3)	0,20 – 0,40	0,25 – 0,50	0,40 – 0,60
Densité tapée (g/cm^3)	0,40 – 0,60	0,50 – 0,70	0,60 – 0,80

TABLE 2.3 – Caractéristiques chimiques de l'ibuprofène (K. D. Rainsford, 1999)

Test	Caractéristique
Aspect en solution	Clair, non colorée
Rotation optique	$-0,05$ à $0,05^\circ$
Métaux lourds	Au maximum $10(\mu g/g)$
Perte à la dessiccation	Au maximum $5000(\mu g/g)$
Cendre sulfurique	Au maximum $1000(\mu g/g)$
Eau	Au maximum 1%
Quantité de 4-isobutyrylacétophénone*	Au maximum $1000(\mu g/g)$

Avec : * c'est le produit de dégradation majoritaire de l'ibuprofène.

- Caractéristiques physicochimiques de l'ibuprofène

Des études utilisant la méthode calorimétrique différentielle (DSC) ont montré que le degré de cristallinité et le solvant utilisé pour la cristallisation de l'ibuprofène ont un effet sur son point de fusion. Romero et al [51, 52], ont suggéré que l'aspect stéréochimique de l'ibuprofène affecte ses propriétés et sa forme cristalline. Ils ont montré que l'isomère (+)-IBF possède un point de fusion plus faible que celle l'isomère (-)-IBF. Le point de fusion de (+)-IBF et (-)-IBF est aux environ de $47 - 54^\circ C$ alors que le composé racémique possède un point de fusion aux environ de $76 - 78^\circ C$ [33]. Quelques autres caractéristiques physicochimiques de l'ibuprofène sont résumées dans le Tableau 2.4.

TABLE 2.4 – Quelques propriétés physicochimiques de l'IB

Masse molaire (<i>g/mol</i>) ^(a)	<i>pKa</i> ^(a)	$\lambda_{max}^{(a)}$ (<i>nm</i>)	$\Delta H_{fus}^{(a)}$ (<i>KJ/mol</i>)	$\Delta H_{sub}^{(b)}$ (<i>KJ/mol</i>)	$\Delta H_{vap}^{(b)}$ (<i>KJ/mol</i>)
206,27	5,2	265	25,5	121	42,7

(a) : Y. J. Manrique, 2008 [36];

(b) : A. J. Romero, 1993 [51] .

B.2.4 Pharmacocinétique de l'ibuprofène

B.2.4.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'une molécule renseigne sur son devenir dans l'organisme. On peut distinguer schématiquement quatre étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

L'absorption qui est le passage dans la circulation systémique; la distribution, fixation plus ou moins forte de la molécule aux protéines plasmatiques; la métabolisation, transformation du médicament par le système enzymatique de l'organisme et enfin l'élimination.

En pharmacocinétique descriptive, on note ce processus « ADME » (Absorption Distribution Métabolisation-Elimination). Ces quatre étapes sont précisées ci-dessous pour chacune des trois molécules et ont pour source le site de la BIAM (Banque d'Informations Automatisée sur les Médicaments) géré par la société VIDAL.

B.2.4.2 Mécanisme d'action

Les propriétés pharmacologiques de l'ibuprofène sont attribuées à la suppression de la synthèse des prostaglandines par inhibition non sélective des cyclo-oxygénases, qui sont deux types 1 et 2. L'ibuprofène est commercialisé sous forme de racémate, et l'activité inhibitrice des cyclo-oxygénases est due à l'énantiomère S-(+). Toutefois, l'énantiomère R-(-) inactif peut être bio-converti en la forme active S-(+).

La cyclo-oxygénase est une enzyme présente dans toutes les cellules de l'organisme excepté les hématies² matures. Ces substances ont diverses actions dans toutes les phases de l'inflammation et en particulier dans la phase vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë.

2. Hématies : Globule rouge du sang

A cause de leur courte demi-vie (quelques secondes à quelques minutes) la plupart de ces molécules exercent leur action sur des cellules cibles à proximité de leur synthèse; on les qualifie donc souvent d'hormones «locales» [12].

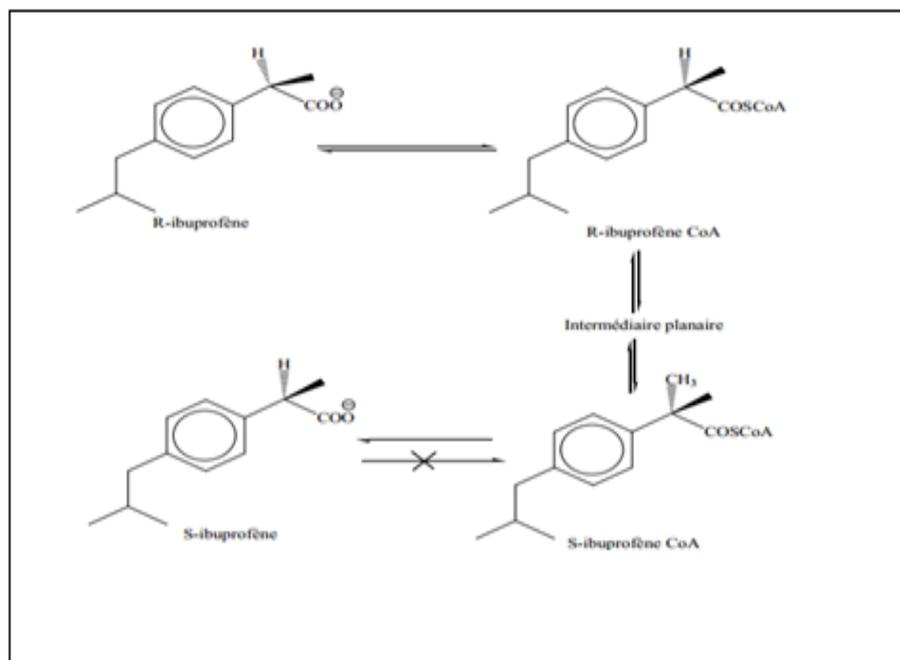


FIGURE 2.4 – Conversion de R(-)-ibuprofène en S(+)-ibuprofène au moyen d'une activité catalytique de l'acyl coenzyme thioestérase

B.2.4.3 Absorption de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme

L'ibuprofène est très utilisé par voie orale dans la plupart des espèces. Le site principal d'absorption est l'intestin grêle. En tant qu'acide faible, l'ibuprofène se trouve sous forme non ionisée dans l'estomac et diffuse donc passivement à travers les membranes lipidiques des cellules bordantes gastro-intestinales. Une fois dans les cellules, l'ibuprofène passe sous forme ionisée (pH alcalin (pH élevé)) et se retrouve piégé en partie ce qui crée une concentration locale importante responsable des inconforts gastro-intestinaux [53].

Dans l'espèce canine, la concentration plasmatique atteint son maximum entre 30 minutes et 3 heures après l'administration, selon la forme galénique administrée. Adams et al. rapportent dans leur étude des délais de 20 minutes chez le Rat, et de 90 minutes chez le Lapin et chez le Chien. Chez le Cheval, un pic plasmatique est obtenu en 30 à 60 minutes après administration [14].

La biodisponibilité de ce médicament est relativement faible après l'administration par voie orale, car il est peu soluble dans l'eau, et considéré comme un médicament

hydrophobe [62].

B.2.4.4 Distribution de la molécule d'ibuprofène dans l'organisme

L'ibuprofène est lié à 99% à l'albumine plasmatique et possède un faible volume de distribution. Dans le liquide synovial³, il peut atteindre des concentrations supérieures aux concentrations sériques. Dans le fluide synovial, t_{max} des deux énantiomères de l'ibuprofène est approximativement 2 heures. La distribution de l'ibuprofène dans les tissus humains est disponible à partir des études in vitro. Ces études ont montré que l'ibuprofène peut se lier aux tissus de la peau, des muscles, sous-cutanés et tendons.

Cependant, cette liaison est plus importante avec les muscles, mais elle est moins importante avec les tissus tendons. Il a été montré aussi que des concentrations élevées de l'ibuprofène étaient détectées dans le foie et dans le sang [47, 4].

B.2.4.5 Métabolisation

L'ibuprofène subit une importante bioconversion énantiomérique. Il est largement métabolisé (90% de la dose) au niveau hépatique en composés inactifs par hydroxylation ou oxydation de la chaîne isobutyle puis il y a formation de dérivés conjugués. Le cytochrome *P450 2C9* ou *CYP2C9* est le principal cytochrome impliqué, le *CYP2C8* jouerait un rôle moindre. Il existe un polymorphisme génétique de ces deux cytochromes, à l'origine d'une variabilité de l'élimination de l'ibuprofène selon les sujets. Les allèles de ces deux cytochromes sont notamment à l'origine d'une réduction de la clairance qui peut être importante [6].

B.2.4.6 Demi-vie et élimination de l'ibuprofène dans l'organisme

L'ibuprofène possède une demi-vie courte, située entre 2 et 4 heures chez l'homme et le chien. Cette période de demi-vie est prolongée en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

L'excrétion de l'ibuprofène est souvent complète dans 24 heures. Il est excrété, de 50 à 60% sous sa forme métabolisée et d'environ 10% sous sa forme d'origine (ou inchangée), principalement au moyen de filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le reste de médicament est éliminé sous forme d'un résidu solide (métabolites et médicaments non absorbés).

L'excrétion de l'ibuprofène dans le lait des seins est négligeable ; seulement environ 1mg d'une dose racémique de 400 mg est excrété par jour dans le lait. Ceci peut être attribué

3. Synovial : liquide visqueux, transparent ou jaune produit par la membrane synovial

à l'acidité élevée de l'ibuprofène et aussi à sa liaison avec les protéines plasmatiques. La sécrétion de l'IBF dans la salive peut être aussi négligeable [47, 4].

B.2.5 Utilisation thérapeutique de l'ibuprofène

L'ibuprofène est connu pour ses propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques qui assurent un effet thérapeutique rapide. Il est habituellement commercialisé sous forme d'ibuprofène racémique. Il est disponible sous forme de comprimés de 50, 100, 200, 300, 400, 600 et 800 *mg* [50].

Il est commercialisé sous divers noms commerciaux, par exemple Brufen, Advil, Nurofen, Upfen, Motrin. Son numéro CAS (Chemical Abstracts Service) est 15687–27–1 [35].

Ce dernier est disponible sur ordonnance (exemple *Brufen*[®]), en général à des doses allant jusqu'à 3200 *mg* par jour, principalement pour le traitement des affections douloureuses et anti-inflammatoires, notamment la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrose, les douleurs postopératoires, les douleurs post-partum et lésions des tissus mous. Il est également disponible en tant que médicament sans ordonnance (exemple *Nurofen*[®]), en général à des doses allant jusqu'à 1200 *mg* par jour, principalement pour le traitement des symptômes de douleur et de fièvre, notamment céphalée, migraine, névralgie, dysménorrhée, douleur dentaire et rhume et grippe.

L'ibuprofène et ses dérivés sont également proposés pour d'autres usages thérapeutiques, notamment pour le traitement de la perte osseuse parodontale du prurit et de la maladie d'Alzheimer [45]. À cause de ses propriétés antiprolifératives et proapoptotiques, l'ibuprofène pourrait avoir un usage clinique pour la chimio-prévention de certains cancers [61]. Il a été aussi suggéré que l'ibuprofène puisse réduire la mortalité en cas de septicémie associée à une hypothermie [3].

B.2.6 Effets indésirables et intoxication de l'ibuprofène

La concentration thérapeutique normale de l'ibuprofène dans le sang est dans l'ordre de 50 *mg/dm*³, mais à des concentrations voisines de 250 *mg/dm*³ il devient toxique [4].

Le profil toxicologique de l'ibuprofène est bien reconnu par l'apparition de divers effets cliniques, à savoir hémorragie gastro-intestinale, dépression de système central nerveux, problèmes respiratoires, insuffisance rénale aiguë, toxicité hépatique, thrombopénie, hypothermie et la mort.

L'ibuprofène ainsi que d'autres AINS peuvent provoquer d'autres effets secondaires plus ou moins importants, citant nausée, vomissement, diarrhée, brûlure de l'estomac, douleur de l'épigastre⁴, douleur abdominale, dyspepsie⁵, flatulence et constipation, hypertension, contraction des myocardes, agranulocytose, anémie, méningite aseptique et réaction anaphylactique et réaction cutanée [48].

B.2.7 Système à libération prolongée de l'ibuprofène

Ce type de système libère le P.A de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée [56] (Venkatraman et col., 2000). Entre deux prises, ils maintiennent ainsi la concentration plasmatique en PA dans la fenêtre thérapeutique. Leur fréquence d'administration s'en trouvant réduite, les systèmes à libération prolongée apportent un réel avantage par rapport aux formes conventionnelles. En effet, le non respect du schéma posologique est plus courant pour des formes nécessitant des prises journalières multiples, et ceci d'autant plus que la fréquence d'administration est élevée. Des prises quotidiennes répétées réduisent la compliance du patient, augmentant le risque d'erreur et donc de toxicité [26].

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate. Inversement, elles possèdent également quelques inconvénients dont il est parfois important de tenir compte [46, 19].

Avantages

- Réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif et des effets de pics et vallées ;
- Effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administrations répétées d'une forme à libération immédiate ;
- Diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires. Meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique ;
- Coût de production peu élevé.

4. Epigastre : partie supérieure de l'abdomen

5. Dyspepsie : difficulté à digérer

Inconvénients

- Plus de difficulté à adapter la posologie ;
- Difficulté de prédire l'efficacité de la forme in vivo à partir des résultats obtenus in vitro.

Conclusion

Il est important de savoir que la durée d'action d'un P.A dépend essentiellement d'un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques qui lui sont propres. L'IBF présente certains avantages pour être incorporé dans une forme à libération prolongée citant :

- Faiblement soluble dans l'eau ;
- Provoque des effets secondaires indésirables à la santé ;
- Faible distribution dans le corps ;
- Possibilité de faire des liaisons hydrolisables avec des excipients.

*Formes galéniques appliquées par la
voie rectale / suppositoires*

3

Formes galéniques appliquées par la voie rectale / suppositoires

Introduction

D'un point de vue général, les préparations rectales sont destinées à être administrées en vue d'une action locale ou systémique. Parmi celles-ci, il existe plusieurs catégories : les suppositoires, les capsules rectales, les solutions ou encore les lavements. Seule la forme suppositoire sera traitée dans ce chapitre.

Cette forme médicamenteuse très ancienne, était déjà prescrite par les médecins grecs et hébreux ; les suppositoires étaient à l'origine constitués par un support sans activité propre (métal, Corne, morceaux de racines ou de tiges) et recouvert de substance médicamenteuse. C'est seulement à partir de 1886 que la pharmacopée indique le mélange du médicament avec l'excipient.

3.1 Caractéristiques principales des suppositoires

D'après la pharmacopée européenne, les suppositoires sont définis comme des préparations unies doses. Leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale. Ils contiennent une ou plusieurs substances actives, dispersé ou dissoute dans une base appropriées qui est le plus souvent fusible à la température du corps, par fois soluble ou dispersible dans l'eau. Ils peuvent également contenir, si nécessaire, d'autres excipients tels que des agents diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants, des conservateurs anti microbiens et des colorants autorisés.

Les suppositoires sont constitués de suspensions dans la plus part des cas, plus rarement de solutions de substances actives dans les excipients capable de se désagréger dans le très faible volume de liquide hydrophile que contient l'ampoule rectal (environ deux *ml* chez l'adulte) [58].

3.2 Critères de choix de la formule

3.2.1 Nature de la (ou des) substance(s) actives

Etat physique (solide, liquide)

Les substances actives solides peuvent représenter jusqu'à 30% de la masse totale. Les liquides ne peuvent être incorporés qu'en faible quantité, pour pouvoir préserver une solidité suffisante au suppositoire .

Caractères physico-chimiques

- **Masse volumique, granulométrie et solubilité**

La granulométrie des substances pulvérulentes est nécessairement homogène et celles-ci sont souvent micronisées, ce qui accroît les possibilités de dispersion dans les mélanges en fusion et on optimise leur vitesse de dissolution lors de la désagrégation des suppositoires. La masse volumique des substances actives peut être différente de celle des excipients, c'est un facteur important à considérer en formulation, pour obtenir une masse homogène, car elle conditionne la vitesse de sédimentation des différents composants avant la solidifications des suppositoires.

Si la substance active est totalement insoluble dans le (ou les) excipient(s), sa masse volumique est directement prise en compte dans le calcul de la quantité de celui-ci car le remplissage des moules à suppositoires est réalisé en volume.

Si elle est totalement ou particulièrement soluble dans le (ou les) excipient(s), ou miscible dans le cas des liquides, la masse volumique du mélange acquiert une valeur différente de celle des composants. Il faut dans tous les cas procéder au calcul du « facteur de déplacement » pour obtenir la masse d'excipients à mettre en œuvre.

Le facteur de déplacement d'une substance active est défini comme la quantité exprimée en gramme d'excipient déplacé par un gramme de cette substance selon la formule suivante , pour une série de suppositoires :

$$f = \frac{X - (Y - P)}{P} \quad (3.1)$$

Où,

- f : est le facteur de déplacement ;
- P : la masse de la substance active ;
- X : la masse de la quantité de suppositoires formés d'excipient seul ;
- Y : la masse de la quantité de suppositoires formés d'excipient et de Substance active.

La quantité d'excipient à mettre en œuvre est alors :

$$M = X - (f - P) \quad (3.2)$$

Ou, s'il y a n principes actifs :

$$M = X - [(f_1 \times P_1) + (f_2 \times P_2) + \dots + (f_n \times P_n)] \quad (3.3)$$

- **Hydro / lipophilie**

Les caractères d'hydro/lipophile des substances actives sont pris en compte pour le choix des excipients et la biodisponibilité. Le passage de la muqueuse rectale ne peut être fait que par une substance capable mais restant suffisamment amphiphile pour être absorbée par les cellules de la muqueuse[18].

- **Réactivité chimique**

Lorsque les substances actives sont instables, il est possible d'utiliser des conservateurs anti oxydants lipophiles, par exemple l' α - tocophérol, suivant la nature.

3.2.2 Natures des excipients

Les qualités d'un excipient pour suppositoire peuvent être énumérées de la façon suivante [32] :

- Innocuité et bonne tolérance par la muqueuse rectale ;
- Inertie-vis-à-vis des médicaments incorporés. Certaines incompatibilités avec les principes actifs peuvent être dues aux impuretés des excipients ;
- Consistance convenable : il ne doit être aussi ni trop mou, ni trop cassant. Pour la fabrication, la zone de solidification doit être aussi réduite que possible pour assurer une prise en masse rapide et il se rétracter au refroidissement pour faciliter le démoulage ;
- Libération totale du principe actif dans le rectum.

Classification

La classification des excipients se fait selon leurs nature hydro/lipophile :

- **excipients lipophiles (Triglycérides) :**

Ce sont les excipients les plus utilisés.

- **Beurre de cacao :**

Avant la deuxième guerre mondiale, c'était presque uniquement à lui qu'on avait recours pour la fabrication des suppositoires. Actuellement, il est sérieusement concurrencé par des produits qui ont fait leur apparition à un moment où l'approvisionnement en beurre de cacao était rendu difficile par l'état de guerre. Il est solide et suffisamment dur à la température ordinaire pour permettre une manipulation facile.

La présence d'une proportion importante d'acide oléique dans sa composition explique que sa conservation ne soit pas parfaite. Il ne permet pas l'incorporation de solution aqueuse sans recours à des adjuvants et présente de façon marquée la possibilité de transformation en plusieurs variétés allotropiques¹ à propriété physique différentes, d'où la nécessité de précautions particulières dans la préparation par fusion des suppositoires.

- **Huiles hydrogénation :**

En mélangeant des huiles naturelles et en réglant le degré d'hydrogénation, on obtient des produits cireux qui ressemblent au beurre de cacao et fondent aux environs de 33 à 37°C. Convenablement choisis, ils possèdent les avantages cités pour le beurre de cacao.

Ils présentent de plus l'avantage de s'oxyder moins facilement. Comme dans le cas de beurre de cacao, on peut y incorporer directement des solutions aqueuses.

- **Glycérides héli-synthétique solide :**

Ces excipients sont aussi des huiles hydrogénées mais contiennent une certaine quantité de mono- et de diglycéride qui permettent l'incorporation de petites quantités de solution aqueuse de médicaments. Ce sont les excipients les plus largement utilisés.

- **Excipient hydrophiles (Macrogols(PEG)) :**

Ce sont des polyéthylène glycols (PEG) pouvant être utilisés grâce à leur grande hydro-solubilité leur permettant de se dissoudre dans le fluide aqueux contenu dans l'ampoule rectale. Ils présentent l'avantage de fondre à des températures

1. Allotropiques : relatif à l'allotropie (particularité qu'ont certains corps de prendre plusieurs formes ayant des propriétés physiques différentes.)

sensiblement plus élevées que les glycérides hémisynthétiques [60]. Cette propriété est exploitée pour la formulation de suppositoires destinés à des pays au climat chaud. Cependant leur usage reste limité, en raison de possibles effets irritants sur la muqueuse rectale, et d'incompatibilités chimiques avec certaines substances actives, comme les phénols.

Les macrogols employés sont les PEG 4000 et 6000 qui fondent à des températures de 50 à 60°C.

3.3 Technique de fabrication

- *Exemple : fabrication par moulage :*

La fabrication des suppositoires par technique du moulage est réalisable à l'échelle de laboratoire avec des moules métalliques contenant des alvéoles de 1 à 2 gramme (Figure 3.1 (a)), et à l'échelle pilote ou industrielle avec des blisters préformés ou formés extemporanément sur la chaîne de production (Figure 3.1 (b) et (c)) [24].

La technique de moulage se décompose en plusieurs étapes :

- La préparation de la substance active (tamisage) ;
- La fusion de la masse suppositoire ;
- Le mélange de la substance active dans la masse suppositoire fondue ;
- Le moulage.

La figure 3.2 illustre les étapes clés de la fabrication des suppositoires par moulage à l'échelle de laboratoire.

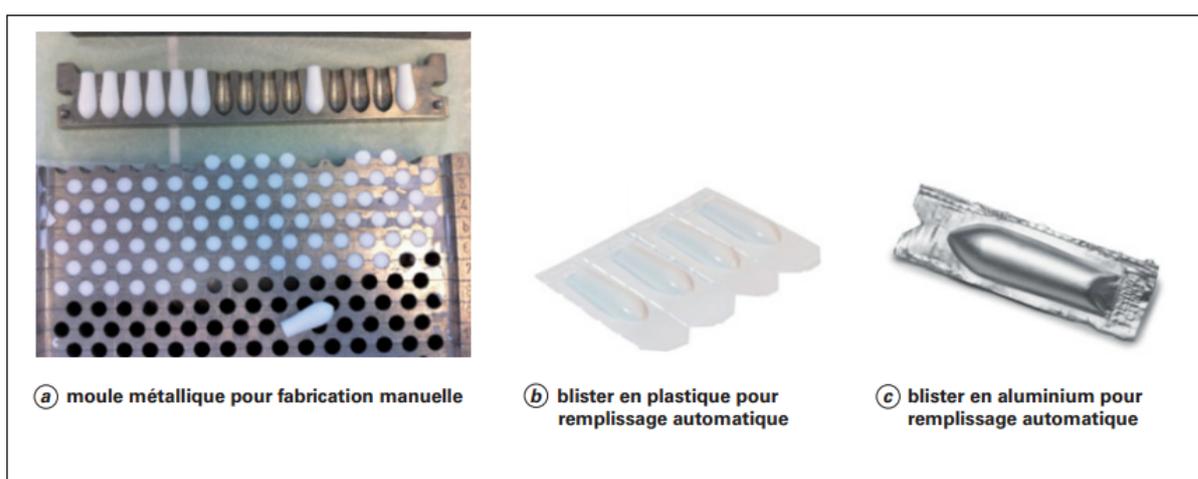


FIGURE 3.1 – Exemple de moules pour suppositoires

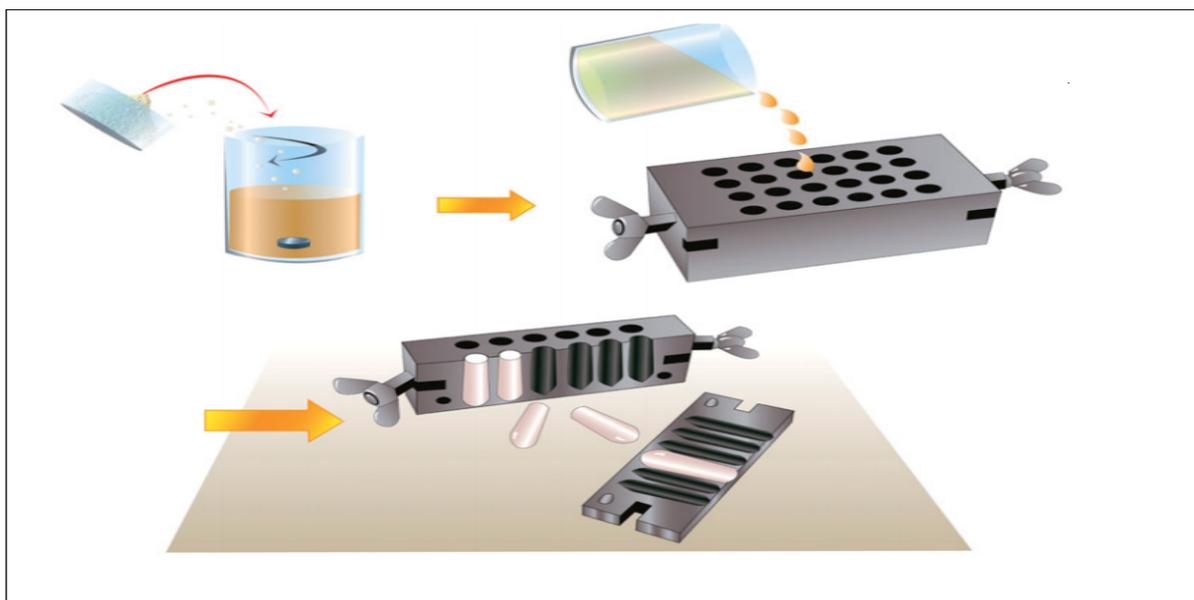


FIGURE 3.2 – Représentation schématique de la fabrication des suppositoires par moulage

3.4 Mode d'action des suppositoires

3.4.1 Voie d'administration

Un suppositoire peut avoir une action mécanique, locale ou systémique :

- L'action mécanique est dû à l'éveil d'un réflexe de défécation provoqué par la présence d'un corps étranger dans le rectum. Dans le cas des suppositoires à la glycérine, celle-ci par son caractère hydrophil attire de l'eau dans l'ampoule rectale et déclenche les mouvements péristaltiques et, ainsi, l'effet laxatif recherché ;
- L'action locale peut être une action antihémorroïdale ou encore une action antiparasitaire, contre les oxyures par exemple ;
- L'action systémique générale est celle qui est la plus recherchée : le principe actif doit alors passer dans la circulation générale.

La muqueuse rectale a un excellent pouvoir d'absorption mais la surface absorbante est limitée. Les principes actifs administrés par cette voie passent très rapidement dans la circulation sanguine par les veines hémorroïdales et aussi, mais en plus faible proportion, dans la circulation lymphatique.

La question a été posée de savoir si les principes actifs absorbés par la muqueuse rectale passaient par le foie avant d'être disséminés dans l'organisme par la circulation générale. C'est un problème important puisque le foie par son pouvoir de détoxification dégradable de nombreux principes actifs (effet de premier passage hépatique). La réponse à cette question a été longtemps discutée. Un examen de la Figure 3.3 montre que les veines hémorroïdales supérieures se déversent dans la veine porte et dirigent donc les principes actifs vers le foie tandis que les veines hémorroïdales moyennes inférieures les amènent directement dans la circulation générale par une veine iliaque et la veine cave

inférieure. Il semblerait donc à première vue seuls les principes actifs absorbés au niveau des veines hémorroïdales supérieures passeraient par le foie.

En fait, les choses ne sont pas si simples ; il y a de nombreuses anastomoses² entre les veines hémorroïdales et seule l'absorption au niveau des veines très proches du rectum éviterait totalement le passage par le foie. Comme chez l'homme, le suppositoire ne reste pas dans cette région parce qu'il est poussé dans l'ampoule rectale par contraction des muscles du sphincter, il y a une grande fraction des principes actifs administrés par voie rectale qui passe par le foie.

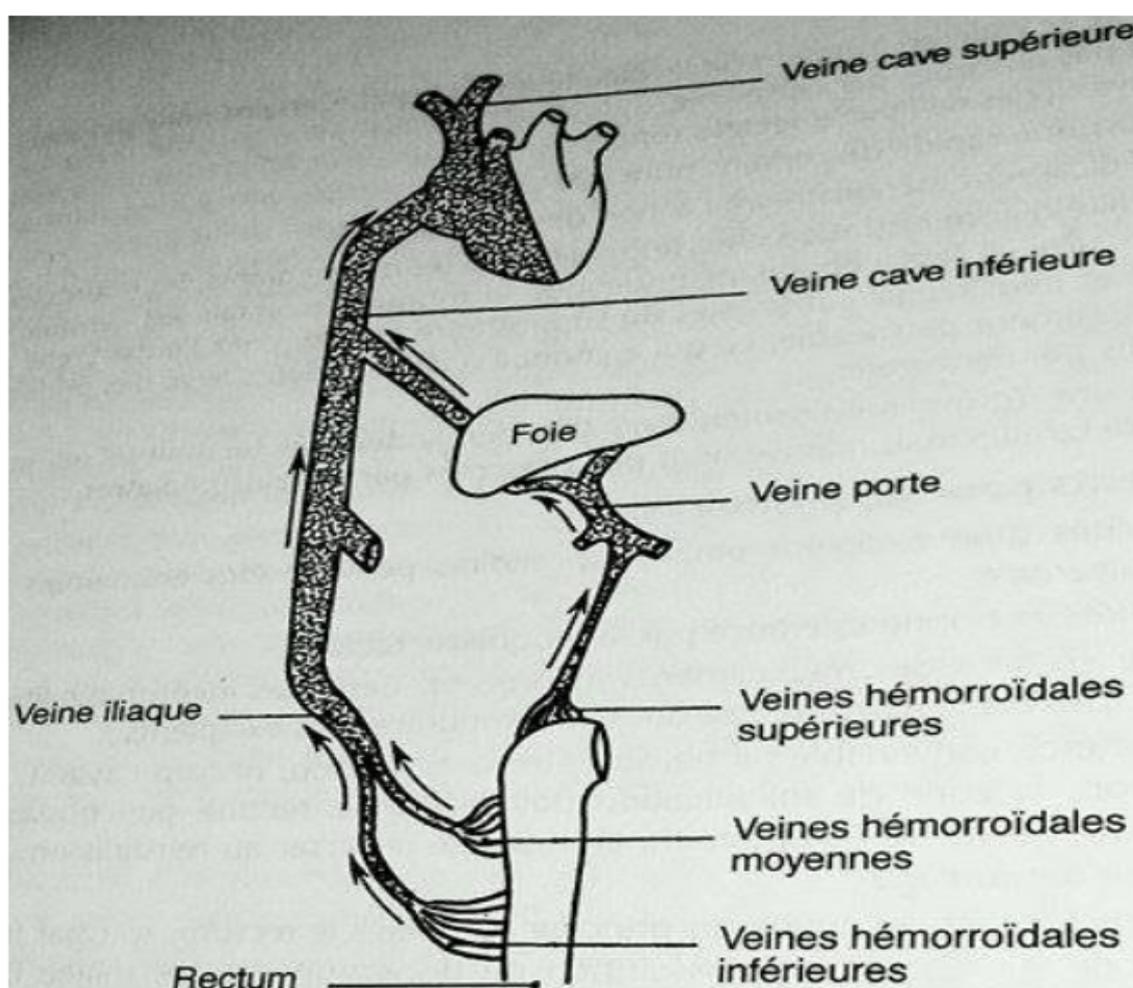


FIGURE 3.3 – Absorption par voie rectale

2. Anastomoses : communication de deux vaisseaux sanguins, de deux nerfs

3.4.2 Biodisponibilité

Avant d'exercer son action locale ou générale, le principe actif doit être libéré de sa forme galénique. On distingue donc les facteurs qui influencent sa biodisponibilité au niveau de la fusion, au niveau de la diffusion dans l'ampoule rectale et au niveau de l'absorption par la paroi du rectum.

- **La fusion du suppositoire est en fonction essentiellement de l'excipient :** de son point de fusion, de sa zone de ramollissement, de sa viscosité et de sa capacité d'étalement sur la paroi rectale. Celle-ci peut être augmentée par addition d'un surfactif. S'il s'agit d'un excipient hydrosoluble, sa vitesse de dissolution jouera un rôle essentiel.

- **La diffusion dans le liquide rectum dépend de la solubilité du principe actif :** Solubilité dans l'excipient, solubilité dans les liquides du rectum et coefficient de partage entre les deux s'ils ne sont pas miscible. Lorsque le principe actif est insoluble dans l'excipient, la taille des particules et leur état, amorphe ou cristallin, influent sur la vitesse de dissolution.

- **L'absorption :** dépend de la localisation de la dispersion dans le rectum, du pH du milieu et du pK_A du principe actif, de son coefficient de partage huile/eau, de sa concentration et de son degré de division (dissous ou en suspension).

La résorption par voie rectale est parfois plus rapide importante que par voie buccale. Il faut en tenir compte pour la posologie. Elle est en outre peu constante et varie en fonction de la vacuité de l'intestin. Certains principes actifs ne sont pas absorbés par cette voie.

3.4.3 Avantages et inconvénients des suppositoires

Avantages

- L'absorption rapide de certains principes actifs ;
- Le médicament est soustrait à l'action des sucs digestifs ;
- La facilité d'administration chez les malades alités et les enfants, les nourrissons en particulier ;
- Les suppositoires permettent d'éviter les vomissements ;
- Masquage des caractères organoleptiques désagréables [17].

Inconvénients

- Traitement ambulatoire délicat, ... ;
- Irritation de la muqueuse en cas de traitement prolongé ;

- Absorption incomplète de P.A : il subsiste la possibilité d'un effet de 1er passage [17].

conclusion

Les formes rectales sont décrites depuis l'antiquité et sont encore utilisées aujourd'hui. Cette « ancienne » forme thérapeutique a été peu à peu délaissée par les pays développés au profit de nouvelles formes orales jugées plus efficaces et mieux acceptées par les patients. Ainsi, vers la fin des années 1990, les suppositoires étaient considérés sur le déclin.

Cependant, depuis le début des années 2000, la communauté scientifique a porté un fort regain d'intérêt pour le suppositoire.

Les matières premières utilisées pour la préparation des suppositoires sont bien connues et restreintes, il s'agit principalement des corps gras tels que les huiles végétales hydrogénées et les glycérides hémisynthétiques ou des polymères hydrophiles comme les polyéthylène glycols et la gélatine. Le très bon rapport coût-fonctionnalité de ces matières premières ne laisse pas prévoir le développement de nouvelles molécules chimiques pour cette application.

Le procédé de moulage des suppositoires est encore le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique par sa simplicité.

Matériels et méthodes

4

Matériels et méthodes

Pour la formulation galénique nous avons utilisé différents matériels et méthodes afin d'obtenir des suppositoires et pour cela nous avons subdivisé ce chapitre en deux parties essentielles (partie A : la synthèse de la poly(ϵ -caprolactone), partie B : la formulation galénique (suppositoires))

*Partie A : Synthèse de poly
(ϵ -caprolactone)(PCL) par
polymérisation par ouverture du
cycle (ROP)*

Introduction

La polymérisation des monomères hétérocycles peut être réalisée par voie cationique, anionique, enzymatique et par coordination avec un métal.

Le rôle d'un amorceur de polymérisation cationique est de fournir des cations fortement électrophiles capables d'activer le monomère M en espèce M^+ . Les acides forts (sulfurique, chlorhydrique, les dérivés d'acide triflique) sont majoritairement utilisés, car ils amorcent efficacement la polymérisation des hétérocycles comme les époxydes, les lactones ou encore le lactide par protonation.

La particularité des centres actifs en polymérisation cationique est leur grande réactivité ainsi, de nombreuses réactions de transfert et de terminaison peuvent avoir lieu au détriment du mécanisme principale. La structure des polymères obtenus peut alors être peu contrôlée.

Plusieurs catalyseurs classés dans la catégorie des acides protiques ont été expérimentés pour la ROP cationique de ϵ -caprolactone qui est considéré comme un monomère modèle. Le mécanisme de ce type de polymérisation est détaillé dans la Figure 4.1 [54].

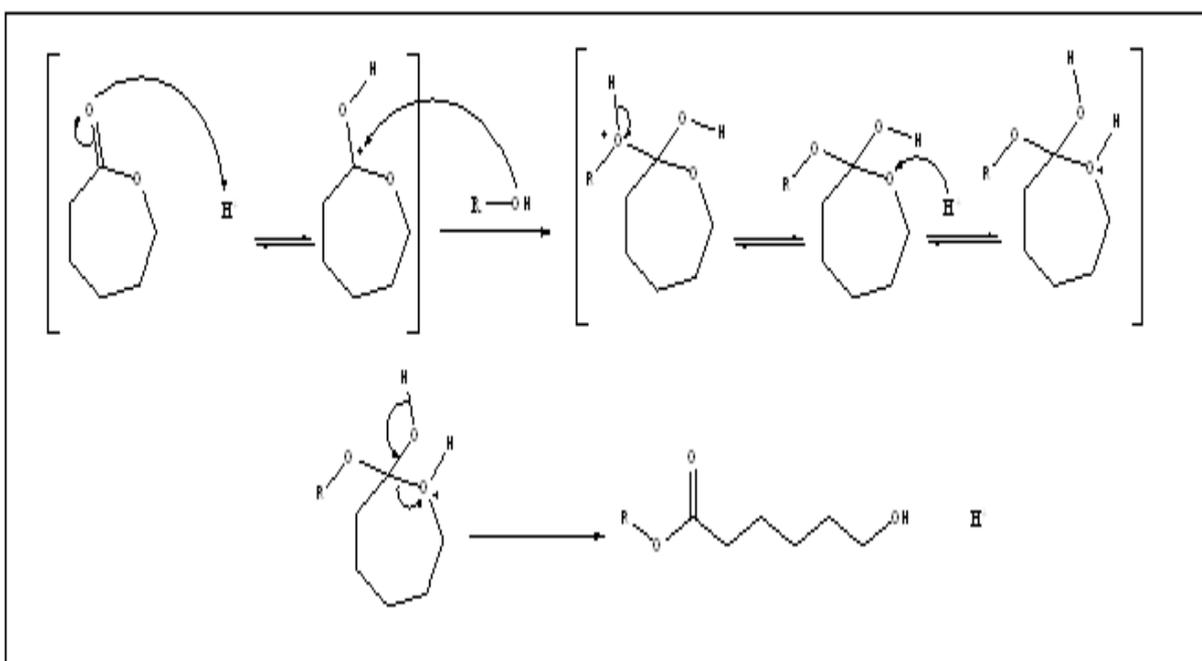


FIGURE 4.1 – Mécanisme de formation de polycaprolactone par voie cationique en présence d'acide protéique

A.4.1 Matériels utilisés

Trois matériaux ont été utilisés dans notre synthèse :

- La ϵ -caprolactone (99%), ayant pour formule brute $C_6H_{10}O_2$ et une masse molaire de 114 g/mol , produit par la compagnie Alfa Aesar, a été utilisée. C'est un liquide incolore à l'odeur caractéristique et irritant, possède un point de fusion de $-1,5^\circ\text{C}$ et un point d'ébullition de 235°C , il est soluble dans l'eau ;
- Le DL-acide lactique, ayant pour formule brute $C_3H_6O_3$ et une masse molaire de $90,08 \text{ g/mol}$, a été utilisé comme catalyseur. Produit par la compagnie BIOCHEM Chemopharma, c'est un liquide visqueux incolore avec une masse volumique de $1,2458 \text{ g/cm}^3$, possédant un point de fusion de $16,8^\circ\text{C}$ et un point d'ébullition de 122°C (à 12 mmHg). Il est miscible avec l'eau, l'alcool, le glycérol, et le furfural, une solution d'alcool-éther, légèrement soluble dans l'éther et insoluble dans le chloroforme, l'éther de pétrole, le disulfure de carbone ;
- Alcool benzylique, ayant pour formule brute C_7H_8O et une masse molaire de $108,14 \text{ g/mol}$, produit par la compagnie BIOCHEM Chemopharm, c'est un liquide incolore inflammable et irritant, possédant un point de fusion de $-15,3^\circ\text{C}$ et un point d'ébullition de 205°C . il es insoluble dans l'eau et soluble dans l'éther.

A.4.2 Protocole expérimentale

Nous avons mélangé un catalyseur, un initiateur et de la caprolactone dans un ballon bicolle et le mélange est porté à une certaine température.

Une fois la polymérisation est terminée, un mélange visqueux est obtenu après refroidissement à l'air ambiant. La précipitation du polymère synthétisé a été obtenue par addition continue de l'eau distillée dans le mélange sous une agitation. Un produit pâteux de couleur blanche a été récupéré et laisser séché à température ambiante.

*Partie B : Préparation des
formulations galéniques
(suppositoires)*

Introduction

La voie rectale désigne l'administration de médicaments par le rectum (dernière partie de l'intestin, qui aboutit à l'anus) : suppositoires, pommades ou lavements. L'intérêt est que la muqueuse du rectum est très riche en vaisseaux sanguins ainsi, le médicament est directement absorbé, il rejoint la circulation sanguine rapidement, et est efficace plus vite. Cette voie d'administration est particulièrement utilisée chez les enfants, ou les personnes qui ne peuvent pas avaler les médicaments.

Les suppositoires sont des formes galéniques pleines destinées à l'insertion dans l'orifice du corps où ils fondent, se ramollissent ou se dissolvent et exercent des effets localisés ou systémiques. Des suppositoires généralement sont utilisés par voie rectale ou vaginale. Ils ont de diverses formes et poids. La forme et la taille d'un suppositoire doivent être capables d'être facilement insérées dans l'emplacement prévu [1].

Voie rectale : les suppositoires sont résorbés plus régulièrement que les formes orales. Dans la littérature, de nombreuses formulations à base de polymères sont proposées. La structure des particules polymères contenant un principe actif dépend du procédé de fabrication utilisé, de la nature des matériaux polymères et du caractère lipo ou hydrosoluble de principe actif [5].

B.4.1 Matériels utilisés

Les produits utilisés dans notre préparation sont la poly (ϵ -caprolactone) synthétisés dans le laboratoire des matériaux organique (LMO) de l'Université de Bejaia. L'ibuprofène offert gracieusement par le groupe SAIDAL filiale antibiotiques. Le PEG 6000 g/mol produit par la compagnie Sigma Aldrich.

Le di-Sodium hydrogénophosphate, ayant pour formule générale Na_2HPO_4 et une masse molaire de 358,14 g/mol produit par PROLABO, Potassium phosphate, monobasic, ayant pour formule générale KH_2PO_4 et une masse molaire de 136,09 g/mol produit par BIOCHEM Chemopharma, Sodium chloride ayant une masse molaire de 58,44 g/mol produit par BIOCHEM Chemopharma, ainsi que l'hydroxyde de sodium ($NaOH$), ayant une masse molaire de 40,00 g/mol , produit par le groupe Merck KGaA (Germany) sont utilisés pour ajuster le pH des milieux physiologiques.

B.4.2 Protocoles expérimentaux

Préparation des mélanges

Préparation du mélange IBF/ PCL par fusion à chaud

Nous avons introduit dans un mortier préalablement chauffé au bain marie, la PCL. Puis nous avons trituré en imprimant au pilon un mouvement en cercle. Enfin, le principe actif (ibuprofène) a été rajouté progressivement et triturer en parallèle jusqu'à homogénéisation complète.

Préparation du mélange IBF/ PCL/ PEG par fusion à chaud

Tout d'abord, le PEG a été chauffé dans un bain marie avec trituration jusqu'à fusion. Ensuite, la PCL et l'IBF ont été rajoutés progressivement tout en assurant la trituration jusqu'à homogénéisation complète.

B.4.3 Techniques de caractérisation des formulations

Analyse spectrale

Spectrophotométrie infrarouge à transformée de fourier (IR-TF)

Nous avons utilisé un spectrophotomètre infrarouge à transformé de Fourier IRAffinity-1CE Shimadzu, (Japan) ; l'analyse par spectroscopie IRTF à été effectuée sur des pastilles obtenues en ajoutant 1,5 mg de l'échantillon dans 100 mg de KBr.

Le spectre IRTF de chaque échantillon est enregistré à la température ambiante dans la plage de 400 – 4000 cm^{-1} .

Diffraction des rayons X (DRX)

Les analyses de diffraction des rayons X ont été réalisées avec un diffractomètre X'pert prof PANalytical. La longueur d'onde de la radiation utilisée est celle du $K_{\alpha 1} = 1,5406 \text{ \AA}$. Elle est générée par une anode en cuivre, sous une tension de 45 kV et un courant de 30 mA et un monochromateur constitué par un monocristal de *NO*. Les échantillons sont préparés par pressage manuel dans des petits cylindres plats. L'acquisition du diffractogramme est effectuée à des angles 2θ compris entre 5 et 50°. Le type de balayage est continu avec un pas de 0,02° et une vitesse de 7°/min.

Spectrophotométrie UV-Visible

Le principe de la spectrophotométrie UV-Visible repose sur la transition d'un état fondamentale vers un état excité d'un électron d'une molécule excité par une onde électromagnétique. Le passage d'un état électronique à un autre état électronique d'énergie plus

élevée nécessite l'absorption d'énergie sous forme de photons. Un spectromètre consiste en une source constituée de deux lampes qui permettent un continuum d'émission sur toute la gamme de longueur d'onde UV-Visible :

- Lampe au deutérium qui émet des longueurs d'ondes de 180 à 400 *nm* (UV).
- Lampe au tungstène qui émet des longueurs d'ondes de 400 à 800 *nm* (Visible).

Dans notre travail, nous avons utilisé un spectrophotomètre UV-Visible (Optizen 2120UV) pour le dosage du principe actif durant les tests de dissolution en utilisant la fameuse loi de Beer-Lambert-Bouguer 4.1 :

$$A = \varepsilon \times l \times C \quad (4.1)$$

Où :

- A = Absorbance
- ε = Coefficient d'absorption ($l.mol^{-1}.cm^{-1}$)
- l = Longueur de la cuve (cm)
- C = Concentration de l'échantillon ($mol.l^{-1}$).

B.4.4 Etude de dissolution in vitro des échantillons

B.4.4.1 Préparation du milieu tampon

Dans un récipient en verre, des masses de 0,6g de KH_2PO_4 , 6,4g de Na_2HPO_4 et 5,85 de $NaCl$ ont été rajoutées à 1L d'eau distillée selon la pharmacopée européenne, ensuite nous avons mesuré un $pH = 7,37$ de la solution obtenue à l'aide d'un pH -mètre (HANNA pH 211). En fin à l'aide d'une burette, nous avons ajusté la valeur du pH par l'ajout d'une solution de $NaOH$ (1N) jusqu'à une valeur de 7,4.

Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène à $pH = 7,4$

Différentes concentrations de l'ibuprofène ont été préparé à partir d'une solution tampon de $pH = 7,4$. Ensuite, nous avons déterminé les valeurs des absorbances(A) correspondantes aux concentrations(C) préparées à l'aide d'un spectrophotomètre UV- Visible. Á une longueur d'onde $\lambda = 265 nm$.

B.4.5 Test de dureté

Le duromètre de cadran de Mitutoyo 811-331 Hardmatic Figure5.13 (voir annexes) convient à examiner la nature du caoutchouc normal de matériaux suivants, des élastomères mous, etc. Il possède un affichage analogique et une main de conservation

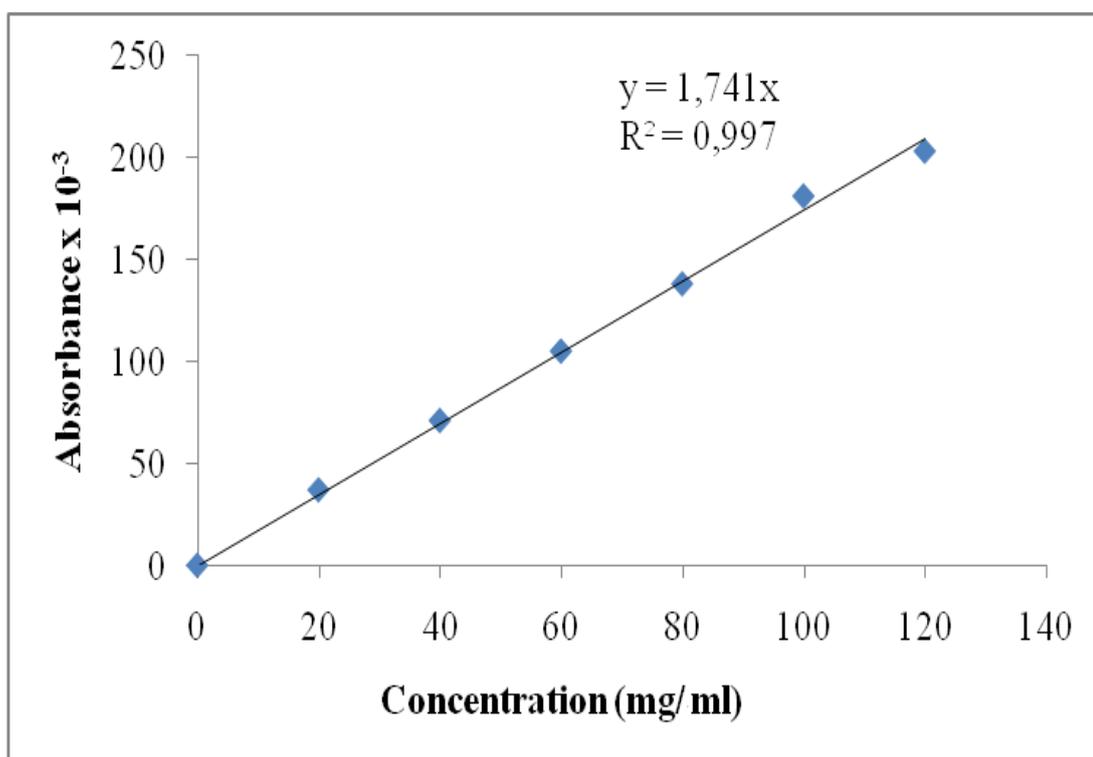


FIGURE 4.2 – courbe d'étalonnage de l'ibuprofène à $pH = 7,4$

maximale. Ce modèle comporte un pénétrateur émoussé de cône. Il permet des mesures de dureté à pression constante en appuyant le Duromètre verticalement sur la pièce.

A l'aide de ce duromètre nous avons mesuré la dureté des échantillons qui contiennent différents pourcentage de PEG comme le montre le Tableau 4.1 :

TABLE 4.1 – Différentes proportions de PCL, PEG utilisées pour la formulation de suppositoires

PEG(%)	50	60	70	80
PCL(%)	50	40	30	20

Pour déterminer les valeurs réelles de la dureté nous avons utilisé l'équation suivante :

$$WA = 550 + 75HD \quad (HD \text{ reding : } 10 - 90) \quad (4.2)$$

B.4.6 Test de désintégration

L'appareil de désintégration Figure 5.14 (voir annexes) que nous avons utilisé (PTZ-S) (Pharma Test DT70, Germany) est conforme à toutes les normes de la pharmacopée. Fonctionnement silencieux, sans vibrations est une marque de commerce de l'ensemble de l'instrument. Hauteur de course est fixé à 55 *mm* et le nombre de coups fixé à 30/*min*. Le temps de désintégration maximale peut être pré-réglé et il ya un affichage numérique pour la durée du test soit écoulé. Les PTZ-S est adapté aux configurations de l'USP < 701/2040 > et EP < 2.9.1 / Test A et B >. Le système de circulation d'eau est entièrement protégé contre la surchauffe.

Nous avons testé 4 échantillons (Tableau 4.1) sur cette machine, puis nous avons mesuré le temps de désintégration à l'aide d'un chronomètre.

B.4.7 Test de dissolution

Les essais de dissolution du principe actif ont été réalisés à l'aide d'un appareil à pales tournantes (Pharma Test DT70, Germany) (Figure 5.15 voir annexes). Les échantillons contenant 100 *mg* d'ibuprofène sont soumis à une agitation constante dans 900 *ml* de milieu de dissolution préparé précédemment, à une température constante de 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$). La vitesse de rotation des pales est fixée à 75 *tr/min*. Aux temps prédéterminés, des échantillons de 5 *ml* du milieu ont été prélevés et une quantité équivalente du milieu tampon fraîche a été ajoutée de nouveau au milieu de dissolution pour maintenir le volume constant. Le contenu en ibuprofène de chaque échantillon a été dosé par spectrophotométrie UV -Visible à 265 *nm*.

Résultats et discussions

5

Résultats et discussions

5.1 Synthèse et caractérisation de PCL

5.1.1 Synthèse de la PCL

Dans le présent travail, la poly (ϵ -caprolactone) de faible masse moléculaire a été synthétisée par la méthode de polymérisation par ouverture du cycle de lactone correspondante (ϵ -caprolactone) (Figure 5.1). Le polymère ainsi obtenu présente un aspect physique pâteux de couleur blanche (Figure 5.2).

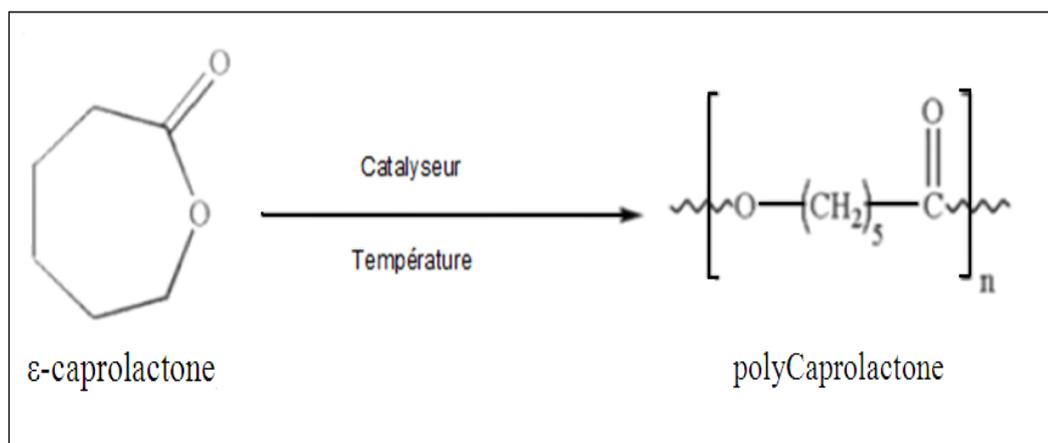


FIGURE 5.1 – Réaction de polymérisation par ouverture du cycle de l' ϵ -caprolactone

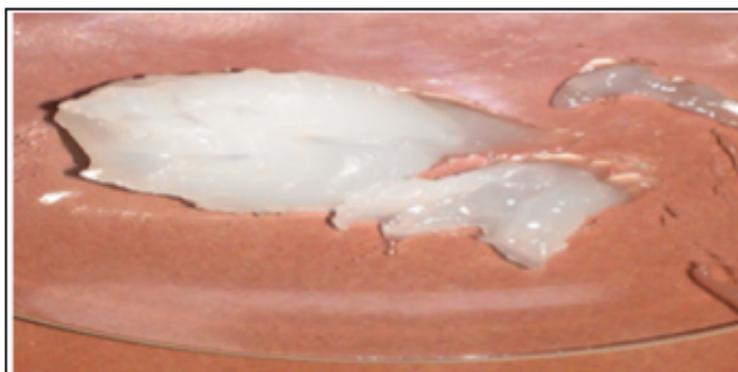


FIGURE 5.2 – Aspect pâteux de la PCL synthétisée

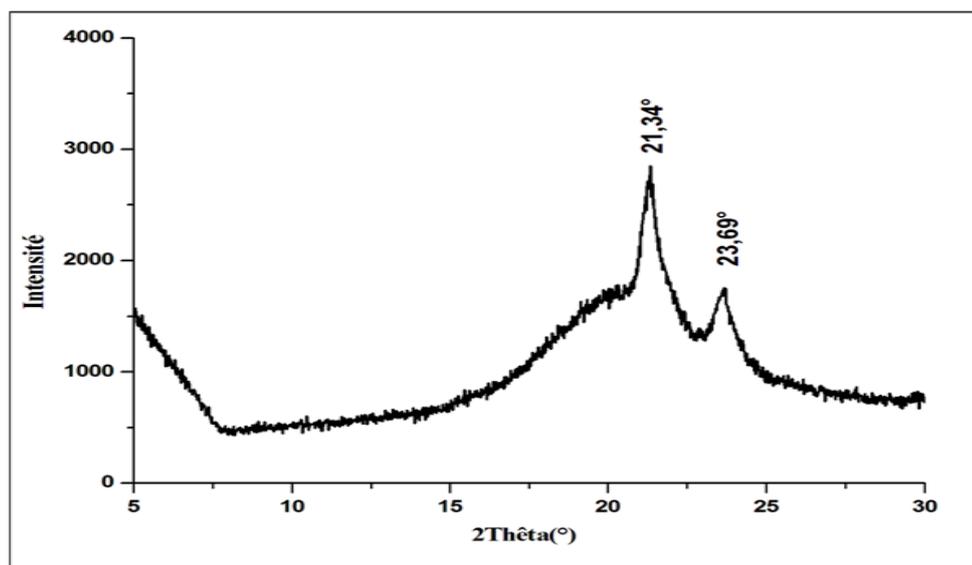
La PCL obtenu présente un point de fusion égal à 34°C .

5.2 Caractérisation des échantillons purs (PCL, PEG et IBF)

5.2.1 La poly (ϵ -caprolactone) (PCL)

- *Diffraction des rayons (DRX)*

Le spectre DRX de la PCL est montré sur la figure 5.3.

FIGURE 5.3 – Spectre DRX de la poly (ϵ -caprolactone)

Le spectre DRX de la PCL présente deux pics caractéristiques intenses situés aux positions $2\theta = 21,34^{\circ}$ et $23,69^{\circ}$ qui correspond au plans (110) et (200), respectivement. Ces résultats sont en accord avec la littérature [27, 28].

- *Spectroscopie infrarouge (IR-TF)*

La figure 5.4 suivante montre le spectre IR-TF de la PCL.

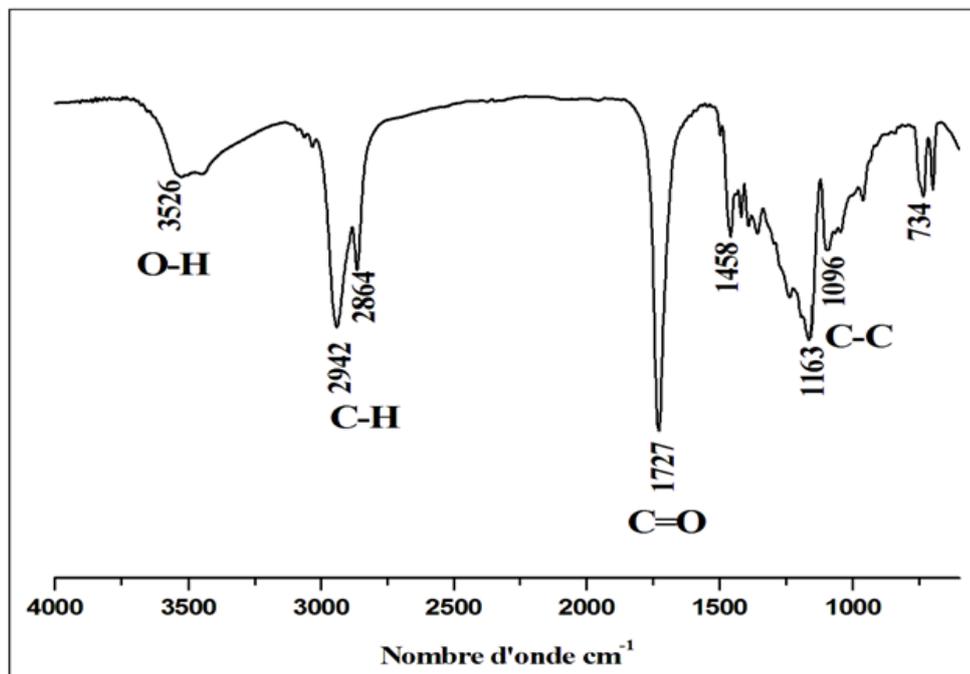


FIGURE 5.4 – Spectre TF-IR de la poly (ϵ -caprolactone)

D'après cette figure 5.4, on observe toutes les bandes caractéristiques d'élongation qui nous a permis d'identifier le polymère synthétisé, telles que $\nu(-CH)$ entre $[2942-2864] cm^{-1}$ et $\nu(-C = O) = 1727 cm^{-1}$, $\nu(C - O)$ environs $1163 cm^{-1}$, $\nu(-C - C)$ environ $1096 cm^{-1}$, $\nu(O - H) 3526 cm^{-1}$. Ces résultats sont en accord avec la littérature [38].

5.2.2 Polyéthylène glycol (PEG)

- *Diffraction des rayons (DRX)*

Le spectre DRX de la PEG est donné dans la figure 5.5.

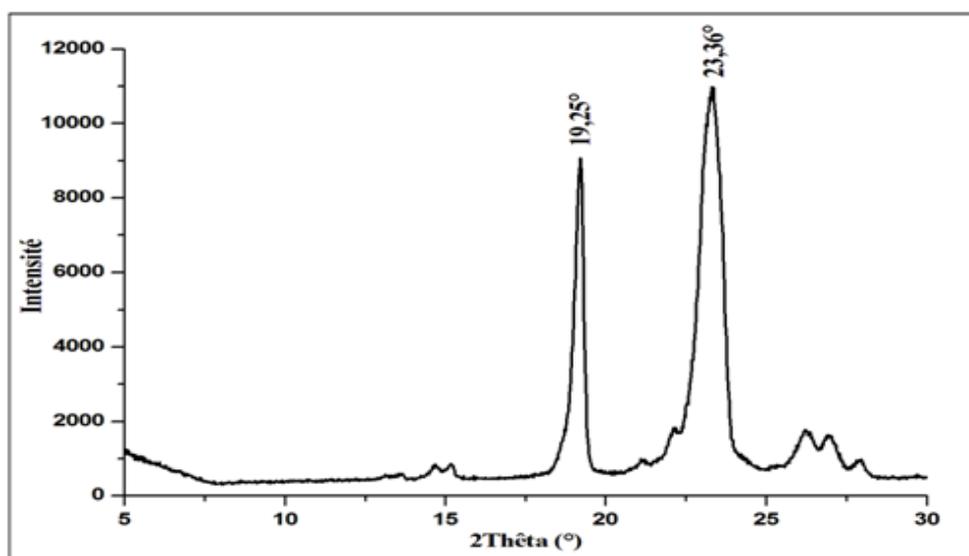


FIGURE 5.5 – Spectre DRX du polyéthylène glycol

Le spectre DRX de PEG présente deux pics caractéristiques intenses situés aux positions $2\theta = 19.25^\circ$ et $2\theta = 23.36^\circ$, ces résultats son en accord avec la littérature (Chul Soon Yong et al.) [63].

- *Spectroscopie infrarouge (IR-TF)*

Le spectre IR-TF de Polyéthylène glycol (PEG) est donné dans la figure 5.6.

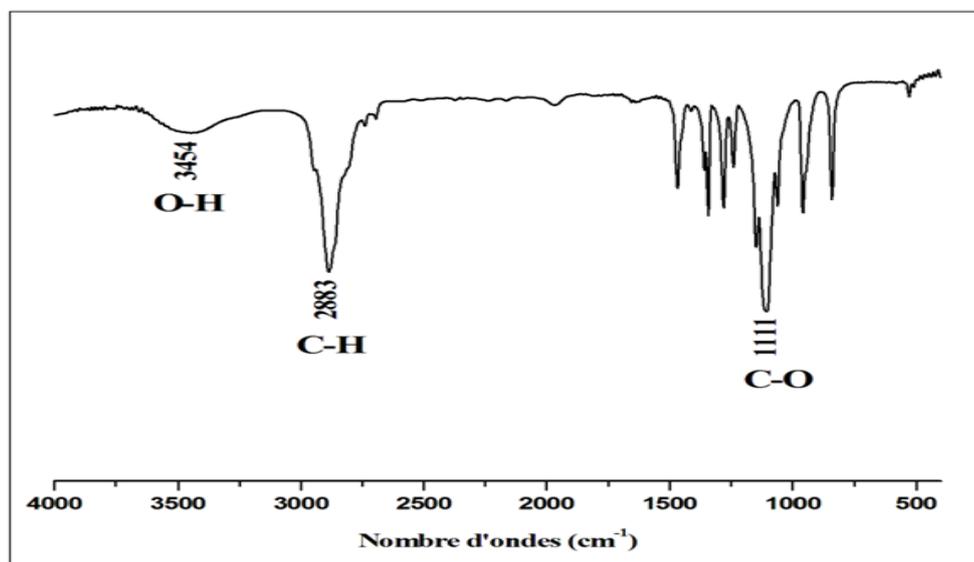


FIGURE 5.6 – Spectre infrarouge du polyéthylène glycol

D'après la figure 5.6, on observe toutes les bandes caractéristiques d'élongation qui nous a permis d'identifier le PEG telles que $\nu(-CH) = 2883\text{cm}^{-1}$, $\nu(O-H) = 3453\text{cm}^{-1}$, $\nu(C-O) = 1111\text{cm}^{-1}$. Ces résultats sont en accord avec la littérature [44].

5.2.3 Ibuprofène

- *Diffraction des rayons (DRX)*

La diffraction des rayons X de l'ibuprofène pur est donnée dans la figure 5.7. Le spectre DRX de l'ibuprofène a révélé des réflexions de fortes intensités et elles correspondent aux distances inter-réticulaires suivantes : 14.4, 7.2, 5.3, 4.4 et 4.0 avec des pics caractéristiques situés aux angles de diffractions 6.1° , 12.3° , 16.6° , 20.2° , et 22.4° , respectivement. Ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans la littérature [9, 29].

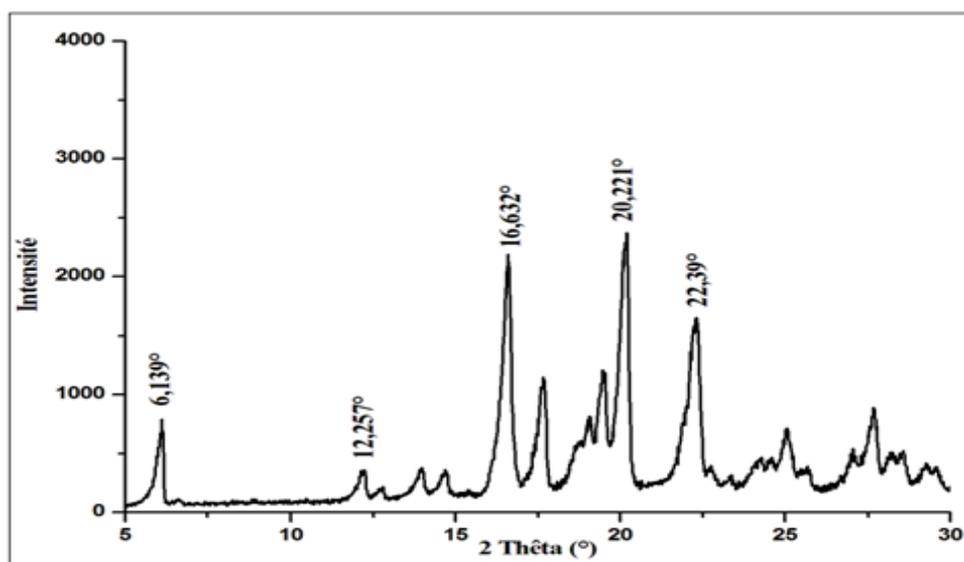


FIGURE 5.7 – Spectre DRX de l'ibuprofène pur

- *Spectroscopie infrarouge (IR-TF)*

La figure 5.8 montre le spectre Infrarouge à Transformé de Fourier (IR-TF) de l'ibuprofène pur. La comparaison avec les spectres de l'ibuprofène trouvés dans la littérature [39, 40]. Nous a permis d'identifier notre spectre, et le tableau 5.1 résume les pics caractéristiques de l'ibuprofène pur ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes.

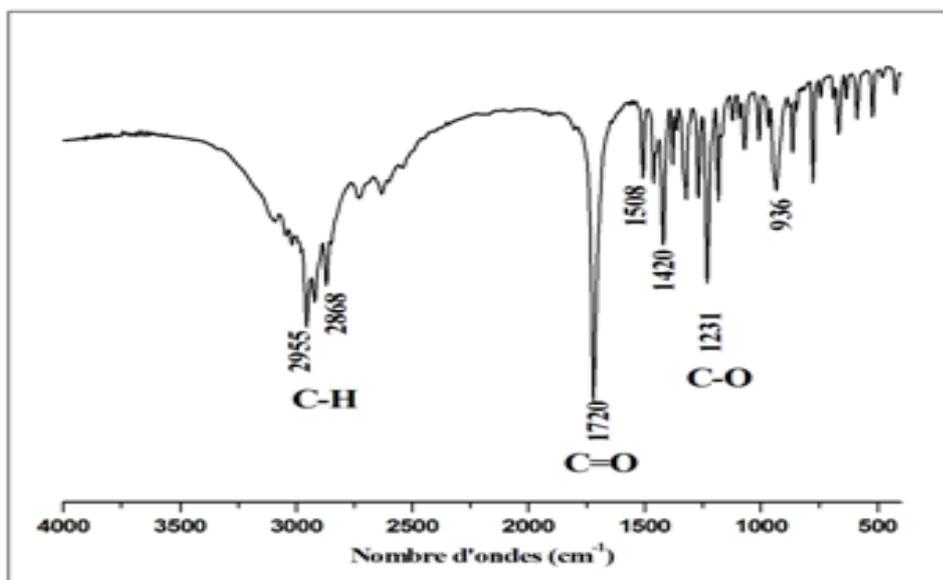


FIGURE 5.8 – Spectre IRTF de l'ibuprofène

TABLE 5.1 – Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur

Nombre d'onde ν (cm ⁻¹)	Liaison et type de vibration
3090	Vibration d'élongation de C-H aromatique
2955	Vibration d'élongation antisymétrique de CH ₃
1720	Vibration d'élongation de C=O (COOH)
1509	Vibration d'élongation de C-C cyclique
1420	Vibration élongation/déformation antisymétrique de C-C-O-H
1269	Vibration d'élongation de C-O (COOH) et vibration de déformation de O-H
1230	
1184	
935	Vibration de déformation hors du plan de O-H (dimère acide)

5.3 Etude et caractérisation des différents mélanges

5.3.1 Mélanges IBF/PCL et IBF/PCL/PEG

- *Diffraction des rayons X*

La figure 5.9 montre la superposition des spectres DRX de l'ibuprofène pur (a), poly (ϵ -caprolactone) (b), le mélange IBF/PCL (c) et IBF/PCL/PEG (d).

Selon cette figure, dans le cas des deux mélanges IBF/PCL et IBF/PCL/PEG on remarque l'amorphisation de l'ibuprofène (disparition des pics dans le spectre DRX ibuprofène). Ceci peut être dû à la stabilisation de l'hybridation IBF/ PCL qui est dû à la présence des interactions entre les deux composés (IBF/PCL). Ces interactions sont assez fortes pour éviter la recristallisation de l'ibuprofène. Cette constatation a été rapporté dans la littérature par (S. Nkayama et al) [41].

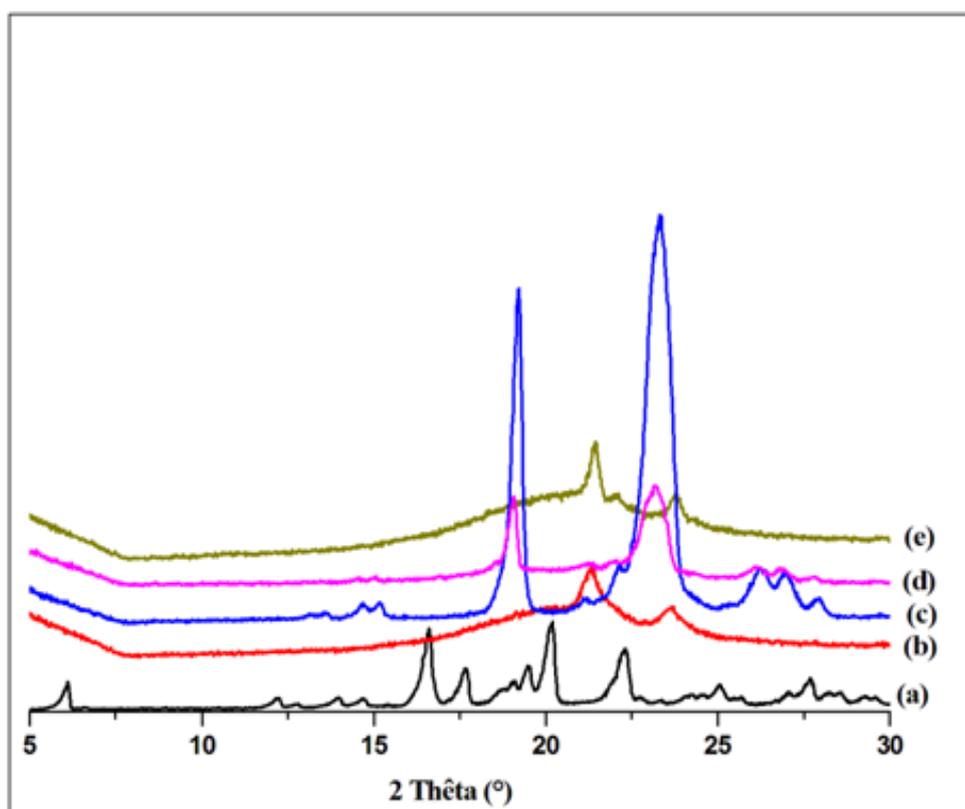


FIGURE 5.9 – Diffraction des rayons X (a) IBF pur, (b) PCL, PEG (c), le mélange (d) (IBF/PCL/PEG) et (e) (IBF/PCL)

- *Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (IR-TF)*

La figure 5.10 montre que le spectre infrarouge de l'ibuprofène pur présente un pic caractéristique de l'absorption de vibration d'élongation de liaison ($\nu(C = O)$) à 1720

cm^{-1} . Dans le cas des mélanges IBF/PCL et IBF/PCL/PEG, la bande d'absorption de la liaison $C = O$ de l'ibuprofène a été décalé vers des valeurs des nombres d'ondes supérieurs situés à 1734 cm^{-1} , ceci est peut être dû à la rupture des liaisons hydrogènes entre les molécules de l'ibuprofène dimères.

Ces résultats suggèrent que quand on mélange l'ibuprofène avec les excipients (PCL/PEG), de nouvelles liaisons hydrogènes entre les hydroxyles de l'ibuprofène et les groupements carbonyle du PCL.

L'interaction entre l'ibuprofène et le polymère pourrait être responsable de l'inhibition de la recristallisation de l'ibuprofène. Cette constatation a été rapportée dans la littérature [13].

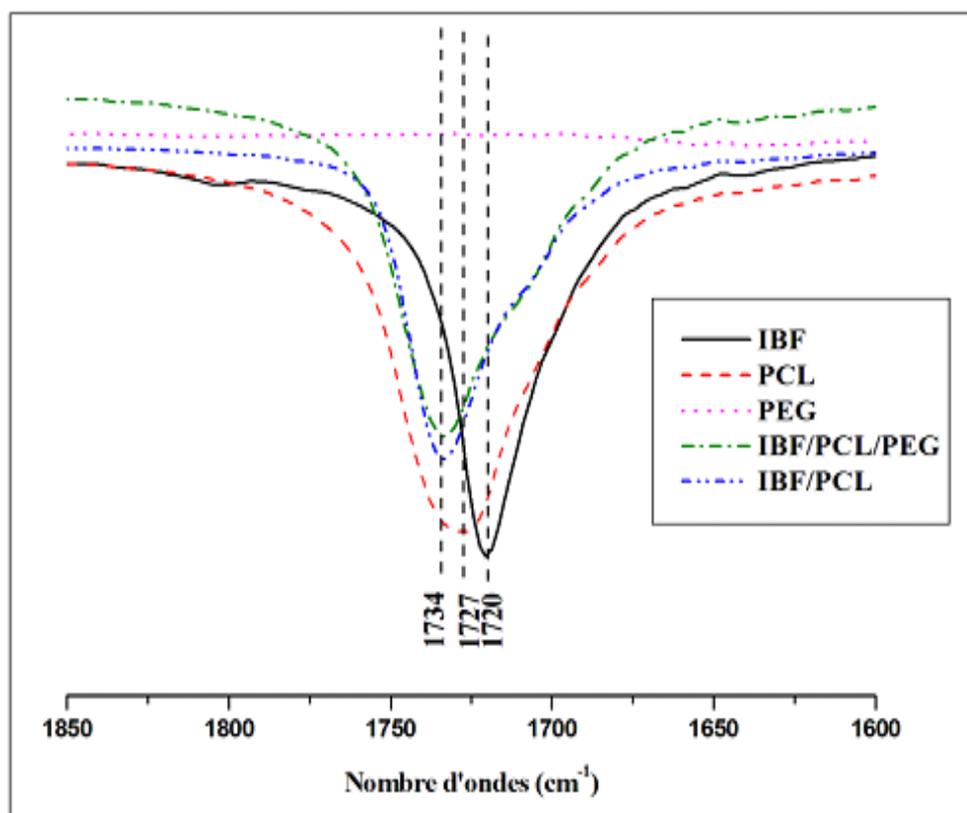


FIGURE 5.10 – Spectre IRTF des produits : ibuprofène pur, PCL pur, PEG pur, et les deux mélanges (IBF/PCL, IBF/PCL/PEG)

5.4 Tests de dureté et de désintégration

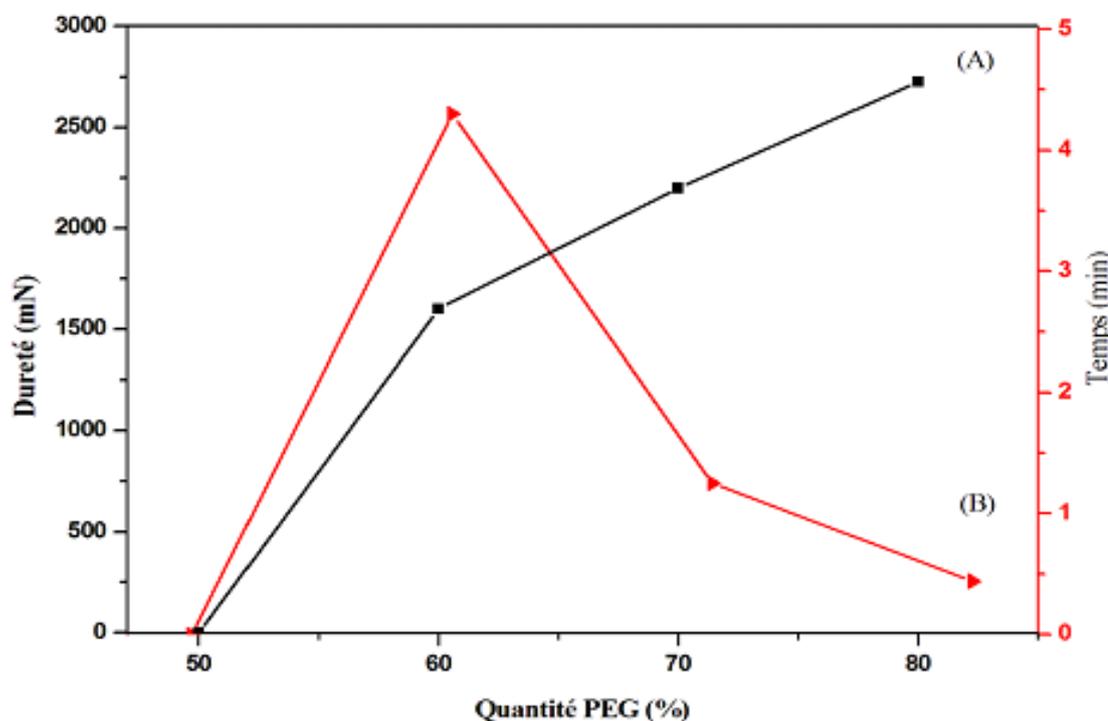


FIGURE 5.11 – Effet de rapport PCL/PEG sur la dureté (A) et la désintégration (B) du suppositoire

Le test de dureté permet de vérifier la résistance des suppositoires fabriqués avec de différentes proportions utilisés de PCL/PEG. La figure 5.11 (A) prouve que les suppositoires présentent une dureté plus grande en augmentant la proportion du PEG au fur et à mesure. Contrairement au test de dureté, le test de désintégration (figure 5.11 B) permis de tester l'aptitude des suppositoires à se désagréger pendant un temps prescrit, nous avons remarqué que l'augmentation du PEG provoque une désintégration plus rapide de la formulation c'est pour ce la que notre choix est effectué sur la valeur du 60% de PEG qui nous a permis d'avoir une dureté suffisante et un temps plus prolongé et qui ne doit pas dépasser pas les 30 *min* selon (VINCENT et al.) [25].

5.5 Test de dissolution in vitro de l'ibuprofène

Notre objectif dans cette partie est d'étudier les profils de dissolution de l'ibuprofène à partir des mélanges IBF/PCL et IBF/PCL/PEG préparés par fusion à chaud sous forme cylindrique et chargés dans la gélule.

Nous avons étudié l'effet de PCL et PCL/PEG mélangés avec l'IBF sur la libération de ce dernier, dans un milieu physiologique à pH 7,4 simulant ainsi son absorption dans l'iléon de l'intestin grêle.

Le dosage de l'ibuprofène a été effectué par spectroscopie UV-Visible à une longueur d'onde de 265 nm.

Effet de la PCL et PCL/PEG sur la dissolution de l'ibuprofène

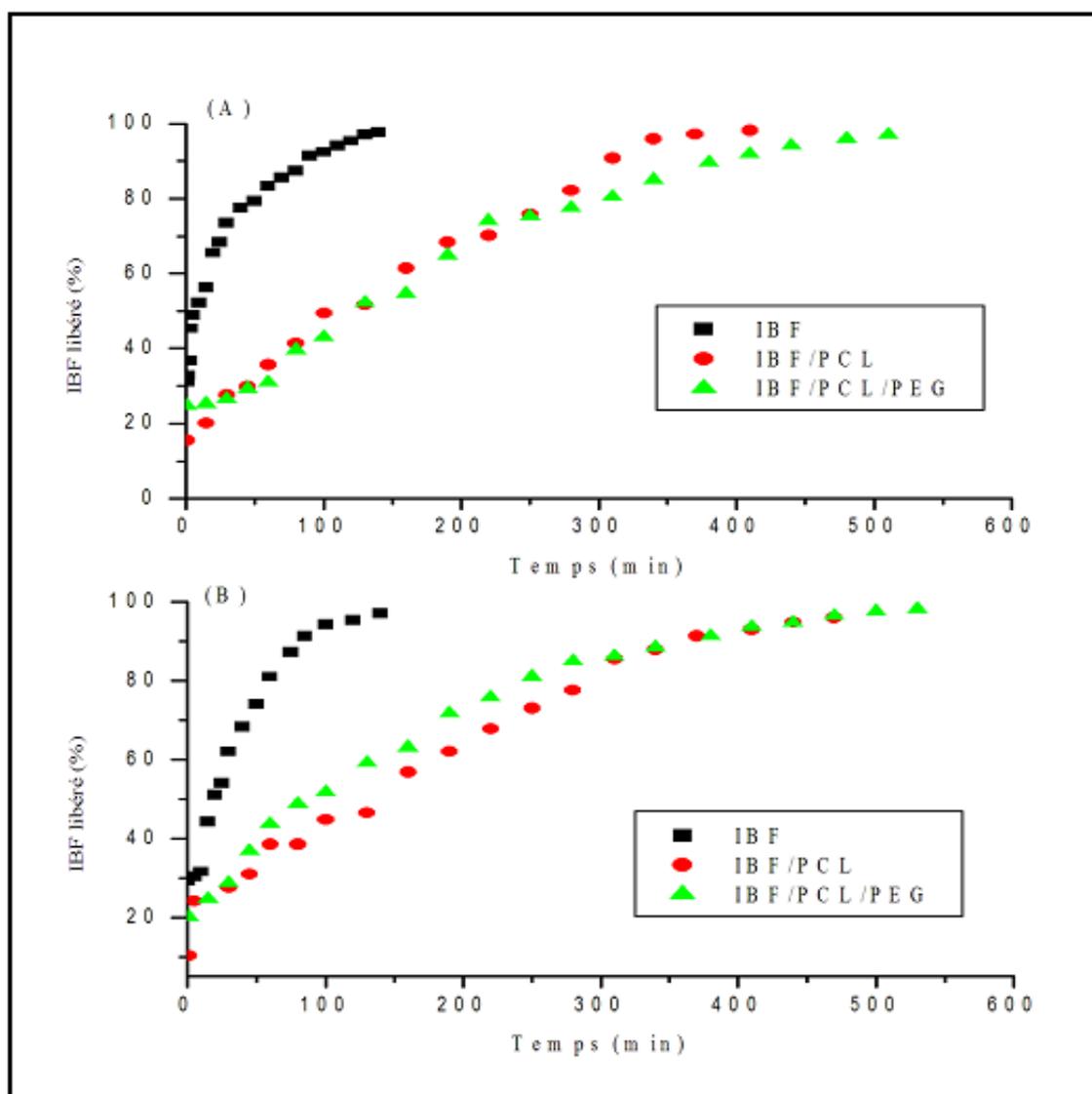


FIGURE 5.12 – Profils de libération de l'ibuprofène seul et traité à pH 7,4 : (A) mélange sous forme cylindrique, (B) : mélange dans la gélule

La figure 5.12 montre l'évolution du pourcentage de l'ibuprofène libéré en fonction du temps à partir des systèmes préparés par fusion à chaud sous forme cylindrique figure 5.12 (A) et dans la gélule figure 5.12(B). Quel que soit le type de mélange, un profil de libération de type rapide /lent a été obtenu.

Pour l'IBF seul, au bout de 2h, environ 97% du principe actif a été libéré. Par contre dans le cas des deux types de mélanges et pendant la même durée du temps nous avons remarqué que la moitié de la concentration initial du principe actif (environ 50%) a été libéré. Ces résultats indiquent que le fait de mélanger l'ibuprofène avec la PCL seul, ou PCL/PEG un profil de libération prolongé a été obtenu. Ceci peut être dû à la présence d'interaction entre l'ibuprofène et la PCL. Ces résultats sont comparable avec ceux rapportés dans la littérature (L. AZOUZ et al.).

Conclusion Générale

Le premier objectif de ce travail consiste à l'élaboration d'un polymère biodégradable qui est la poly(caprolactone) par polymérisation par ouverture de cycle (ROP) où nous avons obtenus un produit pâteux de couleur blanche.

Le deuxième objectif est de préparer par fusion à chaud les différentes formulations (suppositoire) à base de PCL et PEG chargées en ibuprofène. En suite, les suppositoires préparés ont été caractérisés afin d'étudier les interactions entre les excipients et le principe actif. L'analyse DRX nous a permis de déterminer l'état cristallin de l'IBF dans les formulations préparées. Nous avons remarqué l'amorphisation de l'ibuprofène (disparition des pics dans le spectre DRX ibuprofène). Ceci peut être dû à la stabilisation de l'hybridation IBF/PCL qui est dû à la présence des interactions entre les deux composés (IBF/PCL).

Afin de mieux comprendre les interactions existantes entre l'ibuprofène les excipients PCL et PEG, nous avons fait appel la spectroscopie infrarouge (IR-TF).

L'analyse IR-TF confirme que l'ibuprofène pur présente un pic caractéristique d'absorption de vibration d'élongation de liaison ($\nu(C=O)$) à 1720 cm^{-1} . pour les mélanges IBF/PCL et IBF/PCL/PEG la bande d'absorption de la liaison $C=O$ de l'ibuprofène a été décalée vers des valeurs des nombres d'onde supérieurs située à 1734 cm^{-1} , ceci est dû à la rupture des liaisons hydrogènes entre les molécules de l'ibuprofène dimères, et formation de nouvelles liaisons hydrogène inter-moléculaires entre les carbonyles de PCL et les hydroxyles de l'ibuprofène.

Des tests de dureté et de désintégration ont été effectués sur les suppositoires préparés afin d'optimiser les proportions de PCL/PEG pour obtenir une meilleure formulation. Le résultat de cette étude nous a permis de choisir la formulation idéale qui contient 60% PEG et 40% PCL. Le test de dissolution in vitro a été effectué dans le but, d'étudier les profils de dissolution de l'ibuprofène à partir des mélanges : PCL/IBF, PCL/PEG/IBF. L'analyse des profils de libération de l'ibuprofène nous ont révélé que l'ajout de la PCL conduit à une libération prolongée de l'IBF, et ce ci dans le cas des deux types de mélanges. En plus, nous avons remarqué que la présence de PEG n'a pas d'effet sur la libération de l'IBF.

La PCL est donc un candidat très intéressant pour des applications dans le domaine de vectorisation des principes actifs.

En perspectives, il sera intéressant de :

- Modéliser les résultats obtenus afin de minimiser le nombre d'expériences ;
- Utiliser d'autres polymères pour la formulation (PLA, ...) ;
- Faire une étude de stabilité ;
- Compléter l'étude in vitro par une étude in vivo des suppositoires pour la voie rectale ;
- Utiliser la PCL pâteuse sous une autre forme destinée à la voie cutanée (gel, vaseline, crème, ...).

Bibliographie

- [1] H. Abass, R. Kamel, and A. Abelbary. *Metronidazole Bioadhesive Vaginal Suppositories : Formulation, In Vitro and In Vivo Evaluation*. International J of Pharm and Pharmaceutical Sci ,344, 2012.
- [2] J. V. Aranda and R. Thomas. *Systematic Review : Intravenous Ibuprofen in Preterm Newborns*. Seminars in Perinatology, Volume 30, Issue 3, Pages 114-120, 2006.
- [3] M. M. Arons, A. P. Wheeler, G. R. Bernard, B. W. Christman, J. A. Russell, R. Schein, W. R. Summer, K. P. Steinberg, W. Fulkerson, P. Wright, W. D. Dupont, and B. B. Swindell. *Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis*. Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med., 27(4), 699-707, 1999.
- [4] L. Azouz. Etude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/ principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations. Mémoire de magister, Université Abderrahmane Mira- Bejaia, 2011.
- [5] L. Azouz, F. Rezgui, and T. Baouz. *Preparation and evaluation of the in vitro drug rease properties of novel matrix of low molecular weight PLLA*. 37, 97 -111, 2012.
- [6] O. Bazard. *Les médicaments dans les eaux : présence et impact ecotoxicologique. Exemple de trois molécules : Ibuprofène, Carbamazepine et Ethinyl-Estradiol*. Thèse de doctorat, université Henri poincare-Nancy 1-8, 2011.
- [7] C. Bonduelle. *Hétérocycles oxygénés : Synthèse, réactivité, et application à la préparation de polymères biodégradables*. thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2008.
- [8] F. Bougounon and K. Vallée Rehel. *Peintures marines antifouling de nouvelle génération*. Laboratoire de biotechnologie et chimie marines EA 3884, Bp 92116, 56321, France.
- [9] F. Caballido, R. Herrero-Vanrell, I. T. Molina-Martinez, and P. Pastoriza. *Biodegradable ibuprofen-loaded PLGA microspheres for intraarticular administration Effect of labrafil addition on release in vitro*. International Journal of Pharmaceutics 279, 33-41, 2004.
- [10] A. Caron. *Larousse médical*. Larousse, Paris, 81-82, 2006.
- [11] G. Caviglioli, P. Valeria, P. Brunella, C. Sergio, A. Attilia, and B. Gaetano. *Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 30, 499-509, 2002.

- [12] A. Chenni and L. Amokrane. *Synthèse de la polycaprolactone et étude de son effet sur la cinétique de la libération de l'ibuprofène*. Mémoire de master, Université de Bejaia, 2013.
- [13] F. Cilurzo, P. Minghetti, and A. Montari. *Polymethacrylates as crystallization inhibitors in maolayer transdermal pathes containing ibuprofen*. *Europea journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 60, 61-66, 2005.
- [14] S. M. M. Clement-Guercia. *Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain*. Ecole nationale vétérinaire d'alfort 69, 2003.
- [15] O. Coulembiera. *Composition cosmétique et/ou dermatologique à base d'acide ascorbique sous forme de poudre*. Office européen des brevets, EP 0925777B1, 2001.
- [16] C. De-Brabander, C. Vervaet, L. Van Brotel, and J-P. Remon. *Bioavailability of ibuprofen from hot-melt extruded mini-matrices*. *International Journal of pharmaceutics*, 271, 77-84, 2004.
- [17] D. Wouessi Dgewe. *Formes galéniques administrées par voies entérales*. Université Joseph Fourier de Grenoble, 2011.
- [18] D. Ermis and N. Taricimi. *Ketoprofen sustained-release uppositories containing hydroxypropyethylcellulose phtalate in poly-ethylen glycol bases*. *Int. J. pharm*, 113-65, 1995.
- [19] J. Goole. *Developpement et evaluation de minicomprimés flottants à liberation prolongée*. Thèse de doctorat, université libre de Bruxelles institut de pharmacie, 2008.
- [20] H. Guirous. *Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone*. Mémoire de magister, Université M'hamed Bougara BOUMERDES, 2011.
- [21] A. Hamiham. *Elaboration d'un mélange PCL/PEG pour une application thérapeutique*. Mémoire de magister, Université de Bejaia, 2012.
- [22] J. M. Harris. *Poly(Ethylene Glycol) Chemistry : Biotechnical and Biomedical Applications*. Plenum Press, New York, 1992.
- [23] S. A. Ibrahim, T. H. Mohamed El-Faham, S. Chawky Tous, and E. M. Mostafa. *Formulation , realise characteristics and evaluation of ibuprofen suppositories, international journal of pharmaceutics*. 61, 1-7, 1991.
- [24] V. Jannin and J-D. Rodier. *Formulation et fabrication des suppositoires*. *Technique de l'ingénieur l'expertise technique et science de référence*, 2013.
- [25] V. Jannin and J-D. Rodier. *Formulation et fabrication des suppositoires*. *Technique de l'ingénieur*, 2013.
- [26] G. W. Jantzen and J.R. Robinson. *Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences ; Modern Pharmaceutics*. Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker, New York, 501-528, 2002.
- [27] S. Jiang, X. Ji, L. An, and B. Jiang. *Cristallisation behavior of PCL in hybrid confined environment*. *Polymer*, 42, 3901-3901, 2001.

- [28] k. Fukushima, D. Tabuani, and G. Camino. *Nanocomposites of PLA and PCL based on montmorillonite and sepiolite*. Materials Science and Engineering C 29, 1433-1441, 2009.
- [29] T. A. Karunanithia, C. Acquah, and L. E. K. Acheniea. *Verification of morphology of ibuprofen crystals from CAMD designed solvent*. Chemical Engineering Science 62, 3276-3281, 2007.
- [30] A. Koller. *Matériaux composites : utilisation de fibres végétales*. Rapport FATN°503, 1998.
- [31] Y. Landy. *Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique*. CIES J-P, Dunod, 140-141, 2003.
- [32] A. Le-Hir, J-C. Chaumeil, and D. Brossard. *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Faculté des science pharmaceutiques et biologiques , université Paris-Descartes, 2007.
- [33] S. Lerdkanchanaporn and D. Dolliore. *A thermal analysis study of ibuprofen*. Journal of thermal analysis, 49, 879-886, 1997.
- [34] N. Lindqvista, T. Tuhkanenb, and L. Kronberg. *Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters*. Water Research 39, 2219-2228, 2005.
- [35] N. Lindqvista, T. Tuhkanenb, and L. Kronberg. *Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters*. Water Research 39, 2219-2228, 2005.
- [36] Y. J. Manrique, D. P. Pacheco, and F. Martinez. *Thermodynamics of mixing and solvation of ibuprofen and naproxen in propylene glycol -water cosolvent mixtures*. J. Solution Chem 37 165-181, 2008.
- [37] A. Mukerjee, V. R. Sinha, and V. Pruthi. *Preparation and characterisation of poly-ε-caprolactone particles for controlled insulin delivery*. Journal of biomedical et pharmaceutical engineering 1 :1 PP40-44, ISSN :1793-4532, 2007.
- [38] M. Reza Nabid, S. J. Tabatabaei Rezeai, R. Sedghi, H. Niknejad, A. Akbar Entezam, H. Abdi Oskooie, and M. M. Heravi. *Self-assembled micelles of well-defined pentaerythritol-centered amphiphilic A₄ B₈ star-bloc copolymers based on PCL and PEG for hydrophobic drug delivery*. Polymer 52, 2799-2819, 2011.
- [39] J. Namur. *Microsphères d'embolisation pour la vectorisation de principe actif : Etude de la libération in vivo par microspectroscopies optiques*. Université de Reims Champagne-Ardenne, 195p, 2009.
- [40] J. Namur, M. Wassef, J. P. Pelage, A. Lewis, M. Manfait, and A. Laurent. *Infrared microspectroscopy analysis of Ibuprofen release from drug eluting beads in uterine tissue*. Journal of Controlled Release 135, 198-202, 2009.
- [41] S. Nkayama, K. Ihara, and M. Senna. *Structure and properties of ibuprofen-hydroxypropyl methylcellulose nanocomposite gel*. powder Techology 190, 221-224, 2009.

- [42] C. De Palma, R. Di Paola, C. Perrotta, E. Mazzon, D. Cattaneo, E. Trabucchi, S. Cuzzocrea, and E. Clementi. *Ibuprofen-arginine generates nitric oxide and has enhanced anti-inflammatory effects*. Pharmacological Research 60, 221-228, 2009.
- [43] J. Hyung Park, M. Ye, and K. Park. *Biogegradable polymer for microencapsulation of drug*. Molecules 10, 144-161, 2005.
- [44] I. A. Paun, V. Ion, A. Moldovan, and M. Dinescu. *Thin films of polymer blends deposited by matrix-assisted pulsed laser evaporation : Effects of blending ratios*. 2011.
- [45] G. Plucker. *Forme pharmaceutique d'ibuprofène*. Brevet européen n° 0881899. The Boots Company PLC. OFFICE KIRKPATRICK, 2004.
- [46] Y. Qiu and G. Zhang. *Research and development aspects of oral controlled release dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-504, 2000.
- [47] K. D. Rainsford. *Ibuprofen : A critical bibliographic review*. Taylor and Francis (ed.), London, 1999.
- [48] K. D. Rainsford. *Ibuprofen : pharmacology, efficacy and safety*. Inflammopharmacol 17, 2009.
- [49] D. Vijaya Ramesh. *Comparaison of oil-in-oil, water-in-oil-in water and melt encapsulation techniques for the preparation of controlled release B12 poly(ε-caprolactone) microspheres*. Trends biomater, Artif organs, Vol 23 (1), PP 21-33, 2009.
- [50] J. A. Richardson, DVM, R. A. Balabuszko, and CVT. *Ibuprofen Ingestion in Ferrets : 43 Cases*. The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2001.
- [51] A. J. Romero and C. T. Rhodes. *Stereochemical aspects of the molecular pharmaceuticals of ibuprofen*. J. Pharm. Pharmacol., 45,258, 1993.
- [52] A. J. Romerob, L. Savastano, and C. T. Rhodes. *Monitoring crystal modifications in systems containing ibuprofen*. Int. J. of Pharm, 99, 125, 1993.
- [53] R. Scherkl and H. Frey. *Pharmacokinetics of ibuprofen in the dog*. J.V et Pharmacol. Therap, 10, 261-265, 1987.
- [54] C. Thomas. *Polymérisation organocatalysée de monomères hétérocycliques par voie supramoléculaire*. Thèse de doctorat, Université BORDEAUX1, 230.
- [55] M. Tobio and al. *The role of PEG on the stability in digestive fluids and in vivo fate of PEG-PLA nanoparticles following oral administration*. Colloids Surf. B : Biointerfaces 18 (3-4) 315-323, 2000.
- [56] S. Venkatraman, N. Davar, A. Chester, and L. Kleiner. *An overview of Controlled Release Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 431-463, 2000.

- [57] A. Wawrezynieck, J-M. Pea, P. Wuthrich, and J-P. Benoit. *Biodisponibilité et vecteurs particuliers pour voie oral*. *Medecine/ Science*, 24 : 659-664, 2008.
- [58] P. Wehrle. *Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique*. Collection etudes et diplômes en pharmacie, 2007.
- [59] M. Woodruff and D. W. Hutmacher. *The return of a forgotten polymer-polycaprolactone in the 21st century*. *Progress in polymer science* 35, 1217-1256, 2010.
- [60] R. Yahagi. *Preparation and evaluation oh double-phase mucoadhesive suppositories of lidocaine utilizing carbopol and white beewax*. *J. control. Release*, 61 :1, 1999.
- [61] R. K. Yeh, J. Chen, J. L. Williams, M. Baluch, T. R. Hundley, R. E. Rosenbaum, S. Kalala, F. Traganos, F. Benardini, P. del Soldato, K. Kashfi, and B. Rigas. *NO-donating nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) inhibit colon cancer cell growth more potently than traditional NSAIDs : a general pharmacological property*. *Biochem Pharmacol* 67, 2197-2205, 2004.
- [62] C. S. Yong, Y-K. Oh, S. Hyun Jung, J-D. Rhee, H-D. Kim, C-K. Kim, and H-G. Choi. *Preparation of ibuprofen-loaded liquid suppository using eutectic mixture system with menthol*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 23, 347-353, 2004.
- [63] C. Soon Yong, Y-K. Oh, S. Hyun Jung, J-D. Rhee, H-D. Kim, C-K. Kim, and H-G. Choi. *Preparation of ibuprofen-loaded liquid suppository using eutectic mixture system with menthol*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 23, 347-353, 2004.
- [64] K. J. Zhu, L. Xiangzhon, and Y. Shilin. *Preparation, characterization and properties of polylactide (PLA)-poly- (ethylene glycol) (PEG) copolymers : a potential drug carrier*. *J. Appl. Polym. Sci.* 39, 1990.

Annexes

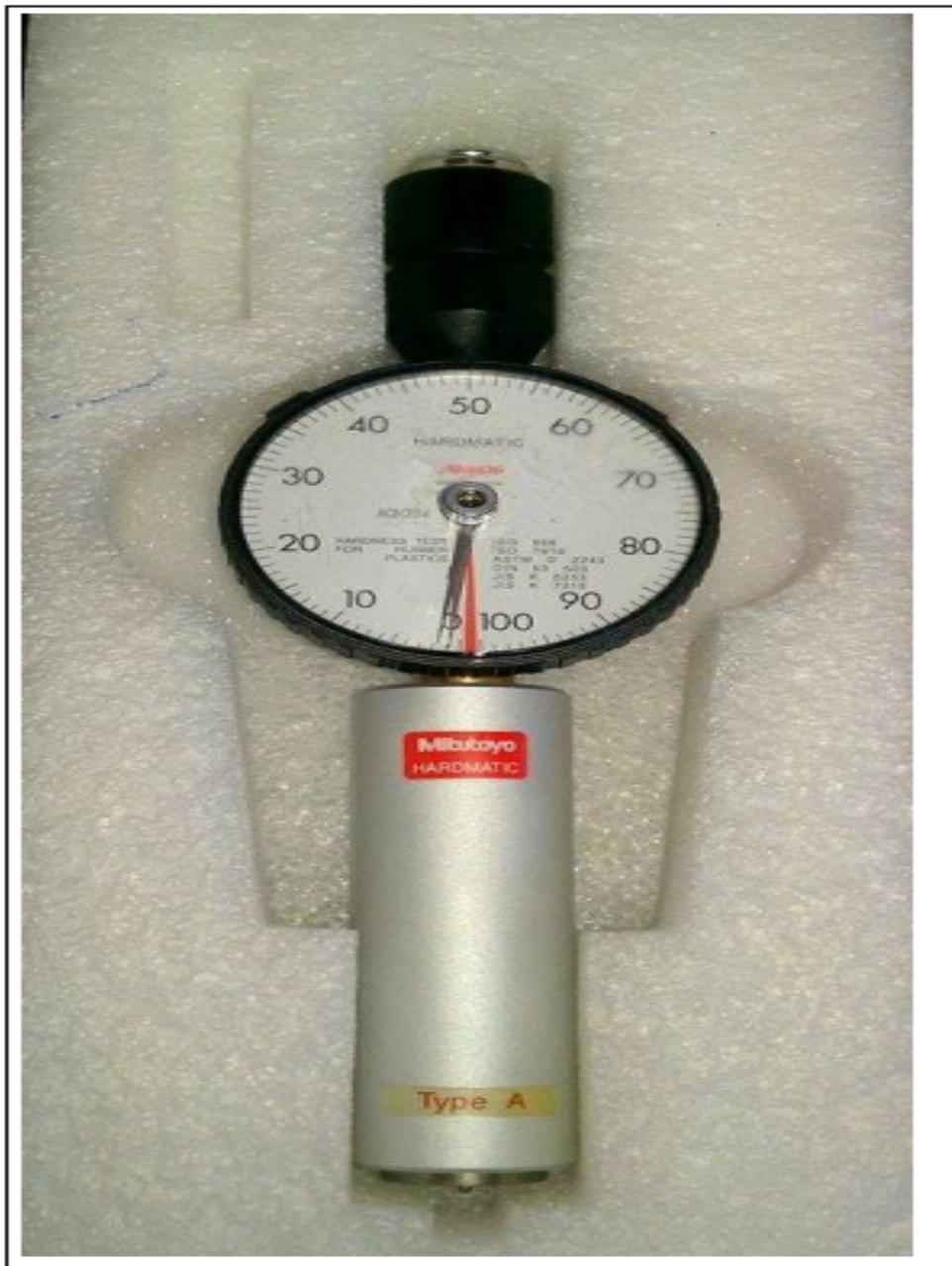


FIGURE 5.13 – Duromètre

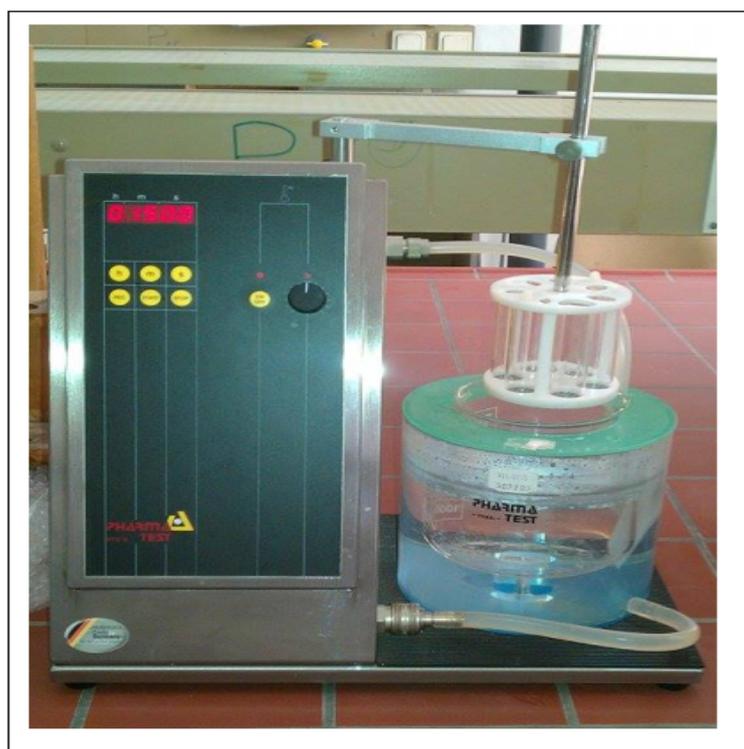


FIGURE 5.14 – Appareil de désintégration



FIGURE 5.15 – Appareil de dissolution à pale tournantes

Résumé

Notre mémoire a pour ambition de fournir une démarche scientifique qui permettrait l'étude de la diffusion in vitro de l'IBF. Il s'agit plus particulièrement d'élaborer un suppositoire à partir d'un polymère biodégradable (PCL) et un polymère biocompatible (PEG).

Dans un premier temps, nous avons procédé à la synthèse d'un polymère biodégradable qui est la Poly(ϵ -caprolactone) par la méthode de polymérisation par ouverture de cycle de la caprolactone. Dans un second temps, des mélanges PCL/IBF, PCL/PEG/IBF ont été préparés en utilisant la méthode de fusion à chaud afin d'étudier d'une part les interactions entre ces excipients et le principe actif, et d'autre part la cinétique de dissolution de ce dernier à partir la matrice polymère.

Notre manuscrit s'articule sur deux sections : théorique et expérimentale. la première section traitera sur les rappels bibliographiques concernant la PCL, PEG, l'ibuprofène et les suppositoires. Tandis que, la deuxième section traitera le protocole expérimental ainsi que sur les résultats obtenus et leurs discussions. Dans cette dernière partie, des techniques de caractérisations IR et DRX ont été utilisées pour la détermination de la structure chimique et cristalline des échantillons obtenus afin d'étudier les interactions possible entre le principe actif et le polymère. En plus, un test de dissolution in vitro dans un milieu physiologique (pH 7,4) a été effectué pour l'étude de la dissolution du principe actif à partir de la matrice polymère.

Mots clés :

Poly(ϵ -caprolactone) (PCL), polymère biocompatible (PEG), ibuprofène, suppositoire.

Abstract

This work aims to provide a scientific approach that would allow the study of diffusion in vitro of ibuprofen. It is more particularly developed a suppository from a biodegradable polymer (PCL) and a biocompatible polymer (PEG).

In a first step, we conducted the synthesis of a biodegradable polymer which is Poly(ϵ -caprolactone) who is using the method of the ring-opening polymerization of polycaprolactone.

In a second step, the mixtures PCL/IBF, PCL/PEG/IBF were prepared using the method of hot melt to study the one hand, interactions between excipient, and the active substance, and also the kinetics of the latter from the polymer matrix.

Our manuscript is based on two sections: theoretical and experimental, the first section deals with the bibliographic reminders about PCL, PEG, IBF and suppositories. while the second section will experimental as the results and their discussion protocol. In the latter part of the characterization techniques IR and DRX were used to determine chemical structure and crystalline samples obtained to study the interactions between the active substance and the polymer. In addition, an in vitro dissolution test in a physiological medium (pH 7,4) was made to study the dissolution of the active substance from the polymer matrix.

Keywords :

is Poly(ϵ -caprolactone) (PCL), biocompatible polymer (PEG), ibuprofen, suppository.