

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Ferhat Abbas de Sétif -1
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés

MÉMOIRE DE MASTER

DOMAINE: Sciences et Techniques

FILIÈRE: Génie des Procédés

OPTION : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Thème :

*Contribution à l'étude de la cinétique de libération
de l'Ibuprofène*

Présenté Par :
BENIDER NESRINE

Encadré Par :
Mme. S.I. BRAHMI CHEMSA

Date de soutenance: 24 juin 2014

Jury de Soutenance:

Présidente :	K. BOURAS ZAHER	M.C.B	Université de Sétif -1
Encadreur :	S.I. BRAHMI CHEMSA	M.A.A	Université de Sétif - 1
Examineur :	S. BAZID	M.A.A	Université de Sétif - 1

II. LES ANTI-INFLAMMATOIRES :

Un anti-inflammatoire est un médicament destiné à combattre une inflammation.

Il s'agit d'un groupe de médicaments destinés à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent telles que les manifestations rhumatismales, les fractures, les stomatites et les lésions génitales et urinaires.

Ces médicaments ont des structures chimiques très variées. Toutefois, ils présentent des caractères communs :

- **Sur le plan pharmacologique** : tous les anti-inflammatoires, y compris les non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines.
- **Sur le plan d'activité** : ils possèdent, en plus de leur activité anti-inflammatoire, des effets analgésiques et antipyrétiques.
- **Sur le plan chimique** : ils présentent des fonctions acides ou des caractères acides.
- **Sur le plan effets secondaires** : les anti- inflammatoires provoquent une lésion de la muqueuse gastroduodénale.

Parmi les médicaments anti-inflammatoires, on distingue les stéroïdiens et les anti-inflammatoires non- stéroïdiens [10].

II.1. LES ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS (glucocorticoïdes) :

Les glucocorticoïdes sont des corticostéroïdes qui ont une action sur le métabolisme protidique et glucidique ;

- Glucocorticoïdes naturels (cortisone, hydrocortisone, (= cortisol) douées de propriétés métaboliques et utilisées en pathologie surrénalienne.
- Glucocorticoïdes de synthèse : à effets courts (prédisons), à effets intermédiaires (paramétasone), à effets prolongés (bétaméthasone) essentiellement employés pour leurs effets immunodépresseurs et anti-inflammatoires [11].

II.2. Les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS :

II.2.1. HISTORIQUE : Le premier anti-inflammatoire est le froid.

Pour le traitement des fièvres infectieuses paludéennes, des douleurs ou des maladies inflammatoires, l'usage de décoctions ou d'extraits de plantes et de saules en particuliers remonte à l'antiquité (Hippocrate, Celse, Discordes). Les mêmes plantes réapparaissent dans

les herbiers du moyen âge et de la renaissance et on a pu vérifier à postériori qu'une majorité d'entre elles contient des dérivés salicylés. Plus près de notre ère, le révérend Ed. Stone (G.B) réalise en fait l'un des premiers essais cliniques de l'histoire de la médecine, publié en 1763 dans les « Transactions philosophiques de la Société royale de Londres ». Dans cette étude, à laquelle il consacre très sérieusement cinq années, le révérend Stone démontre que les extraits d'écorce de saule (*Sali alba*) sont aussi efficaces pour le traitement de fièvres paroxystiques que ceux de l'écorce de quinquina, arbre exotique dont les extraits riches en quinine, sont classiquement administrés contre les accès de fièvre du paludisme, mais dont le prix est élevé. Les chimistes et pharmaciens du XIX^e siècle prennent ensuite le relais et se chargent d'isoler les principes actifs de cette abondante matière végétale. Le principal représentant est identifié comme un glucoside (salicoside ou salicine) du sali génol ; la salicine est généralement extraite de la reine des prés (*Spirea ulmaria*) et elle est désormais incorporée dans diverse formes galéniques pour le traitement des inflammations. On lui substitue progressivement l'acide salicylique, obtenu par hydrolyse et oxydation de la salicine ou entérinement synthétiste selon le procédé de Kolbé dès 1860. Dans un deuxième temps, Hoffman produit ainsi l'acide acétylsalicylique (1893), tenant de fournir à son père qui souffrait de rhumatisme articulaire une molécule moins irritante que le salicylique de sodium couramment utilisé à cette époque. L'acide acétylsalicylique ou aspirine est alors commercialisé par Bayer en 1899, avec le succès que l'on sait puisque sa production mondiale annuelle dépasse les 100 000 tonnes. Presque simultanément (1886), on découvre par hasard les propriétés antipyrétiques d'autres molécules de synthèse, produites à partir de l'aniline, à savoir l'acétanilide (antifébrine), la phénacétine et le paracétamol. Le destin de ces trois molécules sera fort différent. Le paracétamol est encore une excellente alternative, particulièrement chez l'enfant, comme médicament analgésique et antipyrétique, alors que les deux premiers dérivés sont dangereux, du point de vue de la toxicité aigue (acétanilide) et chronique (phénacétine) [12].

II.2.2.DÉFINITION :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aussi les AINS forment, une famille hétérogène appartenant à des séries chimiques distinctes. Malgré leurs structures très variables, ces produits qui sont alors des médicaments symptomatiques semblent avoir un mode d'action univoque qui est blocage de la cyclo-oxygénase. C'est à ce mécanisme d'action que les AINS doivent apporter l'essentiel de leurs propriétés antipyrétiques et antalgiques dans les douleurs par excès de nociception, ainsi que leur activité sur la composante vasculaire de la réaction

inflammatoire. Il est à noter que l'aspirine bloque également la cyclo-oxygénase mais de façon moins efficace que les AINS. La mise en évidence de la dualité de la COX amène à distinguer les coxibs, inhibiteurs de COX-2, et les AINS classiques, qui interfèrent en outre avec COX-1 aux doses thérapeutiques [13].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une variété d'usages cliniques comme antipyrétiques, analgésiques et agents anti-inflammatoires. Ils réduisent la température du corps dans les états fébriles ce sont donc des antipyrétiques efficaces. Ils sont aussi utiles comme analgésiques, en soulageant la douleur faible à moyenne tel que la myalgie, les douleurs dentales, dysménorrhée, et le mal de tête. Contrairement aux analgésiques de l'opioïde, ils ne causent pas la dépression neurologique, ou la dépendance. Comme agents anti-inflammatoires les AINS sont utilisés pour traiter des conditions telles que : les douleurs chroniques, l'inflammation rhumatoïde et arthrite, arthrose et des arthritiques variantes telles que l'arthrite goutteuse, ankylosante et spondylarthrite. Les AINS étaient le seul agent de choix pour traiter les maladies rhumatoïdes faibles à moyennes, ils sont utilisés maintenant fréquemment conjointement avec les antirhumatismes. C'est parce que les AINS réduisent la douleur et l'inflammation associées avec les maladies rhumatoïdes mais ne différent pas ou renverser la maladie progrès [14].

On note que tous les AINS (ibuprofène, naproxène, etc...), sont chimiquement apparentés, dans la mesure où ce sont tous des acides faibles ; le nabumétone est un bio précurseur cétonique qui est métabolisé en un principe actif de nature acide. Ils en commun l'importante propriété d'inhiber la synthèse des prostaglandines.

Ils peuvent aussi diminuer la production des radicaux libres et des super oxydes, et ils peuvent interagir avec l'acétylât-cyclase, conduisant à une modification des concentrations cellulaires en AMPc [14].

A coté de ces AINS, inhibiteurs des PG, il convient de rappeler qu'il existe des produits anti-inflammatoires non inhibiteurs des prostaglandines dont :

- Les paraminophénols : phénacétine, paracétamol, essentiellement utilisés comme antalgiques ;
- Les anti-arthrites rhumatoïdes : les sels d'or, la pénicillamine, le levamisole, les antipaludéens et les immunosuppresseurs réservés à la rhumatologie et de maniement délicat ;
- Les anti-gouteux : colchicine, allopurinol et uricosuriques, réservés au traitement de la goutte [9].

II.2.3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**II.2.3.a. MÉCANISME ET SITE D'ACTION :**

Les AINS ont une action principale, qui en fait d'ailleurs leur spécificité : l'inhibition d'une famille enzymatique nommée « cyclo-oxygénase » (fig II.1). Les différentes substances ont des actions différentes en fonction du tissu ou de la cellule considérée selon le type d'enzyme COX exprimée. La COX-1 est exprimée dans le rein, le tube digestif et les plaquettes, où elle est impliquée dans la production de prostaglandines physiologiques à visée cytoprotectrice, et l'action d'un médicament AINS pourra avoir des effets néfastes sur son activité [15].

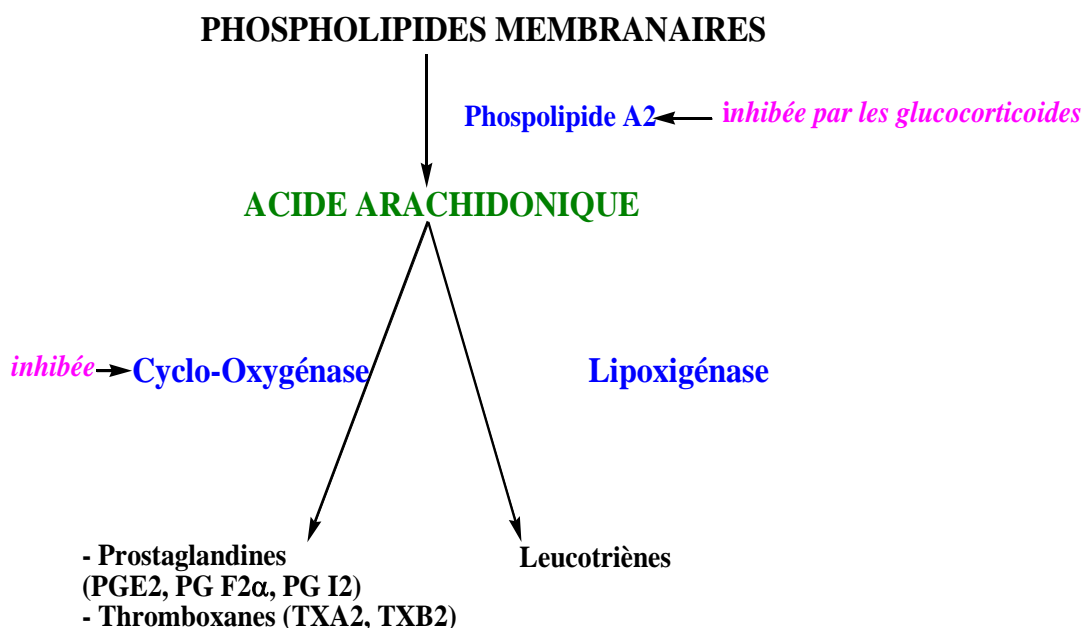


Fig II.1 : Niveau d'action des AINS [15].

La COX-2 est non détectable dans la plupart des tissus à l'état physiologique. C'est une enzyme inductible qui est produite au niveau des sites inflammatoires. L'inhibition de ces cyclo-oxygénases a des effets bénéfiques comme elle a des effets indésirables (Fig II.2) [16].

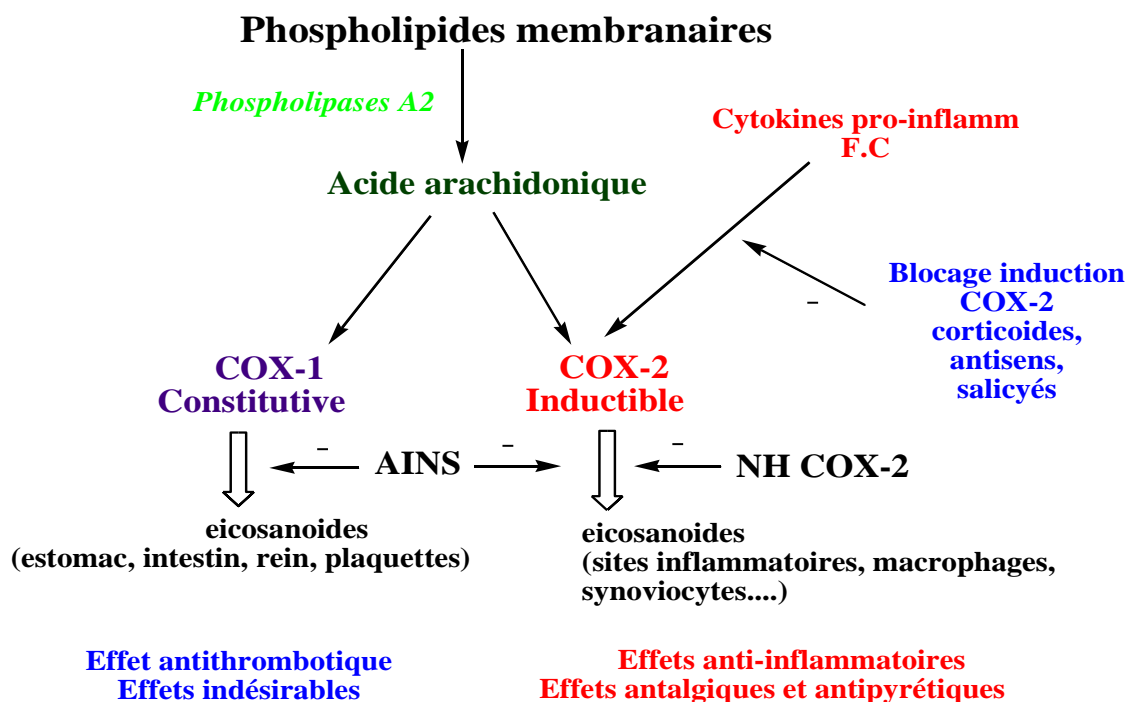


Fig II.2 : Les deux effets de l'inhibition par les AINS [7].

Normalement, l'acide arachidonique, libéré des membranes, s'engage dans le canal hydrophobe de la cyclo-oxygénase et établit une liaison avec l'Arg 120. La transformation de l'acide arachidonique en PGG_2 puis en PGH_2 commence alors. Les AINS peuvent également s'engager dans ce canal et établir une liaison avec les fonctions amines de l'Arg 120 par leur fonction acide. Dans ce cas, l'acide arachidonique ne peut plus s'y loger par conséquent, la synthèse des protanoides est inhibée. Le site actif de COX-2 est légèrement plus grand, ce qui lui permet d'accepter des molécules ayant la même structure que les AINS classiques mais avec une partie supplémentaire afin d'augmenter la spécificité vis-à-vis de la cyclooxygénase2 [6].

Les AINS à la fois la COX-2 produisant ainsi leurs effets bénéfiques et la COX-1 générant ainsi une partie de leurs effets indésirables qui limitent leur utilisation. Ils possèdent donc quatre propriétés pharmacologiques dont l'expression dépend des doses utilisées et des produits : anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire (plus marquée avec l'aspirine). Ces quatre propriétés sont traditionnellement rattachées à un mécanisme commun : l'inhibition des cyclo-oxygénase ce qui aboutit à une diminution de la synthèse des prostaglandines [18].

Plusieurs AINS possèdent des mécanismes d'action supplémentaires, incluant l'inhibition du chimiotactisme la régulation négative de la production d'interleukine-1 et l'interaction

avec les événements intracellulaires dépendant du calcium. Il convient enfin de préciser que l'aspirine, au contraire des autres AINS, est un inhibiteur irréversible des iso formes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase, ce qui lui confère une durée d'inhibition plus prolongée et participe au fait qu'elle soit plus antiagrégant plaquettaire que les autres AINS, alors que les AINS, COX-2 sélectifs, n'ont pas d'effet antiagrégant [19].

Au cours du traitement par ces médicaments, le processus inflammatoire décroît du fait de la diminution de la libération des médiateurs par les neutrophiles, les basophiles et les mastocytes. Les AINS diminuent la sensibilité des vaisseaux à la bradykinine et à l'histamine, affectent la production des lymphokines par les lymphocytes T et s'opposent à la vasodilatation. A des degrés divers, tous les AINS sont irritants pour l'estomac, bien que globalement ils aient tendance à être moins gastrotoxiques que l'aspirine. Une néphrotoxicité a été observée avec tous les médicaments pour lesquels des études extensives ont été réalisées, et une hépatotoxicité peut aussi survenir avec n'importe lequel des AINS [20].

II.2.3.b. PHARMACOCINÉTIQUE :

La plupart des AINS sont des acides faibles, dont le pKa varie de 3 à 5, qui possèdent une cinétique très similaire, ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques et seul 1% du médicament circule sous forme libre pharmacologiquement active. Mais les domaines de pharmacocinétique des AINS sont spécifiques à chaque molécule. Cependant, généralement après administration systémique d'AINS, l'absorption digestive est tout à fait compatible avec une administration orale, et la concentration maximale est atteinte en 1 à 2 heures. Seule la phénylbutazone atteint une concentration maximale plus tardivement, en 2 à 4 heures [21].

Une inflammation provoque le plus souvent une réduction du pH tissulaire et extravasation des protéines plasmatiques, ce qui provoque alors une accumulation des AINS dans le tissu inflammatoire, les AINS ont donc une durée d'action prolongée [22].

Le métabolisme des AINS est essentiellement hépatique, aboutissant pour certaines drogue à des métabolites pharmacologiquement actifs, avec un volume de distribution varie de 0,01 à 0,05 L.Kg⁻¹. A l'exception des oxicams et des salicylés, les AINS sont transportés par les protéines plasmiques, essentiellement par l'albumine [23].

Les AINS sont classés en deux groupes, selon leur mode dominant d'élimination. Le premier, qui regroupe l'Ibuprofène, le Kétoprofène, le Kétorolac et le naproxène, correspond à une glycuconjugaison tandis que les autres subissent un processus oxydatif au niveau des cytochromes P450 hépatiques, suivi d'une conjugaison. Mais leur élimination est

majoritairement rénale avec, pour quelques molécules (diclofénac, indométacine, piroxicam), une excrétion biliaire avec un cycle entéro-hépatique. La demi-vie d'élimination des AINS est très variable, d'où trois catégories d'AINS sont distinguées : demi-vie courte, inférieure à 4 heures (Ibuprofène), demi-vie intermédiaire de 4 à 12 heures (Kétorolac, indométacine) et demi-vie longue supérieure à 12 heures (ténoxicam) [23].

II.2.3.c. NOTION D'ISOMÉRIE OPTIQUE :

La présence d'un carbone asymétrique rend compte de l'existence d'énantiomères de certaines AINS, disponibles en thérapeutique sous forme de mélanges racémiques.

Comme à l'accoutumée, ces énantiomères se caractérisent par des propriétés pharmacologiques différentes, notamment pharmacodynamiques et clinique [23].

Ainsi, l'énantiomère S (+) de l'ibuprofène est responsable d'une partie de l'effet analgésique et non l'énantiomère R (-).

De même, si leurs effets analgésiques paraissent identiques, l'énantiomère dextrogyre du flurbiprofène n'agit pas in vitro sur la synthèse des BG et semble dépourvu d'effets adverses sur la muqueuse gastrique [23].

Tab II.1 : Différents caractéristiques de quelques AINS [24].

GROUPE	D.C.I	SPECIALISTE	Demi-vie (h)	Posol Mg/24h
	Acide Acétylsalicylique	ASPIRINE®	Fonction de: Dose, âge, forme d'emploi et pH urinaire	3000-6000
Acides Anthraniliques	Acide méfénamique	PONSTYL®	4-6	750-1500
	Acide flufénamique	ARLEF®	4-5	500-700
	Acide niflumique	NIFLURIL®		500-1000
	Diclofénac	VOLTARÈNE®	4-6	50-150

Acides	Indométacine	INDOCID [®]	3-10	50-150
Arylacétiques et prodrogues	Fentiazac	FENTAC [®]	2,5-4,5	300-600
	Acide bucloxyque	ESFAR [®]	10	800-1200
	Fenbufène	CINOPAL [®]		600-900

II.2.4. THÉRAPEUTIQUE :

II.2.4.1. PLACE ACTUELLE DES AINS DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE:

Les AINS représentent un élément essentiel du traitement symptomatique de tous les rhumatismes inflammatoires. Dans la polyarthrite rhumatoïde, par exemple, ils sont utilisés par la majorité de patients en tant que traitement symptomatique d'action rapide. Leur efficacité est cependant insuffisante pour faire disparaître les synovites et ils ne préviennent pas la destruction articulaire, ce qui rend souvent nécessaire leur association aux corticostéroïdes et aux "traitement de fond".

L'utilisation des AINS est également fréquente dans l'arthrose, en association aux antalgiques et aux traitements symptomatiques d'action lente. De plus, certains de ces médicaments sont souvent utilisés à doses faibles, comme antalgiques. Dans tous les cas, leur tolérance peut poser des problèmes, parfois graves, en particulier dans certaines populations de patients dits "à risque" [25].

II.2.4.2. EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE :

Il n'existe pas de différence notable d'efficacité entre les divers pour peu qu'on les emploie à des posologies comparables; mais les variations individuelles de réponse à une molécule donnée expliquent qu'un malade puisse préférer une spécialité à d'autres [13].

II.2.4.2.a. Effet antipyrétique :

Les AINS diminuent la fièvre d'origine infectieuse inflammatoire ou néoplasique. Cette indication est surtout reconnue aux salicylés et aux AINS commercialisés à faible dose tels que l'ibuprofène 200 mg et le kétoprofène 25 mg [13].

II.2.4.2.b. Syndromes douloureux aigus :

Les AINS classiques ont démontré leur supériorité par rapport au placebo sur un large éventail de syndromes douloureux aigus. Après une administration unique, l'ibuprofène

400 mg, le diclofénac, 50 mg ou le naproxène 440 mg surclassent le paracétamol ou l'aspirine dans les dysménorrhées primitives [13].

Certaines douleurs viscérales, dont les coliques, hépatiques et néphrétiques où il fait au moins jeu égal avec le métamizole ou la péthidine. Les AINS ont aussi leur place dans les céphalées et les migraines non soulagées par le paracétamol. L'intérêt des AINS par rapport au paracétamol est en revanche plus controversé au cours des douleurs aiguës post-traumatique de l'appareil locomoteur et des affections ORL comme pharyngites, les sinusites et l'otite moyenne aiguë. Rien ne prouve néanmoins que les AINS favorisent l'extension du processus infectieux de sorte que certains d'entre eux (acides niflumique et tiaprofénique, alminoprofène...) sont autorisés dans les douleurs associées aux atteintes inflammatoires ORL ou stomatologiques [13].

II.2.4.2.c. Maladies rhumatismales :

Les AINS sont la pierre angulaire du traitement symptomatique d'action immédiate au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques; ils sont toutefois moins efficaces que les corticoïdes à faible dose dans la polyarthrite rhumatoïde ou le pseudo polyarthrite rhizomélisque. Les AINS sont de plus en plus largement employés dans les arthrites aiguës microcristallines au détriment de la colchicine [13].

Il faut l'inverse considérer les AINS comme des médicaments de deuxième intention, après échec du paracétamol, dans les maladies ostéo-articulaires dégénératives, en particulier chez le sujet âgé. En effet, le paracétamol est l'antalgique le plus sûr, qui, à 4 g/j, procure un soulagement comparable à celui qu'apportent les AINS dans les formes communes d'arthrose des membres ou de lombalgie. Par contre, les arthroses sévères ou en poussée congestive répondent mieux aux AINS qu'au paracétamol. En toute hypothèse, le bénéfice des AINS dans l'arthrose douloureuse tend à s'estomper au-delà de 4 semaines de traitement. Il est par ailleurs plus marqué dans les rachialgies simples que lors des lombosciatiques [13].

II.2.5. LA TOXICITÉ :

II.2.5.1. GÉNÉRALITÉ :

Qu'ils soient administrés par voie entérale ou parentérale, tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications, largement dominées par les troubles digestifs. Mais l'incidence d'un effet indésirable ou une toxicité donnée dépend de la nature de l'AINS, de sa posologie, de sa durée d'utilisation, ainsi que du terrain du patient et des médicaments associés [13].

Les AINS sont des produits à risque. Beaucoup de produits ont été retirés du marché ou limités dans leurs indications: Alclofénac et risque cutané; Bénéoxapofène et insuffisance rénale et hépatotoxicité; Isoxicam et syndrome de Lyell; acide tiénilique et hépatotoxicité, etc... Beaucoup des effets indésirables sont explicables par le mécanisme d'action (inhibition des PG et saignement, ulcères gastro-intestinaux, retard à l'accouchement...) ; certains sont plus rares, sévères ou mortels (syndrome de Lyell, hépatite fulminante, agranulocytose...). Il ne s'agit pas toujours d'effet de classe ou de groupe chimique (exemple des accidents allergiques à un produit bien précis) [26].

II.2.5.2. LES EFFETS NÉFASTES DES AINS LIÉS À L'INHIBITION DES PG :

II.2.5.2.a. Toxicité digestive :

La toxicité digestive des AINS représente leur problème majeur. Les AINS classiques utilisés jusqu'à présent entraînent des effets indésirables digestifs relativement fréquents, à type de douleurs épigastriques et nausées surtout, parfois gênants, pouvant entraîner l'arrêt du traitement [25].

Dans le cas de l'utilisation prolongée des AINS, des troubles au niveau de l'estomac apparaissent. La cause est la suivante: dans l'estomac la COX-1 est exprimée en quantité et de façon constitutive tandis que la COX-2 reste à un niveau faible [6].

L'explication des effets néfastes des AINS s'explique par le fait que comme seul la COX-1 est présentée, les molécules n'ont pas le choix de la protéine à inhiber et donc seule le COX-1 est atteinte. Les cellules formant la paroi de l'estomac sont au contact de la circulation sanguine et sont capables de fixer sur leurs récepteurs soit l'histamine soit la PGE_2 circulant dans le sang. La première est capable d'activer l'adénylatecyclase qui transforme l'ATP en AMPc qui à son tour permet la formation d'un proton H^+ à partir de carbonate, ce proton passe ensuite la muqueuse gastrique par une pompe à protons. La PGE_2 quant à elle inhibe l'adénylatecyclase, bloquant au point de départ les sécrétions acides. En présence d'AINS, la COX-1 est inhibée et ne peut plus produire de PGE_2 en quantité suffisante, impliquant une impossibilité à bloquer l'adénylatecyclase et donc conduit à la production de protons qui passent la paroi stomacale et entraînent sa dégradation (Fig II.3) [6].

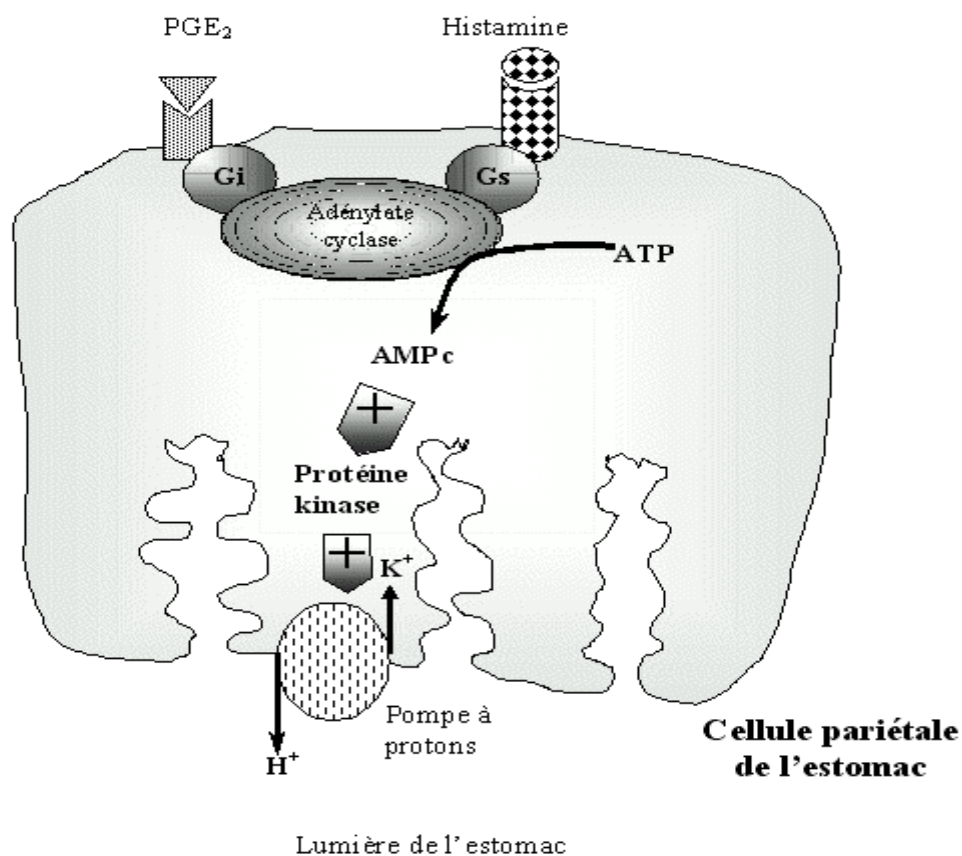


Fig II.3 : Schéma expliquant les effets néfastes des AINS au niveau de la paroi de l'estomac [6].

Il convient alors de distinguer:

- Les manifestations purement fonctionnelles (dyspepsie, gastralgie, nausées), signalées Par plus de 10 à 20% des sujets traités quelle que soit la molécule prescrite et rapidement résolutive à l'arrêt du produit; [13]
- Les ulcères gastroduodénaux, définis comme une perte de substance de 3 ou 5 mm, découverts aux examens endoscopiques systémiques, très fréquents avec les AINS classiques, mais asymptomatiques dans la moitié des cas; [13]
- L'hémorragie ou perforation digestive: la consommation prolongée des AINS à doses élevées comporte un risque estimé à 1-4% par année [27].
- Le diaphragme colique: sténoses courtes, uniques ou multiples, plus ou moins serrées.

Le colon est séparé en compartiments par de fines membranes muqueuses circonférentielles avec des érosions ou des ulcérations à leurs apex. Histologiquement, il

existe une importante fibrose sous muqueuse. Près de deux tiers des cas de diaphragmes coliques rapportés sont apparus après administration de diclofénac [27].

Le concept COX-1 et COX-2 permet de comprendre les espoirs mis dans l'inhibition sélective (ou préférentielle) de la COX-2. Cette sélectivité peut se définir par le rapport COX-1/COX-2, égal au rapport IC 50 COX-1/IC 50 COX-2 ; l'IC 50 étant la concentration de l'AINS nécessaire à inhiber 50% de l'activité COX-1 ou COX-2.

Pour un AINS donné, plus le rapport COX-1/COX-2 est élevé, plus cet AINS est préférentiellement actif sur COX-2 ; ceci suggère donc, du fait des données suscitées, qu'il est potentiellement moins responsable d'effets indésirables, notamment digestifs, qu'un autre AINS ayant un rapport COX-1/COX-2 inférieur [15].

II.2.5.2.b. Néphrotoxicité :

Elle est aussi due à l'action inhibitrice des AINS sur la synthèse des prostaglandines ; celles-ci, en effet, sont synthétisées et métabolisées dans le rein et jouent un rôle important dans la régulation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire, de la libération de la rénine et dans le transport tubulaire des ions. Environ 10% des patients ambulatoires qui prennent des AINS ont une altération rénale [27].

Les facteurs de risque comprennent l'âge (risque élevé chez des hommes de plus de 65 ans), une atteinte rénale préexistante et d'autres états où la rénine est élevée tels que l'insuffisance cardiaque et la cirrhose.

Il convient alors de distinguer:

- Insuffisance rénale aigue : elle est rare et n'apparaît qu'en cas de surdosage, d'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques, de cirrhose du foie, d'insuffisance cardiaque ou de syndrome néphrotique préexistant.
- Insuffisance rénale chronique : elle est la conséquence d'une néphrite interstitielle ou d'une nécrose papillaire consécutive à l'administration d'AINS.
- Syndrome néphrotique : peut être due à une glomérulonéphrite membraneuse qui régresse habituellement avec l'arrêt du traitement.
- Rétention sodée : due à l'inhibition de l'effet natriurétique des prostaglandines, elle se manifeste par des œdèmes évidents dans 10-25% des cas [27].

La toxicité rénale résultant de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales peut donc survenir avec tous les AINS y compris les AINS sélectifs de la COX-2 [19].

II.2.5.2.c. Asthme et bronchospasme :

L'asthme à l'aspirine est habituellement observé chez des patients souffrants d'asthme, de polyposie nasale et de rhinosinusite. L'hypersensibilité est souvent croisée avec celle d'autres AINS [27].

II.2.5.2.d. Complications obstétricales et néo-natales :

C'est avec ralentissement du travail, risque hémorragique chez la mère et le nouveau-né, risque fermeture prématurée du canal artériel [19].

II.2.5.3. LES EFFETS NÉFASTES DES AINS INDÉPENDANTS DES PG :**II.2.5.3.1. Lésions Cutanées :**

Parfois mortelles : syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson, réactions vésiculo-bulleuses, érythème polymorphe, purpura et vascularite. Plus bénignes et régressives : prurit, urticaire, angio-œdème, photosensibilisation, nécrolyse épidermique toxique, etc. la fréquence globale de ces réactions est estimée à 2% des cas [27].

II.2.5.3.2. Toxicité Hématologique :

- Myélotoxicité : agranulocytose (surtout pyrazolés), leucopénie, hypoplasie médullaire.
- Effet antiagrégant plaquettaire : bien connu pour l'acide acétylsalicylique, il s'observe aussi d'autres AINS. Il est expliqué par l'inhibition de la libération plaquettaire des facteurs procoagulants ainsi que par l'inhibition des prostaglandines PGF_2 qui interviennent dans la régulation de l'AMPc intraplaquettaire [27].

II.2.5.3.3. Syndrome De Reye :

Affection très rare, observée chez l'enfant de 1 à 2 ans, caractérisée par une encéphalopathie et une stéatose du foie, avec mortalité de 50% et séquelle neurologiques fréquente, ceci paraît suffisamment établis pour déconseiller l'usage de l'aspirine comme antipyrétique chez les enfants de moins de 12 ans [27].

II.2.5.3.4. Hépatotoxicité :

Connue de longue date pour la phénylbutazone, l'oxyphenbutazone et l'indométacine ; des hépatites sont aussi observées. Avec les autres AINS, l'augmentation des transaminases survient dans 2-3% des cas [27].

Quoi qu'il en soit, il convient de savoir que le profil d'effets indésirables est qualitativement le même pour les AINS classiques et les coxibs et que tous ces produits

peuvent potentiellement provoquer tous les effets indésirables cités, en particulier ceux liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [19].

II.2.6. LA SÉLECTIVITÉ:

II.2.6.1. MÉCANISMES BIOCHIMIQUES : AINS, COX ET SÉLECTIVITÉ ANTI-COX:

Les sites récepteurs des cyclo-oxygénases 1 et 2 pour les AINS et l'acide arachidonique fonctionnent de manière identique, mais le site COX-2 est plus large et accepte un plus grand nombre de molécules. Cette notion de conformation spatiale plus large est d'une importance clé, puisque les molécules anti-COX-2, obtenues par addition de divers radicaux, sont elles-mêmes plus volumineuses et ne peuvent donc se fixer sur les sites COX-1 [23].

Cependant, il y a une différence de la clef entre COX-1 et COX-2. En particulier, il y a une différence de l'acide aminé seule entre deux isoformes à place 120. Le remplacement d'isoleucine à ce site dans COX-1 par la plus petite valine de la molécule dans les familles COX-2 un défaut dans le revêtement intérieur du enzyme avec formation d'une petite poche latérale. Une capacité de lier dans cette poche latérale paraît être la base de sélectivité COX-2 pour beaucoup de drogues [24].

La taille de la molécule est donc un des points sur lequel il faut jouer afin d'avoir des anti-inflammatoires sélectifs de la COX-2 (fig II.4) [6].

On comprend aisément que l'action différentielle d'un AINS donné sur l'un des deux isoformes de la COX soit d'un intérêt primordial. De manière schématique, l'inhibition de l'activité COX-1 est à l'origine d'une inhibition de rôle physiologique des PG et donc d'un certain nombre d'effets adverses, notamment rénaux, digestifs et hémostatiques. Elle n'est de ce fait pas recherchée, à l'inverse de l'effet anti-COX2 qui ne génère pas ou peu d'effets secondaires et doit être privilégié dans la recherche des effets antalgiques.

C'est tout l'objet de la recherche pharmacologique et industrielle actuelle, orientée vers la mise à disposition d'AINS anti-COX-2 sélectifs ou, tout au moins, anti-COX-2 préférentiels [23].

Ceci devrait permettre d'obtenir un effet anti-inflammatoire et analgésique au prix de moindres risques de complications ou systémiques [23].

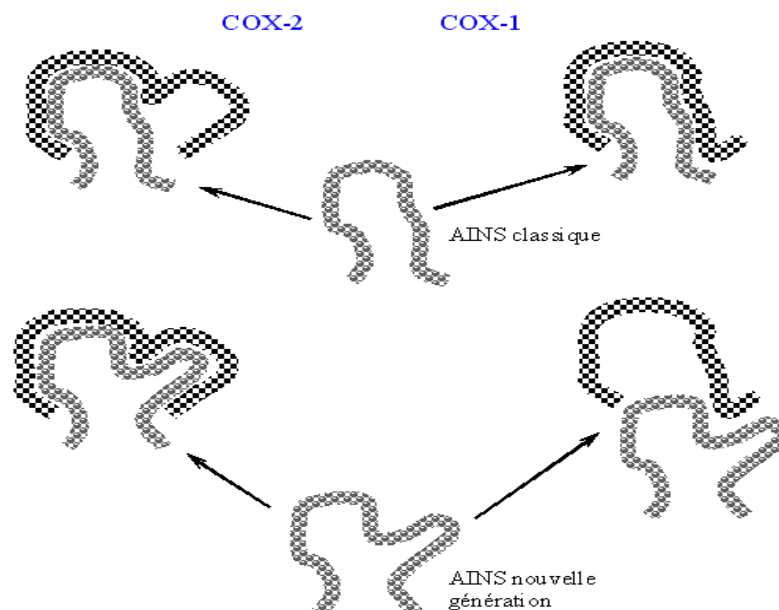


Fig II.4 : Schéma permettant d'expliquer l'augmentation de sélectivité des AINS de nouvelle Génération en faveur de COX-2 [6].

II.2.6.2. PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES :

Les prostaglandines ne sont pas les seules molécules impliquées dans l'inflammation. Ainsi de nombreuses cibles thérapeutiques peuvent conduire au développement ultérieur de nouveaux médicaments permettant de lutter contre l'inflammation : par exemple, des médicaments anti-cytokine pro-inflammatoire. Néanmoins, des espoirs de progrès considérables sont investis dans le domaine de l'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase de type 2. Ces progrès ne naîtront pas de l'activité mais plutôt de la meilleure tolérance des AINS sélectifs pour la COX 2. Plusieurs molécules sont en cours de développement, certaines en phase III. Pour l'une d'elle, le celecoxib, le dossier d'AMM européenne est même déposé [15].

Très schématiquement, les données actuelles publiées dans la littérature montrent que les AINS sélectifs COX 2 sont aussi efficaces que les AINS de référence actuellement commercialisés, tant pour l'arthrose que la polyarthrite rhumatoïde. Pour la tolérance, certaines études endoscopiques (fibroscopie gastroduodénale avant et après traitement) suggèrent que le nombre d'ulcères sous celecoxib (inhibiteur sélectif COX 2) est identique à celui sous placebo (de l'ordre de 4 à 5 %), donc très différent de celui sous AINS de référence (de l'ordre de 15 à 20 %) [15].

Certains inhibiteurs préférentiels de la COX-2 ont été découverts par hasard. Les molécules les plus récentes ont été spécifiquement sélectionnées sur leur capacité à inhiber la

COX-2 sans inhiber la COX-1. Le paramètre habituellement utilisé pour définir leur sélectivité est le rapport d'inhibition COX-2/ COX-1, utilisant les concentrations de ces molécules inhibant 50% de chacune des activités enzymatiques [25].

C'est sur ces bases que des classifications des AINS classiques et des nouvelles molécules en cours de développement ont été effectuées. On peut ainsi définir différentes classes d'inhibiteurs des COX (tab II.2) :

- Des inhibiteurs sélectifs de la COX-1.
- Des inhibiteurs non-sélectifs.
- Des inhibiteurs préférentiels de la COX-2.
- Des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 [25].

Tab II.2 : Différentes classes d'inhibiteurs [23].

Groupes	AINS
Anti-COX 1 préférentiel	Aspirine
	Indométacine
	Piroxicam
Anti-COX non sélectif	Diclofénac
	Ibuprofène
	Naproxène
Anti-COX 2 préférentiel	Nimésulide
	Meloxicam
Anti-COX 2 sélectif	Celecoxib
	Refecoxib
	Valecoxib

II.2.6.3. L'EFFETS DE LA SÉLECTIVITÉ SUR L'EFFICACITÉ ANALGÉSIQUE DES AINS :

La sélectivité anti-COX2 diminue de manière très significative la toxicité gastro-intestinale des AINS. Dans l'état actuel des connaissances, la sélectivité ne paraît pas affecter l'efficacité analgésique. De fait, l'efficacité analgésique du rofecoxib et du celecoxib est identique à celle des autres AINS lors de douleurs chroniques et de douleurs dentaires aiguës.

Par ailleurs, l'accroissement de la sélectivité, avec le celecoxib (sélectivité x 375) ou le rofecoxib (sélectivité x 800) ne paraît pas non plus augmenter l'efficacité analgésique d'un AINS. Il convient donc de distinguer des AINS anti-COX 2 préférentiels et des anti-COX 2 sélectifs. Les premiers, parmi lesquels le méloxicam et le nimésulide possèdent une sélectivité COX-2 100 à 5 000 fois supérieure à l'activité COX-1, mais une meilleure tolérance digestive qui semble liée à une efficacité analgésique moindre. Les anti-COX 2 sélectifs ou réputés tels, comme le célécoxib et le rofecoxib, paraissent échapper à cet inconvénient mais les résultats varient selon le modèle de douleur étudié. D'autres agents sont en cours de développement comme le valdécoxib et le pirécoxib [23].

II.2.6.4. EFFETS ADVERSES DES INHIBITEURS DE LA COX-2 :

Les AINS inhibant sélectivement la COX-2 ont une action anti-inflammatoire et antalgique à peu près identique, aux posologies conseillées, à celle des AINS non sélectifs mais entraînent moins de troubles digestifs (douleurs gastriques, ulcères) qu'eux. Ils ne déclencheraient pas crise d'asthme chez les asthmatiques chez lesquels les AINS non sélectifs et l'aspirine le font [27].

Les AINS de type COX-2 sont déconseillés chez la femme enceinte dans les premiers mois de la grossesse et au cours des derniers mois pour éviter de prolonger anormalement la grossesse.

Les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 actuellement commercialisés sont le célécoxib et le rofécoxib. Leur indication est actuellement restreinte au traitement symptomatique de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde. Ils n'ont pas d'effet antiagrégant plaquettaire dans la mesure où seule la COX-1 est présente dans les thrombocytes et n'augmenteraient donc pas le risque de saignements comme les AINS non sélectifs [28].

II.2.7. UTILISATION DES AINS :

La prescription des AINS s'agira toujours d'une monothérapie car l'association de deux AINS est inutile (pas de supériorité d'action) et dangereuse (risque d'effets indésirables majoré). Selon la molécule et la forme galénique choisies, la prescription sera uni-ou pluriquotidienne. Un traitement d'attaque de 2 à 3 jours est d'autant plus justifié que les signes inflammatoires locaux sont intenses. L'association à un pansement gastrique ou à des antiulcéreux n'est pas obligatoire en l'absence d'antécédent digestif. Une symptomatologie digestive (brûlure, douleurs) lors du traitement justifie la prescription de topiques gastro-intestinaux à prendre à distance de l'AINS. L'emploi d'AINS chez un patient atteint d'ulcère est à éviter mais possible. Il faut alors traiter simultanément l'ulcère. Chez le patient âgé de

plus de 65 ans avec des antécédents digestifs, la prescription prolongée d'AINS peut s'associer à la prise de prostaglandines ou d'inhibiteurs de la pompe à protons [16].

Il convient toujours de surveiller les prises médicamenteuses associées, d'autant plus que le patient est âgé [16].

II.2.7.1. DONNÉES PHARMACOLOGIQUES EXPLIQUANT CERTAINES RÈGLES DE PRESCRIPTION :

L'absorption digestive des AINS (qui sont des acides faibles) est excellente, ce qui leur confère une bonne biodisponibilité par voie orale et limite considérablement l'intérêt des formes parentérales. La liaison protéique est très forte, souvent supérieure à 99%. Les AINS sont ainsi capables de déplacer d'autres médicaments de leurs sites de fixation protéique lorsqu'ils sont Co-prescrits. Ce déplacement protéique conduit à une plus grande fraction libre (partie active du médicament) de la molécule déplacée. Le type même de cette interaction médicamenteuse est le déplacement des anticoagulants oraux (anti-vitamines K), générant un risque d'hémorragie : l'association AINS - anti-vitamine K est donc contre-indiquée. Il en est de même avec les antidiabétiques oraux de type sulfamides.

Le métabolisme des AINS est généralement hépatique et l'élimination rénale : ceci conduit à l'extrême prudence chez le sujet âgé, sujet dont les fonctions hépatiques et rénales sont souvent perturbées [15].

La demi-vie plasmatique des AINS conditionne leur rythme d'administration :

- un AINS à demi-vie longue (supérieure à 24 heures) est pris une seule fois par jour,
- un AINS à demi-vie courte (2 à 6 heures) est pris en 3 prises quotidiennes,
- un AINS à demi-vie intermédiaire (12 à 18 heures) est donné en une ou deux prises par jour [15].

II.2.7.2. CIRCONSTANCES DE PRESCRIPTION :

Les recours aux AINS ne s'impose en pratique que dans les rhumatismes inflammatoires, les spondylarthropathies surtout. Dans tous les autres domaines d'indications potentielles, les AINS apparaissent comme une solution de rechange aux autres analgésiques. La décision du prescripteur devra alors se fonder sur:

- Le rapport bénéfice/risque de chaque produit, qui privilégie le paracétamol;
- L'intensité du syndrome algique et son origine sachant que les AINS sont plus efficaces que le paracétamol ou les opioïdes faibles dans bien des cas;
- Thérapeutiques déjà entreprises et leurs résultats;

Le terrain du patient, ses antécédents et les médicaments en cours, susceptibles de contre-indiquer l'emploi de tel antalgiques [13].

Il faut savoir que si cette classe thérapeutique est la classe la plus prescrite au monde, elle est aussi, malheureusement, celle qui génère le plus d'effets indésirables dont certains peuvent être graves. Aussi, avant de prescrire un AINS, il faut s'assurer de l'absence de contre-indication et d'interaction médicamenteuse potentielle et il est nécessaire de respecter rigoureusement les recommandations d'utilisation que représentent les références médicales opposables [15].

Les propriétés des AINS justifient de ne pas les associer ou de prendre des précautions avec:

- Les anticoagulants et antivitamines K,

Le lithium (diminution de la filtration glomérulaire et de l'élimination du lithium, risque toxique),

- Les sulfamides hypoglycémiant (déplacement de leur site de liaison plasmique et majoration de l'effet hypoglycémiant, risque d'hypoglycémie).
- L'association de deux AINS est injustifiée. Elle peut conduire à une aggravation des effets indésirables [19].

II.2.7.3. CLASSIFICATION ET MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

Plusieurs classifications des AINS sont proposées, basées soit sur la structure des AINS, soit sur leur puissance, soit encore sur leurs modalités d'action et 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 est employé, essentiellement par voie parentérale. Compte tenu des AMM actuelles, seul le kétoprofène est utilisable par voie intraveineuse en France dans l'indication « analgésie postopératoire », tandis que quelques autres sont utilisées dans cette indication par voie entérale (naproxène, diclofénac...) [23].

En revanche, la classification des AINS en groupe 1, 2, 3, et 4 est à prendre en compte actuellement:

Le groupe 1 est constitué par le pyrazolés dont les indications sont très restreintes du fait de leurs effets indésirables graves : en pratique la phénylbutazone est réservée aux accès microcristallins et aux poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires, pour des durées courtes. Inférieures à 7 jours, ainsi qu'aux spondylarthropathies inflammatoires ;

Le groupe 2 comprend les AINS à risque élevé ou encore insuffisamment apprécié (comme par exemple pour les AINS récemment commercialisés qui sont systématiquement inscrits en liste I) : il s'agit des AINS de liste I excepté les pyrazolés. Médicaments dont le

champ de prescription peut s'étendre à l'ensemble des affections rhumatologiques sévères, c'est-à-dire chroniques ou invalidantes; [15-13]

Le groupe 3 correspond aux AINS inscrits en liste II dont la prescription peut être plus large du fait d'une meilleure tolérance globale. Ils peuvent être prescrits dans des indications extra-rhumatologiques, en traumatologie (entorses...), en ORL et stomatologie (sinusite, otite, douleurs dentaires...), en gynécologie (dysménorrhée primitive, ménorragies fonctionnelles), en urologie (colique néphrétique), et dans les états fébriles, ce sont des arylcarboxyliques; [15-29]

Enfin le groupe 4 comprend l'aspirine et les AINS faiblement dosés utilisés comme antalgiques, ou on dit AINS hors liste comme l'ibuprofène 200 mg et le kétoprofène 25 mg ont une sécurité d'emploi qui permet une utilisation large, sans ordonnance, pour le traitement symptomatique de courte durée des affections douloureuses ou fébriles [15-13].

Cette classification en quatre groupes peut guider le clinicien dans le choix d'un AINS, en tenant compte aussi de la demi-vie et de la pathologie à traiter. Néanmoins il est fort probable que dans les années à venir la classification basée sur la sélectivité préférentielle de la COX2 se substituera aux classifications actuelles pour devenir un outil de choix de prescription [15].

On peut aussi classer les AINS comme suit:

- AINS classiques: dérivés
 - Salicylés (diflunisal)
 - Indolés (indométacine, sulindac, kétoralac)
 - Pyrazolés (phénylbutazone)
 - Fénamates (acide méfénamique)
 - Acide propionique (ibuprofène, naproxène, kétofrofène...)
- Inhibiteurs COX-2 sélectifs
 - Célécoxib, rofécoxib, valdécoxib (parécoxib), étoricoxib [30].

II.2.7.4. STRATÉGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION :

La voie orale, qui permet des traitements prolongés, est la plus commode. Il convient d'absorber le médicament avec un verre d'eau en position debout pour limiter son temps de contact avec la muqueuse œsophagienne. La prise des AINS pendant les repas ne réduit pas leur ulcérogénicité, mais améliore leur tolérance fonctionnelle à l'instar de la voie rectale ou parentérale. Les injections intramusculaires sont utiles dans les coliques néphrétiques d'autant que leur délai d'action est court. Aussi leur prescription ne se justifie-t-elle que pour des cures très brèves, n'excédant pas 2-3 jours, lors d'une affection rhumatismale en poussée [9].

Quant aux topiques cutanés, ils remplaceraient avantageusement les formes systémiques d'AINS dans les douleurs post-traumatiques de l'appareil locomoteur (contusion, entorse...), voire certaines arthroses périphériques et tendinites superficielles, en raison de leur efficacité et le quasi absence de complications générales [13].

Il faut informer le malade des principales complications des AINS pour qu'il arrête le traitement ou sollicite un avis médical devant certains signes d'alerte, notamment digestifs, rénaux et cutanéomuqueux. Comme l'automédication est fréquente au cours des syndromes douloureux, on avertira les patients de l'incompatibilité entre le médicament prescrit et les AINS vendus sans ordonnance comme antalgiques-antipyrétiques [13].

Enfin, tout usage prolongé d'un AINS suppose une surveillance régulière qui a pour but d'évaluer sa tolérance, de réajuster sa posologie, voire de l'arrêter ou de lui substituer un antalgique simple si l'évolution le permet [13].

II.2.7.5. LES GRANDS PRINCIPES DU BON USAGE DES AINS :

Les grands principes du bon usage des AINS sont résumés dans leurs « Références Médicales Opposables » (tab II.4). La plupart de celles-ci s'appliquant aussi aux coxibs dont le seul bénéfice avéré est leur moindre ulcérogénicité par rapport aux AINS classiques.

Des essais à grande échelle sont en cours pour évaluer le risque thrombotique des coxibs par rapport aux AINS non sélectifs [13].

Tab II.3 : Références médicales opposables concernant la prescription des AINS [13].

1.	Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par AINS lors des rémissions complètes des rhumatismes inflammatoires chroniques, et en dehors des périodes douloureuses dans les rhumatismes dégénératifs.
2.	Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS au-delà d'une période d'une à deux semaines et sans une réévaluation clinique dans les lombalgies aiguës et/ou les lombosciatalgies aiguës et dans les rhumatismes abarticulaires en poussée.
3.	Il n'y a pas lieu de prescrire un traitement préventif des lésions gastroduodénales induites par les AINS à un patient traité par un AINS à dose anti-inflammatoire sans avoir évalué le risque digestif individuel.
4.	Il existe contre-indiqué pour le fœtus et le nouveau-né de prescrire un AINS à partir de sixième mois de grossesse, sauf utilisations obstétricales très limitées.
5.	Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures aux doses recommandées.
6.	Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS par voie intramusculaire au-delà des trois premiers jours de traitement, la voie orale prenant le relais.
7.	Il n'y pas lieu d'associer deux AINS par voie générale, y compris l'aspirine (sauf lorsque celle-ci est prescrite à visée anti-agrégante à doses inférieures à 500 mg). Cette recommandation concerne toute la classe des AINS.
8.	Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS chez un patient sous anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire sans prendre en compte le risque hémorragique.
9.	Il n'y pas lieu, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë, de prescrire un AINS chez un patient en particulier âgé, recevant un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, sauf cas exceptionnel imposant une surveillance biologique.
10.	Il n'y a pas lieu d'associer un traitement AINS à la corticothérapie, sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (angéites nécrosantes, certaines polyarthrite rhumatoïde, ...).

III.1. MÉDICAMENT :

Le code de la Santé publique (article L.5111-1) définit ainsi le médicament : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

Le médicament contient :

- un **principe actif**, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme.
- des **excipients**, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif [31].

III.1.1. LES CATÉGORIES DE MÉDICAMENTS :

Il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent notamment :

- **Les spécialités pharmaceutiques**, qui sont les médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Pour pouvoir être délivrées aux patients, elles doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Une même spécialité peut avoir un nom de marque différent selon les pays. La dénomination commune internationale (DCI) permet de désigner de manière unique la substance active qu'il contient.
- **Les préparations magistrales, hospitalières ou officinales**, qui est le plus souvent réalisées par une pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (officine de ville pour les préparations magistrales et officinales ou pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé pour les préparations magistrales et hospitalières) ;

Ces préparations et spécialités pharmaceutiques peuvent se présenter sous différentes

- **Formes pharmaceutiques** : comprimé, solution buvable, solution injectable... [31].

Elles sont accompagnées d'une notice d'utilisation (optionnelle pour les préparations) et d'un étiquetage spécifique afin de donner les informations nécessaires à leur utilisation dans les conditions les plus adaptées possibles [31].

III.2. SYSTÈMES DE DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS :

Rédigé à la demande de la Commission recherche de l'Académie nationale de pharmacie, ce rapport est consacré aux systèmes de délivrance des médicaments = S.D.M. (Drug Delivery Systems = DDS). Il est la synthèse d'informations obtenues à l'occasion d'entretiens avec des personnalités du monde pharmaceutique et lors de la lecture d'un certain nombre d'articles spécialisés. Il comporte :

Une évocation rapide de ce qu'est la pharmacie galénique et de ce qu'a été son évolution au cours des dernières décennies ;

- une définition des S.D.M. (toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice-risque des médicaments), des indications sur leur histoire et une sensibilisation à la place qu'ils occupent parmi les formes d'administration des médicaments ;
- des informations sur les sociétés spécialisées dans l'élaboration des S.D.M., sur les interactions de ces dernières avec les entreprises du médicament et sur le marché actuel et à venir des S.D.M.

Une présentation des possibilités offertes par les S.D.M. aux entreprises du médicament ;

- des réflexions sur les obstacles (techniques, réglementaires et économiques) susceptibles de s'opposer au choix d'un S.D.M., comme forme d'administration ;
- une description d'un certain nombre de S.D.M. choisis pour leur apport à la thérapeutique et un bref aperçu des perspectives offertes à ces systèmes ;

L'énoncé d'un certain nombre de recommandations à l'adresse des organismes concernés par les S.D.M. [32].

III.3. DIFFÉRENTS FORMES DE LIBÉRATIONS :

Pour certains médicaments, il existe des formes orales dites à libération modifiée. La vitesse de libération du principe actif à partir de sa forme galénique est accélérée, ralentie ou différée ou prolongée grâce à des procédés technologiques ou une formulation particulière [33].

III.3.1. FORME A LIBÉRATION MODIFIÉ :

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration. L'intensité et la vitesse de libération et

l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption ils constituent le principe même de la conception des formes à libération prolongée [34].

La modification de la libération peut résulter de caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) allant dans le sens de l'allongement de la libération ou de son raccourcissement par rapport à la libération immédiate.

En accord avec la Pharmacopée Européenne, on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives. » [34].

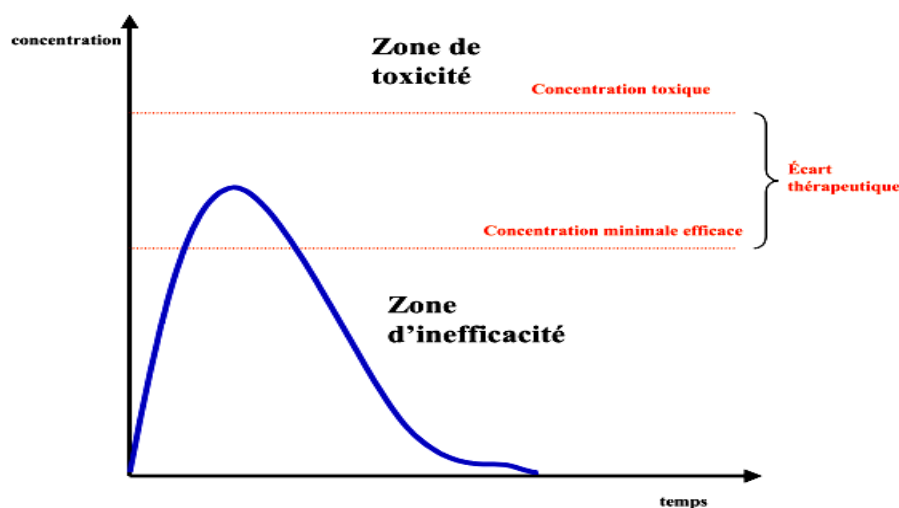


Fig III.1 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique. [34]

III.3.2. FORME A LIBÉRATION ACCÉLÉRÉE :

Les comprimés à libération accélérée sont formulés de façon à obtenir un temps de désagréation court.

Ils comprennent:

- comprimés effervescents ;
- comprimés orodispersibles: faciliter la prise du médicament en cas de problème de déglutition par exemple [35].

Tab III.1 : Forme à libération accélérée [35].

Type de comprimé	Utilisation	Particularité	Temps de désagrégation
Effervescent	A dissoudre dans l'eau avant d'administrer	Libération de gaz carbonique milieu aqueux	≤ 5 minutes
Ordispersible	A faire « fondre » sur la langue	Comprimés lyophilisés	Quelques secondes

III.3.3. FORME A LIBÉRATION DIFFÉRÉE :

La libération du principe actif est retardée dans l'organisme, grâce à un mode de fabrication approprié, afin que le principe actif soit libéré à un niveau déterminé de l'organisme ou pour éviter une interaction principe actif-voie d'administration.

Ce sont des formes gastro-résistantes destinées à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal, dont le pH est supérieur à 5 [33].

Tab III.2 : Formes à libération différée [33].

	Signification de l'abréviation	Forme galénique	Exemples	Particularité
EC	Enteric Coated	Caps avec pellets gastro-résistants	Videx®	But : protection contre une dégradation du principe actif à pH acide
EN	Enteric-coated	Dragées gastro-résistantes	Salazopyrin®	But : protection de l'estomac en cas d'intolérance ou traitement au long cours (arthrite rhumatoïde)

La libération différée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle, par exemple dans l'intestin au lieu de l'estomac [33].

III.3.4. FORMES A LIBÉRATION RALENTIE :

La vitesse de libération plus lente à pour but d'obtenir un taux de principe actif de plus constant possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre d'administration. La difficulté est grande car ce taux doit toujours être compris entre la suite d'activité et le seuil de toxicité. [35]

III.3.5. FORME A LIBÉRATION RÉPÉTÉE OU FRACTIONNÉE :

Elles permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques au cours du temps, mais toujours supérieures à la concentration minimale efficace, pendant environ douze heures. Les particules de principe actif sont séparées en plusieurs fractions de vitesse de dissolution différente.

La dose unitaire totale est divisée en fraction libérant le principe actif à des délais différent, on distingue trois catégories :

- Les comprimés constitués d'un noyau recouvert d'un enrobage gastrorésistant et d'une couche externe apportant une dose de principe actif immédiatement disponibles.
- Les comprimés multicouches, constitués d'un mélange de grains à libération immédiate (première couche) et de grains enrobés (seconde couche) ;
- Le mini granules en gélules : c'est un mélange de mini granule dont certains sont enrobés et d'autres pas. L'enrobage est soluble en fonction du pH et donc en fonction du niveau du tube digestif. Ces spécialités sont appelées «coronules» [33].

III.3.6. FORME A LIBÉRATION PROLONGÉE :**III.3.6.A. CONCEPT DE LA LIBÉRATION PROLONGÉE :**

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales formes à libération immédiate, et les technologies des formes (non immédiates) à libération modifiée, aux quelles appartiennent les formulations à libération prolongée [36].

En contrôlant la vitesse de libération du principe actif (k_1) à partir de la forme pharmaceutique, les concentrations plasmatiques obtenues seront directement déterminées par les caractéristiques de libération imposées par la forme galénique (Fig III.2).

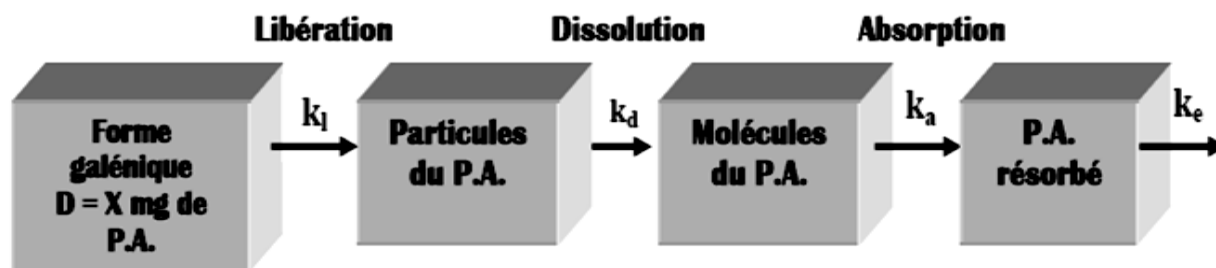


Fig III.2 : Représentation schématique de la cinétique de libération d'un P.A [36].

D'un point de vue pharmacocinétique, avec une formulation conventionnelle, la molécule est libérée immédiatement. Dans ce cas, le principe actif est disponible très rapidement en grande quantité, mais son action est très courte et sa concentration diminue rapidement (Fig III.2).

Des formes à libération immédiate doivent être capables de libérer le ou les P.A dans le tractus GI, sans délai ni prolongation de sa dissolution ou de son absorption. En outre, il est spécifique qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% du PA incorporé en l'heure.

Un système à libération immédiate implique un $k_l > k_a, k_e$. Dans ce cas, c'est l'absorption du principe actif à travers la membrane biologique qui constitue l'étape limitant et non pas sa libération à partir de la forme pharmaceutique [36].

Lorsque le principe actif présente une action pharmacologique à un temps de demi-vie plasmatique court (inférieur à 2h), ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée.

Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non respect de la posologie.

Le seul moyen d'éliminer les pics et les creux des concentrations plasmatiques d'une thérapie conventionnelle, était une perfusion intraveineuse permanente, méthode lourde et onéreuse. Par contre, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [37].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h

suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement.

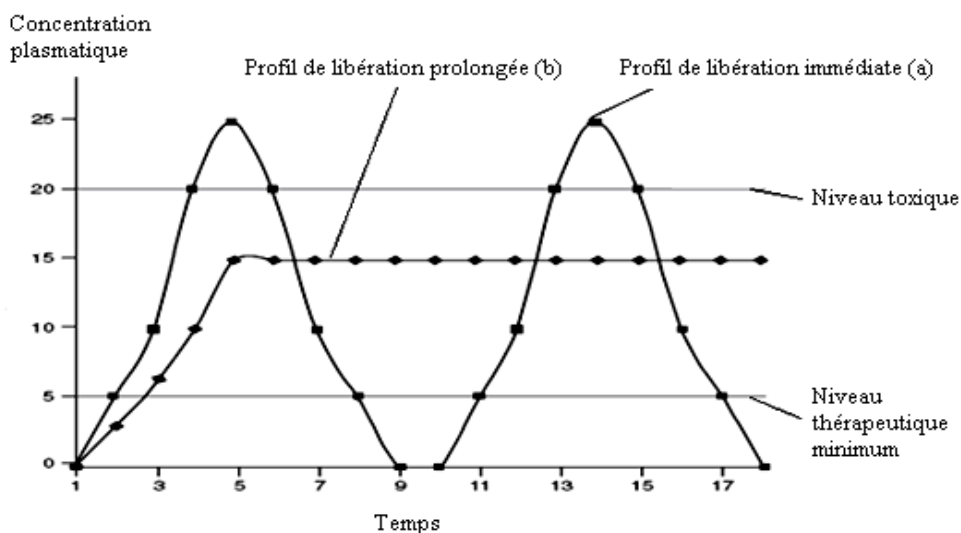


Fig III.3 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b) [37].

Ce type de système libère le principe actif de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée. Dans ce cas $k_l < k_a$ (Fig III.3), c'est la libération du principe actif qui devient alors l'étape limitant [37].

Au stade de la recherche, le contrôle de la biodisponibilité des formes à libération prolongée doit être réalisé avec beaucoup de rigueur par des essais de dissolution et d'absorption *In vitro* et surtout par des essais cliniques. Le but de corréliser la dissolution *in vitro* de drogue et les données *in vivo* de biodisponibilité a engendré la classification des systèmes biopharmaceutiques BCS (Tab III.3) [38].

Tab III.3 : Classification des systèmes biopharmaceutiques [38].

Classe 1	très soluble	très perméable
Classe 2	peu soluble	très perméable
Classe 3	très soluble	peu perméable
Classe 4	peu soluble	peu perméable

III.3.7. FORME A LIBÉRATION CONTRÔLÉE :

La libération contrôlée permet de maîtriser la vitesse et le site de libération d'un principe actif. Il est possible de moduler les paramètres de libération grâce aux nombreux excipients polymériques développés pour des applications pharmaceutiques. Le potentiel de ces polymères sensibles, maintenant bien maîtrisé, commence à intéresser d'autres domaines industriels pour optimiser la gestion des produits chimiques. Le principe de cette technique repose sur des mécanismes relativement simples et bien connus [39].

Le transfert graduel de molécules actives est bien connu dans le domaine pharmaceutique, car il permet de formuler des médicaments à effet prolongé, ce qui facilite leur administration et améliore le respect de la posologie. Cette approche limite aussi les effets secondaires causés par des injections massives ou des prises répétées. La fig III.4 montre la différence entre une cinétique de libération contrôlée et une formulation classique.

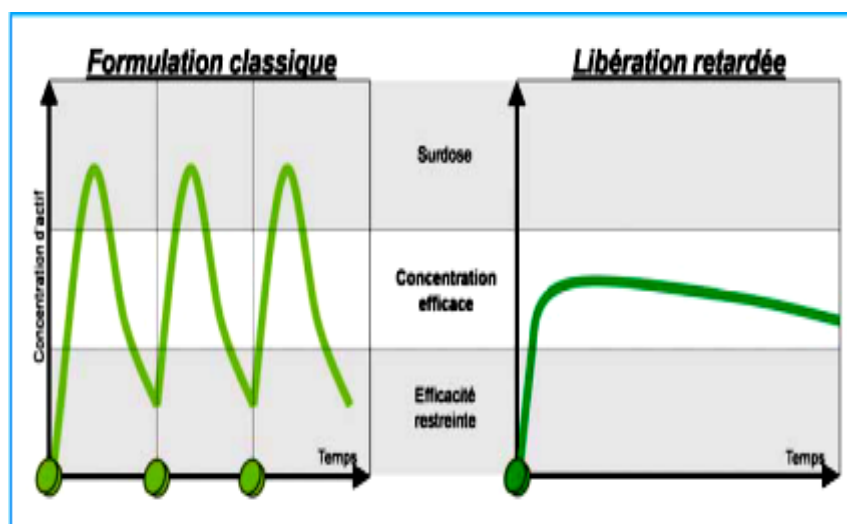


Fig III.4 : Comparaison des profils de libération avec formulation classique et contrôlée [39].

III.3.7.1. INTERETS :

Dans ces formes, l'enrobage doit permettre au médicament de traverser l'estomac sans y être désagréé. Ainsi, les interactions mutuelles entre le principe actif, le milieu et la muqueuse gastrique sont évitées.

L'enrobage entérique a donc les avantages suivants :

- Protège le principe actif de l'action dénaturante éventuelle du suc gastrique : acidité et enzyme.

- Prévient l'effet vomitif de certains principes actifs.
- Empêche le contact avec la muqueuse gastrique de produits corrosifs.
- Empêche la dilution dans les liquides du tube digestif.

III.3.7.2. PRINCIPAUX AGENTS D'ENROBAGE :

Actuellement, plusieurs produits sont utilisés pour réaliser un enrobage gastrorésistant.

Plusieurs classifications sont proposées, certaines sont basées sur la structure chimique, d'autres sur le facteur physiologique induisant leur délitement.

Lors de passage du milieu gastrique au milieu intestinal, on assiste à la variation de trois facteurs principaux :

- Le pH très acide au niveau de l'estomac, devient neutre ou légèrement alcalin au niveau intestinal.
- L'absence de lipase et de sels biliaires au niveau d'estomac , et leur présence au niveau intestinal.
- La présence d trypsine et de chymotrypsine dans l'intestin.

Le pH du milieu gastrique est de 1,5 à 2,5. Il s'élève par dilution lors d'un repas et peut atteindre 5.

L'enrobage entérique doit donc résister jusqu'à un pH de 5. Or le pH au niveau du duodénum est aussi voisin de 5.

Ceci rend le problème délicat lorsque la libération doit avoir lieu au niveau du duodénum. Il semble donc que l'enrobage entérique idéal doit résister de pH 1 à pH 5 et se dissoudre à partir de pH 5,5.

IV.1. IDENTIFICATION :

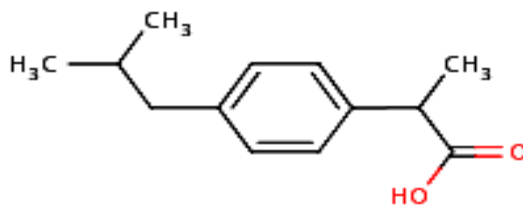


Fig IV.1 : Structure chimique de l'ibuprofène [40].

Ibuprofène (IB) est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartient au groupe des acides de type 2-arylpropanoïque, qui existe sous deux formes énantiomères R et S. Cependant, seul le composé racémique est utilisé dans la médecine.

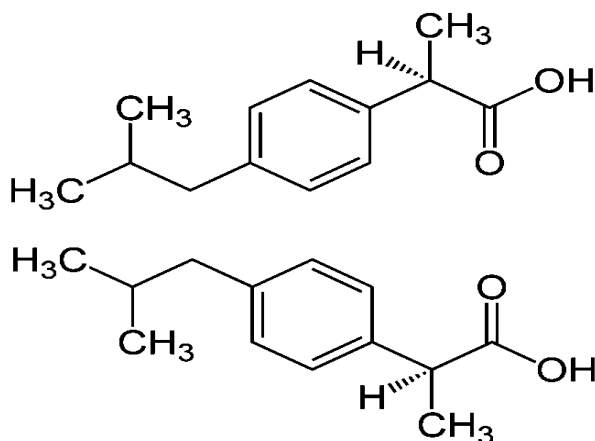
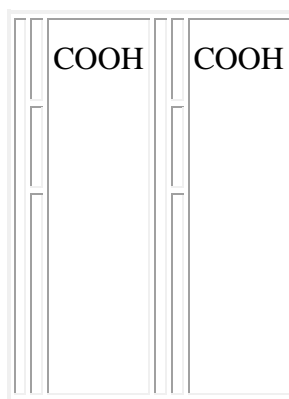


Fig IV.2 : Structure des énantiomères R (en haut) et S (en bas) de l'acide 2-[4- (2-méthylpropyl) phényl] propanoïque [40].

L'ibuprofène est une molécule relativement simple appelée acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl) phényl] propanoïque, constituée d'un seul groupement fonctionnel (-COOH) et d'une partie hydrocarbonée inerte (hydrophobe) [-CH(CH₃) C₆H₄CH₂CH(CH₃)₂] (fig IV.2) [40].

IV.1.1. ÉNANTIOMÈRES:

La molécule d'ibuprofène possède un centre chiral au niveau de groupement acide propanoïque. Par conséquent, deux isomères optiques sont possibles : la forme (+) dextrogyre ou (S) (+)-ibuprofène et la forme (-) lévogyre ou (R) (-)-ibuprofène (fig IV.3) [39].



R (-)-ibuprofène S (+)-ibuprofène

Fig IV.3 : Structure chimique des deux formes énantiomériques de l'IB [39].

Les deux isomères optiques de l'ibuprofène présentent des effets biologiques différents. Par conséquent, l'isomère S(+) a connu un grand intérêt dans le domaine de la médecine car il est pharmacologiquement actif comme inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, et l'isomère R(-) qui est moins actif que S(+) dans l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, mais il peut avoir certaines propriétés pharmacologiques reliées à l'action anti-inflammatoire de l'IB.

Comme chacun des deux énantiomères présente une activité pharmacologique importante, il est nécessaire donc d'avoir les deux formes séparément. Pour se faire, il existe deux types d'approches : la première consiste à la séparation de mélange racémique d'IB et la deuxième approche consiste à la synthèse de chaque énantiomère tout seul par une méthode de synthèse dite stéréosélective [39].

IV.2. CARACTÉRISTIQUES:

IV.2.1. CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES ET CHIMIQUES :

L'ibuprofène est disponible sous forme d'une poudre blanche cristallisée. C'est un solide faiblement cireux avec une faible odeur et un goût fort et caractéristique.

Une fois avalé, l'IB laisse une sensation brûlante dans la gorge. Comme les méthodes de synthèse de l'ibuprofène sont nombreuses, les impuretés suivantes (tab IV.1) peuvent apparaître dans le produit final [41].

Tab IV.1 : Différentes impuretés détectées dans l'ibuprofène [41].

Impureté	Quantité (ug/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

L'ibuprofène est faiblement soluble dans l'hexane, mais soluble dans l'éthanol, octanol, diméthylsulfoxyde et chloroforme. Le (tab IV.2) suivant donne la solubilité approximative de l'IB dans certains solvants organiques [42].

Tab IV.2 : Solubilité de l'ibuprofène dans des solvants organiques [42].

Solvant	Solubilité approximative à température ambiante (%)
Eau distillée	> 10
Ethanol	> 10
Hexane	3,3

La solubilité de l'ibuprofène est proportionnelle au pH du milieu (fig IV.4). En effet, la solubilité de l'IB 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 [39].

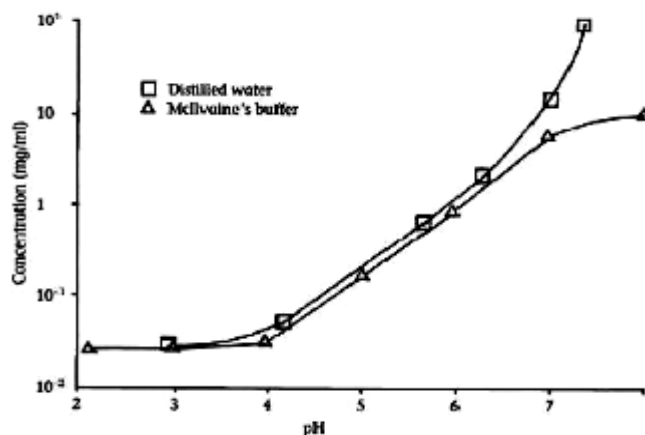


Fig IV.4: Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH [39].

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'IB reste constante.

Les caractéristiques physiques (comme la densité) de l'ibuprofène sont liées au paramètre taille des particules comme le montre (tab IV.3) suivant:

Tab IV.3 : Caractéristiques physiques [39].

Catégories disponibles	IB25	IB38	IB50
Taille des particules (um)	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

Les différentes caractéristiques chimiques de l'ibuprofène sont résumées dans le (tab IV.4) suivant (d'après la Pharmacopée européenne) [41].

Tab IV.4 : Caractéristiques chimiques de l'ibuprofène [41].

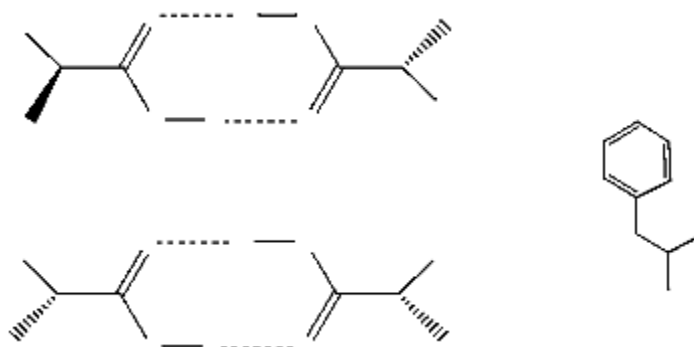
Test	Caractéristique
Aspect en solution	Clair, non colorée
Rotation optique	-0,05 à 0,05
Métaux lourds	Au maximum 10 ug/g
Perte à la dessiccation	Au maximum 5000 ug/g
Cendre sulfurique	Au maximum 1000 ug/g
Eau	Au maximum 1%
Quantité de 4-isobutyrylacétophénone	Au maximum 1000 ug/g

IV.2.2. CARACTÉRISTIQUES PHYSIOCHIMIQUES :

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, ont suggéré que l'aspect stéréochimique de l'ibuprofène affecte ses propriétés et sa forme cristalline. Ils ont montré que l'isomère (+)-IB possède un point de fusion plus faible que celle l'isomère (-)-IB. Le point de fusion de (+)-IB et (-)-IB est aux environ de 47-54 °C alors que le composé racémique possède un point de fusion aux environ de 76-78 °C [41].

IV.2.3. CARACTÉRISTIQUES CRISTALLOGRAPHIQUES :

L'ibuprofène se cristallise avec deux molécules par unité asymétrique pour former un dimère cyclique au moyen de liaisons par pont hydrogène. Les deux molécules formant le dimère peuvent être de la même nature (i.e. S-(+)/S-(+)) ou de natures différentes (i.e. mélange racémique : R-(-)/S-(+)), la (fig IV.6) montre les deux cas [39].



R =Dimère R/S (racémique)

R=Dimère S/S

Fig IV.5 : Formation d'un dimère cyclique entre deux molécules d'IB [39].

IV.3. DISPONIBILITÉ DE L'IBUPROFÈNE DANS LE MONDE :

Malgré la sophistication relative du marché de l'ibuprofène, les formes galéniques sous forme de comprimés sont toujours prédominantes. Cependant, des capsules, sirops oraux et des préparations topiques sont aussi disponibles. Le (tab IV.5) suivant montre la distribution des formes galéniques de l'ibuprofène dans le marché européen et au Etats-Unis [43].

Tab IV.5 : Disponibilité des formes galéniques dans l'Europe et les Etats-Unis (%) [43].

Forme galénique	Royaume-uni	France	Allemagne	Italie	Pays-bas	Belgique	Espagne	USA
Comprimé	82	95	76	88	98	89	89	97
Effervescent	0,3	/	0,3	/	/	0,6	/	/
Capsule	/	4	1	/	/	0,6	6,5	1
Toute forme à libération contrôlée	0,5	/	/	2,5	/	/	/	/
Liquide orale	2	/	/	/	1,3	/	/	2,1

IV.4. PROPRIÉTÉS PHARMACEUTIQUES :

IV.4.1. INDICATION :

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que : [44]

- Apparition de fièvre, [45]
- Inflammation,
- Maux de tête,
- Maux de dents,
- Maux de d'os,
- Arthrite, y compris l'arthrite juvénile,
- Douleurs menstruelles,
- Blessures mineures [45].

IV.4.2. POSOLOGIE :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes adapté à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (environ 6 ans) [44].

Affections douloureuses et/ou fébriles :

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans) : 1 à 2 comprimés ou Capsules (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures.

Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés ou capsules par jour (1200 mg).

- Sujets âgés l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre [44].

Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures [44].

Durée de traitement :

Si la douleur persiste plus de 5 jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de 3 jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical [44].

IV.4.3. CONTRE-INDICATIONS :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus : Fertilité/ Grossesse/ Allaitement).
- Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédent d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Ulcère peptique évolutif.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- La prise de comprimé, de capsule ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6ans car elle peut entraîner une fausse-route [44].

IV.4.4. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :**IV.4.4.A. Mises en garde :**

- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.
- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

- L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS [44].

Sujets âgé :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales [44].

Effets gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves [44].

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère.

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie [44].

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Insuffisance rénale fonctionnelle :

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- médicaments associés tels que : diurétiques,
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,

- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée,
- sujet âgé [44].

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémians.

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine.

IV.4.4.B. Précautions d'emploi :

- L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale [44].

IV.4.5. INTERACTIONS :**IV.4.5.1. Interactions médicamenteuses :*****Risque lié à l'hyperkaliémie :***

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les AINS. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs coassociés [44].

IV.4.5.2. Déconseillées :

- Autres AINS : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS) [44].
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

IV.4.5.3. Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

IV.4.5.4. Associations à prendre en emploi :

- Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégants (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale.
- Bêtabloquants : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

IV.4.6. FERTILITÉ/ GROSSESSE/ ALLAITEMENT :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque [44].

Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer:

- Le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios,
- La mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre indiquée à partir du 6^{ème} mois.

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite [45].

IV.4.7. EFFETS INDÉSIRABLES :

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé.

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie

de Croh ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS [45].

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non [44].

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke [44].

Effets sur le système nerveux central :

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées [44].

Autres :

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite [44].

IV.4.8. SURDOSAGE :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier [45].
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique [45].

IV.5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

IV.5.1.MÉCANISMES ET SITES D'ACTION :

L'ibuprofène fait partie de la classe des AINS (anti-inflammatoires Non Stéroïdien). Cette classification désigne tout le groupe de médicaments présentant des propriétés antipyrétiques (contre la fièvre), antalgiques (contre la douleur) et anti-inflammatoires (contre l'inflammation). Ces médicaments fonctionnent tous de la même façon, en inhibant la synthèse de prostaglandines à l'origine de la douleur et de l'inflammation [46].

L'ibuprofène inhibe une enzyme (la cyclo-oxygénase) responsable d'une cascade de réactions. Cette cascade est à l'origine de la synthèse de prostaglandines qui sensibilisent les récepteurs des fibres nerveuses à l'action algogène (qui favorise la douleur) de certaines substances [46].

La cyclo-oxygénase existe sous deux iso-formes COX-1 et COX-2. Les eicosanoïdes produits par la COX-1 protègent la muqueuse gastrique, régulent le débit de la filtration glomérulaire et induisent l'agrégation plaquettaire, et la COX-2 agit dans l'inflammation et la douleur par la production de prostaglandines vasodilatatrices. L'inhibition de la COX-2 par l'IB explique son effet antipyrétique et analgésique [39].

En plus, l'ibuprofène possède des propriétés indépendantes de l'inhibition des prostaglandines. Parmi eux, l'inhibition de facteurs de transcription, qui contribueraient à l'activité anti-inflammatoire. Ces facteurs de transcription interviennent notamment dans la production de diverses cytokines pro-inflammatoires et dans la maturation des cellules immunitaires [39].

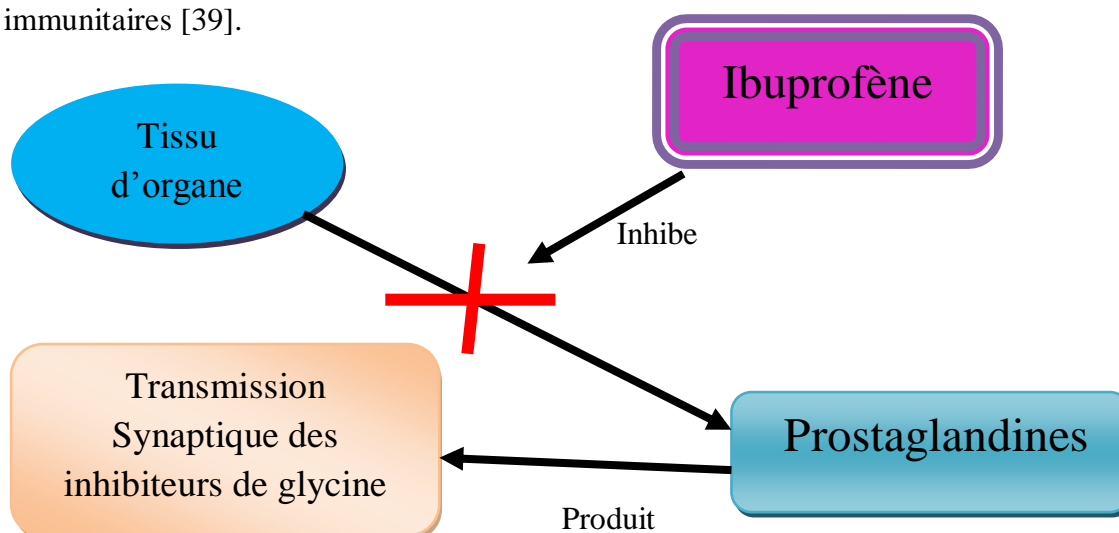


Fig IV.6 : Mode d'action d'Ibuprofène [47].

Il est utilisé pour les traitements de courte durée par les traitements de la fièvre et des douleurs en tout genre (maux de tête, courbature, état grippaux...). Il est en revanche contre indiqué pour les femmes enceinte et les enfants qui ont la varicelle.

Sa consommation peut provoquer des effets indésirables comme gastrite, stomatite (inflammation de la bouche et des gencives), douleurs abdominale, ulcération du tube digestif, allergie et asthme [47].

L'ibuprofène est un mélange racémique d'énantiomères S(+) et R(-). Les études in vivo et in vitro indiquent que l'isomère S(+) est responsable de l'activité clinique [47].

IV.5.2. PHARMACOCINÉTIQUE :

IV.5.2.1. Absorption :

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale [48].

L'ibuprofène est bien absorbé par le tube digestif. Il est rapidement absorbé dans la partie gastro-intestinal supérieure, et le pic plasmatique des énantiomères R et S est observé 1 à 2 heures environ après administration par voie orale [39].

La plupart des formulations orales de l'ibuprofène montrent une biodisponibilité systémique complète, indépendamment de leur absorption. La biodisponibilité absolue des énantiomères R et S de l'IB est égale à 83,6 % et 92,0 %, respectivement [39].

L'ibuprofène est rapidement absorbé, en grande partie dans l'intestin grêle. Après une administration orale de 200 à 600 mg d'ibuprofène, on atteint en moyenne après 1–2 heures (t_{max}) les pics de concentration plasmatique de 15–55 µg/ml (C_{max}). Si on prend de l'ibuprofène après un repas, l'absorption s'effectue nettement plus lentement et les pics de concentration plasmatique sont moins élevés [48].

Après administration orale d'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène, on atteint dans la synovie un pic de concentration de 8 à 13 µg/ml au bout de 6 heures [48].

IV.5.2.2. Distribution :

L'ibuprofène est lié à 99 % à l'albumine plasmatique et possède un faible volume de distribution. Dans le liquide synovial, il peut atteindre des concentrations supérieures aux concentrations sériques. [39].

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 [39].

IV.5.2.3. Métabolisme :

Plus de 50–60% d'une dose orale d'ibuprofène sont transformés dans le foie en 2 métabolites inactifs phase (I et II) et leurs conjugués [49].

Après leur absorption dans le corps, les médicaments seront plus ou moins métabolisés. Plus une substance est métabolisée, moins son taux d'excrétion sera élevé. L'idéal étant que le taux d'excrétion soit le plus bas possible [49].

Le métabolisme des médicaments a lieu en deux phases consécutives (I et II). La phase I consiste habituellement en une oxydation ou une hydrolyse, avec l'ajout systématique d'un groupe fonctionnel. La phase II consiste généralement en une conjugaison avec l'attachement d'une molécule polaire, comme un acide glucuronique, un sulfate, un acétate ou un acide aminé. Les métabolites conjugués de la phase II sont plus polaires, par conséquence, ils sont plus hydrosolubles [50].

Normalement, les métabolites sont moins bioactifs que leur molécule-mère, mais dans certains cas, une augmentation de leur toxicité est observée.

La (fig IV.7) montre un cas de métabolisme de l'ibuprofène. Lors de la phase I, un groupe -OH vient s'attacher à l'ibuprofène. Et lors de la phase II, ce métabolite devient un conjugué glucuronide [50].

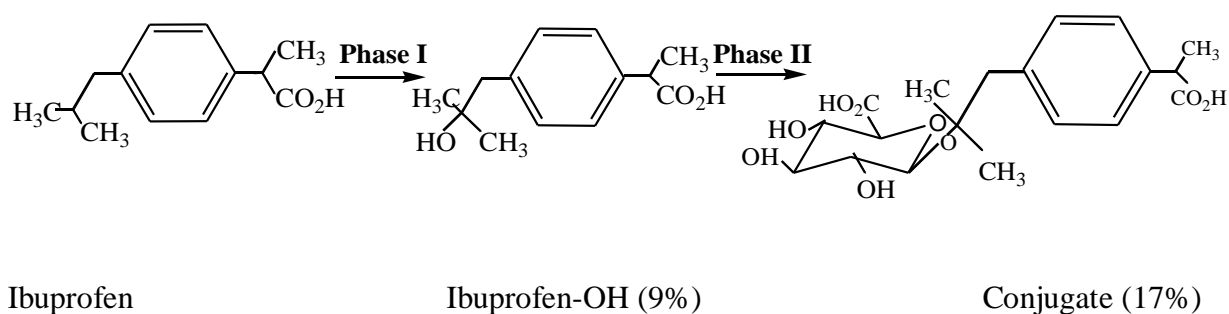


Fig IV.7 : Ibuprofène et sa métabolisation [50].

Ses principaux métabolites sont l'hydroxy- et le carboxy-ibuprofène et l'acide carboxy-hydratropique. Signalent que les métabolites de l'ibuprofène sont inactifs [51].

IV.5.2.4. Demi-vie et Élimination :

La demi-vie dans le plasma est de 1½–2 heures. Du fait de sa brièveté, des prises répétées d'ibuprofène n'entraînent pas d'accumulation. L'ibuprofène et ses métabolites sont presque totalement éliminés 24 heures après l'administration orale [48].

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 [39].

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 1 mg d'une dose racémique de 400 mg est excrété par jour dans le lait. Ceci peut être attribué à l'acidité élevée de l'ibuprofène et aussi à sa liaison avec les protéines plasmatiques. La sécrétion de l'IB dans la salive peut être aussi négligeable [39].

IV.6. SYNTHÈSE DE L'IBUPROFÈNE :

L'ibuprofène est la substance active de nombreux médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cet anti-inflammatoire est aussi un antalgique (antidouleur) et un antipyrétique (lutte contre la fièvre). On l'utilise par exemple pour soulager l'arthrite, les maux de tête ou encore les courbatures [51].

Dans les années 1960, les laboratoires Boots développent l'ibuprofène de formule brute $C_{13}H_{18}O_2$ et proposent une voie de synthèse en six étapes [51, 52].

Dans les années 1990, la société BHC met au point un procédé reposant sur les principes de la chimie verte, une chimie qui réduit la pollution à la source et qui est plus respectueuse de l'environnement [51, 52].

La synthèse originale des Laboratoires Boots comporte six étapes, débute par l'acylation selon Friedel-Crafts de l'iso-butylbenzène.

La réaction avec le chloroacétate d'éthyle (réaction de Darzens) conduit à l' α , β -époxyester qui est hydrolysé et décarboxylé en l'aldéhyde. La réaction de cet aldéhyde avec l'hydroxylamine conduit à l'oxime, qui est converti en nitrile, lequel est hydrolysé en l'acide désiré :

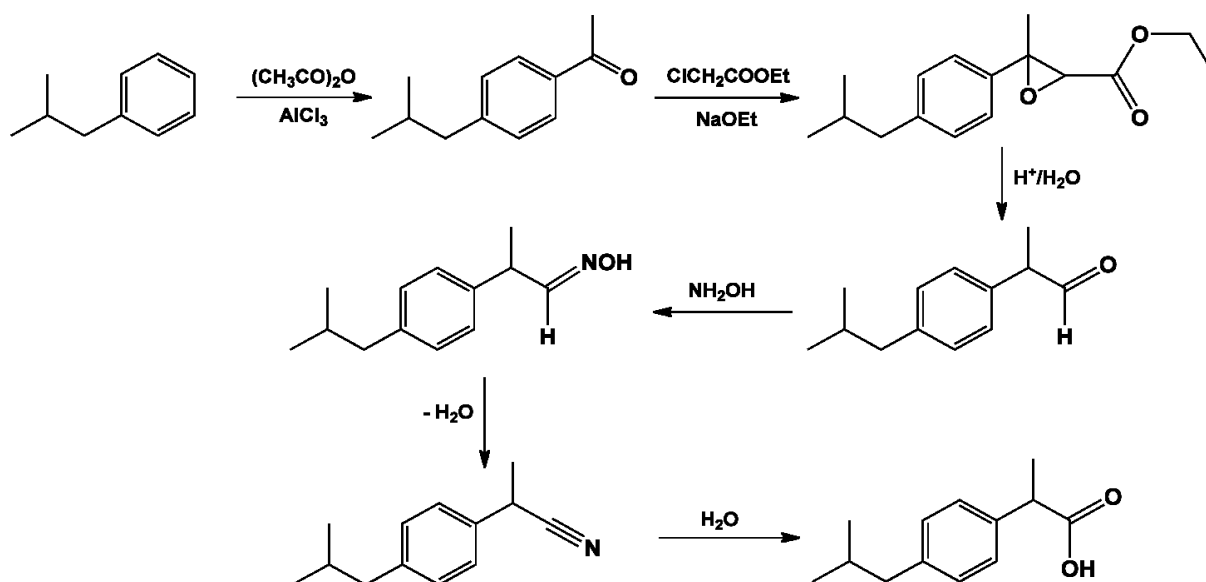


Fig IV.8 : Synthèse de Boots [53].

La quantité de sous-produits formés est importante, liée en grande partie à la mise en œuvre de réactions stœchiométriques.

La synthèse proposée par BHC (actuellement filiale de BASF) demande seulement trois étapes. Après une réaction d'acylation analogue, mais catalysée par l'acide fluorhydrique (qui est recyclable), l'hydrogénation catalysée par le nickel de Raney (cf. Nickel) conduit à l'alcool qui est soumis à une réaction de carbonylation (cf. Monoxyde de carbone, Acide acétique) catalysée par le palladium (cf. Palladium) : [53]

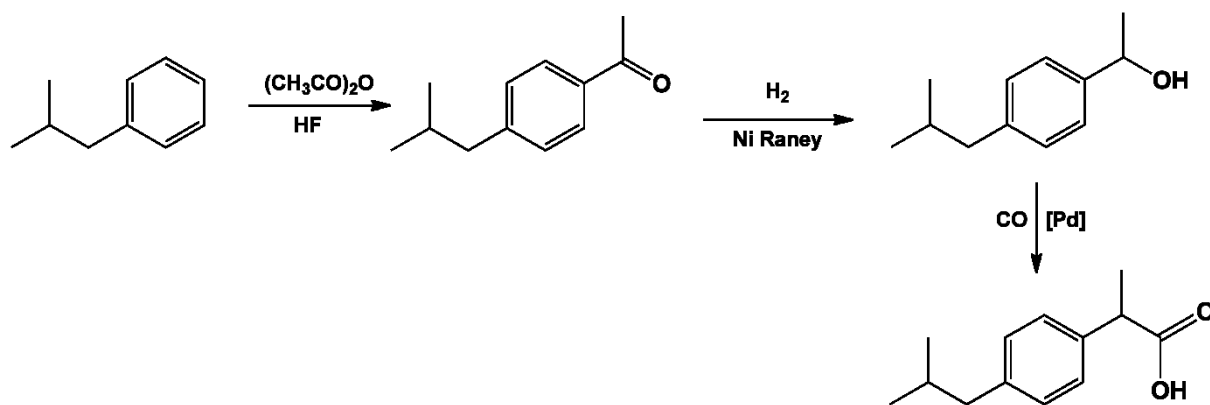
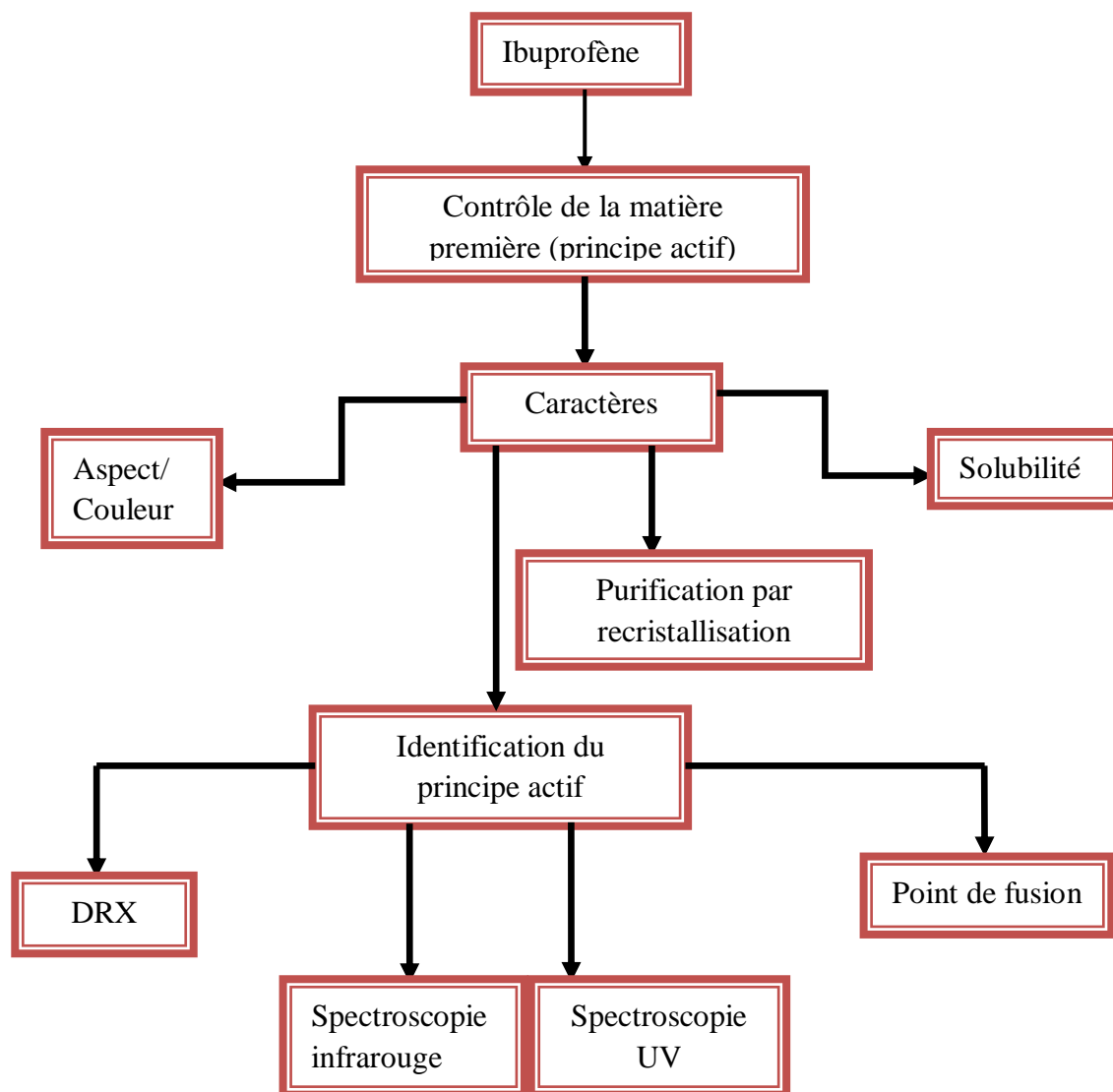


Fig IV.9 : Synthèse de BHC [53].

V.1. DÉMARCHE DE TRAVAIL :**Fig V.1 :** Organigramme de matière première « Ibuprofène ».

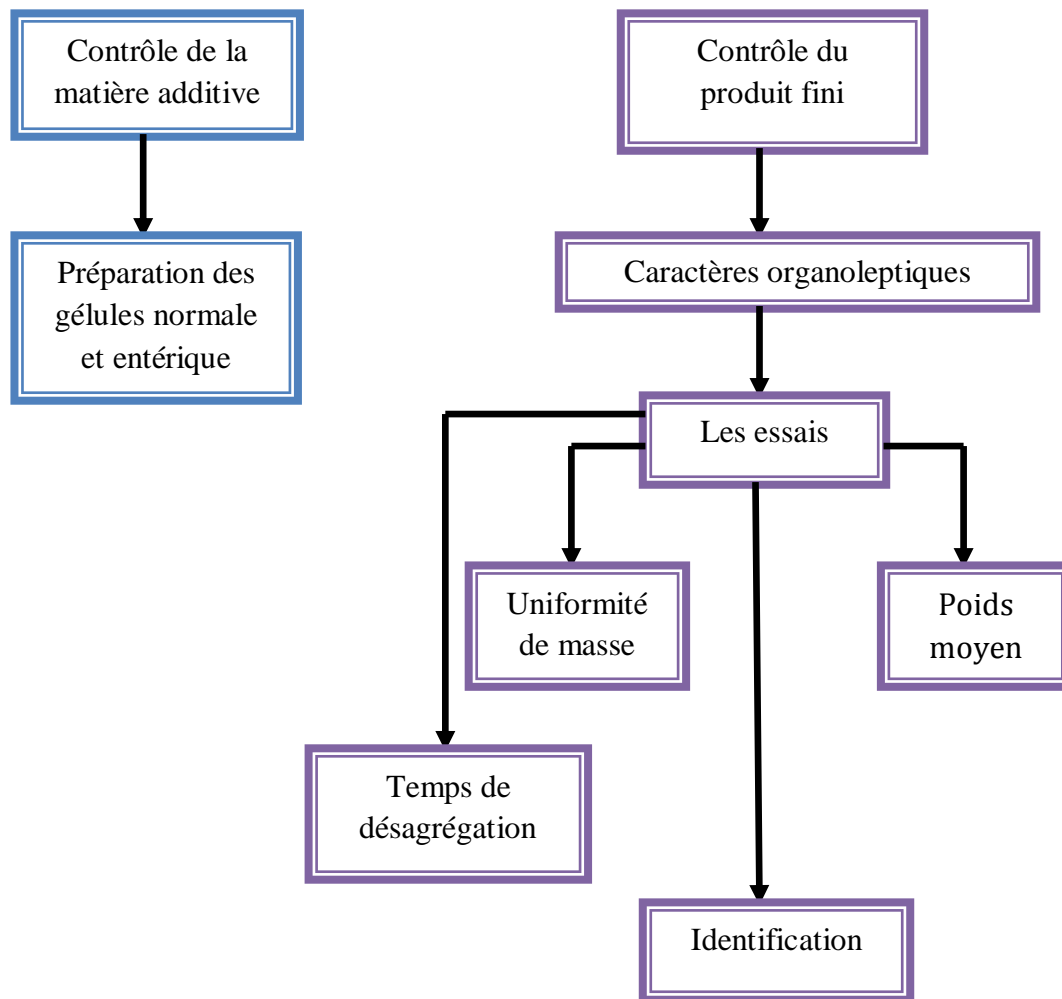


Fig V.2 : Organigramme de matière première et produit fini.

V.2. CONTRÔLE DE L'IBUPROFÈNE :

V.2.1. DÉFINITION :

L'ibuprofène contient au minimum 99 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent d'acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl) phényl] propanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

V.2.2. CARACTÈRES :

➤ Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans chloroforme et facilement soluble dans l'acétone et l'éthanol.

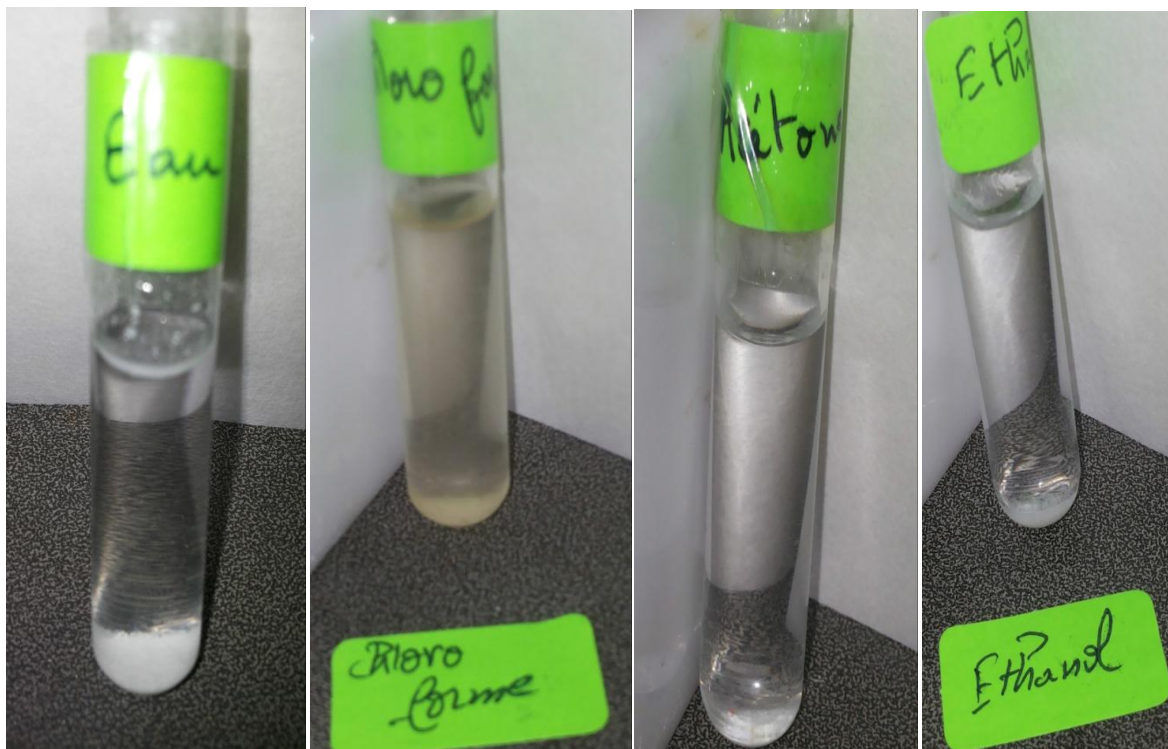


Fig V. 3: Solubilité d'Ibuprofène.

V.2.3. PURIFICATION PAR RECRISTALLISATION :

La recristallisation est une technique de purification d'un composé solide. Souvent, à la fin d'une extraction ou d'une synthèse en chimie organique, on obtient un solide mais celui-ci n'est pas pur.

Le solide est donc un mélange du produit recherché et d'impuretés.

Pour le purifier, on va le redissoudre à chaud dans un solvant :

- Ou les impuretés seront solubles à chaud et resteront solubles à froid
- Ou le solide est soluble à chaud mais pas à froid quand le mélange refroidira, le solide pur seul recristallisera, les impuretés restant dans le solvant.

Il suffira alors de récupérer le solide par une filtration sur Bicher.

❖ **La recristallisation de l'Ibuprofène :**



On part d'ibuprofène impure qui est donc un mélange d'ibuprofène et d'impuretés.



Le solvant utilisé pour la recristallisation de l'ibuprofène est un mélange d'éthanol (70%) et d'eau (30%).

On rajoute, dans le bécher posé sur une plaque chauffante, un minimum de solvant afin de redissoudre l'ibuprofène à chaud pour cela, on rajoute peu à peu le solvant sur l'ibuprofène en agitant pour favoriser la dissolution avec le turbulent d'un agitateur magnétique.



Quand l'ibuprofène est dissous à chaud, on dépose le bécher contenant le mélange dans un cristallisateur contenant de la glace pilée et de l'eau distillée. On attend jusqu'à ce qu'il y ait recristallisation totale de l'ibuprofène dans le solvant.



Le bécher contient maintenant un mélange :

Ibuprofène pure.

De solvant contenant des impuretés.

Il suffit alors de filtrer ce mélange solide-liquide sur Bécher et de récupérer dans le filtre l'ibuprofène pur.

Les impuretés contenues dans le solvant sont rejetées.

Fig V.4: Purification par recristallisation de l'ibuprofène.

V.2.4. IDENTIFICATION PAR MÉSURE DE POINT DE FUSION, DRX, UV ET IR :

- Le point de fusion de l'ibuprofène référentiel est de 76-78 °C.
 - Remplir les tubes capillaires par l'ibuprofène.
 - Régler le fusiomètre à la température de 70-80 °C.
 - On pose le tube capillaire dans le fusimètre.

Matériel :

- Tube capillaire.
- Ibuprofène.
- Fusiomètre (BÜCHI MELTING point B-54).

Le fusiomètre affiche le résultat $T_f = 76$ °C. Le résultat est conforme.

- La spectroscopie d'absorption dans l'ultraviolet :

Dissolvez 50,0 mg de l'ibuprofène dans éthanol et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 50,0 ml avec l'éthanol.

Examinée de 200 nm à 600 nm, la solution présente un maximum d'absorption à 264 nm.
L'absorbance 1,074

Un minimum d'absorption à 236 nm. L'absorbance 2,775.

- La spectroscopie d'absorption d'infrarouge :

Examinez l'ibuprofène par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, en comparant avec le spectre obtenu avec l'ibuprofène de référence.

Le tableau suivant résume les pics caractéristiques de l'ibuprofène pur ainsi que le type de vibration des liaisons correspondantes.

Tab V.1: Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur.

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

➤ Diffraction des rayons X (DRX) :

La diffraction des rayons X de l'échantillon ibuprofène pur est donnée dans la fig V.6. Le spectre DRX de l'ibuprofène a révélé des réflexions de fortes intensités et elle correspond aux distances interréticulaires suivantes : 14,4, 7,2, 5,3, 4,4 et 4,0 avec des pics caractéristiques à 6,04°, 13,90°, 16,16°, 19,90°, et 22,13°, 25,14°, 27,77°, respectivement, et ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans la littérature selon (J. Bidone, 2009 ; N. V. Phadnis, 1997 ; A. Fernández Carballido, 2004 ; C. Acquah, 2009).

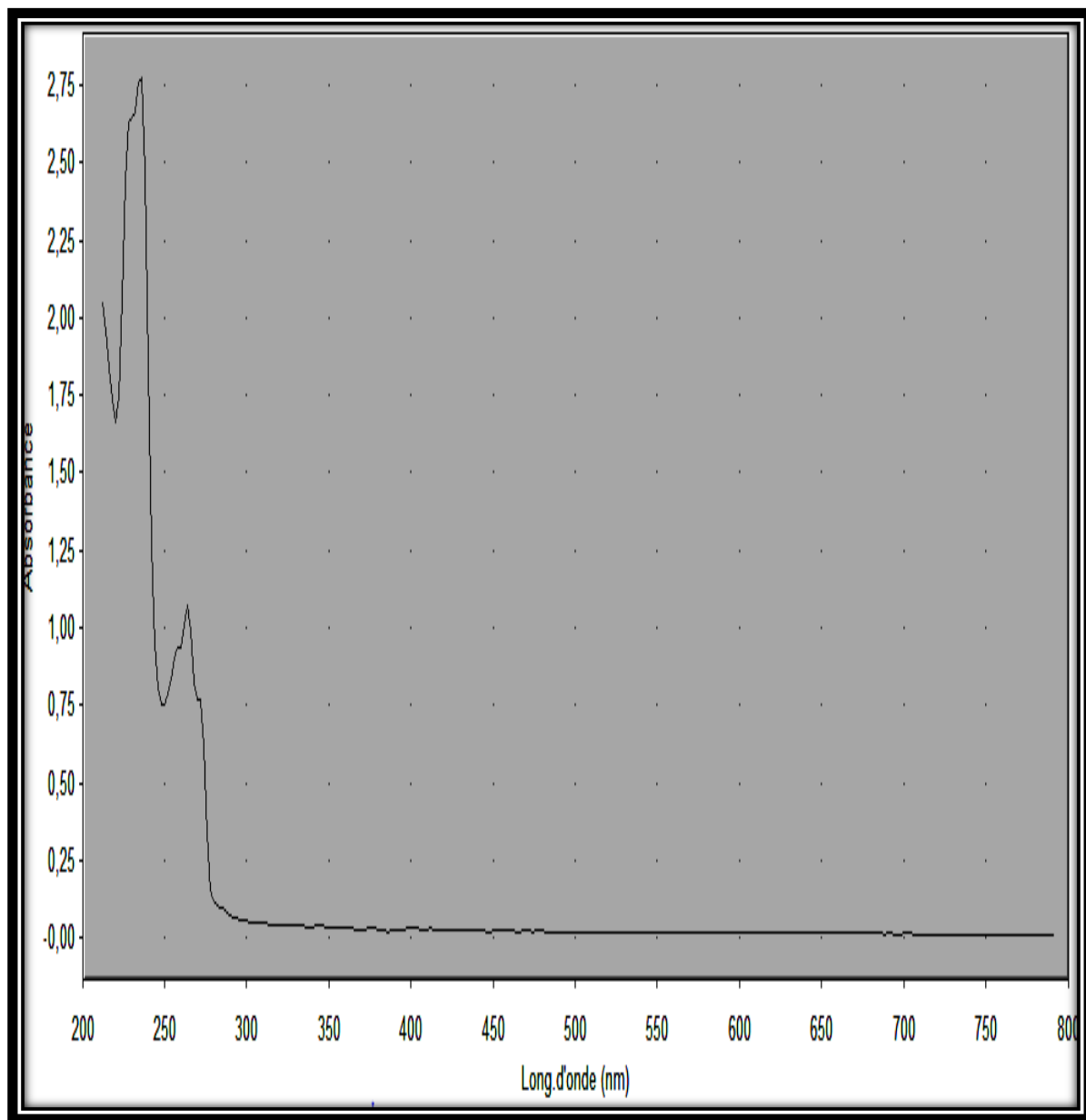


Fig V.5 : Spectre UV de l'Ibuprofène.

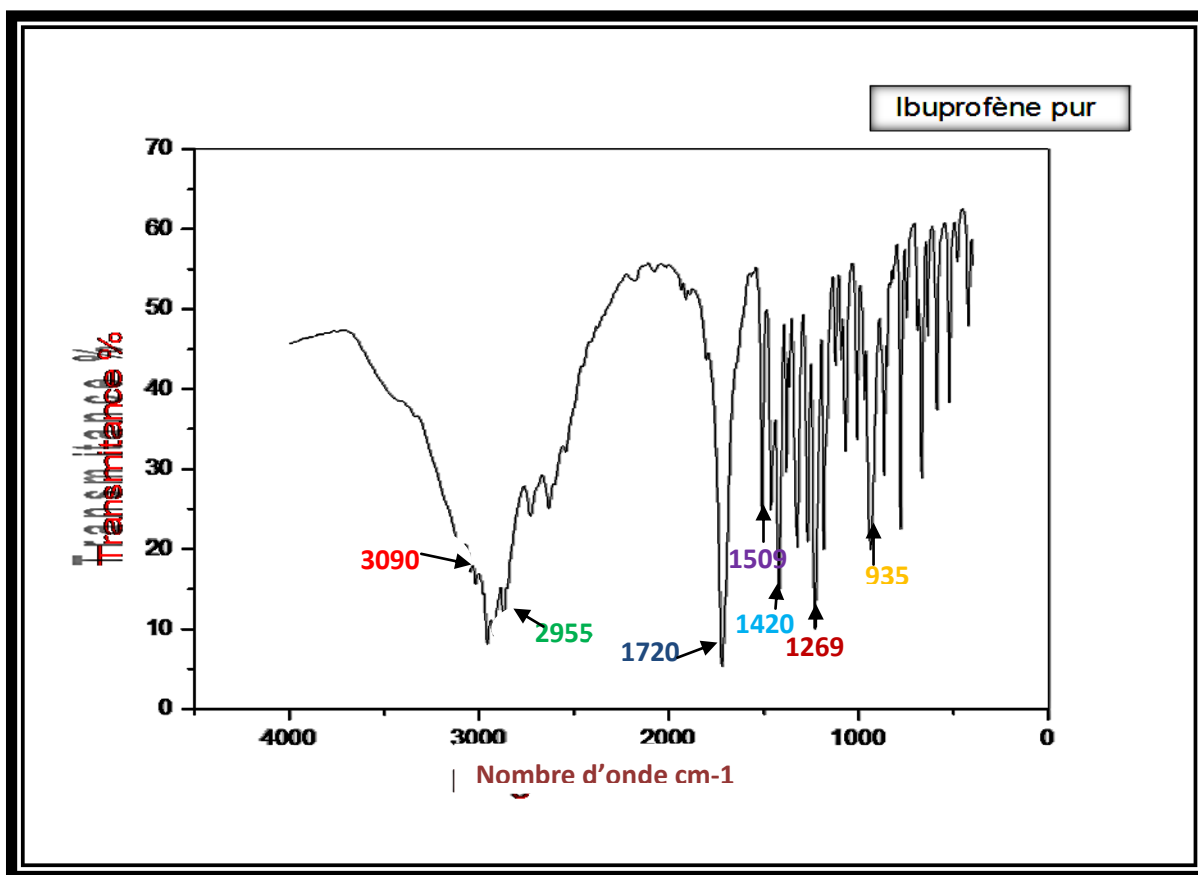


Fig V.6 : Spectre IR de l'ibuprofène

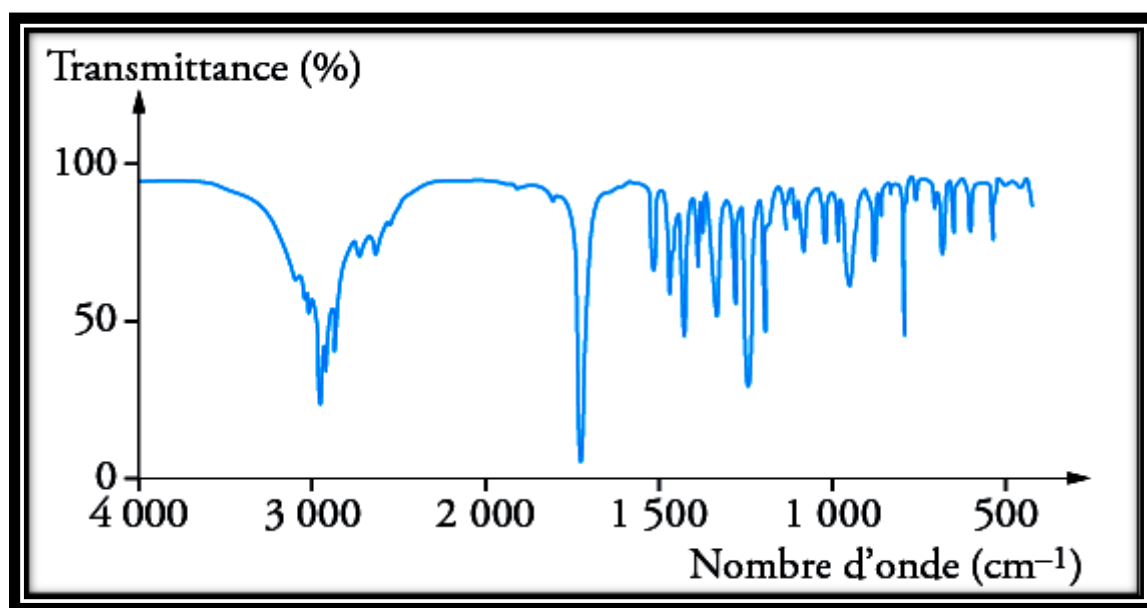


Fig V.7 : Spectre IR de référence de l'Ibuprofène.

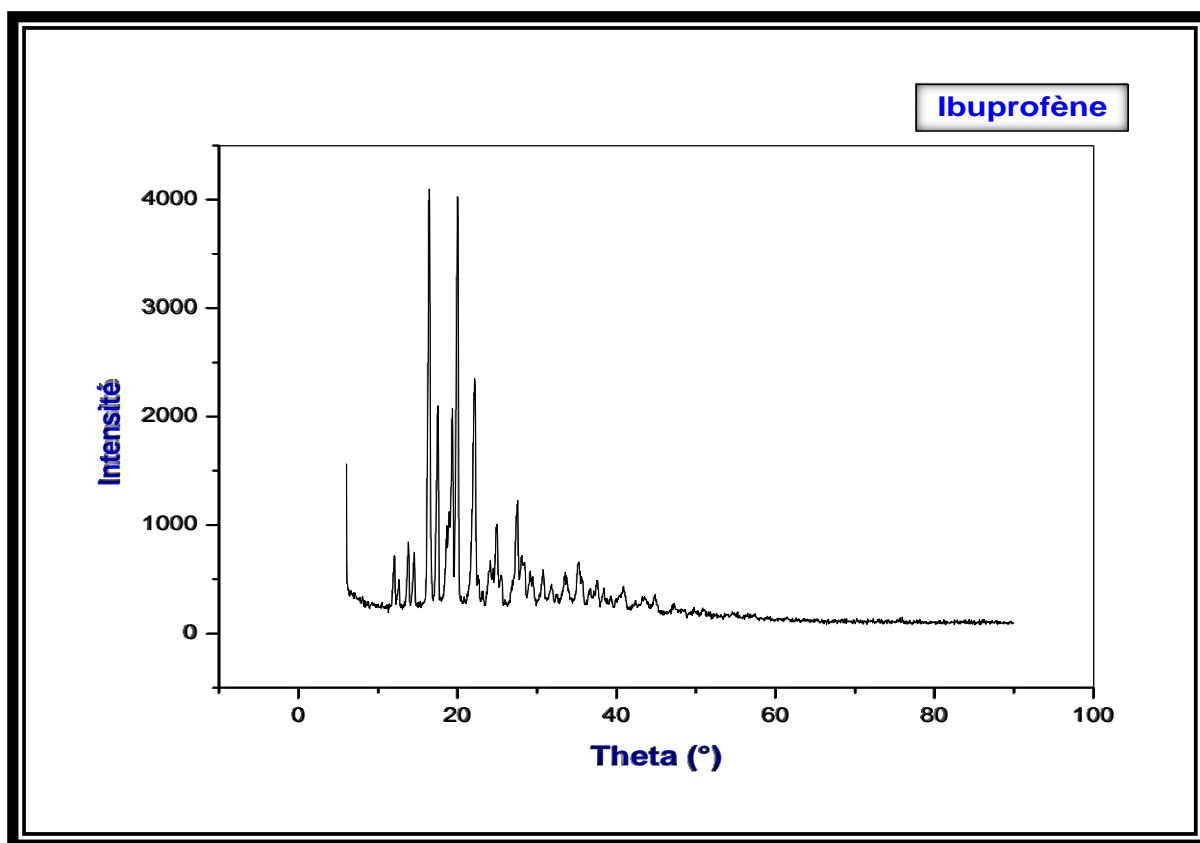


Fig V.8 : Spectre DRX de l'Ibuprofène.

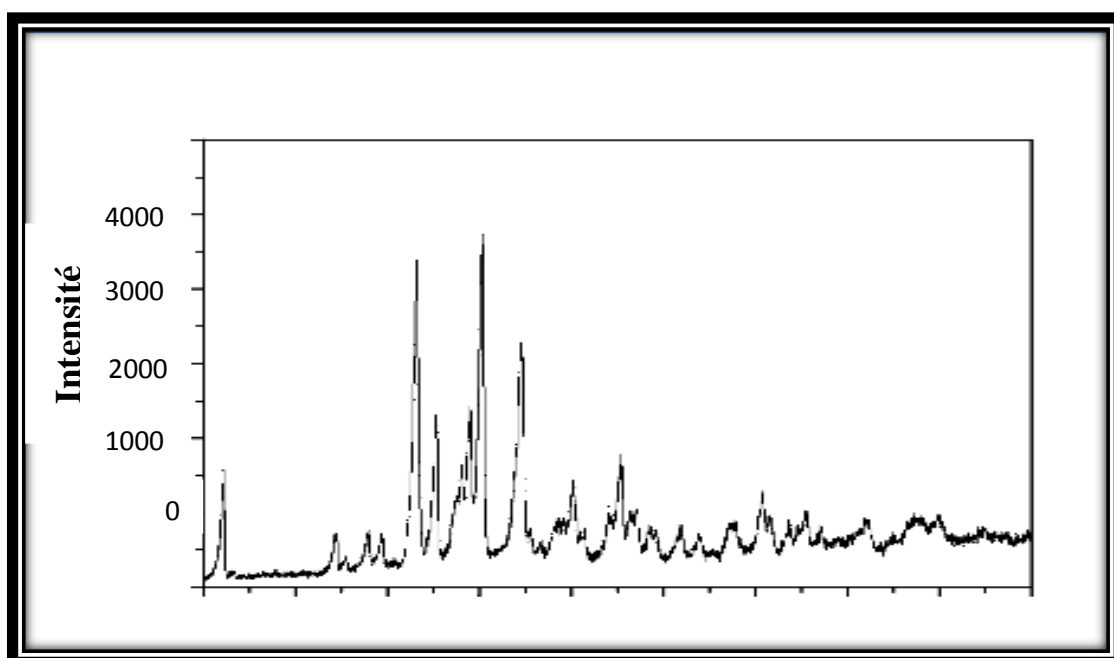


Fig V.9 : Spectre DRX de référence d'Ibuprofène.

V.2.5. RÉSULTATS DU CONTRÔLE :

Tab V.2 : Résultats du contrôle de l'Ibuprofène.

Produit : IBUPROFÈNE	RÉSULTATS	NORMES
<u>CARACTÈRES</u>		
Aspect/ Couleur	Conforme	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche
Solubilité	Conforme	Pratiquement insoluble dans l'eau soluble dans le chloroforme et facilement soluble dans l'acétone et l'éthanol
Purification par recristallisation	Conforme	Ibuprofène pur qui n'apporte pas des impuretés
<u>IDENTIFICATIONS</u>		
Point de fusion	76° C	76-78°C
Absorbance spécifique	Conforme	Max. 264 nm
Spectrophotométrie d'absorption IR	Conforme	Comparable au spectre de référence
DRX	Conforme	Comparable au spectre de référence
Réaction des chlorures	Conforme	Positive
<u>ESSAIS</u>		
Aspect de la solution	limpide et incolore	
Substances apparentées – HPLC		
- Impureté A	- 0.10° à + 0.10°	
- Autres impuretés individuelles		
- Total des impuretés	≤ 0.2 %	

Métaux lourds	$\leq 0.2 \%$
Teneur en eau	$\leq 0.3 \%$
Cendres sulfuriques	$\leq 18 \text{ ppm}$
	$\leq 0.5 \%$
	$\leq 0.1\%$
<u>DOSAGE</u>	
99.0 % - 101.0 %	

V.3. COMPOSITION DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES :

V.3.1. FORMULE UNITAIRE :

Pour une gélule terminée à 300,0 mg :

Tab V.3: Composition d'une gélule terminée d'Ibuprofène 300mg.

PRINCIPE ACTIF	POIDS (mg)
Ibuprofène	200 mg
EXCIPIENTS	
Ludipress	75,0 mg
Stéarate de magnésium	5,0 mg
Cellulose Microcristalline	20,0 mg

V.3.2. MODE ET CONDITIONS DE FABRICATION :

La fabrication se fait sous environnement contrôlé avec des matériels et locaux conformes aux Bonnes Pratiques de Production.

V.3.3. MATÉRIEL NÉCESSAIRE A LA FABRICATION ET AUX CONTROLES EN COURS DE FABRICATION :

Matériel de fabrication:

- Balance(s) type Epelsa.
- mélangeurs planétaires.
- Tamis de 0,5 mm d'ouverture de mailles.
- Mélangeur malaxeur.
- Gélulier manuel.

V.4. PROCÉDES DE FABRICATION :**❖ Etape 1 : Locaux et matériel – Pesée des matières premières :**

S'assurer de la propreté du matériel avant utilisation. On pèse la quantité de matières premières à mettre en œuvre comme indiqué dans la formule de fabrication.

❖ Etape 2 : prémélange :

On introduit:

Ibuprofène 200,0 g

Ludipress 75,0 g

Le mélange s'effectue pendant 10 minutes à environ 75 tours/minute.

❖ Etape 3 : Mélange 1 :

On introduit ensuite :

Stéarate de magnésium 5,0 g

Le mélange s'effectue pendant 10 minutes à environ 75 tours/minute.

❖ Etape 4 : La granulation :

Enfin on introduit le mélange dans un granulateur avec :

La cellulose microcristalline..... 20 g

❖ Etape 5 : Le tamisage :

Cette étape est nécessaire pour que les granulés aient la même taille, pour cela on utilise un tamis d'ouverture de maille élevé.

❖ Etape 6 : La mise en gélule :

La réalisation de gélules consiste à répartir un mélange de granulés, d'une manière uniforme dans les capsules vides des gélules.

Suivant le Tableau de correspondance taille (N°) / volume (V) des gélules : la poudre contenue dans la gélule est de 300 mg donc la référence c'est la gélule N°1 avec un volume $V = 0,5 \text{ ml}$

❖ Etape 7 : Conditionnement primaire :

A l'aide d'une machine automatique, les gélules sont réparties en plaquettes thermoformées.

❖ Etape 8 : Conditionnement secondaire :

Le nombre de blister prévu pour le modèle vente est introduit avec une notice dans une boîte en carton imprimée.

V.4.1. CONTRÔLES EN COURS :**❖ Etape 1 : Pesée des matières premières :**

- Conformité des matières premières ;
- Vérification de la propreté de la zone de travail, des récipients et de l'équipement ;
- Contrôle des balances ;
- Contrôle des pesées ;

❖ Etapes 2: Pré mélange :

- Durée et vitesse des mélanges

❖ Etape 3 : Mélange final :

- Durée et vitesse du mélange;
- Homogénéité du mélange : coloration uniforme.

❖ Etape 4 : Mise en gélule :

- La précision dans la répartition des poudres en gélules.

❖ Etapes 5 et 6 : Conditionnements primaire et secondaire :

Consignes générales avant mise en route :

- Vide de ligne ;
- Vérification de la conformité du numéro de lot sur chaque fût ;
- Vérification de la conformité de l'aspect du produit ;

Vérification de la conformité des articles de conditionnement :

- Aluminium ;
- Polychlorure de vinyle (P.V.C) ;
- Etais ;
- Prospectus ;
- Vignettes ;

Vérification des blisters :

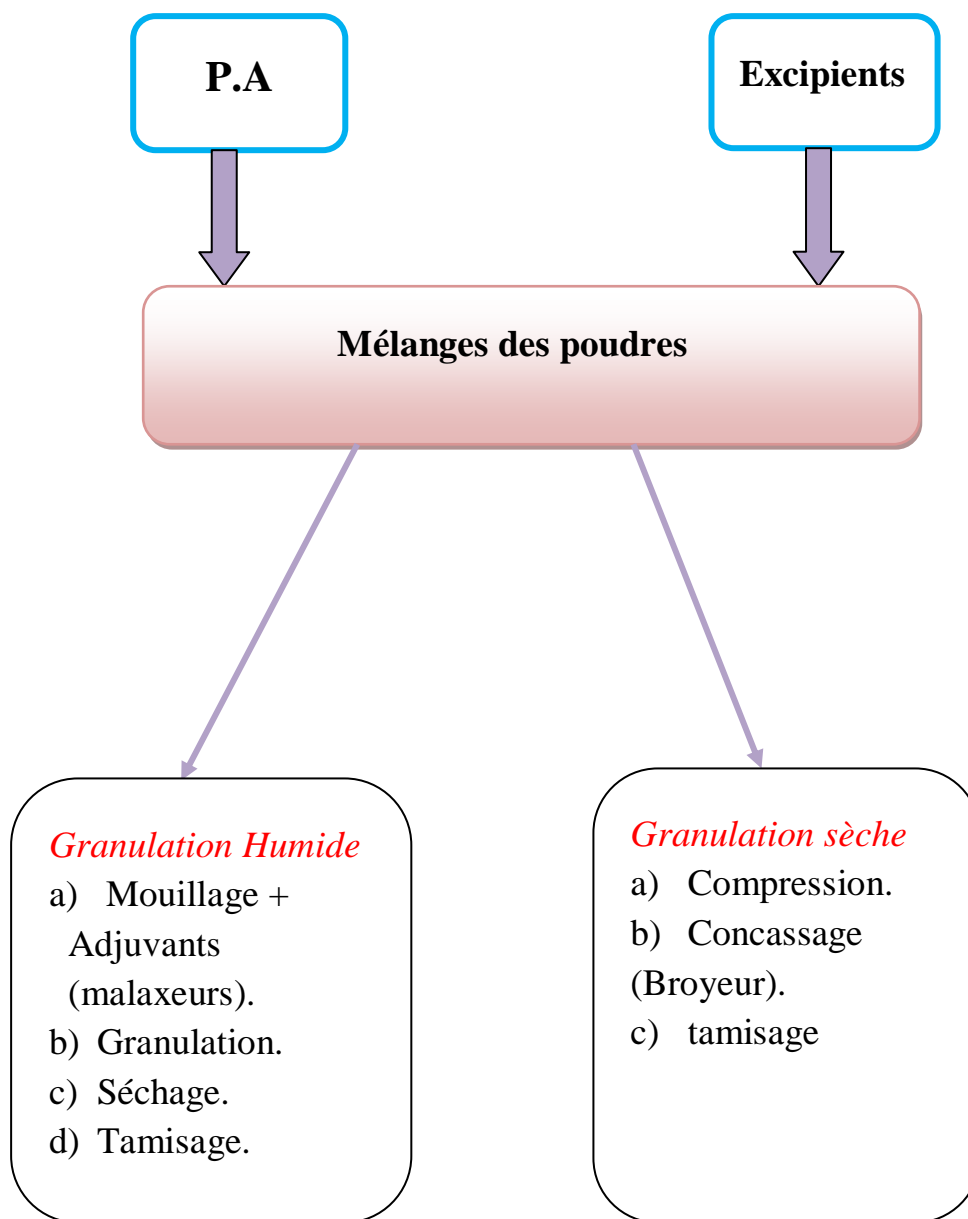
- Aspect,
- Nombre,
- Etanchéité.

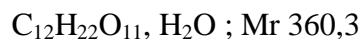
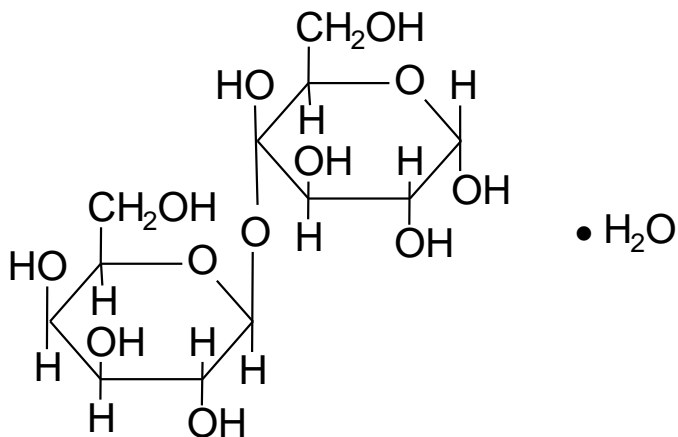
V.4.2. SCHÉMA DE FABRICATION DES GÉLULES :

OPÉRATIONS	ÉTAPES	CONTRÔLES EN COURS
	0	-Vérification générale selon les bonnes pratiques de fabrication.
<div> <div>Ibuprofène Ludiperss Stéarate de magnésium Cellulose microcristalline</div> <div>pesées</div> </div>	1	-masse
<div> <div>Ibuprofène Ludipress StMg</div> <div>Prémélange</div> </div>	2	-Durée de mélange -Vitesse de mélange
<div> <div>Ibuprofène Ludipress Stéarate de magnésium Cellulose microcristalline</div> <div>mélange final</div> </div>	3	-Durée de mélange -Vitesse de mélange
<div> <div>Gélules</div> <div>remplissage des gélules</div> </div>	4	-Aspect et couleur des gélules -Longueur des gélules -Masse des gélules vides et pleines.
<div> <div>Plaquette thermoformée</div> <div>conditionnement primaire</div> </div>	5	-Conformité des textes
<div> <div>étui-carton notice</div> <div>conditionnement secondaire</div> </div>	6	-Conformité des textes -Numéro de lot -Date de péremption

Fig V.10: Schéma de fabrication des gélules.

V.4.3. SCHÉMA DE FABRICATION DES GRANULÉS :

**Fig V.11** : Schéma de fabrications des granulés.

V.5. SPÉCIFICATION DES ADJUVANTS:**V.5.1. LUDIPRESS :****V.5.1.1. Définition:**

Le lactose monohydraté est le monohydrate de O- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranose.

V.5.1.2. Caractères :

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

V.5.1.3. Essais :**❖ Aspect de la solution**

Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'eau bouillante et complétez à 10 ml avec le même solvant. La solution est limpide.

❖ Acidité ou alcalinité :

Dissolvez en chauffant 6,0 g de lactose monohydraté dans 25 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. Refroidissez la solution et ajoutez 0,3 ml de solution de phénolphtaléine. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M.

❖ Pouvoir rotatoire spécifique :

Dissolvez 10,0 g de lactose monohydraté dans 80 ml d'eau en chauffant à 50°C. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,2 ml d'ammoniaque diluée. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 ml avec de l'eau. Calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 54,4° à + 55,9°.

❖ Absorbance :

Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'eau bouillante et complétez à 10,0 ml avec le même solvant (solution A). L'absorbance de la solution, mesurée à 400 nm n'est pas supérieure à 0,04. Prélevez 1,0 ml de solution A et complétez à 10,0 ml avec de l'eau. Examinez la solution de 210 nm à 300 nm. L'absorbance mesurée de 210 nm à 220 nm n'est pas supérieure à 0,25. L'absorbance mesurée de 270 nm à 300 nm n'est pas supérieure à 0,07.

❖ Métaux lourds :

Dissolvez 4,0 g de lactose monohydraté dans de l'eau en chauffant, ajoutez 1 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M et complétez à 20 ml avec de l'eau. 12 ml de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (5 ppm). Préparez la solution témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb).

❖ Teneur en eau :

Déterminée par semi-microdosage sur 0,50 g de lactose monohydraté, la teneur en eau est de 4,5 pour cent à 5,5 pour cent. Utilisez un mélange de 1 volume de formamide et 2 volumes de méthanol comme solvant.

❖ Cendres sulfuriques :

A 1,0 g de lactose monohydraté, ajoutez 1 ml d'acide sulfurique. Evaporez au bain-marie à siccité, puis calcinez jusqu'à masse constante. Le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

❖ Contamination microbienne :

Le lactose monohydraté satisfait à une limite du nombre de germes aérobies viables totaux de 10^2 microorganismes par gramme, déterminé par dénombrement sur plaque. Le lactose monohydraté satisfait à l'essai d'*Escherichia coli*.

❖ Conservation :

En récipient étanche.

V.5.1.4. Caractéristiques Liées A La Fonctionnalité :

Le lactose monohydraté est principalement utilisé comme matière de remplissage/diluant dans les formes pharmaceutiques solides (comprimés et poudres). Les caractéristiques suivantes sont pertinentes en ce qui concerne ce type d'application.

❖ Distribution de la taille des particules

Opérez par diffraction laser ou tamisage analytique.

V.5.2. STÉARATE DE MAGNÉSIUM :**V.5.2.1. Définition:**

Le stéarate de magnésium est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras, principalement d'acide stéarique $[(C_{17}H_{35}COO)_2 Mg ; Mr 591,3]$ et d'acide palmitique $[(C_{15}H_{31}COO)_2 Mg ; Mr 535,1]$ et en moindres proportions d'autres acides gras. Il contient au minimum 4,0 pour cent et au maximum 5,0 pour cent de Mg (Ar 24,30), calculé par rapport à la substance desséchée.

La fraction des acides gras contient au minimum 40,0 pour cent d'acide stéarique et la somme des acides stéarique et palmitique n'est pas inférieure à 90,0 pour cent.

V.5.2.2. Caractères :

Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol.

V.5.2.3. Dosage :

Dans une fiole conique de 250 ml, on introduit 0.500 g de stéarate de magnésium.

On ajoute 50 ml d'un mélange à volumes égaux de butanol et d'éthanol, 5 ml d'ammoniaque concentrée, 3 ml de solution tampon chlorure d'ammonium pH 10, 30 ml d'édétate de sodium 0.1 M et 15 mg de mélange composé au mordant noir 11. On chauffe à 45-50°C jusqu'à virage du bleu au violet. On effectue un titrage à blanc.

1 ml d'édétate de sodium 0.1M correspond à 20431 mg de Mg.

Tab V.4: Spécification du stéarate de magnésium.

ANALYSES EFFECTUÉES	NORMES
CARACTÈRES	
Aspect / couleur	Poudre blanche, très fine, légères, onctueuse au toucher
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol
IDENTIFICATION	
Point de solidification du résidu	$\geq 53^{\circ}\text{C}$
indice d'acide	195 – 210
composition en acide gras-CPG	Correspond au chromatogramme de référence
réaction du magnésium	Positive
ESSAIS	
Acidité ou alcalinité	≤ 0.5 ml HCl 0.01 M ou ≤ 0.5 ml NaOH 0.01 M
Chlorures	$\leq 0.1\%$
Sulfates	$\leq 0.5 \%$
Cadmium	≤ 3 ppm
Plomb	≤ 10 ppm
Nickel	≤ 5 ppm
Perte à la dessiccation	$\leq 6.0 \%$
Contamination microbienne :	
Germes aérobies viables totaux	$\leq 10^3$ U.I. /g
Escherichia coli	Absents

DOSAGE	
Magnésium	4.0 % - 5.0%
Acide stéarique	$\geq 40.0 \%$
Somme des acides stéarique et palmitique	$\geq 90.0 \%$

V.5.3. CELLULOSE MICROCRISTALLINE :

L'Avicel® ou cellulose microcristalline est insoluble dans l'eau, selon la Pharmacopée Européenne, c'est une poudre blanche ou sensiblement blanche, de granulométrie variable. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre.

Tab V.5 : Caractéristiques de la cellulose microcristalline.

Test	Spécifications
Description	Une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau et l'éther, soluble dans le tetramine hydroxyde de cuivre.
pH	5,5-7.0
Résidus de calcination (%)	Pas plus de 0,05%
Pertes à la dessiccation (%)	3 à 5%
Métaux lourds (%)	Pas plus de 0,001%

V.6. SPÉCIFICATION DU PRODUIT FINI :**Tab V.6 :** Spécification du produit fini.**Ibuprofène 200 mg, gélule**

ANALYSES EFFECTUÉES	NORMES
<p><u>CARACTÈRES</u></p> <p>Aspect / Couleur</p>	Gélule transparente
<p><u>IDENTIFICATION</u></p> <p>Ibuprofène</p> <p>Spectroscopie infrarouge</p> <p><u>ESSAI</u></p> <p>Masse moyenne</p> <p>Uniformité de masse</p> <p>>300.0 mg \pm 5.0 % (285.0 - 315.0 mg)</p> <p>>\pm 10.0 % (<270.0 mg et >230.0 mg)</p> <p>Temps de désagréation</p> <p>Perte à la dessiccation</p>	<p>Correspond au spectre de référence</p> <p>300.0 mg \pm 5.0 % (285.0 mg – 315.0 mg)</p> <p>max. 2</p> <p>0</p> <p>\leq15 minutes</p> <p>\leq 5.0 %</p>

V.6.1. ESSAIS PHARMACOTECHNIQUES :**❖ Masse moyenne :**

La masse moyenne est déterminée sur 20 gélules. Elle doit être comprise entre 285,0 mg et 315,0 mg ($300,0 \text{ mg} \pm 5,0 \%$).

Masse moyenne obtenue : 295,39 mg

❖ Uniformité de masse :

La masse individuelle de deux au plus sur vingt gélules peut s'écarter de la masse moyenne de $\pm 5,0 \%$ (max. $2 > 285,0 \text{ mg} - 315,0 \text{ mg}$); mais la masse d'aucune gélule ne peut s'écarter de $\pm 10,0 \%$ ($0 > 270,0 \text{ mg} - 330,0 \text{ mg}$).

« La masse individuelle inférieure était de 292,45 mg et la masse individuelle supérieure était de 307,58 mg. Par conséquent, sur les 20 gélules pesées individuellement, aucune gélule ne s'est écartée de la masse moyenne de plus de 5% ».

❖ Temps de désagréation :

Le temps de désagréation à pH=6,8(pH intestinal) ne doit pas être supérieur à 15 minutes.

Temps de désagréation moyen obtenu pour 6 gélules : 3 minutes



Fig V.12: Appareil de mesure du temps de désagréation

V.7. ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE LES DEUX FORMULATIONS DEVELOPPÉES :

❖ Le test a la dissolution :

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides telles que les comprimés ou les capsules.

Les conditions opératoires sont celles dictées par la pharmacopée internationale :

- Utilisation de l'appareil à panier
- Un bain-marie ajusté à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Un milieu de dissolution composé d'une solution d'acide chlorhydrique 0,01M
- Le dosage de la substance active est effectué par chromatographie liquide avec détection par ultraviolet.



Fig V.13 : Appareil de dissolution des comprimés et des gélules (dissolutest)

❖ Appareil a panier :

L'appareil utilisé est un appareil à 6 récipients muni d'un agitateur constitué par une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixé un panier cylindrique ; le panier se compose de 2 parties ; la partie supérieure est une plaque percée d'un orifice de 2 mm soudée à la tige de l'agitateur ; la partie inférieure, cylindrique, est constituée par une toile soudée ; sauf indication contraire, les fils ont un diamètre de 0,254 mm et l'ouverture des mailles carrées est de 0,381 mm ; elle est bordée à chaque extrémité par une étroite bande métallique ; la partie

inférieure qui est amovible, est destinée à recevoir l'échantillon à examiner. Elle se fixe sur la partie supérieure du panier par 3 attaches-ressorts, ou par tout autre moyen approprié permettant de la maintenir en place pendant la rotation de telle sorte que son axe et celui du récipient coïncident ; pour les essais en milieu acide dilué, un panier à placage d'or de 2,5 μm d'épaisseur peut être utilisé ; la distance entre le panier et le fond intérieur du récipient doit être de 25 ± 2 mm ; la partie supérieure de la tige de l'agitateur est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse ; la rotation de l'agitateur est uniforme, sans oscillation importante ; Le bain d'eau thermostaté permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$.

V.7.1. RAPPEL DES FORMULES UNITAIRES DE FABRICATION DES GÉLULES SOUMISES A L'ESSAI :

V.7.1.A. Gélules Normales :

Tab V.7 : Pour une gélule finie pesant 300,00 mg.

PRINCIPE ACTIF	
Ibuprofène	200,0 mg
EXCIPIENTS	
Ludipress	75,0 mg
Stéarate de magnésium	5,0 mg
Cellulose microcristalline	20,0 mg

V.7.2.B. Gélules Entériques :

Tab V.8 : Pour une gélule pesant 300,0 mg.

PRINCIPE ACTIF	
Ibuprofène	200,0 mg
EXCIPIENTS	
Ludipress	75,0 mg
Stéarate de magnésium	5,0 mg
Cellulose microcristalline	20,0 mg

Les capsules gastro-résistantes sont des capsules à libération retardée destinées à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Elles sont préparées en remplissant des capsules avec des granulés ou des particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant (capsules entériques).

Pour cela, on recouvre les granulés mis en gélule d'un enrobage constitué de substance ne dissolvant pas en milieu acide ($\text{pH} < 3$), mais dont la solubilité augmente au fur et à mesure de l'augmentation du pH. On utilise cette fois les dérivés phtaliques, telle que l'acétophtalate de cellulose mélangé à de l'acétone.

Dans un mélangeur, on trempe nos granulés pendant 10 secondes dans un mélange de 10g d'acétophtalate de cellulose et 100 ml d'acétone, ensuite on les fait sécher en les agitant sous un courant d'air chaud (sèche-cheveux), ensuite on recommence l'opération trois ou quatre fois en veillant à ce que les granulés ne collent pas entre elles.

V.7.2. MODE OPERATOIRE :

On place 900 ml de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,01 M dans chacun des six récipients, la température du milieu de dissolution étant maintenue à $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ à l'aide d'un bain thermostaté.

On place ensuite une gélule de la formulation fabriquée par nos soins dans chacun des 3 paniers de devant (qui doit être sec), et une gélule de la formule commerciale dans chacun des 3 paniers situés à l'arrière.

Les paniers sont alors abaissés de telle manière que leur bord inférieur soit à $2,5 \pm 0,2 \text{ cm}$ du fond du récipient. On met le dispositif de rotation en route à la vitesse de 100 tours/min.

On prélève aux moments prescrits des aliquotes de 5 ml dans chaque récipient de dissolution en utilisant une seringue et des tubes plastique.

Les paniers sont alors abaissés de telle manière que leur bord inférieur soit à $2,5 \pm 0,2 \text{ cm}$ du fond du récipient. On met le dispositif de rotation en route à la vitesse de 100 tours/min.

On prélève aux moments prescrits des aliquotes de 5 ml dans chaque récipient de dissolution en utilisant une seringue et des tubes plastique.

Dans les conditions opératoires décrites, au minimum 75 % d'Ibuprofène doit être dissous après 30 minutes à pH alcalin.

V.7.3. EXPRESSION DES RÉSULTATS :

La pharmacopée européenne impose une durée maximale de désagrégation de 60 minutes pour 6 gélules. L'essai réalisé sur les gélules d'Ibuprofène gastrorésistantes satisfait les exigences, car dans le milieu HCl 0.1M à 36.7°C il n'y a eu aucune désagrégation, tandis que dans le tampon phosphate/citrate 0.2M à 36.8 °C, les gélules se désagrégées entre 1 et 5 min. Cette sélectivité de désagrégation est donnée par le film constitué d'acétophtalate de cellulose, qui est l'agent entérique de choix. Cet agent qui enveloppe les granulés qui se trouvent à l'intérieur des gélules est sensible au pH intestinal et c'est pour ça qu'il n'y a pas de désagrégation à pH acide gastrique.

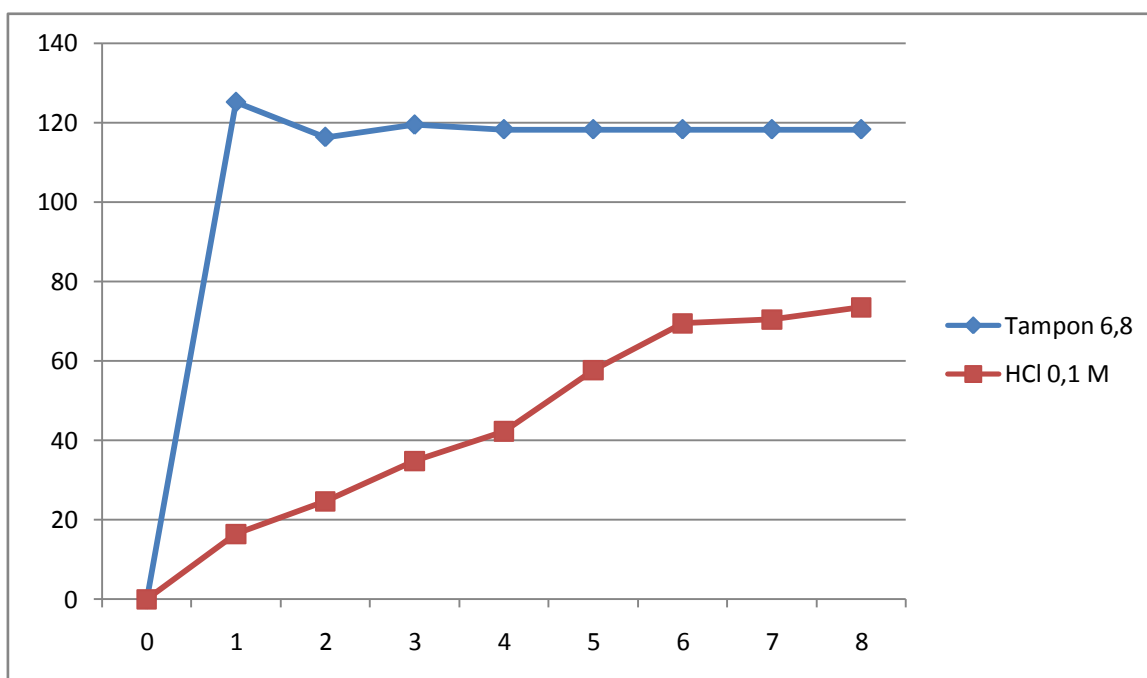


Fig V.14 : Essai de libération des gélules entériques dans le tampon phosphate/citrate 0.2M à pH=6.8 et dans HCl 0,1 M ; pourcentage de l'Ibuprofène libéré en solution en fonction du temps.

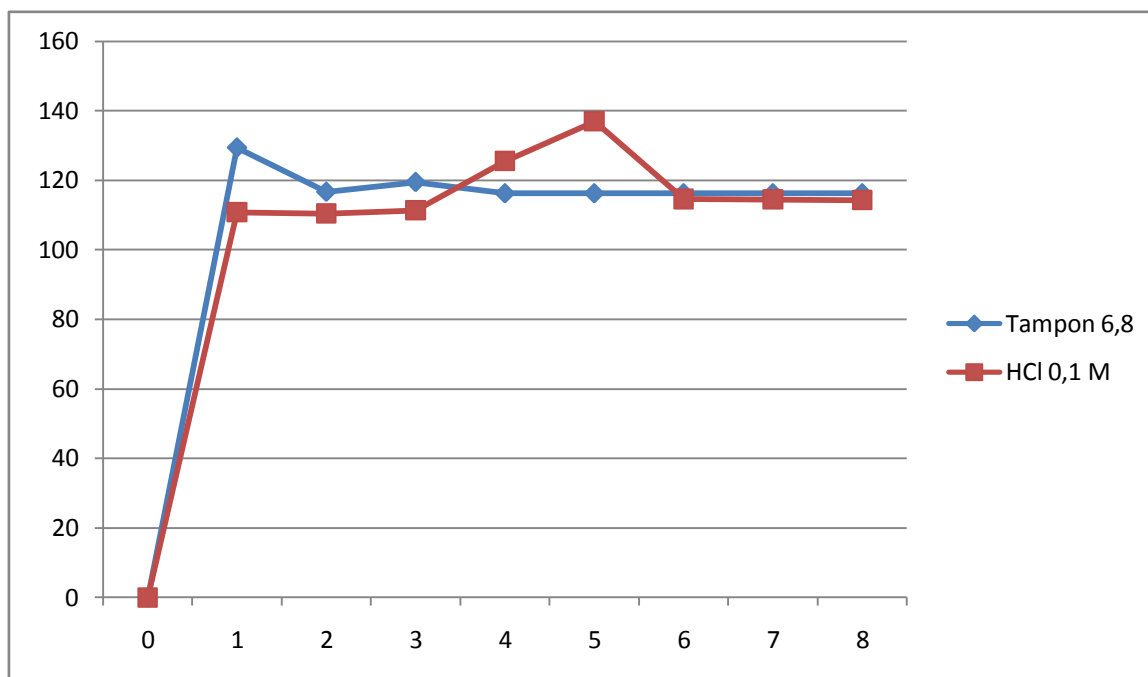


Fig V.15 : Essai de libération des gélules normales dans le tampon phosphate/citrate 0.2M à pH=6.8 et dans HCl 0,1 M; pourcentage de l'Ibuprofène libéré en solution en fonction du temps.

CONCLUSION :

L'étude approfondie de la nature des excipients et des principes actifs est un outil performant pour étudier les nombreux facteurs influençant l'obtention d'un mélange homogène de poudres ou granulés destiné à la fabrication d'une forme solide divisée.

La réalisation de ce travail nous a permis :

1/ de suivre et de participer à la décision de toutes les étapes de fabrication d'un médicament composé sous forme de gélules, de la recherche de la formule de fabrication à la mise à disposition du produit fini. La maîtrise des outils nécessaires à la fabrication des gélules (mélangeur planétaire, gélulier) est un acquis.

2/ La caractérisation, l'identification et les essais des matières premières décrits dans la pharmacopée internationale, faisant appel à un grand nombre de méthodes analytiques (DRX, spectrophotométrie UV et IR, tests de désagrégation, de friabilité, de dureté, de dissolution, ...) sont désormais maîtrisés.

3/ Les résultats obtenus, en termes de caractères organoleptiques, physico-chimiques ou pharmacotechniques sont très satisfaisants et répondent aux normes édictées par la pharmacopée.

4/ Le test de dissolution réalisé par rapport à celui d'une deuxième formulation confirme s'il en est la viabilité de la formulation développée par nos soins.

Au terme de ce travail, nous espérons avoir contribué à élargir le domaine d'application des excipients, concept passionnant se situant à l'interface de l'analytique et du galénique et capable de révolutionner les méthodes de libération des lots industriels de médicaments.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1]: B.WEILI, F.BATEUX. Immun pathologie et réactions inflammatoires, 1^{ère} édition, Bruxelles, Boeck université, 2003 ; P: 6-13.
- [2]: MC.ROUSSELET, J. M. VIGNAUD, P. HOFFEMAN et F.P. CHATELET, Inflammation et pathologie inflammatoire, programme d'histologie et d'embryologie et d'immunologie du premier cycle des études Médicales, AFECAP, 2005 ; P: 1-6.
- [3]: [http:// www.documentation.ledmed.org](http://www.documentation.ledmed.org).
- [4]:P.GIRAUDET, A. FAURE, J.C.FROT, La réaction inflammatoire, physiopathologie et exploration clinique, Paris, Vigot, 1984 ; P: 17-165.
- [5]:JM. DAYER, M. SCHORDERET, Physiopathologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation, 3^{ème} édition, Paris, Frison Roche, 1998 ; P: 583-606.
- [6]:X.SIOMBONG, Étude de la réaction inflammatoire, MÉDECINE & SANTÉ, 2003; P:1-10.
- [7]: RG. KURUMBAIL, AM.STEVENS, JK.GIERSE, Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory, Nature, 1996; P: 644-648.
- [8]: [http:// www-rocg.inria.fr](http://www-rocg.inria.fr).
- [9]:BACHIR & ADIMI; Thème: Le Kétoprofène : Développement Pharmaceutique et Contrôle de Qualité. Promotion 2006-2007; P: 15.
- [10]:GIRGIS L; BROOKS P.Nonstéroïdial anti-inflammatory drugs, differential use in older patients Drug and Aging 1994; P: 101-112.
- [11]:<http://www.Med.univ.fr/enseignement / cours-pneumo/ cours 2005-corticoïdes-Renard! PDF>.

- [12]:MSCHORDERT, Pharmacologie de concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 3^{ème} édition, Genève, 1998; P: 583-587.
- [13]: G.BOUVENOT & C.CAULIN, Guide du bon usage du médicament, Paris 2003; P: 409-415.
- [14]: K.A WOODFORK & VANDYKE, therapeutic aspects of inflammatory and selected other clinical disorders, anti-inflammatory and ant rheumatic drugs, 2006; P: 427.
- [15]: Ph. BERTIN & P. VERGINE, Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Maitrise ORTOPÉDIQUE le journal français de l'orthopédie, CHU Limoges, 2007 ; P: 1-3.
- [16]: http://www.thérapeutique-dermatologie.org/article_main.php.
- [17]: MICHAEL NEAL, Pharmacologie Médicale 4^e édition Traduction de la 6^e édition anglaise par L.Giurgea et révision scientifique de M-P. Mingeot-Leclercq 2010; P: 70-71.
- [18]:M.NEAL, Pharmacologie Médicale, 3^e édition, De Boeck Université, Belgique, 1999; 26-27.
- [19]: GAUGUIN, Traitement Pharmacologique, Guide pratique, 2005; 63-69.
- [20]: KATZUNG, Basic and clinical pharmacology, 7^e edition, Appleton and Lange, Stamford, 1998; 600-610.
- [21]: MERANI WAHIBA & AFFANI SMIRA; Thème: Analyse et Contrôle de Qualité de Différents Formes de Médicament A Base D'IBUPROFÈNE. Promotion 2009-2010; P: 12.
- [22]: J. JORIS, Le traitement des douleurs aiguës, Belgique, 2007; P: 15-33.
- [23]: E.VIEL, J.RIPART, J.J.ELDJAM. « Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens et indications pour l'analgésie postopératoire,

Conférences d'actualisation, édition scientifiques et médicales Elsevier » SAS, et SFAR, 2000; P: 323-334.

[24]: F. PIERI, S.KIRKI ACHARIAN, Pharmacologie et thérapeutique, 2^{ème} édition, Édition Marketing, Paris, 1992; P: 258.

[25]: A.KAHAN, Non steroidal anti-inflammatory drugs in the management of rheumatic disorders, France, 2009; 59 Spec, and Issue; P: 11-15.

[26]: <http://www.med.univ-rennes.fr/etud/pharmaco/AINS>.

[27]: V.FATTORUSSO, O. RITTER, Vadémécum Clinique du diagnostic au traitement, 17^{ème} édition, MASSON, Paris, 2004; P: 21-23.

[28]:[http:// www.pharmacorama.com](http://www.pharmacorama.com).

[29]: G. LEGRAND, J.M. AIACHE, Manuel du préparateur en pharmacie, 12^{ème} édition, Masson, Paris, 1993; P: 390-392.

[30]:Sante-az.aufeminin.com/w/sante/m3254132/medicaments/bi-profenid.html-55k.

[31]: <http://www.sante.gouv.fr/>.

[32]:F.PUISIEUX, M.SEILLE, J-P. DEVISSAGUET, Annales Pharmaceutique Françaises, Volume 64, Issue 4 July 2006; P: 219-259.

[33]: <http://pharmacie.hug-ge.ch/>.

[34]: BOUDENDOUNA ABD EL HAKIM, Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, Université de Toulouse, Novembre 2010.

[35]:FLORIAN LEMAITRE, Impact de la forme pharmaceutique sur la pharmacologie des médicaments, Hospitalo-universitaire Service de Pharmacologie Clinique Rennes, 2013.

[36]:JONATHAN GOOLE, Développement et évaluation de Mini-comprimés à libération prolongée, Université de Bruxelles, Mai 2008.

- [37]: J. POMMAY, H. BOUVRAIS, « Formulation, administration et libération des antidouleurs », Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, 2006; P: 63-73.
- [38]: S. VENKATRAMAN, N. DAVAR, A. CHESTER, L. KLEINER, In: 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, 2000; P: 431-463.
- [39]: L'HACHMI AZOUZ, Etude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations, Université A/Mira-Bejaia, Biologie et Médecine, Magister 2010.
- [40]: <http://www.maxisciences.com>.
- [41]: <http://www.chimix.com/>.
- [42]: <http://www.news-medical.net/>.
- [43]: [http://www.maroinfo.net /](http://www.maroinfo.net/).
- [44]: Dictionnaire VIDAL, 96^{ème} édition, Edition du Vidal, Paris, 1996; P: 576-580.
- [45]: <http://ibuprofene.info/>.
- [46]: <http://www.fr/nurofen-principe-actif>.
- [47]: <http://tpe-soulager-la-douleur.e-monsite.com/pages/ii-la-voie-chimique-traitement-a-base-de-principes-actifs/page-1.html>.
- [48]: <http://www.therapeutique.info/>.
- [49]: <http://compendium.ch/mpro/mnr/2285/html/fr>.
- [50]: ARRANZ RIVERA, ESTHER, Évaluation de l'impact environnemental de l'Ibuprofène et du diclofénac dans le milieu aquatique, Université libre de Bruxelles, Faculté des Science, Master en Sciences et Gestion de l'environnement 2011-2012.

[51]: <http://culturesciences.chimie.ens.fr/node/787>.

[52]: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ibuprofène>.

[53]: <http://www.societechimiquedefrance.fr/>.

Résumé :

La production des spécialités médicamenteuses contenant l'Ibuprofène en particulier les gélules passe par deux étapes :

- Contrôle et identification du principe actif et des excipients qui consiste à examiner ces produits par la spectrophotométrie UV, la spectroscopie IR, DRX, et d'autres méthodes décrites par la pharmacopée.
- Production proprement dite qui consiste de préparer des gélules normales et des capsules gastro-résistantes en remplissant les capsules avec des granulés qui sont déjà recouverts par des agents gastro-résistants « Capsules entériques ».

Les résultats que nous avons obtenus nous permettent d'affirmer que les formes pharmaceutiques fabriquées sont conformes.

Mots clés : principe actif, excipient, AINS, Ibuprofène, capsule, acétophtalate de cellulose, cellulose microcristalline.

Abstract:

The production of medicaments specialties which contain the Ibuprofen in particular the capsules gets through two steps:

- Control and identification of active Principe and excipients which consist for examination of these products by spectrophotometer UV, the spectroscopy IR, and others pharmacopeia methods
- The production in the strict sense which consist to prepare normal capsules and gastro-resistant by filling capsules with granules which already recovered by agent gastro-resistance "capsules enteric"

The results which we have obtain let us to affirm that the pharmaceutics forms manufactured are certified.


Keywords: Drug, excipient, NSAI, Ibuprofène, capsule, cellulose acetate phthalate, microcrystalline cellulose.



REMERCIEMENTS

*Avant tout louange à Allah le tout puissant qui nous à donné
le courage, la patience et l'aide de réaliser ce travail.*

A Madame Brahmi Chemsa. S.Imen



*Zui à accepté d'être notre encadreur malgré un emploi du
temps que l'on sait bien charger, sincères remerciements.*

A madame K. BOURAS

*Lui nous a fait l'honneur et la gentillesse d'accepter la
présidence de notre jury de thèse.*

A madame S. BAZID

Lui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Un grand merci.



A toutes les personnes du département de génie des procédés.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration
de ce modeste travail.*



Dédicace

Je dédie ce travail à :

*Ma chère mère qui m'a poussée à être sérieuse, volontaire,
courageuse, et surtout qui m'a convaincue d'aller jusqu'au bout.*

Mon chère père de garder mon sang-froid, d'être logique et bonne.



*Mes sœurs : Saliha, Chafia, Sana, Sabah, Meriem et
Rayenne.*

*Mes frères et leurs femmes : Abd el adim, Soror, Abd el malek,
Amel, abd el hamid et Khalida.*

*Mes neveux : Souha, Feriel, Islem, Abdou, Roumissa, Ishrek,
Youcef, Ritadj, Abd anour.*



Mes Copines: Sarah, Hadjer, Bissa, Nina.

*A toutes mes amies et mes collègues : Sarra, Randa,
Nedjma, Hadia, Sabrin, Sounia.*

A toute la promotion 20013-2014.

A tous ceux qui me connaissent de pré ou de loin. Merci



BENDER NESRINE

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : Schéma de la cascade inflammatoire.

Figure I.2 : Représentation en cristallographie de la cyclooxygénase-1.

Figure I.3 : Représentation en cristallographie de la cyclooxygénase-2.

Figure I.4 : Cascade de l'acide arachidonique.

Figure I.5 : Les temps de l'inflammation.

Figure II.1 : Niveau d'action des AINS.

Figure II.2 : Les deux effets de l'inhibition par les AINS.

Figure II.3 : Schéma expliquant les effets néfastes des AINS au niveau de la paroi de l'estomac.

Figure II.4 : Schéma permettant d'expliquer l'augmentation de sélectivité des AINS de nouvelle génération en faveur de COX-2.

Figure III.1 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

Figure III.2 : Représentation schématique de la cinétique de libération d'un P.A.

Figure III.3 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

Figure III.4 : Comparaison des profils de libération avec formulation classique et contrôlée.

Figure IV.1 : Structure chimique de l'ibuprofène.

Figure IV.2 : Structure des énantiomères R (en haut) et S (en bas) de l'acide 2-[4- (2-méthylpropyl) phényl] propanoïque.

Figure IV.3 : Structure chimique des deux formes énantiomériques de l'IB.

Figure IV.4 : Solubilité de l'ibuprofène en fonction du pH.

Figure IV.5 : Formation d'un dimère cyclique entre deux molécules d'IB.

Figure IV.6 : Mode d'action d'Ibuprofène.

Figure IV.7 : Ibuprofène et sa métabolisation.

Figure IV.8 : Synthèse de Boots.

Figure IV.9 : Synthèse de BHC.

Figure V.1 : Organigramme de matière première « Ibuprofène ».

Figure V.2 : Organigramme de matière première et produit fini.

Figure V.3 : Solubilité d'Ibuprofène.

Figure V.4 : Purification par recristallisation de l'ibuprofène.

Figure V.5 : Spectre UV de l'Ibuprofène.

Figure V.6 : Spectre IR de l'Ibuprofène.

Figure V.7 : Spectre IR de référence de l'Ibuprofène.

Figure V.8 : Spectre DRX de l'Ibuprofène.

Figure V.9 : Spectre DRX de référence d'Ibuprofène.

Figure V.10 : Schéma de fabrication des gélules.

Figure V.11 : Schéma de fabrication des granulés.

Figure V.12 : Appareil de mesure du temps de désagrégation.

Figure V.13 : Appareil de dissolution des comprimés et des gélules (dissolutest).

Figure V.14 : Essai de libération des gélules entériques dans le tampon phosphate/citrate 0.2M à pH=6.8 et dans HCl 0,1 M ; pourcentage de l'Ibuprofène libéré en solution en fonction du temps.

Figure V.15 : Essai de libération des gélules normales dans le tampon phosphate/citrate 0.2M à pH=6.8 et dans HCl 0,1 M; pourcentage de l'Ibuprofène libéré en solution en fonction du temps.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Récapitulatif des médiateurs de l'inflammation.

Tableau II.1 : Différents caractéristiques de quelques AINS.

Tableau II.2 : Différentes classes d'inhibiteurs.

Tableau II.3 : Références médicales opposables concernant la prescription des AINS.

Tableau III.1 : Forme à libération accélérée.

Tableau III.2 : Formes à libération différée.

Tableau III.3 : Classification des systèmes biopharmaceutiques.

Tableau IV.1 : Différentes impuretés détectées dans l'ibuprofène.

Tableau IV.2 : Solubilité de l'ibuprofène dans des solvants organiques.

Tableau IV.3 : Caractéristiques physiques.

Tableau IV.4 : Caractéristiques chimiques de l'ibuprofène.

Tableau IV.5 : Disponibilité des formes galéniques dans l'Europe et les Etats-Unis (%).

Tableau V.1 : Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur.

Tableau V.2 : Résultats du contrôle de l'Ibuprofène.

Tableau V.3 : Composition d'une gélule terminée d'Ibuprofène 300mg.

Tableau V.4 : Spécification du stéarate de magnésium.

Tableau V.5 : Caractéristiques de la cellulose microcristalline.

Tableau V.6 : Spécification du produit fini.

Tableau V.7 : Pour une gélule finie pesant 300,00 mg.

Tableau V.8 : Pour une gélule pesant 300,0 mg.

LISTE DES ABREVIATIONS

COX: Cyclooxygénase.

TNF- α : Tumor necrosis factor α .

PGH₂: Endoperoxyde cyclique.

TxA₂: Thromboxane A₂.

TxB₂: Thromboxane B₂.

PGG₂: L'endoperoxydase.

AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

K_m: Constante de Michals.

IL: Interleukine.

PGI₂: Prostacycline.

PGE: Prostaglandine E.

AMP_c: Adénosine monophosphate cyclique.

ORL: Oto-rhino-laryngologiste.

ATP: Adénosine triphosphate.

PGF: Prostaglandine F.

AMM: Autorisation de mise sur le marché.

DCI: Dénomination commune internationale.

DDS: Drug Delivery Systems.

SDM: Système de délivrance des médicaments.

PA: Principe actif.

BCS: Classification des systèmes biopharmaceutiques.

IB: Ibuprofène.

pH: Potentiel hydrogène.

DSC: Méthode calorimétrique différentielle.

IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

C_{max}: Concentration maximale.

T_{max}: Temps pour atteindre la concentration maximale.

IR: Infrarouge.

UV: Ultra-violet.

DRX: Diffraction des rayons X.

pKa: Constante de dissociation.

Fig : Figure.

Tab : Tableau.

V : Volume.

N : Taille.

P.V.C : Polychlorure de vinyle.

StMg : Stéarate de magnésium.

Pb : Plomb.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	i
LISTE DES TABLEAUX.....	iii
LISTE DES ABREVIATIONS.....	iv
 INTRODUCTION.....	 vi
 CHAPITRE I: L'INFLAMMATION	
I.1. DÉFINITION.....	1
I.2. NOTIONS D'INFLAMMATION AIGUE ET CHRONIQUE.....	1
I.2.1. Inflammation aigue.....	1
I.2.2. Inflammation chronique.....	1
I.3. LES CAUSES.....	2
I.4. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	2
I.5. CYCLOOXYGENASES ET INFLAMMATION.....	4
I.5.1. Structure des cyclooxygénase.....	5
I.5.1.1. La [Cyclooxygénase]-1.....	5
I.5.1.2. La [Cyclooxygénase]-2.....	5
I.5.2. Métabolisme de l'acide Arachidonique.....	8
I.5.2.1. Cascade De l'acide Arachidonique.....	8
I.5.2.2. Structure et le rôle des prostanoïdes.....	10
I.6. LES PHASES DE L'INFLAMMATION.....	10
I.6.1. Phase Vasculaire De l'inflammation.....	11
I.6.2. Phase Cellulaire De l'inflammation.....	11

I.6.3. Cicatrisation.....	12
I.7. LES TYPES D'INFLAMMATION.....	13
I.7.1. L'inflammation Congestive.....	13
I.7.2. L'inflammation Œdémateuse.....	13
I.7.3. L'inflammation Fibrineuse.....	13
I.7.4. L'inflammation Fibro-Leucocytaire.....	14
I.7.5. L'inflammation Hémorragique.....	14

CHAPITRE II: LES ANTI-INFLAMMATOIRES

II.1. LES ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIÈNS (GLUCOCORTICOÏDES).....	15
II.2. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIÈNS.....	15
II.2.1. HISTORIQUE.....	15
II.2.2.DEFINITION.....	16
II.2.3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.....	18
II.2.3.A. Mécanisme et Site d'action.....	18
II.2.3.B. Pharmacocinétique.....	20
II.2.3.C. Notion d'isomérisation Optique.....	21
II.2.4. THÉRAPEUTIQUE.....	22
II.2.4.1. Place actuelle des AINS dans la stratégie thérapeutique.....	22
II.2.4.2. Efficacité thérapeutique.....	22
II.2.4.2.A. Effet antipyrétique.....	22
II.2.4.2.B. Syndromes douloureux aigus.....	22
II.2.4.2.C. Maladies rhumatismales.....	23
II.2.5. LA TOXICITÉ.....	23
II.2.5.1. Généralité.....	23
II.2.5.2. Les Effets Néfastes Des Ains Liés À l'inhibition Des PG.....	24

II.2.5.2.A. Toxicité digestive.....	24
II.2.5.2.B. Néphrotoxicité.....	26
II.2.5.2.C. Asthme et bronchospasme.....	26
II.2.5.2.D. Complications obstétricales et néo-natales.....	26
II.2.5.3. Les effets néfastes des AINS indépendances des PG.....	27
II.2.5.3.1. Lésions cutanées.....	27
II.2.5.3.2. Toxicité hématologique.....	27
II.2.5.3.3. Syndrome de reye.....	27
II.2.5.3.4. Hépatotoxicité.....	27
II.2.6. LA SELECTIVITÉ.....	28
II.2.6.1. Mécanismes biochimiques : AINS, Cox et sélectivité anti-Cox.....	28
II.2.6.2. Perspectives Thérapeutiques Anti-inflammatoires.....	29
II.2.6.3. L'effets De La Sélectivité Sur l'efficacité Analgésique Des Ains.....	30
II.2.6.4. Effets aduerses des inhibiteurs de la Cox-2.....	31
II.2.7. UTILISATION DES AINS.....	31
II.2.7.1. Données pharmacologiques expliquant certaines règles de prescription.....	32
II.2.7.2. Circonstances de prescription.....	32
II.2.7.3. Classification et moyens thérapeutiques.....	33
II.2.7.4. Stratégie et Voie d'administration.....	34
II.2.7.5. Les grands principes du bon usage des Ains.....	35

CHAPITRE III : SYSTÈME DE LA LIBÉRATION

III.1. MÉDICAMENT.....	37
III.1.1. Les catégories de médicament.....	37
III.2. SYSTÈMES DE DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS.....	38
III.3. DIFFÉRENTS FORMES DE LIBÉRATIONS.....	38

III.3.1. Forme à Libération Modifié.....	38
III.3.2. Formes à Libération Accélérée.....	39
III.3.3. Formes à Libération Différée.....	40
III.3.4. Formes à Libération Ralentie.....	41
III.3.5. Formes à Libération Répétée Ou Fractionnée.....	41
III.3.6. Formes à Libération Prolongée.....	41
III.3.6.A. Concept de la libération prolongée.....	41
III.3.7. Forme à Libération Contrôlée.....	44
III.3.7.1. Interets.....	44
III.3.7.2. Principaux Agents d'enrobage.....	45

CHAPITRE IV : IBUPROFÈNE

IV.1. IDENTIFICATION.....	46
IV.1.1. Enantiomères.....	46
IV.2. CARACTÉRISTIQUES.....	47
IV.2.1. Caractéristiques physiques et chimiques.....	47
IV.2.2. Caractéristiques physiochimiques.....	50
IV.2.3. Caractéristiques cristallographiques.....	50
IV.3. DISPONIBILITÉ DE L'IBUPROFÈNE DANS LE MONDE.....	51
IV.4. PROPRIÉTÉS PHARMACEUTIQUES.....	52
IV.4.1. Indication.....	52
IV.4.2. Posologie.....	52
IV.4.3. Contre-indications.....	53
IV.4.4. Mises en Garde et Précautions d'emploi.....	53
IV.4.4.A. Mises en garde.....	53
IV.4.4.B. Précautions d'emploi.....	55

IV.4.5. Interactions.....	55
IV.4.5.1. Interactions médicamenteuses.....	55
IV.4.5.2. Déconseillées.....	56
IV.4.5.3. Associations nécessitant des précautions d'emploi.....	56
IV.4.5.4. Associations à prendre en emploi.....	56
IV.4.6. Fertilité/ Grossesse/ Allaitement.....	57
IV.4.7. Effets Indésirables.....	57
IV.4.8. Surdosage.....	58
IV.5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.....	59
IV.5.1.Mécanismes et Sites d'action.....	59
IV.5.2. Pharmacocinétique.....	60
IV.5.2.1. Absorption.....	60
IV.5.2.2. Distribution.....	60
IV.5.2.3. Métabolisme.....	61
IV.5.2.4. Demi-vie et Élimination.....	62
IV.6. SYNTHÈSE DE L'IBUPROFÈNE.....	62

CHAPITRE V : PARTIE EXPÉRIMENTALE

V.1. DÉMARCHE DE TRAVAIL.....	64
V.2. CONTRÔLE DE L'IBUPROFÈNE.....	66
V.2.1. Définition.....	66
V.2.2. Caractères.....	66
V.2.3. Purification par recristallisation.....	66
V.2.4. Identification par mesure de Point de Fusion, DRX, UV et IR.....	69
V.2.5. Résultats du contrôle.....	74
V.3. COMPOSITION DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES.....	75

V.3.1. Formule unitaire.....	75
V.3.2. Mode et conditions de fabrication.....	76
V.3.3. Matériel nécessaire à la fabrication et aux contrôles de fabrication.....	76
V.4. PROCÉDE DE FABRICATION.....	76
V.4.1. Contrôles en cours.....	77
V.4.2. Schéma de fabrication des gélules.....	79
V.4.3. Schéma de fabrication des granulés.....	80
V.5. SPÉCIFICATION DES ADJUVANTS.....	81
V.5.1. Ludipress.....	81
V.5.1.1. Définition.....	81
V.5.1.2. Caractères.....	81
V.5.1.3. Essais.....	81
V.5.1.4. Caractéristiques liées à la fonctionnalité.....	83
V.5.2. Stéarate de magnésium.....	83
V.5.2.1. Définition.....	83
V.5.2.2. Caractères.....	83
V.5.2.3. Dosage.....	83
V.5.3. Cellulose microcristalline.....	85
V.6. SPÉCIFICATION DU PRODUIT FINI.....	86
V.6.1. Essais pharmacotechniques.....	87
V.7. ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE LES DEUX FORMULATIONS DEVELOPÉES.....	88
V.7.1. Rappel des formules unitaires de fabrication des gélules soumises à l'essai.....	89
V.7.1.A. Gélules normales.....	89
V.7.2.B. Gélules entériques.....	89
V.7.2. Mode opératoire.....	90

V.7.3. Expression des résultats.....	91
CONCLUSION.....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	94

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent l'une de classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde (4,5 % de la consommation médicamenteuse des pays industrialisés) du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques.

Les propriétés pharmacologiques des AINS sont communes, raison pour laquelle nous nous sommes limitées à étudier une de ces nombreuses molécules : l'Ibuprofène.

Ces choix ont été faits grâce à trois caractéristiques essentielles :

- La puissante action anti-inflammatoire de ce médicament qui est démontrée par son efficacité sur certaines affections rhumatismales chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante...) ou aiguës (arthropathies microcristallines), considérées à juste titre comme les grandes indications de référence de la thérapeutique anti-inflammatoire ;
- La rapidité avec laquelle il procure l'apaisement de la manifestation douloureuse en pratique rhumatologique (en quelques heures dans certains cas) ;
- Son excellente maniabilité, qui permet l'application d'emblée de la posologie utile et son utilisation éventuelle en cures très prolongées, lorsque l'évolution clinique l'exige.

En première étape, nous avons étudié le mécanisme physiologique de l'inflammation, les causes, les principales étapes de cette maladie, leur relation avec la cyclooxygénase ; et les différents types d'inflammation.

Nous avons présenté ensuite une étude générale sur les AINS, qui a porté sur leurs propriétés pharmacologiques, pharmaceutiques, thérapeutiques, ainsi que leur toxicité sur le corps humain.

Nous avons par la suite abordé la partie essentielle de notre travail qui est l'étude de la cinétique de libération de l'ibuprofène.

En dernière étape de cette partie nous avons présenté l'étude des propriétés physiques et chimiques, propriétés pharmacologiques, pharmaceutiques de l'Ibuprofène ainsi la synthèse de ce dernier.

La partie expérimentale de ce travail est organisée en trois étapes :

- La première consiste à préparer des capsules gastro-résistantes, en remplissant ces capsules avec des granulés ou des particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant (capsules entériques).

INTRODUCTION

- La deuxième comporte des identifications des essais et des dosages des différentes matières contenues de ces capsules.
- La troisième et dernière étape résume les différents essais pharmacotechniques effectués ainsi que les profils de libération des formulations élaborées.

I.1. DÉFINITION :

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre, le plus rapidement possible, la réparation des tissus. Cette réponse dénommée inflammation aiguë, est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui peut ainsi retrouver son intégrité physiologique. L'aspect négatif de la réponse inflammatoire intervient quand cette dernière se pérennise et devient chronique. Dans ce cas, la réaction inflammatoire devient défavorable et doit être contrôlée par des traitements médicamenteux. La réaction inflammatoire est un élément primordial de l'immunité non spécifique. Elle permet la mise en place d'une défense à large spectre. En effet, si le micro-organisme submerge la première ligne de défense, une réponse immunitaire adaptative se développe et conduit à la génération des cellules effectrices spécifiques du pathogène et des cellules mémoires capables de prévenir une infection ultérieure par le même micro-organisme [1].

I.2. NOTIONS D'INFLAMMATION AIGUE ET CHRONIQUE :

I.2.1. INFLAMMAION AIGUE :

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante [2].

I.2.2. INFLAMMATION CHRONIQUE :

Inflammations n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques : [2]

- Les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus (détersion incomplète) ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées.

- Les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou

asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes, ou d'affections où les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (exemple : hépatite chronique active secondaire à une infection par virus de l'hépatite B ou C) [2].

I.3. LES CAUSES :

Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation :

- **Infection** contamination par des micro-organismes (bactérie, virus, parasites, champignons)
- **Agents physiques** : traumatisme, chaleur, froid, radiations.
- **Agents chimiques** : caustiques, toxines, venins.
- **Corps étrangers** : exogènes ou endogènes.
- **Défaut de vascularisation**: réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie.
- **Agression dysimmunitaire** (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité...) [3].

On doit dire que :

- L'agent pathogène peut être endogène ou exogène.
- Les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation et qu'une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection.

Un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte d'où l'importance des facteurs liés à l'hôte (en particulier l'état des défenses immunitaires).

Plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire [3].

I.4. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

L'immunité naturelle repose sur les barrières naturelles et sur la mise en jeu d'une réaction inflammatoire précoce à toute agression quelle que soit la cause (physique, chimique, infectieuse, auto-immune, etc....). Les mécanismes physiopathologiques de la réaction inflammatoire sont les suivants:

- La libération des différents substances de défenses (protéines du complément, médiateurs lipidiques, radicaux libres) et des substances vaso-actives qui augmentent la vasodilatation des capillaires ;

- Le recrutement rapide des polynucléaires neutrophiles qui vont pouvoir pénétrer sur le site inflammatoire et assurer la phagocytose agents pathogènes exogènes ainsi que des cellules infectées [4];

- L'activation des cellules macrophagiques qui vont libérer les substances actives sur la phase vasculaire, participé à la phagocytose, initier la réponse immunitaire de type spécifique ; elles produisent :

- Les amines vaso-actives : il s'agit de l'histamine de la sérotonine, des quinines, plus particulièrement de la bradykinine, dont le but est essentiellement de favoriser l'afflux des cellules compétentes au niveau de site inflammatoire par une vaso-dilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire.

- Les protéines du complément : les deux du complément vont être activées permettant la libération de fragments procoagulants et d'anaphylatoxines.

- L'activation des protéines de la coagulation.

- L'activation de médiateurs lipidiques, tout particulièrement :

- La phospholipase A2 qui dégrade les phospholipides en acide arachidonique.

- Les cyclo-oxygénases (COX) qui vont métaboliser l'acide arachidonique ; la COX-1 induit la synthèse de prostaglandines physiologiques qui régulent l'agrégation plaquettaire.

Et jouent sur la protection muqueuse digestive et la vascularisation rénal (Tab I.1) ; la COX-2 lors des différentes agressions cellulaires, favorisent la synthèse de prostaglandine de l'inflammation dans les sites lésés [5].

- La lipo-oxygénase produit des leucotriènes.

- Les radicaux libres et le monoxyde d'azote.

- La production hépatique de protéine de l'inflammation : le sérum amyloïde A, l' α -1-antitrypsine, l'haptoglobine, le fibrinogène et la céruloplasmine.

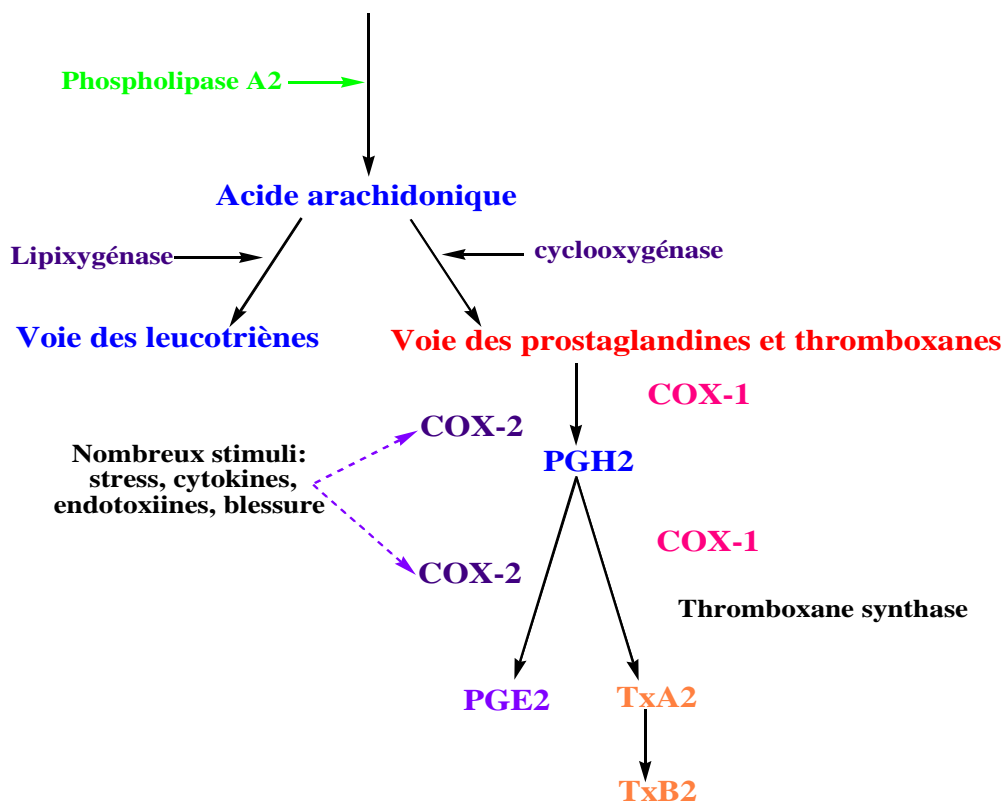
- La production de cytokines pro-inflammatoires qui participent à la phase aigue de l'immunité ; elles sont non spécifiques ; mais vont induire et réguler la réaction inflammatoire spécifique ; la plus importante de ces cytokines est le $\text{TNF-}\alpha$; les cytokines pro-inflammatoires sont produites par le macrophage : $\text{TNF-}\alpha$, interleukine 1, interleukine 12, 15, et 18, à l'inverse, il existe des cytokines anti-inflammatoire : IL4, IL10, IL11, IL13 et $\text{TGF-}\beta$ qui sont essentiellement produites par les lymphocytes de type TH2 et vont jouer le rôle majeur dans la réaction inflammatoire lymphocytaire T (fig I.1).

- La production de chémokines ; il s'agit de cytokines qui vont activer les cellules inflammatoires et réguler d'autres phénomènes tel que l'angiogénèse et l'hématopoïèse [5].

Tab I.1 : Récapitulatif des médiateurs de l'inflammation [5].

Vasodilatation	Histamine, kinines, NO
Augmentation de la perméabilité vasculaire	Histamine, bradykinine, C3a et C5a, PAF leucotriènes C4, D4, E4
Chimiotactisme	Leucotriène B4, C5a, chimiokines, produits bactériens, thrombine
Fièvre	TNF, IL1, IL6, Prostaglandine E2
Douleur	Bradykinine, prostaglandines

PHOSPHOLIPIDES DE LA MEMBRANE CELLULAIRE

**Fig I.1** : Schéma de la cascade inflammatoire [5].

I.5. CYCLOOXYGÉNASES ET INFLAMMATION :

La cyclooxygénase (COX) ou prostaglandine synthétase a un rôle essentiel dans la cascade de l'acide arachidonique. En effet, c'est elle qui est responsable de la synthèse des différents médiateurs chimiques que sont les prostanoïdes et les thromboxanes. Ces métabolites sont

impliqués dans la transmission des informations entre les cellules et notamment ils sont à l'origine des processus inflammatoires. Ces phénomènes de lutte de l'organisme contre une éventuelle agression extérieure peuvent devenir néfastes dans les cas où leur action trop importante conduit à une dérégulation de l'organisme [6].

I.5.1. STRUCTURE DES CYCLOOXYGÉNASE :

I.5.1.1. La [cyclooxygénase]-1 :

La [cyclooxygénase]-1 ([COX-1]) a été découverte en 1971 et s'est vu attribuée à ce moment l'explication de l'action biochimique des anti-inflammatoires non stéroïdiens. A cette époque, il a été constaté que les composés appartenant à la même classe que l'aspirine avait la propriété de diminuer la production de prostaglandines; cette inhibition a tout logiquement été attribuée à une action sélective sur la [COX-1]. Avec la découverte de la [cyclooxygénase]-2, cette hypothèse a par la suite été réfutée [6].

La [cyclooxygénase]-1 est une enzyme bi fonctionnelle, c'est à dire qu'elle est capable dans un premier temps de convertir l'acide arachidonique en endoperoxyde cyclique (PGG₂), c'est la fonction [cyclooxygénase]. Puis, ce premier produit est transformé en PGH₂ par la fonction peroxydase de l'enzyme. La [cyclooxygénase]-1 est une protéine de 71 kDa composée de 576 acides aminés, par ailleurs c'est une hémoprotéine et une glycoprotéine fixée à la membrane. Sa structure tridimensionnelle est composée de trois domaines distincts : un domaine EGF-like formé de deux doubles feuillets β , un domaine de liaison à la membrane composé de quatre hélices α dans lequel viendra se loger l'acide arachidonique ou les Anti- Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et d'un domaine catalytique bi fonctionnel.

Le site actif est composé d'acides aminés essentiels en raison de leurs groupements fonctionnels ou par leurs positions spatiales : l'acide glutamique 324 permet l'ionisation de l'arginine 120 [6].

Cette arginine 120 permet la liaison de certains AINS ou de l'acide arachidonique grâce à leur fonction acide carboxylique terminale, la sérine 530 sera acétylée lors de la liaison de l'enzyme à l'aspirine, la tyrosine 385 est essentielle pour l'activité catalytique d'oxygénase et la tyrosine 355 constitue avec l'arginine 120 un rétrécissement du canal hydrophobe dans sa zone médiane (fig I.2) [6].

I.5.1.2. La [cyclooxygénase]-2 :

La [cyclooxygénase]-2 (COX-2) a été découverte en 1990 et elle a été rapidement associée aux phénomènes inflammatoires pouvant toucher l'organisme. Elle a été mise en évidence après que certaines études aient prouvé que la quantité de protéines COX augmentait dans les états inflammatoires, suggérant la présence d'une forme inductible de la [cyclooxygénase] [7].

La COX-2 a de fortes homologues avec la COX-1 : 60% des acides aminés, au nombre de 604, sont identiques d'où une masse moléculaire également de 71 kDa, de plus certaines régions protéiques sont conservées, en particulier les sites catalytiques (cyclooxygénase et peroxydase) et le site de reconnaissance contenant le noyau hémique.

Les principales différences entre les deux iso-enzymes sont la présence d'une extension du côté C-terminal sur [COX-2] et le site de liaison aux AINS plus grand, ceci est possible par la substitution d'une valine par une isoleucine en position 523 entraînant la délétion d'un groupement méthylène ce qui permet l'accès à une poche supplémentaire dans le site actif de l'enzyme. C'est cette zone qui devrait être reconnue par les inhibiteurs sélectifs de cyclooxygénase-2 [7].

Les propriétés enzymatiques (V_{max} , K_m ...) sont également comparables (fig I.3).

La [COX-2] n'est pas exprimée en temps normal dans la plupart des cellules, cette expression se fait dans des cellules liées à l'inflammation comme les monocytes ou les fibroblastes et sous l'action de cytokines comme $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, d'endotoxine bactérienne, de facteurs de croissance ou d'esters de phorbol [6].

Ceci a pour conséquence d'induire de façon immédiate la transcription et la traduction de [COX-2].

Cette synthèse de COX-2 entraîne la production de prostaglandines et de thromboxanes. La transcription de cette enzyme peut être bloquée par les corticoïdes. [6]

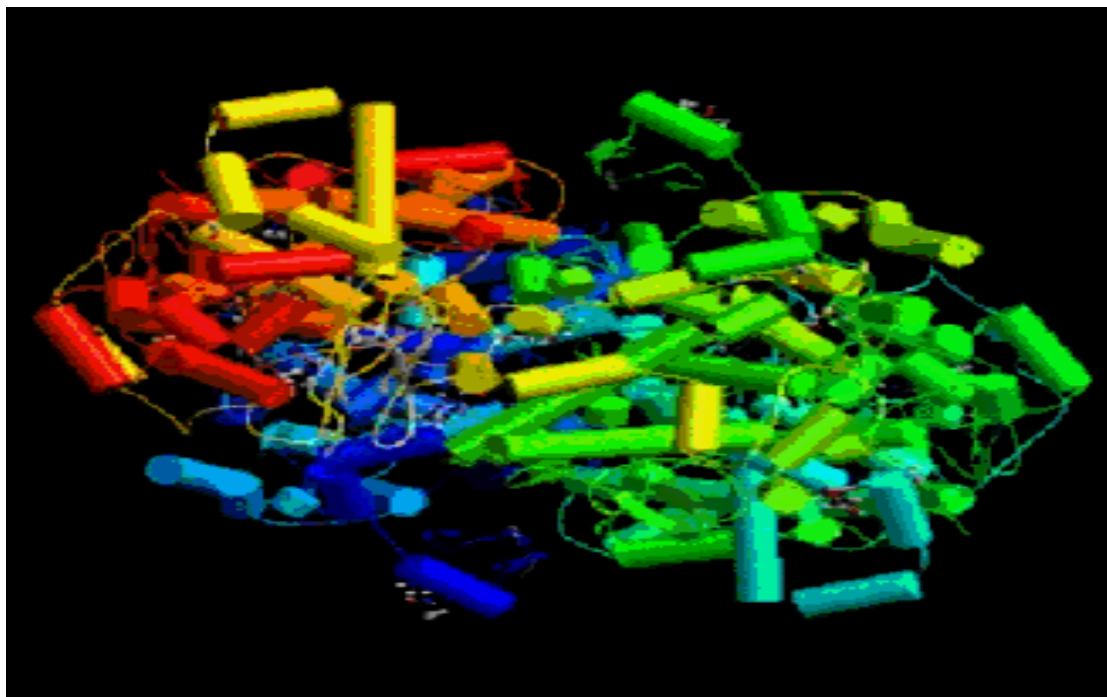
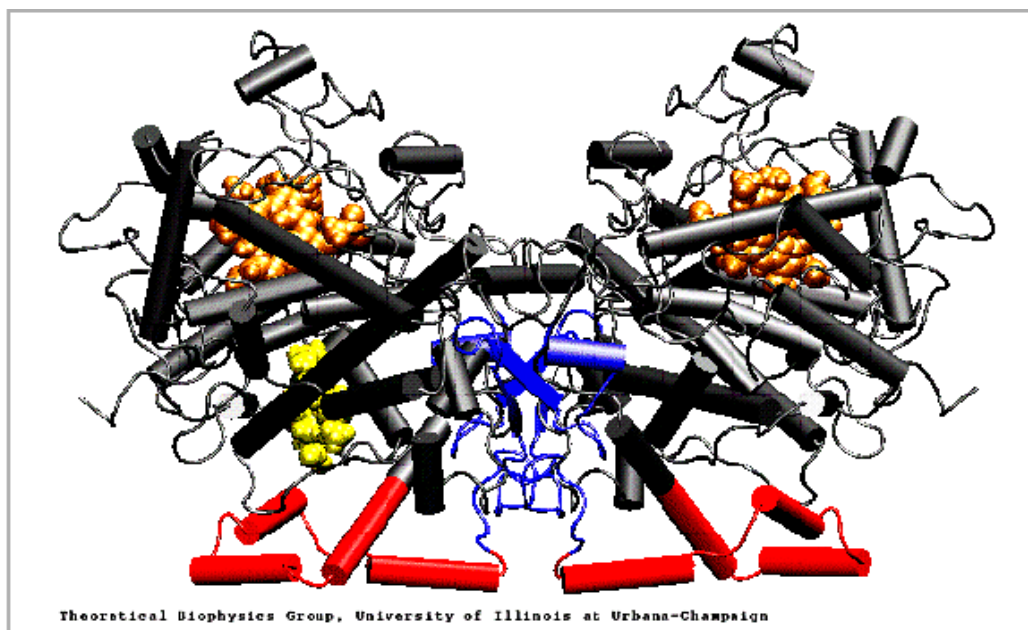


Fig I.2 : Représentation en cristallographie de la cyclooxygénase-1 [6].



Le site actif est composé d'un domaine EGF-like (bleu), d'un domaine de liaison membranaire (rouge), d'un domaine catalytique bifonctionnel (gris). Le cofacteur de type hème est représenté en marron et l'acide arachidonique en jaune.

Fig I.3 : Représentation en cristallographie de la cyclooxygénase-2 [6].

I.5.2. MÉTABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE :

I.5.2.1. Cascade de l'acide arachidonique :

Il existe plusieurs voies métaboliques différentes à partir de l'acide arachidonique. Sous l'action de la lipooxygénase, celui-ci sera transformé en leucotriènes B₄, C₄, D₄ E₄ acide 15-S-hydroxyeicosatétraénoïque (15-S-HETE) et en lipoxines A₄ et B₄ [2].

Une autre voie est celle des époxygénases (cytochrome P-450) qui entraîne la formation d'acides époxyéicosatriénoïques [2].

Mais La voie qui nous intéresse est celle de la cyclooxygénase qui conduira à la production de divers prostanoïdes et thromboxanes (fig I.4) [2].

L'acide arachidonique est libéré des membranes plasmiques sous l'action de la phospholipase A₂ sur la phosphatidylcholine, ensuite, la cyclooxygénase transforme l'acide arachidonique sur deux sites distincts et en deux étapes successives. La première étape est une dioxygénation permettant la formation de PGG₂, la seconde est une peroxydation qui transforme la PGG₂ en PGH₂ [2].

La PGH₂ est hautement instable, et son isomérisation ou réduction permet la production de divers métabolites. Sous l'action de la PGI₂ synthétase, il se forme la PGI₂ ou prostacycline, la TxA₂ synthétase conduit à la formation du thromboxane A₂ (TxA₂) dont la demi-vie est de l'ordre de la seconde et qui rapidement modifié en thromboxane B₂ (TxB₂). La PGH₂ est également à l'origine de la formation de la PGD₂ sous l'action de la PGD synthétase, de la PGF_{2α} par la PGF synthétase et de la PGE₂ par la PGE isomérase. Ce sont ces différents métabolites finaux qui auront un rôle à jouer dans diverses fonctions de l'organisme [2].

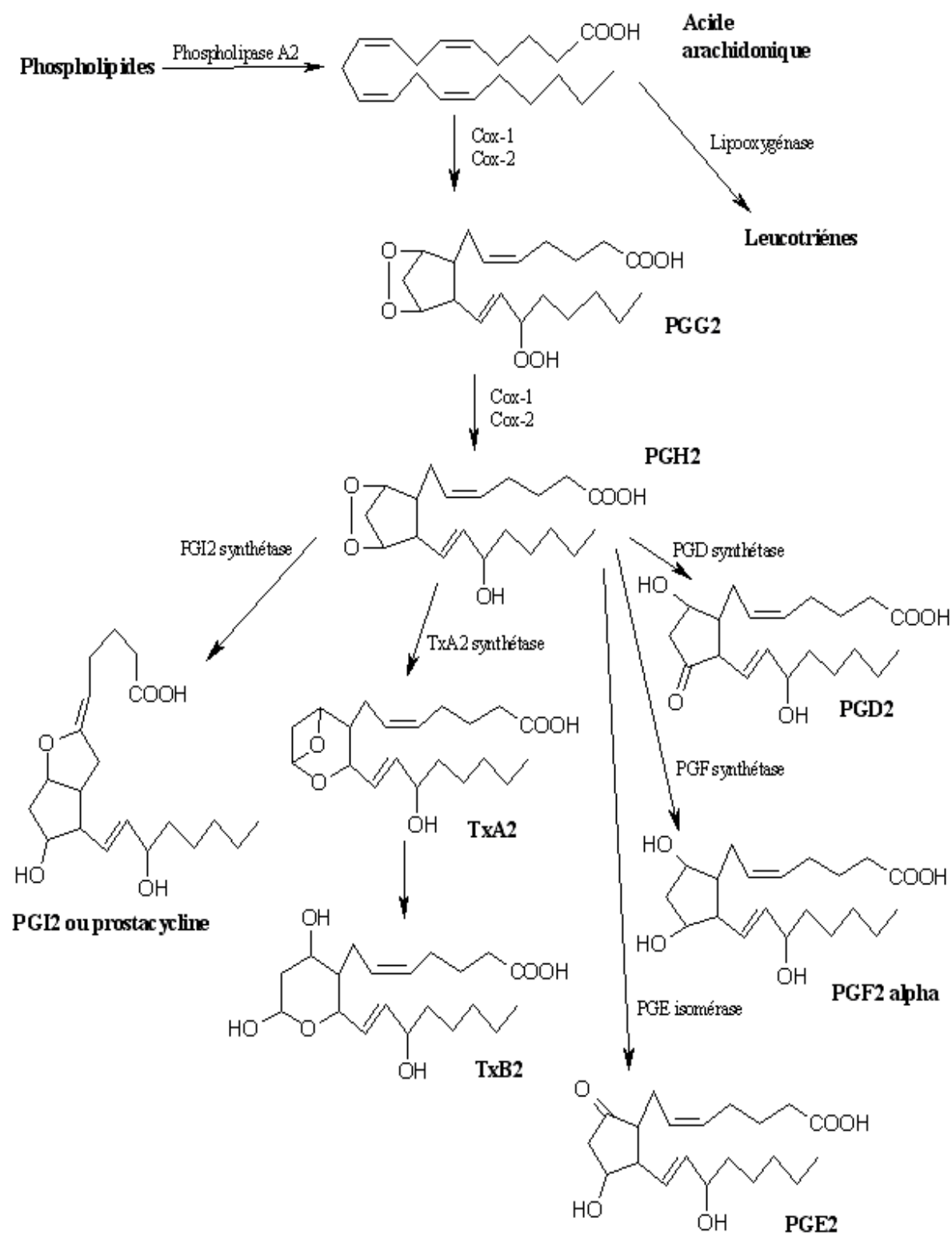


Fig I.4 : Cascade de l'acide arachidonique [2].

I.5.2.2. Structure et le rôle des protanoides :

Les prostaglandines sont des médiateurs biologiques, impliquées dans des processus physiologiques normaux comme le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale (contrôle de la sécrétion gastrique, du flux sanguin de la muqueuse gastrique, de la production de mucus gastrique) mais également des processus pathologiques comme l'inflammation, la fièvre, la douleur et la polyarthrite rhumatoïde [7].

Les modes d'action des eicosanoïdes, qui modulent finement les fonctions cellulaires, peuvent être classés en trois catégories. La première est une action directe: la dilatation des artérioles et une inhibition de l'agrégation plaquettaire par la PGI_2 , l'agrégation plaquettaire par le TxA_2 , la contraction des muscles lisses des bronches et des artérioles est induite par le leucotriène C_4 . La deuxième est une potentialisation d'action : la PGE_2 et la PGI_2 potentialisent l'activité de l'histamine, de la substance P et de la bradykinine en augmentant la perméabilité vasculaire, la douleur produite sous l'action des prostaglandines concernées est négligeable mais elles sensibilisent la terminaison nerveuse permettant une augmentation de la douleur par la bradykinine. La troisième est une action de rétrocontrôle : dans les tissus où est présente l'inflammation, il y a production de la PGE_2 par l'intermédiaire de cytokines comme $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 et IL-6. La PGE_2 présente induit un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de $\text{TNF-}\alpha$ et IL-1, tandis qu'une boucle de rétrocontrôle positif augmente le relargage d'IL-6. La PGE_2 serait capable de supprimer la production de noradrénaline par les terminaisons des nerfs sympathiques périphériques [7].

Un autre élément permet de confirmer que les eicosanoïdes ont divers effets sur les fonctions cellulaires, certains métabolites ont des effets opposés. En effet, le TxA_2 et la PGI_2 ont des propriétés antagonistes. Le premier permet une vasoconstriction, et l'agrégation plaquettaire tandis que le second induit une vasodilatation et une inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ceci prouve que la régulation des fonctions cellulaires est dépendante de l'équilibre existant entre les différentes concentrations en eicosanoïdes [7].

I.6. LES PHASES DE L'INFLAMMATION :

Le processus inflammatoire évolue en trois stades successifs :

- Un stade caractérisé par les réactions vasculaires ;
- Un stade caractérisé par les réactions cellulaires ;
- Un stade de cicatrisation [8].

I.6.1. PHASE VASCULAIRE DE L'INFLAMMATION :

Regroupe 3 phénomènes :

➤ **La congestion active** est due à une vasodilatation survenant après une brève phase de vasoconstriction qui favorise l'hémostase. Elle est artériolaire puis capillaire, d'où une augmentation du débit sanguin mais un ralentissement circulatoire. Elle se traduit par une distension des capillaires qui apparaissent gorgés de sang bordés par un endothélium turgescent. Elle est déterminée par :

- Un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs),
- Un mécanisme chimique impliquant l'histamine, la sérotonine, les kinines et les prostaglandines [8].

➤ **L'œdème inflammatoire** est un phénomène actif du au passage, à partir des vaisseaux congestifs, vers le milieu interstitiel, d'un liquide proche du plasma. Ce passage est surtout lié à l'augmentation de la perméabilité de la paroi des capillaires et des veinules.

L'œdème a pour conséquence :

- De diluer le foyer inflammatoire,
- De limiter ce foyer par une barrière fibreuse (fibrinogène) ;
- De concentrer sur place les moyens de défense humoraux (immunoglobulines, complément) et d'apporter des médiateurs chimiques,
- De ralentir le courant circulatoire par hémococoncentration, ce qui favorise la diapédèse leucocytaire [8].

➤ **La diapédèse leucocytaire** est la traversée active des parois vasculaires par les leucocytes. Elle a surtout été étudiée sur les polynucléaires mais intéresse également les lymphocytes et les monocytes circulants [8].

Elle est favorisée par le ralentissement circulatoire, la turgescence endothéliale. Les polynucléaires émettent ensuite des pseudopodes, s'infiltrant entre des cellules endothéliales, puis traversent la membrane basale.

L'accolement se fait grâce à l'interaction des molécules d'adhérence spécifiques présentes à la surface de la cellule endothéliale et des polynucléaires [8].

I.6.2. PHASE CELLULAIRE DE L'INFLAMMATION :

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes (fig I.5). Les premières sur place (environ 6 heures) sont les polynucléaires, le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacées sur le site

inflammatoire par les cellules mononuclées. Parmi celles-ci, les macrophages ont pour fonction d'assurer la détersion grâce à leur capacité de phagocytose. Il s'y associe des lymphocytes et des plasmocytes qui participent à la réponse immune spécifique de l'antigène. Lorsque l'inflammation se chronicise, l'infiltrat inflammatoire est généralement constitué d'une majorité des cellules mononuclées [3].

La composition cellulaire de l'infiltrat inflammatoire varie donc en fonction du temps, elle varie également en fonction de la cause de l'inflammation. Au niveau du site de l'inflammation sont également sécrétés de nombreux facteurs de croissance qui permettent la multiplication de néovaisseaux des fibroblastes du tissu interstitiel et éventuellement la régénération du tissu lésé [3].

I.6.3. CICATRISATION :

Le tissu formé après la phase vasculo-exsudative de l'inflammation est le bourgeon charnu ou blastème de régénération. Il comprend :

- Une substance interstitielle abondante œdémateuse.
- De nombreux capillaires dilatés, congestifs à disposition radiaire.
- Des cellules qui forment une population dense et polymorphe qui constitue l'infiltrat inflammatoire ou granulome inflammatoire qui associe : [3]
 - Des polynucléaires, parfois éosinophiles,
 - Des lymphocytes et des plasmocytes,
 - Des macrophages,
 - Des fibroblastes,
 - Mastocytes [3].

Des conditions sont nécessaires à une bonne cicatrisation :

- La détersion est obligatoire s'il existe un foyer de nécrose ou des débris tissulaires qu'il faut évacuer. Si les débris nécrosés sont peu abondants, la détersion est assurée par les macrophages, si les produits nécrosés sont abondants, il faut une détersion externe, soit spontanée (liquéfaction de matériel nécrosé et élimination par fistule dans un conduit naturel ou par fistulisation à la peau ; parfois élimination en bloc par lyse à la périphérie du tissu nécrosé sous l'action des phagocytoses) ; soit chirurgicale [8].
- La bonne vascularisation est indispensable pour l'apport des cellules et des substances nécessaires à la réparation [8].

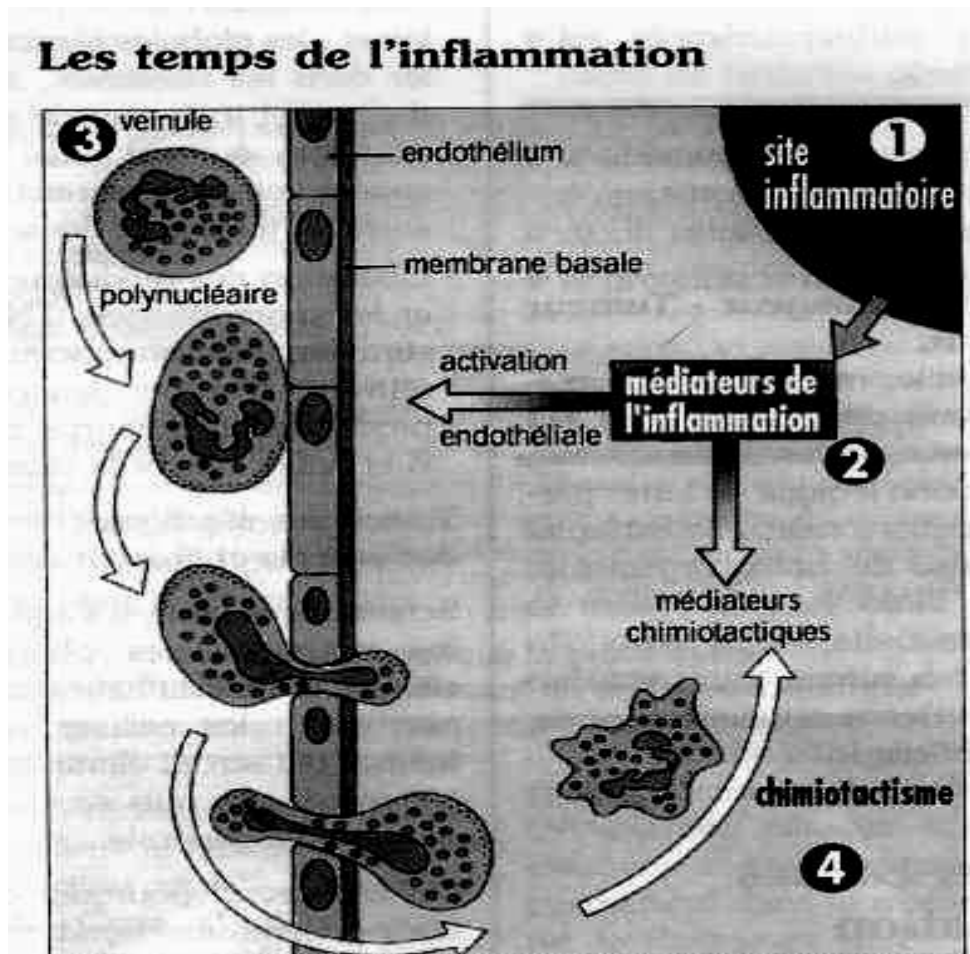


Fig I.5 : Les temps de l'inflammation [2].

I.7. LES TYPES D'INFLAMMATION :

I.7.1. L'INFLAMMATION CONGESTIVE :

Elle est fugace, rapidement résolutive, traduite par une simple congestion artériolaire et capillaire. Exemple : l'érythème solaire [9].

I.7.2. L'INFLAMMATION ŒDÉMATEUSE :

Elle est caractérisée par une exsudation séreuse pauvre en fibrine. Exemple : l'urticaire, l'œdème de Quincke [9].

I.7.3. L'INFLAMMATION FIBRINEUSE :

Elle comprend une exsudation plasmatique plus ou moins riche en fibrine, qui peut aboutir par coagulation de la fibrine à la constitution de dépôts solides. Exemple : les fausses membranes de l'angine diphtérique ; enduit fibrino-leucocytaire de l'ulcère gastrique [9].

I.7.4. L'INFLAMMATION FIBRO-LEUCOCYTAIRE :

Associé à un exsudat fibrineux, l'afflux leucocytaire est plus ou moins important Exemple : l'alvéolite fibrino-leucocytaire de l'hépatisation grise de la pneumonie [9].

I.7.5. L'INFLAMMATION HÉMORRAGIQUE :

Il existe une infiltration d'hématies extravasées. Cette érythrodiapédèse est la conséquence d'une fragilisation de l'endothélium. Elle est due à l'agent pathogène lui-même ou à une perturbation vasculaire antérieure avec stase. Exemple : le syndrome grave des maladies infectieuses [9].

