

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
D'INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE**

**Soutenu publiquement le 11 octobre 2023 à 14h  
Par M. STRICH Samuel**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de  
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**CIBLAGE DE LA PARTIE DISTALE DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL  
DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE  
L'INTESTIN**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame la Pr **Marie-Bénédicte Romond**, Professeure, HDR,  
Docteure en pharmacie. ULR 3610

**Assesseur(s) :** Monsieur le Dr **Youness Karrout**, Maître de conférences des  
universités, HDR, Docteur en pharmacie. INSERM U1008

Monsieur le Dr **Damien Lannoy**, Maître de conférences des  
universités-praticien hospitalier, Docteur en pharmacie. ULR 7365

Monsieur le Dr **Alexandre Trouillard**, assistant spécialiste  
hospitalier, Docteur en pharmacie. CHU Carémeau, Nîmes.

**Directeur de thèse :** Monsieur le Dr **Youness Karrout**.

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/123

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR35

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/123

Représentant étudiant

Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/123

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/123

Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/123

M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et <del>Pharmacie clinique</del>	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et <del>Pharmacie clinique</del>	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN VELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et <del>Pharmacie clinique</del>	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/123

M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

**Professeurs certifiés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
------	-----	--------	------------------------

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/123

Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/123

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85
----	---------	-----------	------------------	----

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 9/123

### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour

***Faculté de Pharmacie de Lille***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans  
les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs**



## Remerciements

---

4 ans après... et pourtant. Pendant le confinement de 2020, j'étais persuadé de ne pas mener à son terme mon internat. Envahi par le doute, il m'a fallu beaucoup de temps et d'endurance pour me laisser apprivoiser par la recherche. C'est début 2022, en mettant en application mon sujet, que j'ai commencé à me sentir véritablement passionné. A partir de ce moment, je n'ai cessé de qualifier la thèse « d'expérience extraordinaire ».

Le lundi 16 septembre 2019, je rendais visite à M. le Dr Youness Karrout dans l'optique de mener cette thèse ensemble. M. Karrout, vous avez particulièrement su avoir les propos et la disponibilité propices à mon encouragement et à ma motivation. La thèse de sciences était pour moi l'occasion de pousser son niveau d'apprentissage à son point culminant. C'est pour cette raison que j'ai choisi ces études. Aujourd'hui, je ne regrette aucun choix, et cela signifie énormément pour moi. Merci de m'avoir pris sous votre supervision dans ce début de troisième cycle, qui était pour moi difficile.

Madame le Doyen : 16 septembre 2020, une discussion où vous avez su trouver les mots pour me redonner confiance. Ce moment aura clairement été déterminant dans ma volonté d'oser, et de m'y essayer. Merci d'avoir été, je pense mes mots, exceptionnelle.

A ma bande de parisiens : sachez que m'éloigner de vous a été une épreuve au début. Je ne cesse de m'estimer chanceux de vous avoir dans ma vie. Les études de pharmacie m'auront permis de multiples rencontres : de Montpellier à Lille, en passant par Paris. Voir qu'aujourd'hui, je suis toujours en lien avec certaines personnes, est ce qui représente le plus pour moi. Ces personnes sauront se reconnaître.

**Ciblage de la partie distale du tractus gastro-intestinal dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.**

## Table des matières

Remerciements .....	11
Liste des figures.....	4
Liste des tableaux.....	6
Liste des abréviations.....	7
Introduction.....	9
I. Formes galéniques et voie orale .....	11
1. Rappel des formes galéniques par voie orale .....	11
2. Comprimés conventionnels.....	13
3. Libération modifiée .....	14
4. Les comprimés à libération différée ou retardée.....	14
5. Les comprimés à libération prolongée ou L.P.....	15
II. Les MICI : des fondamentaux aux thérapies actuelles.....	15
1. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	15
i. Maladie de Crohn .....	17
ii. Rectocolite hémorragique.....	18
2. Escalade thérapeutique [8] .....	19
i. Les traitements anti-inflammatoires.....	19
ii. Les traitements immunosuppresseurs.....	19
iii. Les biothérapies immunomodulatrices.....	20
iv. Ultime recours : la chirurgie .....	21
v. La transplantation fécale à l'étude.....	22
3. Problématique.....	22
i. Anti-TNF alpha et anti-interleukines .....	22
ii. Thiopurines.....	23
iii. Impact de la chirurgie.....	23
iv. Plus généralement.....	23
4. Comprendre les MICI.....	24
i. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [13] .....	24
ii. Causes des MICI.....	27
iii. Au-delà des symptômes .....	27
iv. Qualité de vie [22] .....	28
5. Autres perspectives .....	29
i. Biothérapies par voie orale .....	29
ii. Chronothérapie .....	34

6.	Rationnel et preuve de concept .....	35
i.	Caractéristiques du côlon.....	35
ii.	Voie orale (administration <i>per os</i> ).....	41
iii.	Limites .....	42
iv.	Systèmes à libération multiple .....	44
III.	Spécialités ciblant le côlon actuellement sur le marché .....	48
1.	En première intention : les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique.....	48
a)	Le 5-ASA.....	48
b)	Prodrogues du 5-ASA.....	50
c)	Enrobages pH-dépendants du 5-ASA .....	55
2.	Les corticostéroïdes.....	60
a)	Budénoside.....	60
b)	Un spécimen américain : la prednisone à libération retardée.....	61
3.	Quels excipients pour quelle voie ?.....	62
a)	L'éthylcellulose .....	62
b)	Quid de l'absorption par la voie rectale ? .....	65
IV.	Partie expérimentale.....	66
1.	Matériel et méthodes.....	66
2.	Résultats .....	74
3.	Limites de l'étude .....	94
V.	Conclusion .....	95
VI.	Bibliographie.....	98

## Liste des figures

---

Figure 1. Régions atteintes respectivement par la MC et la RCH. La MC touche l'ensemble du TD tandis que la RCH touche toujours le rectum et dans une moindre mesure le côlon. Les lésions de la MC sont transmurales, alors qu'elles sont superficielles dans la RCH. Schéma issu de <a href="#">MICI</a> (consulté le 6 juin 2023)	17
Figure 2. Facteurs de risques et physiopathologie des MICI.	25
Figure 3. Physiopathologie de l'inflammation dans les MICI. La synthèse d'IL-12 et d'IL-23 favorise l'expansion clonale de LT effecteurs.	26
Figure 4. Escalade thérapeutique pour le traitement des MICI en fonction du stade de la maladie. Schéma repris de McCoubrey et al. (2023)	29
Figure 5. Comprimés de desmopressine orale 0,2 mg (à gauche) et 0,1 mg (à droite). Image issue de <a href="#">Desmopressin oral tablets</a> (drugs.com)	32
Figure 6: Sandimmun capsules molles. A gauche : 25 mg, à droite : 100 mg. Source : <a href="#">drugs.com - Sandimmune</a> Images from <a href="#">drugs.com - Sandimmune</a>	32
Figure 7. Historique des événements clés dans le développement de formulations orales à base de peptides et de protéines. Figure de Zhu et al. [39].	34
Figure 8. Pathologies évoluant selon un rythme circadien.	35
Figure 9. Caractéristiques principales du côlon.	37
Figure 10. Activité du microbiote colique : Dégradation enzymatique de liaison polysaccharidique par le microbiote colique, à l'origine de la libération de la substance active au niveau local. Schéma emprunté à Kotla et al. (2019)	39
Figure 11. Chronologie des systèmes à libération colique pH-, temps- et microbiote dépendants. Fresque issue du livre <a href="#">Controlled Release in Oral Drug Delivery</a> (Clive Wilson, 2013).	40
Figure 12. Mécanisme de libération à partir du système CODES®. Schéma repris de Patel et al. [62]	41
Figure 13. Différents facteurs physiologiques affectant la fiabilité des systèmes ciblant la partie distale du TGI. Schéma emprunté à Kotla et al. (2019)	44
Figure 14. Illustration de la spécialité Asacol™ 1600 mg et de son système Opticore™. Schéma emprunté à Basit et al. (2022) [49].	46
Figure 15. Stratégies de libération combinant plusieurs stimuli : pH, temps et microbiote. Schéma emprunté à McCoubrey et al. (2023)	47
Figure 16. Formes orales sèches de 5-ASA.	48
Figure 17. Mécanisme d'activation des prodrogues : conversion par l'organisme en métabolite pharmacologiquement actif. Schéma emprunté à Kotla et al. (2020)	50
Figure 18. Spécialités à base de 5-ASA azo-conjugué commercialisées pour le traitement des MICI. Nom de spécialité en gras et nom de la molécule au-dessus. Conception de schéma empruntée à Basit et al. (2022)	51
Figure 19. Structures chimiques des prodrogues du 5-ASA et leur forme galénique associée : sulfasalazine, balsalazide, olsalazine. Schéma des molécules emprunté à Teruel et al. (2020)	51
Figure 20. Sulfasalazine 500mg, Etats-Unis. Comprimés ronds (à gauche) et oblongues (à droite et en bas) Source : drugs.com	53
Figure 21. Site de dissolution des Eudragit® en fonction de leur pH seuils. Schéma emprunté à Kadian et al. (2009)	56
Figure 22. Motif du polymère d'Eudragit®.	56

Figure 23. Profil cinétique de libération de différentes spécialités pelliculées contenant du 5-ASA. Expérience menée dans le haut TGI : HCl 0,1 N (2h) suivi de tampon bicarbonate (11h) à pH variable au cours du temps. La ligne rouge représente le changement de pH en temps réel. Figure empruntée à Goyanes et al. (2015)	57
Figure 24. Stratégies de modification du 5-ASA pour la conception de prodrogues. Figure tirée de Sardo et al. (2019).	60
Figure 25. Gélule d'Entocort® 3 mg Source : <u>Budénoside gélule 3 mg</u>	61
Figure 26. Uceris® 9mg – Etats-Unis	61
Figure 27. Rayos® Prednisone 1 mg comprimé, Etats-Unis.	62
Figure 28. Mécanisme d'action de Rayos®, comprimés de prednisone	62
Figure 29. Structure chimique (A) et microscopique (B) de l'éthylcellulose (Bozic et al., 2018).	62
Figure 30. Illustration schématique du système Diffucaps (à gauche) dans les gélules de Métadate CD® (à droite). Schéma emprunté à Trofimiuk et al. (2019)	63
Figure 31. Illustration schématique du système SODAS® (à gauche), exploité dans dans les gélules de Cardizem® (à droite). Schéma emprunté à Trofimiuk et al. (2019)	64
Figure 32. Représentation schématique d'un mélange d'EC (noir) et de polysaccharide (blanc)	68
Figure 33. Photographies des films polymériques dans les moules avant séchage (A), et après séchage (B, C, D).	69
Figure 34. Presse à comprimés automatique KORSCH EKO-DMS, utilisée pour fabriquer les mini-comprimés de 5 mm de diamètre.	70
Figure 35. Mini-comprimés constitués de MCC (89%), stéarate de magnésium (1%) et théophylline (10%).	70
Figure 36. Duromètre. Applique une force croissante (en Newtons) jusqu'à la rupture des comprimés.	71
Figure 37. Tambour rotatif pour le test de friabilité des comprimés. Conditions opératoires : 25 tours par minute pendant 4 min.	72
Figure 38. Description des différentes parties et fonctions de l'enrobeuse à tambour (Hüttlin Solidlab 1).	87
Figure 39. Fonctionnement général du processus de pelliculage. A. Rotation du lit de comprimés dans le tambour. L'air entrant (« Inlet air ») correspond à un flux d'air chauffé par la machine et redistribué dans le tambour, évacué comme air sortant (« Outlet air »). La température de l'air sortant conditionne la formation du film à la surface des comprimés. Figure empruntée à Lin et al. (2017). B. Représentation des flux d'airs entrant et sortant. Figure de Freund-Vector.	87
Figure 40. Comprimés nus avant enrobage (A) et enrobés de la formulation EC-Shellac (B).	88
Figure 41. Comprimés enrobés de la formulation EC-Shellac aux ratios suivants : 60-40 et 80-20. Le gain de masse (ou degré d'enrobage) est le même pour les deux : 20%.	89
Figure 42. Profil de libération de théophylline à partir de mini-comprimés pelliculés à différents ratios : 80:20 et 60:40 (EC:Shellac). Les mini-comprimés ont été incubés (a) dans le haut TGI : 0,1 M HCl (2h) suivi de PBS 6,8 (6h), et (b) dans le TGI complet : haut TGI suivi de milieu de culture ensemencé de selles de patients. Pour des raisons de comparaison, l'expérience a aussi été menée en milieu de culture sans selles de patients.	90
Figure 43. Comprimés enrobés de la formulation Shellac-Inuline aux ratios suivant : 70-30, 80-20, 90-10 (de gauche à droite). En haut : 15% CL. En bas : 25% CL.	92
Figure 44. Structure et propriétés chimiques de la shellac. Figure empruntée à Ahuja et al. (2023).	93
Figure 45. Comprimés pelliculés de la formulation shellac:inuline, sans éthylcellulose.	93

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 1. Tableau résumant les spécialités commercialisées à tropisme intestinal et colique dans le traitement des MICI. Tableau emprunté à Amidon et al. (2015).....</b>	<b>24</b>
<b>Tableau 2. Formulations orales à base de peptide autorisées sur le marché par la FDA. Les formulations citées sont à libération systémique [37]. .....</b>	<b>31</b>
<b>Tableau 3. Formulations orales à base de peptides et protéines sur le marché [39]. .....</b>	<b>33</b>
<b>Tableau 4. Polysaccharides principalement utilisés comme substrat bactériens pour le ciblage du côlon. Les espèces responsables de leur dégradation sont indiquées à droite. Tableau emprunté à Giri et al. (2021) .....</b>	<b>39</b>
<b>Tableau 5. Polymères Eudragit® utilisés pour la libération contrôlée et leurs propriétés. Schéma tiré de Sakhno et al. (2016).....</b>	<b>56</b>
<b>Tableau 6. Spécialités enrobées d'un polymère pH-dépendant. ....</b>	<b>57</b>
<b>Tableau 7. Sites de libération de la mésalamine à partir de différents types de formulations : pelliculage simple pH-dépendant (Eudragit®) ou non (éthylcellulose), ou technologie MMX. Schéma issu de <u>Medical Xchange Canada</u> .....</b>	<b>59</b>
<b>Tableau 8. Spécialités commercialisées utilisant l'EC comme excipient pour la libération contrôlée. ....</b>	<b>65</b>

## Liste des abréviations

---

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique  
AC(m) : Anticorps (monoclonal)  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
Cmax : Concentration maximale  
EC : Ethylcellulose  
EI : Effets indésirables  
FDA : Food and Drug Administration  
GLP-1 : Glucagon like peptide-1  
HCl : Acide chlorhydrique  
IL : Interleukine  
LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone  
LT : Lymphocyte T  
LTh : Lymphocyte T helper  
MC : Maladie de Crohn  
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin  
MMX : Multi Matrix System  
PA : Principe actif (= substance active)  
PAR : Polyarthrite rhumatoïde  
PBS : Phosphate buffer saline (ou tampon phosphate salin)  
PGE2 : Prostaglandines E2  
QDV : Qualité de vie  
RPM : Rotations par minute  
RCH : Rectocolite hémorragique  
SA : Substance active (= principe actif)  
SDS : Dodécylsulfate de sodium  
SMR : Service médical rendu  
TD : Tube digestif  
TGI : Tractus gastro-intestinal  
TNF : Tumor necrosis factor



## Introduction

---

10 millions dans le monde, 3 millions en Europe, 250000 en France.

Ce sont là les prévalences des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), respectivement dans chaque région citée.

Avec 1 cas diagnostiqué toutes les heures, ces maladies regroupent la Maladie de Crohn et la Rectocolite Hémorragique, et se caractérisent par une inflammation de la paroi du tube digestif liée à une dérégulation du système immunitaire. Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées entre 15 et 35 ans, et intéressent les pays occidentalisés.

Outre leurs symptômes préjudiciables et l'impact qu'elles portent sur la qualité de vie des patients, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif. Les thérapies actuelles sont avant tout symptomatiques et peuvent, en ultime recours, s'avérer conséquentes (résection chirurgicale, corticoïdes).

D'autres inconvénients existent, comme la dégradation prématurée des traitements oraux dans le haut tractus gastro-intestinal (TGI), et l'inefficacité qui en suit. Les traitements parentéraux, quant à eux, présentent des effets d'échappement thérapeutiques au fil des années. Ce phénomène vient de la production, par le patient, d'anticorps dirigés contre les biothérapies. Ces constats laissent à repenser la prise en charge de ces pathologies.

Au cours des deux dernières décennies, les systèmes à libération contrôlée pour le ciblage du côlon par voie orale intéressent de plus en plus les chercheurs. En plus de pouvoir traiter les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le ciblage du côlon aurait de possibles perspectives dans l'administration orale de vaccins, d'anticorps monoclonaux (ACm) ou encore de peptides.

Si la voie orale reste la plus communément utilisée, elle se distingue des autres par sa simplicité d'usage, l'absence de douleur et la meilleure observance des patients.

Le développement d'une forme galénique orale innovante pour le ciblage de la partie distale du tractus gastro-intestinal (TGI) a été mené. L'enjeu a été de protéger la substance active dans le haut TGI pour optimiser sa libération et son action au niveau du côlon. Nous avons utilisé des excipients biodégradables, sensibles à l'activité enzymatique du microbiote intestinal, permettant la dégradation de la formulation *in situ*.



# I. Formes galéniques et voie orale

---

## 1. Rappel des formes galéniques par voie orale

A la voie orale sont associés deux types de formes pharmaceutiques [1]:

- Formes orales liquides : solutions ou suspensions buvables, sirops prêts à l'emploi ou sous forme de poudre à reconstituer.

- Formes orales sèches : comprimés, comprimés gastro-résistants, comprimés effervescents, comprimés dispersibles et orodispersibles, comprimés à croquer ou à sucer, gélules, capsules molles. La capsule vient étymologiquement du latin *capsula*, qui signifie coffret, et désigne une enveloppe gommeuse et soluble qui enrobe certains médicaments de consistance liquide ou pâteuse. De par la nature de son contenant, l'enrobage de la capsule est mou.

Les formes orales sont les plus utilisées. Elles représentent 80% des formes pharmaceutiques.

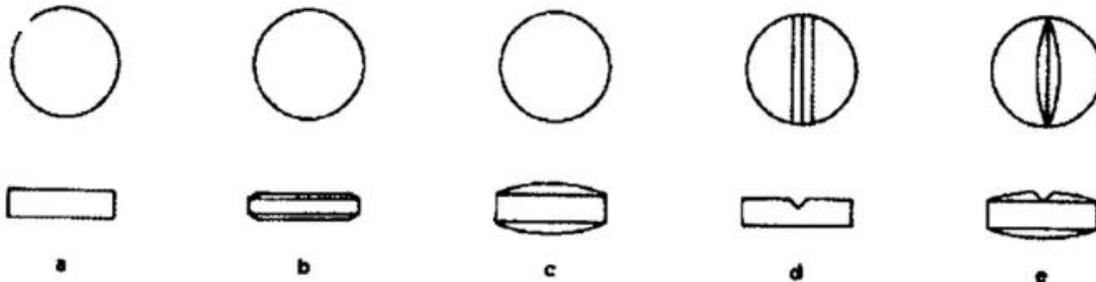
Notre forme de prédilection pour cette étude sera le comprimé. Les comprimés sont des formes pharmaceutiques solides, contenant chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs, obtenus par compression d'un volume constant de particules.

Les comprimés sont généralement voués à être administrés tels quels par voie orale. La vitesse de libération de la substance active (SA) à partir de sa forme galénique est accélérée, ralentie (ou différée) ou prolongée suivant une formulation particulière. Ce type de forme galénique mentionne souvent une abréviation après le nom de la spécialité.

### Avantages [2]

- Emploi facile
- Dosage précis par unité de prise
- Bonne conservation
- Adapté aux substances actives peu solubles
- Fabrication à grande échelle (prix de revient peu élevé)

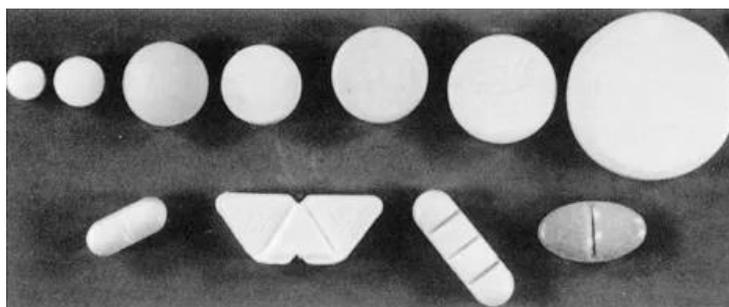
- Saveur désagréable masquée
- Comprimés multicouches possibles



— *Comprimés plat (a) avec chamfrein (b), bombé (c) et sécables (d et e).*

Emprunté de BP -S14 Pharmacie Galénique Chapitre IV / Tome 1 - Les formes pharmaceutiques

**NB :** A l'origine, cette forme ne fut pas conçue pour un usage pharmaceutique. C'est le peintre anglais William Brockedon qui eut l'idée de compresser une poudre pour la fabrication de mines de crayons. A partir de 1844, il appliqua cette technique avec des poudres pharmaceutiques. De nombreux pays l'adoptèrent, même si la France s'y opposa un certain temps. Lors de l'exposition universelle de 1889, l'idée continuait de déplaire, et l'on y préférait les cachets. Les comprimés verront leur véritable développement en France dans la dernière décennie du XIX<sup>ème</sup> siècle, lors de la Première Guerre Mondiale. L'Armée promouvra cette nouvelle forme, rapide à préparer industriellement et facile d'emploi. Le *Codex* de 1937 adoptera une rubrique dédiée aux comprimés, et ceux-ci deviendront la forme la plus employée, en France comme ailleurs, à partir de la décennie 1960 [3].



## 2. Comprimés conventionnels

Se dit de comprimés généralement non enrobés dont le délitement se fait dans l'estomac. Ce type de comprimé est le plus souvent proposé par les fabricants. Les tailles et les formes sont variables, allant de sécables à multi-sécables.

Ces comprimés sont faits avec des liants (gommes, dérivés de cellulose, gélatines), le plus souvent hydrosolubles et indépendants du pH. Ils suivent aussi un protocole de compression, conférant au comprimé une dureté moyenne.

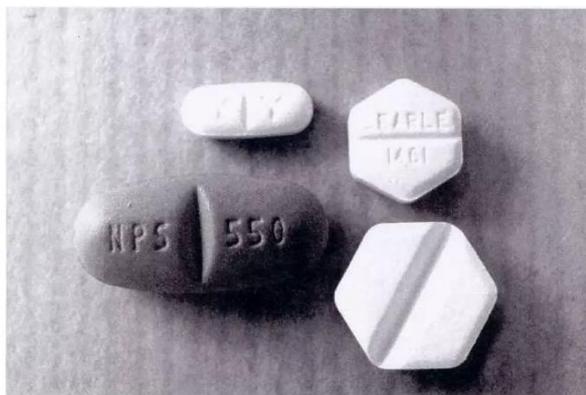
Intérêt de l'enrobage :

- Administration plus facile en cas d'odeur ou de saveur désagréable
- Protéger les PA contre la lumière, l'oxydation, l'eau
- Protéger la forme galénique contre les chocs, l'effritement
- Modifier la libération des PA pour les formes gastro-résistantes

La forme comprimé est la plus couramment exposée dans les rayons de pharmacie, ce pour différentes raisons :

- La taille réduite aide à l'administration
- Diversité des modes d'administration (prise orale directe, après dissolution..)
- Présentation unitaire
- Bonne protection des PA et très bonne conservation
- Précision du dosage
- Possibilité de formes à libération modifiée
- La forme déshydratée permet le contact de substances qui seraient normalement incompatibles en milieu hydraté [4]

Par ailleurs, comme pour toutes les formes orales sèches, la désagrégation dans le TGI est difficilement contrôlable.



- Divers comprimés conventionnels sécables (enrobés ou non enrobés)

- Divers comprimés conventionnels sécables (enrobés ou non enrobés)



Photographies tirées de BP -S14 Pharmacie Galénique Chapitre IV / Tome 1 - Les formes pharmaceutiques. Edition 2008, V.3.0, page 14. Accessible sur [Pharmacie galénique](#)

### 3. Libération modifiée

Ce sont des formes où la libération de la substance active a fait l'objet, quant à sa vitesse et/ou son lieu, d'une modification délibérée, résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. La vitesse de libération du PA est très liée à la nature des excipients, tandis que pour une forme conventionnelle, celle-ci dépend des propriétés physico-chimiques du PA.

### 4. Les comprimés à libération différée ou retardée

Concerne les comprimés dont la libération du PA se fait après l'estomac, ou bien pour protéger sa muqueuse, ou pour protéger le PA des sécrétions de l'estomac. On parle ici de comprimés gastro-résistants.

Pour réaliser ce type de comprimé, on emploiera un procédé d'enrobage utilisant des substances résistantes à pH acide (substances plastifiantes, hydroxypropylcellulose, cires lipophiles).

Exemples : **Voltarène®** comprimé, **Artotec®** comprimé (double noyau gastro-résistant), visibles ci-après.



Photographies tirées de BP -S14 Pharmacie Galénique Chapitre IV / Tome 1 - Les formes pharmaceutiques. Edition 2008, V.3.0, page 16. Accessible sur [Pharmacie galénique](#)

## 5. Les comprimés à libération prolongée ou L.P

La libération de la SA est plus lente. Cela permet d'atteindre une concentration la plus constante possible dans l'organisme, tout en diminuant le nombre de prises.

Comprennent :

- Formes à libération fractionnée (ou répétée)
- Formes à libération continue

## II. Les MICI : des fondamentaux aux thérapies actuelles

---

### 1. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), incluant la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), sont caractérisées par

l'inflammation de la paroi de tout ou partie du tube digestif (TD) liée à une hyperactivité de son système immunitaire. Généralement diagnostiquées chez des sujets âgés de 20 à 30 ans, ces maladies évoluent selon des poussées de durée et de fréquence variables. Plus de 200 000 personnes sont concernées en France, 3 millions en Europe, et 10 millions dans le monde [5].

La prévalence de ces maladies dépasse aujourd'hui 0.3% dans les populations d'Amérique du Nord, d'Australie et d'Europe [6].

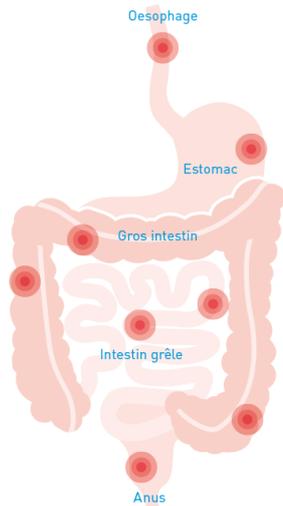
En 2015, en France, on comptait 212 700 personnes suivies pour une MICI : 60% de MC et 40% de RCH. 55% de ces patients étaient des femmes [7]. Selon le registre Epimad, qui suit l'incidence de ces affections dans de nombreux départements du Nord, l'incidence de la MC est passée de 5,3 à 7,6 cas pour 100 000 habitants de 1988 à 2014, et celle de la RCH est restée stable, à 4,4 cas pour 100 000 habitants. Durant cette période, la maladie a touché des sujets plus jeunes, avec une augmentation nette de l'incidence chez les adolescents (hausse de 126% pour la MC et 156% la RCH). Les âges moyens et médians pour ces affections sont de 48 ans [8].

Les MICI représentent en France 8000 nouveaux cas chaque année, dont 20% sont des enfants.

En 2019, c'est 273 100 personnes qui étaient concernées par les MICI en France, dont 53% de femmes [9].

Depuis dix ans, celles-ci sont devenues un nouveau défi de santé publique. Traditionnellement perçues comme maladies occidentales, l'épidémiologie des MICI évolue et devient une maladie globalisée, avec des incidences qui s'accroissent dans les pays nouvellement industrialisés d'Asie, d'Amérique du Sud et d'Afrique, où les sociétés s'occidentalisent.

## Maladie de Crohn



## Rectocolite hémorragique

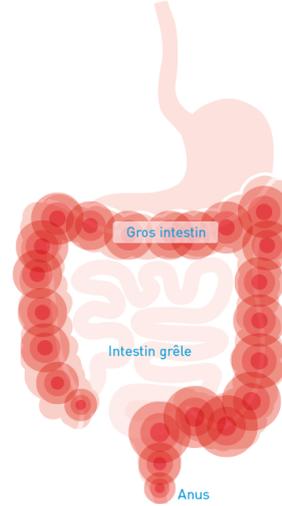


Figure 1. Régions atteintes respectivement par la MC et la RCH. La MC touche l'ensemble du TD tandis que la RCH touche toujours le rectum et dans une moindre mesure le côlon. Les lésions de la MC sont transmuraux, alors qu'elles sont superficielles dans la RCH. Schéma issu de [MICI](#) (consulté le 6 juin 2023)

### i. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche jusqu'à l'anus. Cette pathologie comporte des phases actives (ou « poussées ») d'intensité variable, qui alternent avec une rémission plus ou moins complète. Elle fut décrite pour la première fois en 1932 par le médecin américain Burril Bernard Crohn. La maladie peut concerner simultanément ou successivement plusieurs parties du tube digestif. Malgré cela, elle siège le plus souvent :

- Au niveau du gros intestin ou côlon (on parle de colite : le suffixe -ite est relatif à une inflammation).
- sur la partie terminale de l'intestin grêle, aussi appelé iléon (iléite).
- sur les 2 segments (iléocolite).

Le rôle d'un facteur alimentaire n'a jamais été confirmé. Dans la majorité des cas, un régime restrictif n'est pas nécessaire. De même, le rôle d'un agent infectieux viral ou bactérien spécifique de la maladie de Crohn, souvent évoqué, n'a jamais été prouvé.

Il ne s'agit pas non plus d'une maladie « psychosomatique » même si l'état psychologique peut impacter l'évolution d'une MICI, comme bien d'autres maladies chroniques [5].

## **ii. Rectocolite hémorragique**

La rectocolite hémorragique (RCH) peut toucher le rectum et le côlon. Les autres parties du tractus digestif (intestin grêle notamment) ne sont jamais touchées.

On distingue globalement trois types de RCH, en fonction de l'étendue des lésions au niveau du côlon :

- Les RCH distales (60%), touchant le rectum, mais aussi rectum et sigmoïde à la fois (rectosigmoïdite).
- Les RCH pancoliques (15%), affectant le rectum et la totalité du côlon.
- Les formes intermédiaires (25%), situées entre les formes distales et pancoliques.

La rectocolite hémorragique évolue également par alternance de poussées et de rémission. Les manifestations peuvent être similaires à celles de la maladie de Crohn, et il est parfois difficile, notamment au début de la maladie, de savoir quelle pathologie est concernée.

La différence essentielle est que la rectocolite hémorragique se cantonne toujours au rectum et au côlon [10].

Il n'existe pas de traitement curatif des MICI, même si les anti-inflammatoires permettent un contrôle durable de la maladie pendant plusieurs années, et une assez bonne qualité de vie. Ils préviennent les poussées et favorisent la cicatrisation des lésions du tube digestif, ce qui prolonge les phases de rémission.

Du 5-ASA aux corticostéroïdes, en passant par les immunosuppresseurs ou encore les médicaments de biothérapies, ces maladies font l'objet de polythérapies ayant pour objectif commun la cicatrisation muqueuse. Les anticorps (AC) monoclonaux ont de nombreuses limites en termes d'efficacité, d'effets secondaires et de coût. D'autre part,

les traitements, leurs modes d'administration, et leurs doses, reposent sur la progression des lésions, l'intensité de la poussée et l'évolution de la maladie.

## 2. Escalade thérapeutique [8]

### i. Les traitements anti-inflammatoires

Pour la rectocolite hémorragique, les **5-aminosalicylés (5-ASA)** sont généralement indiqués dans les formes débutantes et modérées. Ils restent peu ou pas efficaces dans la maladie de Crohn.

Dans la MC, on privilégie les **corticoïdes**. Leur utilisation doit être limitée du fait de leurs effets secondaires notables (prise de poids, troubles endocriniens et osseux...). La tendance actuelle est d'initier de courts traitements d'attaque. La corticothérapie au long cours n'est plus d'actualité. Les corticoïdes classiques (Cortancyl<sup>®</sup>, Solupred<sup>®</sup>) peuvent être substitués par un corticoïde à tropisme intestinal (le Budésonide), qui exercera son action au niveau du segment terminal de l'intestin grêle (iléon) et du côlon droit (Entocort<sup>®</sup> ou Mikicort<sup>®</sup>, [chapitre III.2.a](#)). Le budésonide est recommandé en première ligne dans les formes iléocoliques faiblement actives. Ces corticoïdes entraînent moins d'effets indésirables (EI) que les corticoïdes classiques. Leur système de libération sera détaillé après. Le traitement par les corticoïdes classiques est indiqué dans les formes sévères ou étendues. Dans plus de 90 % des cas, il permet d'obtenir une rémission en 3 à 4 semaines.

Dans la RCH, La corticothérapie est orale (Cortancyl<sup>®</sup>, Solupred<sup>®</sup>) ou locale (Betnésol<sup>®</sup>, Proctocort<sup>®</sup>). La spécialité et la voie d'administration dépendent de l'intensité de la poussée et de la diffusion des lésions dans le côlon.

### ii. Les traitements immunosuppresseurs

Quand survient une corticodépendance, c'est-à-dire l'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes sous un certain « seuil » (environ 20mg/j) sans que ne réapparaissent les symptômes, on doit recourir à un immunosuppresseur. Le traitement par immunosuppresseur est oral (Imurel<sup>®</sup>, Purinéthol<sup>®</sup>) ou sous-cutané (Méthotrexate<sup>®</sup> Metoject<sup>®</sup>). Cette classe thérapeutique implique une surveillance

clinique et biologique régulière. Le traitement par thiopurines sera poursuivi comme traitement de fond en cas de bonne réponse. L'échec du traitement par thiopurines doit faire reconsidérer la sévérité de la maladie.

### **iii. Les biothérapies immunomodulatrices**

Dans le cas d'une maladie évolutive, on recourt rapidement aux immunomodulateurs ou aux immunosuppresseurs. En régulant l'immunité des patients, ces médicaments permettent de réduire l'inflammation à long terme. Les biothérapies sont les plus utilisées, notamment les anti-TNF $\alpha$ , qui bloquent des médiateurs de l'inflammation impliqués dans la maladie. Élément clé de la réponse inflammatoire, le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha) est produit par les cellules de l'organisme. En temps normal, il stimule l'inflammation dirigée contre certaines infections.

Les anti-TNF sont des anticorps dirigés contre le TNF-alpha :

- Le Rémicade<sup>®</sup>/Inflixtra<sup>®</sup>, Remsima<sup>®</sup> (Infliximab), est administré par voie parentérale à l'hôpital tous les 2 mois,
- L'Humira<sup>®</sup> (Adalimumab) et le Simponi<sup>®</sup> (Golimumab) sont administrés par voie sous-cutanée tous les 15 jours.

L'association d'un anti-TNF avec un immunosuppresseur est indiquée pendant les 6 premiers mois de traitement, dans l'intérêt d'une meilleure réponse thérapeutique. On parle de bithérapie ou combothérapie. Précisons que les anti-TNF alpha n'ont pas l'AMM dans le traitement des formes faiblement actives.

De nouvelles molécules sont proposées lorsque les anti-TNF ne sont plus efficaces :

- l'Entyvio<sup>®</sup> (Védolizumab), administré en perfusion,
- le Stelara<sup>®</sup> (Ustékinumab), administré par voie parentérale à l'hôpital, puis par auto-injection sous-cutanée à domicile.

L'ustékinumab (AC anti-cytokines Il-12/Il-23) peut être envisagé dans la maladie de Crohn. C'est un anticorps monoclonal bivalent capable de se lier à deux cytokines : l'interleukine-12 (IL-12) et l'interleukine-23 (IL-23). Celles-ci sont impliquées dans le

processus inflammatoire et dans les mécanismes menant aux lésions intestinales. En les bloquant, cet AC bivalent réduit la réponse inflammatoire et les symptômes de la maladie.

Dans la rectocolite hémorragique, le vedolizumab est une autre possibilité. Cet anticorps est proposé pour les poussées modérées à sévères dans le cas des MICI non contrôlées malgré un traitement conventionnel (à base de corticoïdes, d'immunosuppresseurs, et/ou à base d'anticorps anti-TNF $\alpha$ ). Le vedolizumab interfère avec l'intégrine, une molécule qui permet la progression des lymphocytes vers les zones enflammées du tube digestif.

La moitié des patients présentent une bonne réponse aux biothérapies à leur démarrage. Toutefois, un échappement thérapeutique finit par apparaître, généralement au bout de deux ans : il faut donc changer de molécule. C'est la raison pour laquelle de nouvelles molécules immunosuppressives sont attendues.

#### **iv. Ultime recours : la chirurgie**

Si la maladie persiste malgré un traitement bien suivi, ou si des complications apparaissent, un traitement chirurgical peut être envisagé. Après 10 ans d'évolution de la maladie, c'est plus d'un patient sur deux qui subira une intervention pour retirer la partie de son tube digestif la plus atteinte. L'arrivée de nouveaux traitements dans les années à venir devrait faire diminuer cette proportion.

Dans la maladie de Crohn, plusieurs segments du TGI peuvent être touchés. On essaie de limiter au mieux la longueur des segments retirés, surtout au niveau de l'intestin grêle, car celui-ci est indispensable à l'assimilation des aliments. On raccorde ensuite les extrémités saines de l'intestin.

Les lésions de la RCH se cantonnent au côlon et au rectum. On peut envisager de pratiquer une résection complète (coloproctectomie) du côlon et du rectum. La continuité du TD est rétablie en reliant la fin de l'intestin grêle à l'anus, au rectum, ou directement à la peau (anus artificiel).

Si l'intervention permet de retirer tout ou partie de la zone malade, le patient retrouvera un bon état général. Si une partie importante d'intestin a dû être retirée, ses capacités digestives seront réduites.

La chirurgie n'est pas curative mais peut soulager les malades. Pour la MC, 1 malade sur 2 est opéré dans les 10 ans suivant le diagnostic.

Pour la RCH, 1 malade sur 3 dans les 20 années suivant le diagnostic [5].

#### **v. La transplantation fécale à l'étude**

La transplantation fécale revient à introduire les selles d'une personne saine dans le tube digestif d'un patient pour reconstituer sa flore intestinale. En raison des anomalies du microbiote intestinal retrouvées dans les MICI, cette approche a aussi été évaluée dans ces maladies. Le succès reste discutable : moins de la moitié présentent une réponse au traitement (résultats variant de 24% et 50% en fonction des essais), et la rémission observée chez ces patients est seulement temporaire [8].

### **3. Problématique**

Les traitements sont lourds et non dénués de conséquences.

#### **i. Anti-TNF alpha et anti-interleukines**

Deux risques majeurs sont à surveiller chez tout patient sous anticorps monoclonaux : infectieux et tumoral. La mise sous traitement contre-indique la réalisation de vaccins vivants atténués. Toute fièvre chez un patient traité par anti-TNF alpha nécessite une consultation médicale en urgence.

Le risque tumoral concerne aussi bien les tumeurs solides que les lymphomes.

Il existe un risque fort d'échecs thérapeutiques.

## ii. Thiopurines

Les effets secondaires sont dominés par une myélotoxicité, notamment des lignées érythrocytaires (augmentation du volume globulaire moyen) et lymphocytaires (leucopénies).

## iii. Impact de la chirurgie

D'après plusieurs études, 70 à 80% des patients avec une MC auront recours à une chirurgie digestive dans leur vie [11]. Les patients atteints de MC ont une mortalité légèrement supérieure au reste de la population. Elle a été estimée par Canavan et *al.* à 1,52 fois celle de la population générale [12].

## iv. Plus généralement

Les spécialités par voie orale se dégradent prématurément dans le haut TGI et ne permettent pas une libération ciblée au niveau du côlon. L'environnement extrême de l'estomac (pH 1,2, enzymes), le temps de transit et la dissolution de la matrice concourent à cette dégradation. Il en résulte des quantités de substance active suboptimales au niveau de leur site d'action, ainsi qu'une résorption systémique de celle-ci pouvant entraîner des effets indésirables (EI).

Ces critères impliquent la nécessité d'une libération optimisée au niveau du bas TGI pour augmenter les concentrations locales de PA, à la fois pour améliorer l'efficacité thérapeutique des traitements et diminuer l'incidence d'EI.

La délivrance du PA doit être **spatiale, temporelle et quantitative**.

Le tableau 1 représente les spécialités commercialisées à tropisme intestinal et colique dans le traitement des MICI.

Table I. Currently Marketed Formulations

Colon disease/disorder	Drugs	Delivery system
Inflammatory bowel disease	Mesalazine	
Ulcerative colitis	- Asacol®	DR tablets
Crohn's disease	- Pentasa®	TR capsules
	Sulfasalazine	
	- Azulfidine EN-tabs®	DR tablets
	Prednisone	
	- Rayos®	DR tablets
	Budesonide	
	-MMX®	Multi-matrix tablets
	- Uceris®	ER tablets
	- Clipper®	Gastro-resistant prolonged-release tablets
	Prednisolone (Colal-Pred®)	Oral colon-targeted pellets

Tableau 1. Tableau résumant les spécialités commercialisées à tropisme intestinal et colique dans le traitement des MICI. Tableau emprunté à Amidon *et al.* (2015)

Ces spécialités seront détaillées une à une au [chapitre III](#).

#### 4. Comprendre les MICI

##### i. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [13]

La muqueuse intestinale est directement en contact avec le microbiote. Afin d'assurer son intégrité, celle-ci est dotée d'une défense immunitaire innée importante. En plus de jouer le rôle de barrière contre l'invasion d'agents pathogènes, le tube digestif est composé de tissus lymphoïdes appelés GALT (Gut-associated lymphoid tissue : tissu lymphoïde associé aux muqueuses), que l'on retrouve dans la *lamina propria*. Ces tissus se présentent ou sous forme diffuse, ou sous forme organisée, formant les plaques de Peyer [14]. Leur rôle principal est de discriminer les antigènes commensaux (microbiote constitutif, antigènes alimentaires) des antigènes pathogènes pour assurer une réponse immune efficace [15]. Les patients atteints de MICI présentent des altérations de la barrière intestinale [16], provenant à la fois de facteurs environnementaux et génétiques. Ces altérations mènent à une dérégulation de la flore intestinale par diminution de production de substances (mucus, peptides) antimicrobiennes par les cellules épithéliales. Ces différents phénomènes concourent à l'apparition progressive d'une dysbiose intestinale. La dysbiose, ou dysbactériose, est un déséquilibre microbien tant en qualité qu'en quantité tout au long du TGI, notamment dans le côlon. Les familles de bactéries commensales du TD (Bifidobacteria, Lactobacilli) se raréfient, au profit de bactéries pathogènes

(Bacteroides, Escherichia coli, Enterobacter). Ce phénomène peut être objectivé par la qualité et la quantité d'enzymes secrétées dans le côlon. L'appauvrissement de certaines de ces souches bactériennes est une des caractéristiques des MICI.

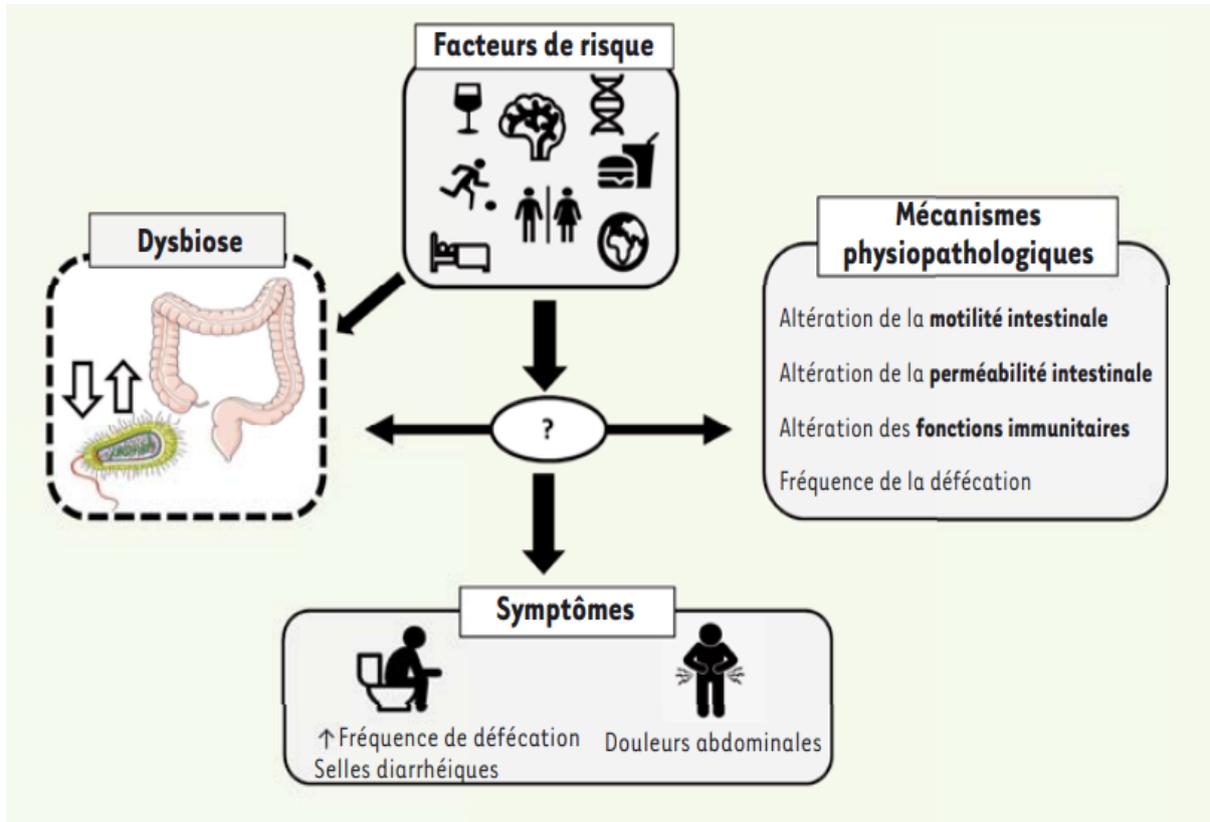
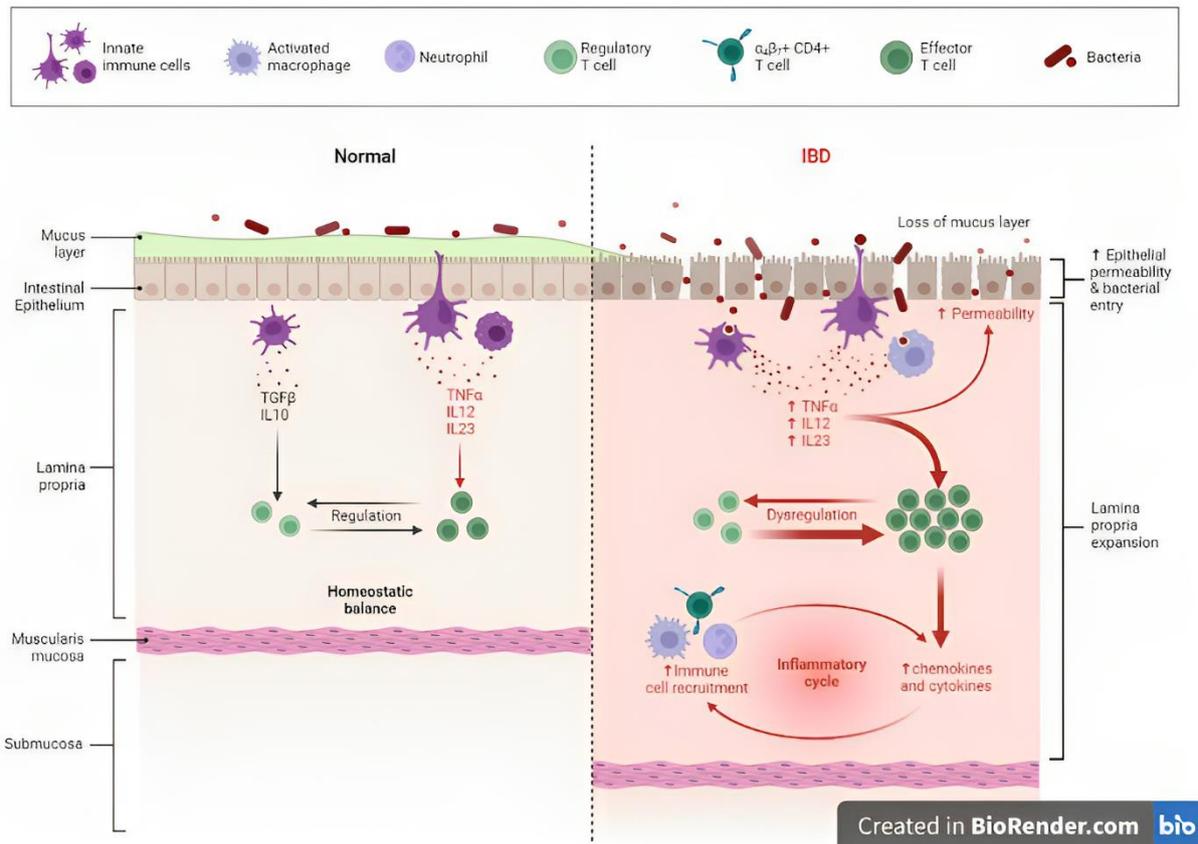


Figure 2. Facteurs de risques et physiopathologie des MICI.  
Schéma emprunté à Lajoie et *al.* (2021)

Au niveau de l'épithélium, les jonctions intercellulaires sont aussi impactées. L'augmentation de la perméabilité épithéliale conduit à l'invasion de la lamina propria par les bactéries pathogènes [17]. Cette perte de la fonction de barrière entraîne une réponse immunitaire excessive et une inflammation chronique au niveau de la muqueuse, qui seront à l'origine des lésions observées chez les patients [18]. Cette réponse immunitaire excessive s'observe par l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- $\beta$  et de PGE2). Contrairement à ce que l'on peut voir dans une muqueuse saine, l'action conjointe de ces cytokines et des antigènes pathogènes induiront la maturation des cellules dendritiques. Une fois que les cellules dendritiques matures ont migré au niveau des ganglions lymphatiques mésentériques, celles-ci synthétiseront de l'IL-12 pro-inflammatoire (au lieu de l'IL-10) et stimuleront la

maturation des LT CD4+ naïfs en lymphocytes T effecteurs de type LTh [14]. Ceci aboutit à l'accumulation de cellules T effectrices dans la muqueuse intestinale et à leur expansion clonale. Ces LT effecteurs amplifieront l'inflammation en sécrétant, eux-mêmes, des cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-4 et IL-17).



**Figure 3. Physiopathologie de l'inflammation dans les MICI.**  
**La synthèse d'IL-12 et d'IL-23 favorise l'expansion clonale de LT effecteurs.**  
**Schéma issu de la banque en ligne [BioRender.com](https://www.biorender.com)**

Dans 20% des cas, on peut observer des manifestations extradiigestives de la maladie : **psoriasis** (inflammation cutanée), **arthrites** (inflammation articulaires), ou **uvéïtes** (inflammation oculaire). Ces manifestations sont davantage présentes en cas d'atteinte du côlon, et sont dues à une délocalisation de l'inflammation. La plupart des manifestations extradiigestives évoluent de façon synchrone avec l'activité de la MICI. Cette particularité souligne la physiopathologie complexe de ces manifestations. Celles-ci peuvent impliquer, d'une part, le déclenchement d'une réponse immunitaire au-delà du tube digestif via une translocation d'épitopes bactériens, et, d'autre part,

une communauté de facteurs génétiques et environnementaux partagés par différentes entités inflammatoires [19].

## **ii. Causes des MICI**

Plusieurs facteurs de risque sont concernés, principalement génétiques et environnementaux.

Ces maladies voient leur prévalence augmenter rapidement dans les pays en voie d'industrialisation, et laissent penser un rôle de l'environnement, notamment de la pollution, sur leur incidence.

Le tabagisme est un facteur de risque de la maladie de Crohn. Il protège cependant de la rectocolite hémorragique [5].

On suppose actuellement que ces pathologies seraient une réponse immunitaire excessive vis-à-vis du microbiote intestinale, déclenchée ou exacerbée par des stimuli environnementaux au sein d'individus génétiquement prédisposés.

## **iii. Au-delà des symptômes**

Le caractère imprévisible des symptômes fait des MICI un fardeau pour les personnes qui en sont atteintes. Une enquête de 2013 ([20]) menée auprès de personnes souffrant de MICI en Europe a montré que 71% des sujets interrogés s'inquiétaient parfois de savoir quand aurait lieu leur prochaine poussée, et que 16% s'en souciaient constamment. D'autre part, le regard des autres est également un sujet sensible : presque une personne sur quatre déclare avoir reçu des commentaires déplacés sur sa performance au travail, et plus d'une personne sur quatre a fait l'objet de commentaires liées aux besoins fréquents d'aller à la selle.

- Les symptômes comme le besoin impérieux d'aller aux toilettes, l'incontinence ou l'incertitude liée aux rechutes de la maladie, sont autant de facteurs qui affectent la qualité de vie.
- 56% des patients atteints de MICI estiment que leur maladie a affecté leur carrière, et 40% des patients interrogés ont dû faire des compromis dans leur vie professionnelle (télétravail, temps partiel...).

- Plus de deux-tiers des patients touchés par une MICI se préoccupent de la disponibilité des toilettes avant de se rendre à un événement [20].

Enfin, les patients MICI représentent une forte charge hospitalière, notamment en termes de temps de séjour, de réadmissions, de coûts et de complexité des soins [21]. Chaque poussée de la maladie entraîne une propagation des dommages tissulaires et impacte la qualité de vie du patient.

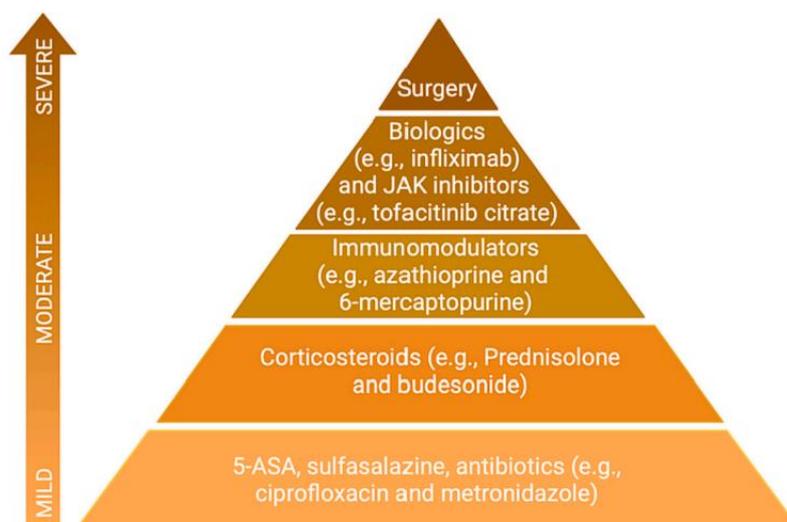
#### **iv. Qualité de vie [22]**

En 1948, l'Organisation Mondiale de la Santé a complété la définition du mot « santé » comme n'étant pas seulement l'absence de maladie mais également l'association du bien-être physique, mental et social. Depuis lors, la notion de qualité de vie (QDV) s'est intégrée peu à peu au concept de santé. L'OMS, en 1993, a défini la QDV comme étant « la perception qu'a l'individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes » [23].

La QDV des patients atteints de MICI est moins bonne que dans la population générale [24].

La maladie impacte le patient dans différents domaines de sa vie : asthénie, souffrances psychologiques [25], bouleversement de l'organisation familiale [26] et répercussions professionnelles en raison de l'absentéisme engendré par la MICI [27]. Le coût pour la société engendré par cette diminution de la QDV est important et continuera de croître avec le vieillissement de la population [28]. La stratégie thérapeutique consistera à trouver un traitement adapté pour maîtriser la maladie, sans oublier la vie quotidienne du patient.

Il n'existe pas de traitement curatif contre les MICI. Le traitement médical vise à contrôler les symptômes pour faire cesser la poussée et maintenir la rémission pour obtenir la cicatrisation de la muqueuse intestinale et de toute forme d'inflammation.



**Figure 4. Escalade thérapeutique pour le traitement des MICI en fonction du stade de la maladie. Schéma repris de McCoubrey et *al.* (2023)**

## 5. Autres perspectives

### i. Biothérapies par voie orale

Au cours des deux dernières décennies s'est vue une recrudescence dans la mise sur le marché et la prescription de médicaments à base de protéines et de peptides [29]. Les médicaments issus des biotechnologies représentaient 35% des AMM de la FDA entre 2000 et 2016. Entre 2015 et 2018, 90% de ces médicaments biologiques étaient des anticorps monoclonaux [30]. Fin 2016, 400 biomédicaments se trouvaient en essais de Phase III [31]. Les biothérapies ont ainsi le vent en poupe, avec, en tête des ventes mondiales en 2020, deux anticorps monoclonaux : adalimumab et pembrolizumab. En 2017, plus de 60 spécialités à base de peptides étaient commercialisées dans le monde. Cette classe thérapeutique a été largement développée et employée pour le traitement de pathologies notoires. Parmi celles-ci, citons le diabète de type II (insuline et GLP-1), les troubles cardiovasculaires, de nombreux cas de cancers (analogues de la LHRH, carfilzomib, lanréotide) ainsi que la sclérose en plaque (acétate de glatiramère).

Rappelons que le terme « biothérapies » désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies, donc produits par des bactéries ou des cellules animales génétiquement transformées, pour produire ces substances. Le marché mondial des

biothérapies était estimé à 192.5 millions de dollars en 2020, et serait en passe d'atteindre les 326.3 millions de dollars courant 2026 [32]. L'avènement des biothérapies eut lieu en 1998 avec l'infliximab, anticorps monoclonal dirigé contre le TNF- $\alpha$ , et premier biomédicament autorisé sur le marché américain pour le traitement de la maladie de Crohn de stade sévère. Depuis lors, d'autres anticorps monoclonaux comme adalimumab ou certolizumab firent leurs preuves. Les biomédicaments présentent l'avantage de permettre la cicatrisation muqueuse sans recourir aux corticoïdes.

En général, pour le traitement des MICI, la plupart des biothérapies sont administrées par voie parentérale, menant à la distribution du médicament dans la circulation systémique. L'exposition systémique aux biothérapies est associée à une toxicité et à des effets indésirables graves, dont des réactions d'hypersensibilité, ou encore une réponse immunitaire via la synthèse d'anticorps (AC) dirigés contre la substance active. Ces AC entraînent une augmentation de la clairance et une perte de réponse thérapeutique. Il existe aussi un risque accru d'infections en raison de l'immunosuppression qu'ils entraînent. D'autre part, du fait de leur faible stabilité à pH extrême [33], de leur dégradation enzymatique et de leur faible absorption épithéliale, plus de 60% des administrations de peptides se font par voie injectable. Après administration parentérale, la courte demi-vie et la faible stabilité dans le sérum des peptides font obstacle à la bonne efficacité clinique du traitement. La métabolisation et la clairance plasmatique rapides peuvent être toutes deux à l'origine d'injections pluriquotidiennes, menant à une mauvaise observance du traitement, ainsi qu'à une mauvaise qualité de vie.

Ces différentes problématiques pourraient être surmontées en ciblant le côlon.

Cette perspective de libération de peptides au niveau du bas TGI serait compatible avec leur relative stabilité au sein du microbiote fécal humain (notamment ceux de bas poids moléculaire), démontrée par une étude de Wang et *al.* [34].

D'autres travaux indiquent que l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®, Abbvie Pharma, Chicago) seraient plus stables en milieu colique que dans l'intestin grêle et l'estomac [35]. Plus de la moitié des IgG1 testées dans cette étude étaient encore intactes en milieu colique au bout d'une heure, tandis qu'elles étaient métabolisées en 30 minutes et en 1 minute dans l'intestin grêle et dans l'estomac, respectivement. D'après Yadav et *al.* [35], la meilleure stabilité en milieu colique de

ces macromolécules serait liée à de faibles niveaux de sérine protéases (notamment d'élastase) quand le pH avoisine 7,0.

L'administration orale d'infliximab, par exemple, fait partie des ACm étant au stade d'études cliniques pour le ciblage du côlon [36].

Une revue de 2021 faisait état de seulement 4 peptides oraux possédant une AMM par la FDA et commercialisés [33]. 2 d'entre eux recevaient leur AMM en 2019 et 2020, respectivement.

Ce sont les suivants :

- Cyclosporine : immunosuppresseur, utilisé en prévention du rejet de greffe chez le patient transplanté.
- Semaglutide : agoniste du récepteur au GLP-1 pour le traitement du Diabète de type II.
- Octreotide : analogue de la somatostatine pour le traitement de l'acromégalie.
- Desmopressine : analogue de la vasopressine.

Le tableau suivant, extrait d'une source de 2023 ([37]), mentionne les spécialités orales à base de peptide, autorisées sur le marché par la FDA. On y trouve 5 spécialités, dont une sortie en 2021 (Voclosporin, Lupkynis®), ce qui est assez cohérent avec la revue susmentionnée. Les formulations qui y sont citées sont à libération systémique.

Table 1. FDA-approved oral peptide formulations for systemic delivery					
Peptide (MW)	Product Approval	Source	Formulation Mechanism	Estimated oral bioavailability (%)	Indication
Desmopressin acetate (1183 Da) tablets <sup>30</sup>	1978 (original)	Ferring, (Copenhagen, Denmark)	D- and cyclic amino acids, altered terminus	0.2	Diabetes insipidus
Cyclosporine (1203 Da) (Neoral®) capsules <sup>31</sup>	1995	Novartis (Basel, Switzerland)	SMEDDS: Corn oil-mono-di-triglycerides, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, DL- $\alpha$ tocopherol, propylene glycol.	30.0-40.0	Transplant rejection
Semaglutide (4113 Da) Rybelsus® tablets <sup>32</sup>	2019	Novo Nordisk (Malov, Denmark)	Stomach acid protection and gastric epithelial permeation with SNAC	0.4-1.2	Type II diabetes
Octreotide (1019 Da) (Mycapssa®) capsules <sup>33</sup>	2020	Chiasma (Jerusalem, Israel), now Chiesi Farmaceutici S.p.A (Parma, Italy)	Transient Permeation Enhancement™ with C <sub>8</sub> in an oily suspension	0.5	Acromegaly
Voclosporin (1215 Da) Lupkynis® capsules <sup>34</sup>	2021	Aurinia Pharmaceuticals (Rockville, MD, USA)	Cyclosporine analogue	8.0	Lupus nephritis

SEDDS: emulsion drug delivery system; SNAC: Salcaprozate sodium. C8: sodium caprylate.

**Tableau 2. Formulations orales à base de peptide autorisées sur le marché par la FDA. Les formulations citées sont à libération systémique [37].**

La première formulation orale à base de peptide fut la desmopressine sous forme de comprimés, commercialisée en 1978 par la FDA, à des dosages de 0,1 et 0,2 mg [38].



Figure 5. Comprimés de desmopressine orale 0,2 mg (à gauche) et 0,1 mg (à droite). Image issue de [Desmopressin oral tablets](http://www.drugs.com) (drugs.com)

Par la suite, en 1990, la spécialité Sandimmun® fut autorisée sur le marché par la FDA, et était, par la même occasion, la première formulation orale de cyclosporine A (Novartis AG, Suisse). 5 ans plus tard, Néoral® fut à son tour développé par Novartis et commercialisé [39, 40].

#### Sandimmun

AMM aux Etats-Unis <sup>4</sup> : 14 novembre 1983, solution buvable  
2 mars 1990, capsule molle

AMM en France <sup>5</sup> : 23 décembre 1983, solution buvable  
13 mars 1991, capsule molle



Figure 6: Sandimmun capsules molles.  
A gauche : 25 mg, à droite : 100 mg.  
Source : [drugs.com](http://www.drugs.com) - Sandimmune

<sup>4</sup> [Sandimmune approval history \(Drugs.com\)](http://www.drugs.com)

<sup>5</sup> [Sandimmun - Avis de la commission HAS](http://www.has-sante.fr)

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des peptides oraux commercialisés.

PPs	Trade name	Technology	Indication	Company
Cyclosporin A	Neoral <sup>®</sup> /Sandimmune <sup>®</sup>	SNEDDS	Immunosuppression; systemic delivery	Novartis AG (Switzerland)
Desmopressin acetate	DDAVP <sup>®</sup>	Chemical modification	Central diabetes insipidus; systemic delivery	Ferring Pharmaceuticals (Switzerland)
Octreotide	Mycapssa <sup>®</sup>	Enteric coating; permeation enhancer	Long-term maintenance treatment in acromegaly patients; systemic delivery	Chiasma (USA)
Semaglutide	Rybelsus <sup>®</sup>	Permeation enhancer	Type 2 diabetes mellitus; systemic delivery	Novo Nordisk (Denmark)
Taltirelin hydrate	Ceredist <sup>®</sup> /Ceredist OD <sup>®</sup>	Chemical modification	Spinocerebellar degeneration; systemic delivery	Mitsubishi Tanabe Pharma Co. (Japan)
Linaclotide	Linzess <sup>®</sup>	Acts locally	Irritable bowel syndrome, chronic idiopathic constipation; local delivery	Actavis, Inc. (USA)
Vancomycin	Vancocin <sup>®</sup>	Acts locally	Infection	ANI Pharmaceuticals, Inc (USA)
Colistin sulfate	Koolistin <sup>®</sup>	Acts locally	Infection	Biocon Ltd. (India)
Tyrothricin	Lozenges <sup>®</sup>	Acts locally on the throat	Pharyngitis	The Boots Company PLC (UK)
Pancrelipase	Creon <sup>®</sup>	Delayed release; acts locally	Exocrine pancreatic insufficiency	AbbVie Inc. (USA)
Tilactase	Lacteeze <sup>®</sup>	Chewable tablets; acts locally	Lactose intolerance	Lacteeze (USA)
Sacrosidase	Sucraid <sup>®</sup>	Oral solutions; acts locally	Congenital sucrase-isomaltase deficiency	QOL Medical, LLC (USA)
Diamine oxidase	DAOSin <sup>®</sup>	Acts locally	Histamine intolerance	SCIOTEC (Austria)

**Tableau 3. Formulations orales à base de peptides et protéines sur le marché [39].**

Trois des formulations orales ci-dessus sont à tropisme colique [41]:

- Linaclotide : commercialisé en 2012, le Linaclotide est indiqué dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable avec constipation.
- Vancomycine : commercialisée pour la première fois en 1950 par Eli Lilly (IN, Etats-Unis) sous forme injectable, elle est indiquée par voie orale pour le traitement de la colite pseudomembraneuse [42].
- Colistine : utilisée en dernière intention pour le traitement d'infections bactériennes multi-résistantes [43]

Bien d'autres peptides sont en cours de développement [44].

Le marché des peptides et des protéines est de ce fait unique, et comprenait 3 nouvelles molécules orales sur le marché entre 2019 et 2021, ainsi que 150 autres molécules en cours de développement [44]. Le peptide le plus vendu dans le domaine des maladies métaboliques est le liraglutide (Victoza<sup>®</sup>), un analogue du GLP-1. Les EC menés sur des protéines et des peptides atteignaient leur point culminant en septembre 2019, avec l'AMM du semaglutide (Rybelsus<sup>®</sup>) par la FDA. Développé par Novo Nordisk, le semaglutide est administré par voie orale dans le traitement du DT2. Les spécialités à administration orale comptent pour plus de 50% des autorisations de mise sur le marché par la FDA [45].

Les peptides présentent de nombreux avantages par rapport aux petites molécules : meilleure spécificité au niveau du site d'action et des mécanismes d'action plus sophistiqués, permettant de traiter des pathologies complexes.

Par ailleurs, au cours des différentes étapes de leur développement (étape de formulation, administration et résorption systémique), les peptides peuvent subir une dégradation liée à une instabilité conformationnelle, chimique ou protéolytique. Un autre aspect clé de l'usage de biothérapies sous forme orale solide est la possibilité de conserver leur activité pendant leur stockage (car instables en milieu liquide), leur transport et leur administration. En effet, les comprimés, entre autres formes solides, permettent une plus longue demi-vie de la SA par rapport aux formes stériles [46].

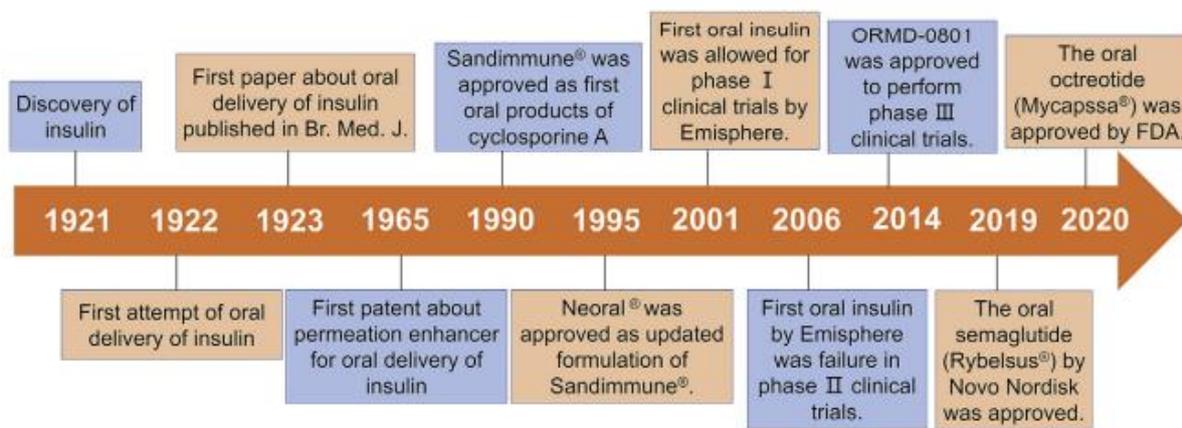


Figure 7. Historique des événements clés dans le développement de formulations orales à base de peptides et de protéines. Figure de Zhu et al. [39].

## ii. Chronothérapie

En sus de traiter les MICI, le ciblage du côlon semble prometteur dans d'autres pathologies, caractérisées par une exacerbation des symptômes à certains moments du nyctémère. Les crises d'asthme ou d'arthrite, par exemple, ont lieu fréquemment la nuit. L'angine de poitrine survient le plus souvent la nuit ou au petit matin.

Les patients hypertendus traités présentent une faible baisse nocturne de la tension artérielle. De plus en plus d'arguments soutiennent l'idée que l'administration, le soir, d'une molécule antihypertensive, pourrait améliorer le contrôle de la pression de nuit et réduire le niveau de risque [47].

Le ciblage du côlon permettrait un traitement de fond de ces différentes pathologies en libérant la substance active au moment où la crise a le plus de probabilités de survenir.

On parle de chronothérapie. La chronothérapie consiste à étudier l'administration de médicaments selon les rythmes biologiques pour en améliorer l'efficacité et/ou minimiser les effets indésirables.

Certaines maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine évoluent selon un rythme circadien. Notamment, le risque d'infarctus du myocarde ou d'anévrisme est plus élevé le matin [48]. La figure 8 présente les différentes pathologies liées au rythme circadien.

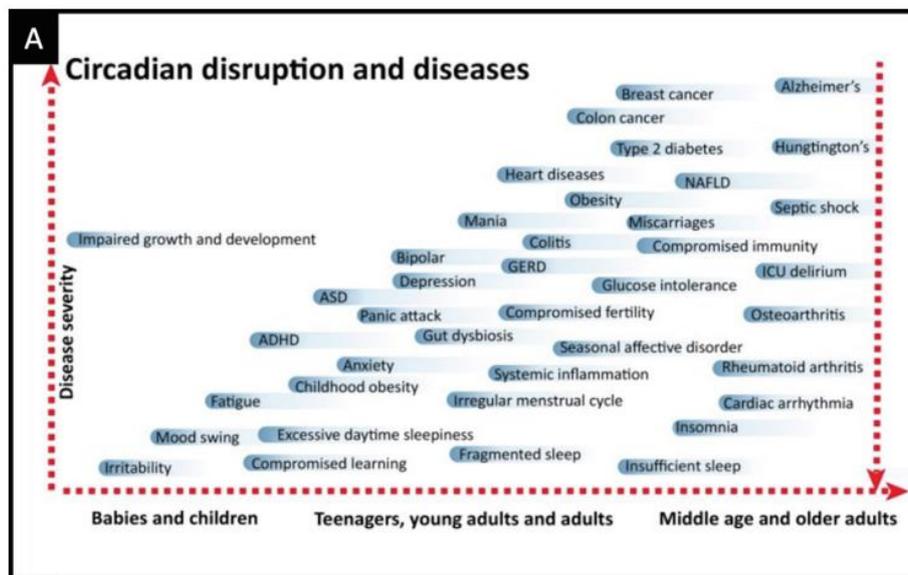


Figure 8. Pathologies évoluant selon un rythme circadien. Schéma emprunté à Basit et al. (2022)

## 6. Rationnel et preuve de concept

La délivrance d'une substance active dans le bas TGI permettrait de traiter localement les MICI tout en diminuant les doses de prise et les effets indésirables.

### i. Caractéristiques du côlon

#### Anatomiques

Le côlon, ou gros intestin, remplit plusieurs fonctions :

- il termine le processus d'absorption : celui-ci absorbe l'eau et d'autres composés solubles pour maintenir l'équilibre hydrique et solidifier les fèces.

- il produit des vitamines : certaines vitamines du groupe B et la vitamine K sont synthétisées.
- il forme les fèces.
- il expulse les fèces de l'organisme : les fèces sont éliminées par les contractions du côlon sigmoïde et du rectum.

C'est un site idéal pour la libération et/ou l'absorption locale de principes actifs (PA) qui seraient normalement dégradés dans le haut TGI. Le temps de résidence y est 10 fois plus important que dans l'intestin grêle, intéressant pour le traitement d'un état inflammatoire ou cancéreux. Le côlon représente 6% (2m<sup>2</sup>) de la surface moyenne du tractus gastro-intestinal, et est long de 90 à 150 cm [49]. Sa longueur moyenne a été rapportée à 131,2±13,4 cm. Il est lui-même subdivisé en 4 segments :

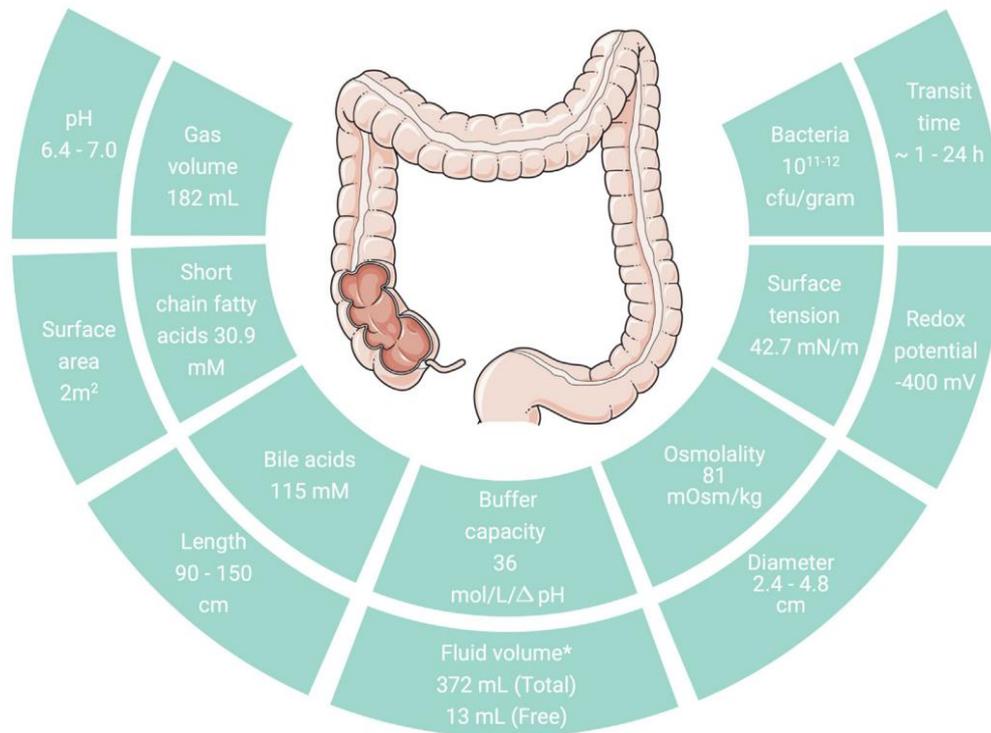
- Le côlon droit ou côlon ascendant. Il débute par le cæcum, relie le côlon à l'intestin grêle et se prolonge jusqu'au côlon transverse. Il est situé du côté droit de l'abdomen.
- Le côlon transverse, qui relie le côlon droit au côlon gauche et traverse la partie supérieure de l'abdomen.
- Le côlon gauche, aussi appelé côlon descendant, qui part du côlon transverse et se prolonge vers le bas jusqu'au côlon sigmoïde. Il longe le côté gauche de l'abdomen.
- Le côlon sigmoïde est la portion terminale du côlon. Il relie le côlon gauche et le rectum.

Le côlon dit proximal comprend dans l'ordre : cæcum, côlon ascendant et côlon transversal (3 parties).

Le côlon distal comprend : côlon descendant, côlon sigmoïde, rectum et anus (4 parties).

Le côlon ne présente pas de microvillosités et présente un pH différent de celui du haut TGI, variable selon ses segments. Dans le côlon ascendant, le pH s'échelonne entre 5,26 et 6,72 [50]. Cette légère baisse de valeur s'explique par l'importante population de micro-organismes qui fermentent les hydrates de carbone et forment des acides gras à chaîne courte. Pendant le transit via le côlon transverse et le côlon descendant, ces AG sont absorbés et stimulent ainsi la sécrétion de bicarbonates, à

l'origine d'un environnement plus alcalin [51]. Au niveau du côlon distal, le pH peut avoisiner les 6,6 [52] et même aller en deçà de cette valeur dans le cas des MICI.



**Figure 9. Caractéristiques principales du côlon.**  
Schéma récupéré de Basit et *al.* (2022)

### Métaboliques

Le côlon compte un faible niveau de protéines de transports d'efflux (p-glycoprotéines) et d'enzymes protéolytiques par rapport à l'intestin grêle [34, 35, 53–55]. Certaines études suggèrent un niveau de protéolyse 20 à 60 fois plus faible que dans l'intestin grêle [56].

Ainsi appelé car colonisé, le côlon est le siège de 300 à 400 espèces de bactéries aérobies et anaérobies telles que *Escherichia coli* et le genre *Clostridium*, respectivement. D'autres genres tels que Bacteroides, Bifidobacteria, Clostridium, Prevotella, Porphyromonas, Eubacterium, Ruminococcus, Streptococcus, Enterobacterium, Enterococcus, Lactobacillus, Fusobacteria et Peptostreptococcus constituent les lignées principales [57, 58]. Les genres Bifidobacteria et Lactobacillus

ont un rôle dans la dégradation des carbohydrates. De fait, de nombreux polysaccharides sont utilisés comme excipients pour la formulation de systèmes à libération contrôlée ciblant la partie distale du TGI.

Ces bactéries sécrètent des enzymes de dégradation (hydrolases) et de réduction (azoréductases). Les azoréductases sont largement produites par les bactéries anaérobies présentes dans la partie proximale et plus distale du côlon.

Cette activité métabolique intervient dans un grand nombre de réactions : déglucuronidation, décarboxylation, réduction de doubles liaisons, hydrolyse des amides et des esters, réactions de déshydroxylations. Toutes ces réactions permettent, entre autres, la dégradation de polymères, dont la fermentation des polysaccharides. En effet, l'importante population de bactéries anaérobies présentes dans le côlon tire son énergie de la fermentation des aliments non digérés. Les substrats comme les polysaccharides et les hydrates de carbones, non digérés dans l'estomac et l'intestin, se retrouvent dégradés par l'activité anaérobie du côlon (espèces bacteroides, bifidobacteriae et eubacteria) en monosaccharides de plus petit poids moléculaire. Ces polysaccharides résistent aux enzymes gastriques et intestinales, mais sont dégradés par les bactéries anaérobies du côlon. Cette spécificité, mise à profit pour une libération sélective du bas TGI, est une des stratégies communément employées pour le ciblage du côlon par voie orale. Les enzymes produites par le microbiote regroupent principalement les suivantes :  $\beta$ -galactosidase, glucosidase, pectinase, dextranase, amylase [59].

Les polysaccharides présentent les avantages suivants : atoxiques, peu onéreux, ubiquitaires, biodégradables. En outre, ils ont la particularité d'être des substrats spécifiquement bactériens.

La différence nette et forte de population bactérienne entre le haut et le bas TGI est une caractéristique franche (facile à exploiter) et indépendante du temps de transit, ce qui en fait une valeur sûre. Cette approche est la plus fiable en matière de libération ciblée au niveau du côlon.

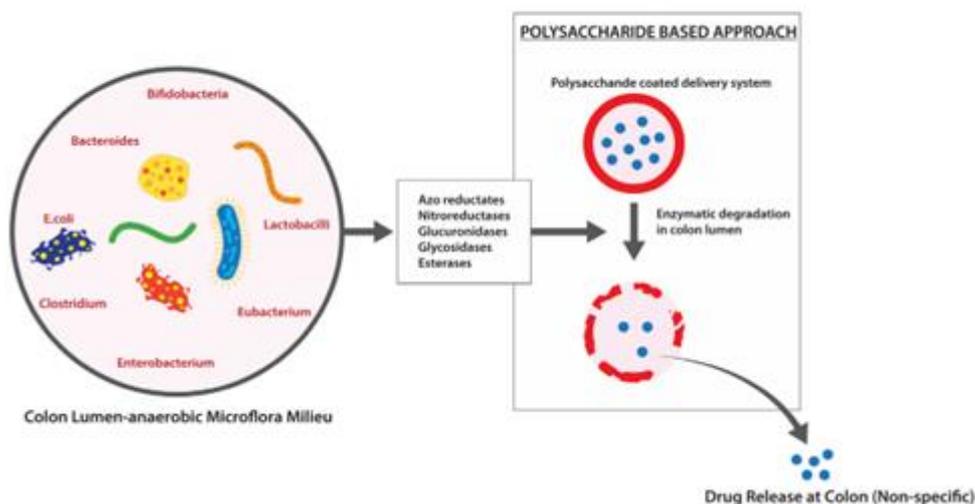


Figure 10. Activité du microbiote colique : Dégradation enzymatique de liaison polysaccharidique par le microbiote colique, à l'origine de la libération de la substance active au niveau local. Schéma emprunté à Kotla et al. (2019)

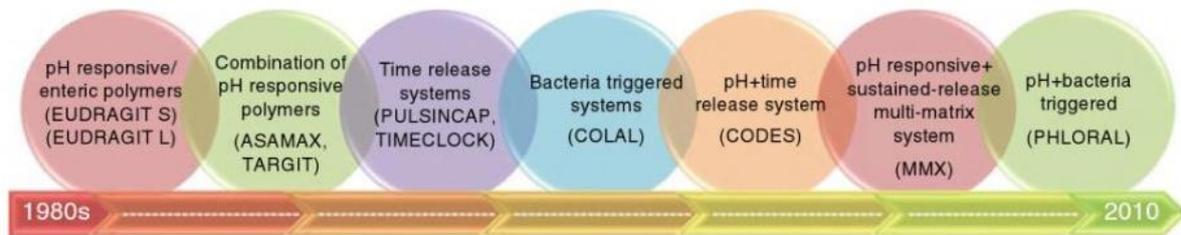
Les polysaccharides naturels les plus couramment utilisés sont l'amylose, le nutriose, le chitosan, la pectine, la gomme de guar et l'inuline [60]. Le tableau 4 référence ces polysaccharides ainsi que les espèces responsables de leur dégradation.

Major polysaccharides and their degrading enzymes secreted by colonic microflora.

Name of the polysaccharide	Degrading enzyme secreted by colonic micro-flora	Micro- flora involved
Inulin	Inulinase and Inulin lyase	Bifidobacterium
Chitosan	Chitosanase and lysozyme	Bacteroids
Pectin	Pectinolytic enzymes	Bacteroids, Bifidobacterium, Eubacterium
Dextran	Dextranase	Bacteroids
Guar gum	No specific enzyme	Bacteroids, Ruminococcus
Xylan	Xylose	Bacteroids
Amylose	Amylases	Bacteroids, Bifidobacterium

Tableau 4. Polysaccharides principalement utilisés comme substrat bactériens pour le ciblage du côlon. Les espèces responsables de leur dégradation sont indiquées à droite. Tableau emprunté à Giri et al. (2021)

Plusieurs technologies brevetées utilisent, entre autres stimuli, un substrat du microbiote intestinal.



**Figure 11. Chronologie des systèmes à libération colique pH-, temps- et microbiote dépendants. Fresque issue du livre *Controlled Release in Oral Drug Delivery* (Clive Wilson, 2013).**

La frise chronologique ci-dessus indique les systèmes à libération coliques des dernières décennies, selon qu'ils sont sensibles au pH, au temps ou au microbiote intestinal.

Le premier brevet de formulation sensible au microbiote, COLAL<sup>®</sup> (1996), implique un pelliculage à base d'amylose, et a été exploité par Alizyme Therapeutics (Cambridge, Royaume-Uni) sous le nom de COLAL-PRED<sup>®</sup>, afin de délivrer de la prednisolone en milieu colique. Cette formulation passa avec succès la phase II de ses essais cliniques, et débuta une étude de phase III courant 2007 [61]. Peu de données existent au sujet de ce système, et aucune information récente n'est disponible, mais ce brevet reste mentionné dans la majorité des revues et des publications relatives au ciblage du côlon par voie orale.

En 2000 apparut le système CODES<sup>®</sup>, combinant une approche pH- et microbiote-dépendante, afin de réduire les variabilités inter- et intra-individuelles retrouvées avec les systèmes ne reposant que sur un stimulus. Cette technologie se présente sous la forme d'un noyau à base de lactulose, enrobé d'un pelliculage à base d'Eudragit E (polymère à libération immédiate, soluble jusqu'à pH 5,0), ce dernier étant lui-même enrobé d'une couche d'Eudragit<sup>®</sup> L (polymère entérique, dissolution à pH > 6). La couche extérieure, à base d'Eudragit<sup>®</sup> L, protège de l'acidité de l'estomac et se dissout dans l'intestin grêle. Une fois en milieu colique, les bactéries du microbiote pénètrent au niveau du noyau du comprimé, via des pores créés par la dissolution progressive des pelliculages. La fermentation du lactulose produit des acides gras à chaînes courtes qui acidifient le milieu et permettent la dissolution de l'enrobage à base d'Eudragit E, mettant à nu le noyau, et catalysant ainsi sa dégradation.

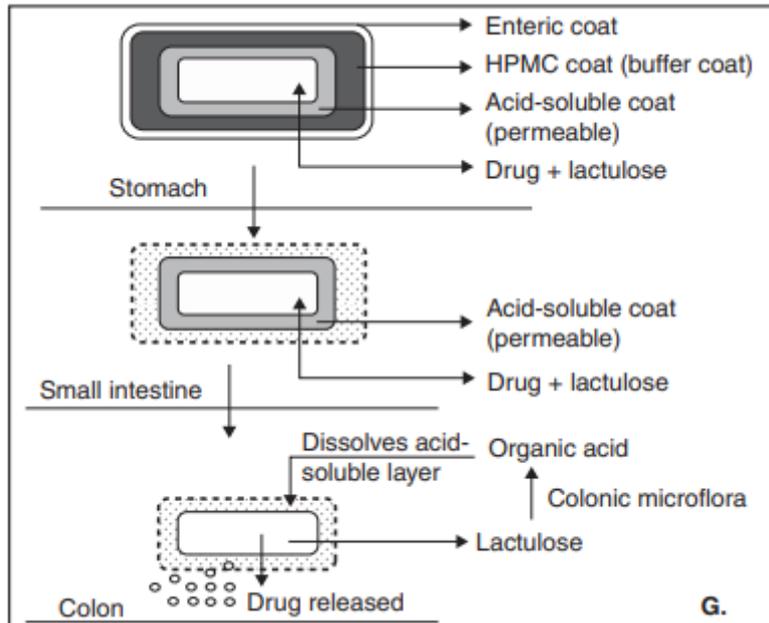


Figure 12. Mécanisme de libération à partir du système CODES®.  
Schéma repris de Patel et *al.* [62]

Le système Phloral®, paru en 2007, sera détaillé en [partie iv](#) de ce sous-chapitre.

## ii. Voie orale (administration *per os*)

C'est la voie d'administration la plus utilisée : 70 à 80 % des médicaments sont administrés par voie orale. Après ingestion, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et, de là, les organes pour son action thérapeutique [63]. Cette voie d'administration permet un large choix de dosages possibles, et est avantageuse pour l'auto-médication.

### Avantages [2]

- Facilité d'administration
- Bien acceptée par le patient (accès non traumatisant)
- Compatible avec une meilleure observance et donc une amélioration clinique
- Des doses élevées peuvent être prises en une seule fois
- Peu onéreuse (pas d'appareillage particulier)

- Action générale et locale
- Intéressante pour les traitements de longue durée

La voie orale est aussi non invasive, indolore, et évite les blessures ou altérations cutanées dues à l'utilisation d'aiguilles. En outre, les produits administrés *per os* ne nécessitent pas d'étape de stérilisation, ce qui réduit leur coût de fabrication [64]. De même, elle facilite le stockage et la stabilité du principe actif [65].

### iii. Limites

#### pH digestif

Bien que le côlon soit un compartiment biologique plutôt prometteur, de nombreuses limites d'ordre physiologique sont à relever. De fortes variabilités intra- et inter-individuelles existent, à commencer par le pH digestif.

Celui-ci varie tout au long du TGI et peut changer chez un même individu selon l'état à jeûn ou nourri, l'état pathologique, l'ingestion d'eau et le métabolisme microbien [66]. A titre d'exemple, le pH gastrique peut passer de 2 à 6 après un repas. Un simple verre d'eau peut faire monter ce dernier à plus de 4,0 en une minute [67]. Ce pH augmente à 5,5-7,5 dans l'intestin grêle et le côlon, mais reste un peu plus acide au niveau du côlon chez les patients MICI à cause de l'inflammation [68]. Les changements de pH peuvent, eux-mêmes, varier d'un individu à l'autre. Enfin, le processus de fermentation par le microbiote intestinal produit des acides gras à chaîne courte, tels que l'acétate, le propionate et le butyrate, diminuant eux aussi le pH local.

Même si exploiter l'évolution du pH tout au long du TGI semble être un critère pertinent, s'appuyer sur cette seule particularité n'est pas suffisant pour assurer un ciblage optimal du bas TGI.

Comme cela sera évoqué au chapitre III, les formes galéniques à pelliculage pH-dépendant peuvent être retrouvées intactes dans les fèces, témoignant de la fiabilité discutable de ce concept.

#### Temps de transit et motilité intestinale

Le temps de vidange gastrique normal est d'environ 2 h, et l'arrivée dans le côlon a lieu 5 h après [69].

Les systèmes temps-dépendants tentent d'utiliser le délai entre l'ingestion de la forme et son arrivée au niveau du côlon pour permettre son ciblage. Beaucoup de variables entrent en jeu, à commencer par le sexe biologique. Le temps de vidange gastrique chez les femmes est retardé, et les temps de transit intestinal et colique y sont plus longs que chez les hommes [70–72].

Les patients diarrhéiques ont un transit plus court, tandis que les patients constipés ont des temps de transit plus longs. Le temps de transit gastro-intestinal varie d'un individu à l'autre en fonction de divers facteurs (alimentation, mobilité, stress, état de la maladie, notamment dans les MICI) [57].

Les MICI sont à l'origine d'une accélération du temps de transit de l'intestin grêle d'environ 20% [73]. A noter que la taille et la forme de la forme galénique influent aussi sur le temps de vidange gastrique. Cette accélération de la motilité intestinale provoque une diminution du temps de présence de la formulation dans le côlon, et, par la suite, une libération incomplète de la substance active. La principale limite des systèmes temps-dépendants est qu'ils sont conçus pour un temps de transit bien déterminé. Comme nous l'avons vu plus haut, le transit gastro-intestinal varie beaucoup entre et au sein des individus, rendant cet outil difficilement prédictible.

#### Microbiote intestinal

De même que pour le pH, le microbiote intestinal peut être affecté par l'alimentation, la prise de médicaments (antibiotiques, laxatifs) et l'état physiopathologique. Les MICI sont responsables d'une forte altération de la qualité (espèces bactériennes) et de la quantité (proportions) du microbiote intestinal. Enfin, le mécanisme de dégradation des polysaccharides par le microbiote peut être parfois très lent. De telles conditions peuvent altérer le processus de dégradation de pelliculages à base de polysaccharides. Malgré cela, les systèmes de délivrance basés sur l'activité du microbiote sont réputés comme étant les plus efficaces [74–76]. C'est sur ce concept que reposeront nos expérimentations.

#### Environnement intestinal

Le colon absorbe 90% de l'eau ingérée. Cette forte capacité d'absorption confère à son milieu une forte viscosité, notamment au niveau de ses parois où se trouve une couche de mucus. Le volume de liquide libre présent dans le côlon avoisine les 13 mL

en moyenne [77]. Cette particularité affecte l'étape de dissolution et de libération de la substance active au niveau local [78].

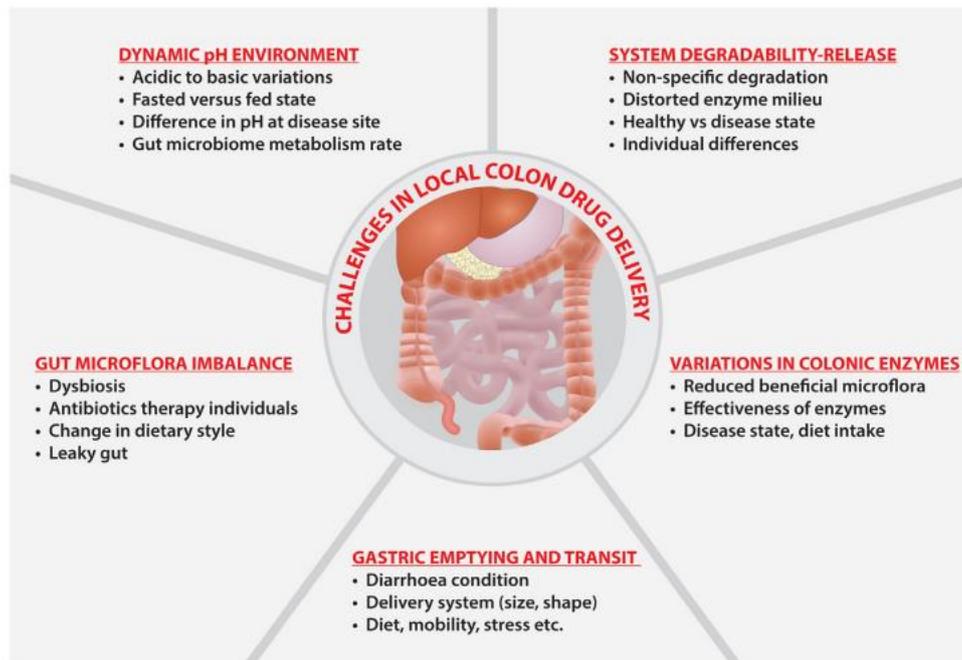


Figure 13. Différents facteurs physiologiques affectant la fiabilité des systèmes ciblant la partie distale du TGI. Schéma emprunté à Kotla et *al.* (2019)

Différents facteurs physiologiques affectent la fiabilité des systèmes ciblant la partie distale du TGI.

Les facteurs gastro-intestinaux sont nombreux, et la libération d'une SA dans le bas TGI tient compte de nombreux aspects : le temps de transit, le pH, la dissolution de la formulation, le volume de fluide intestinal... Ces différentes considérations impliquent un défi de taille.

#### iv. Systèmes à libérations multiples

Si les stratégies de ciblage du côlon reposent généralement sur une caractéristique bien précise du TGI (changement de pH ou concentration du microbiote intestinal), la combinaison de plusieurs approches est possible. Réputée pour sa fiabilité, cette approche intéresse de plus en plus les chercheurs ces dernières années [79, 80].

L'idée est de s'appuyer sur différents mécanismes physiologiques à la fois pour optimiser la libération au niveau du bas TGI.

Ces stimuli, indépendants mais complémentaires, améliorent la spécificité du site de libération.

En effet, si l'un des mécanismes ne fonctionne pas (e.g. si le pH de dissolution n'est pas atteint ou que le microbiote ne dégrade pas la matrice), la SA pourra toujours être libérée via l'/(les) autre(s) mécanisme(s) [81].

On parle de systèmes multi-stimuli. Le plus souvent, ils sont à libération double, *i.e.* s'appuient sur deux stimuli.

Par exemple, l'approche pH- et microbiote-dépendante s'appuie à la fois sur le changement de pH, mais aussi sur l'activité métabolique du microbiote intestinal.

Ce concept est exploité dans le système Phloral<sup>®</sup>, qui est la première technologie multi-stimuli commercialisée pour le ciblage du côlon [82].

Developpé à l'University College London, Phloral<sup>®</sup> est un pelliculage constitué d'un mélange d'Eudragit S<sup>®</sup> (dissolution à pH > 7) et d'amidon, breveté et déposé par Intract Pharma.

Ces comprimés innovants ont fait leurs preuves dans le traitement des MICI, mais aussi dans les infections à *Clostridium difficile* [83].

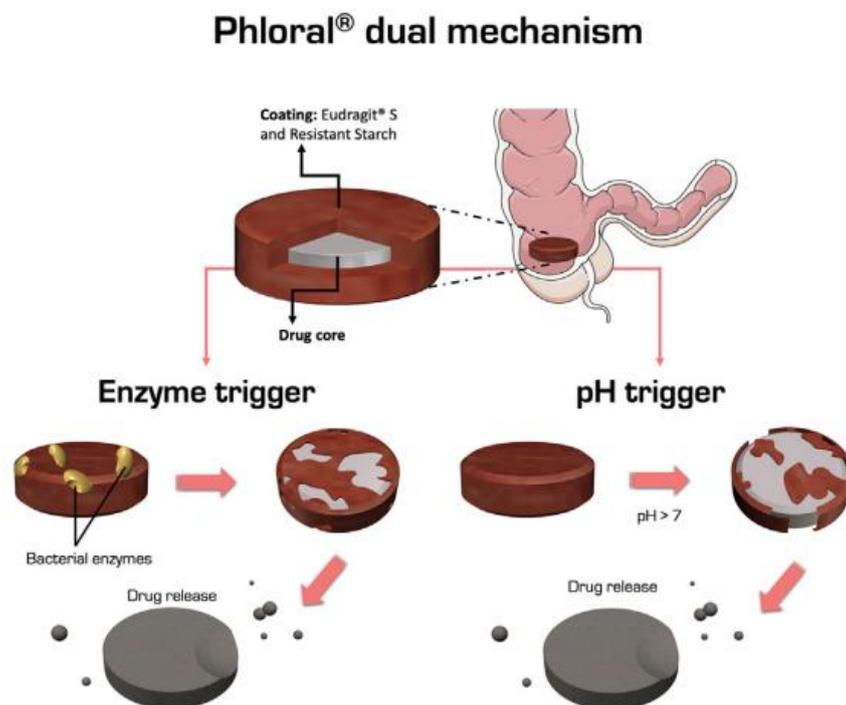


Schéma emprunté à Basit et *al.* (2022)

Plus récemment (2017), le système Opticore™ fut commercialisé pour la libération de 5-ASA dans le côlon. Celui-ci associe un pelliculage interne à base de polymère entérique (Eudragit® S) et un pelliculage externe de type Phloral®. Grâce à la fermentation par les bactéries du pelliculage externe, l'environnement aqueux pénètre dans la formulation par des pores et dissout le pelliculage interne. Cela crée un environnement à pH élevé et à fort pouvoir tampon à la surface du pelliculage externe. L'Eudragit® S présent dans l'enrobage de type Phloral® atteint son pH de dissociation et se solubilise, permettant la libération de la SA [84–86]. Le système Opticore™ a permis la commercialisation de l'Asacol™ 1600 mg dans plusieurs pays d'Europe [87]. Cette technologie innovante peut contenir jusqu'à 1,6 g de 5-ASA, grâce à sa spécificité de ciblage du côlon. Cette particularité permet de réduire les prises quotidiennes et d'améliorer l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement.

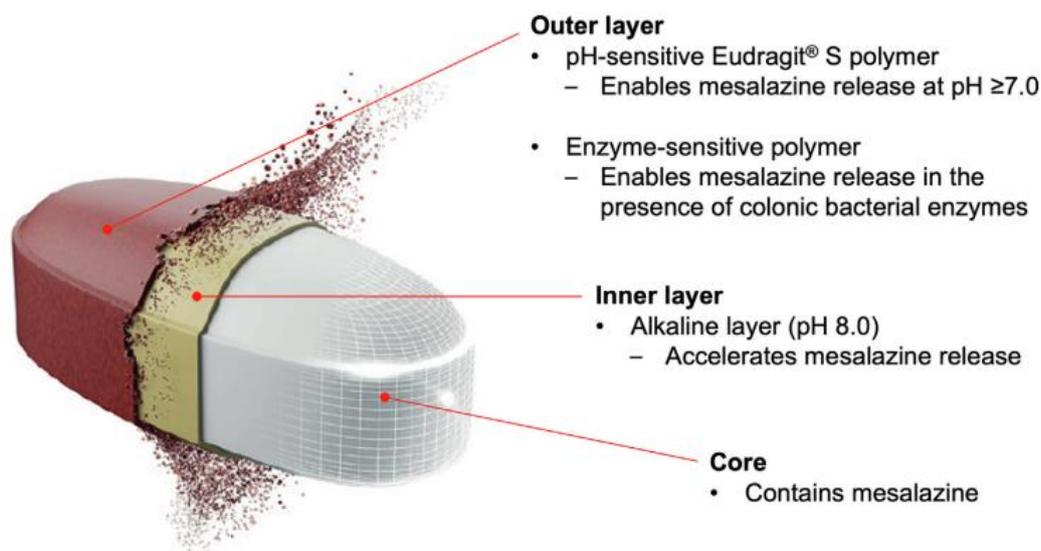


Figure 14. Illustration de la spécialité Asacol™ 1600 mg et de son système Opticore™. Schéma emprunté à Basit et al. (2022) [49].



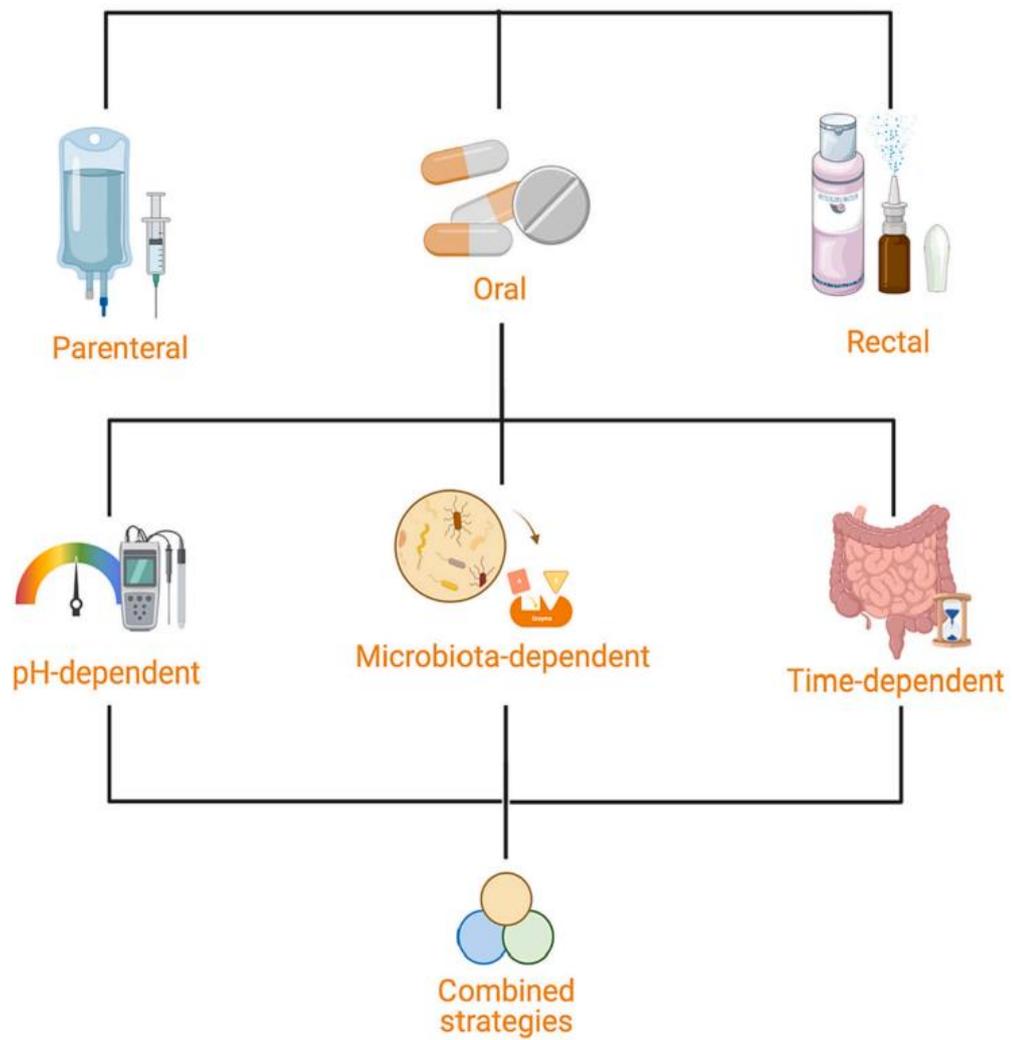


Figure 15. Stratégies de libération combinant plusieurs stimuli : pH, temps et microbiote.  
Schéma emprunté à McCoubrey et *al.* (2023)

### III. Exemples de spécialités ciblant le côlon

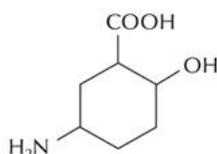
#### 1. En première intention : les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique

##### a) Le 5-ASA

La mésalamine (= mésalazine), ou acide 5-aminosalicylique, est le chef de file d'une famille chimique recommandée en première intention dans le traitement et le maintien de la rémission chez les patients atteints de RCH légère à modérée. Le 5-ASA (Mésalazine) contient un groupement carboxylique de pKa 2,30 et une fonction amine de pKb 5,7 [88].

#### Mésalamine / Mésalazine

AMM aux Etats-Unis :	31 janvier 1992 (comprimés 400 mg) <sup>6</sup>
	10 mai 1993 (gélules 500 mg, 250 mg)
AMM en France :	18 juin 1990 (comprimés 500 mg) <sup>7</sup>



Acide 5-aminosalicylique (mésalazine, mésalamine)

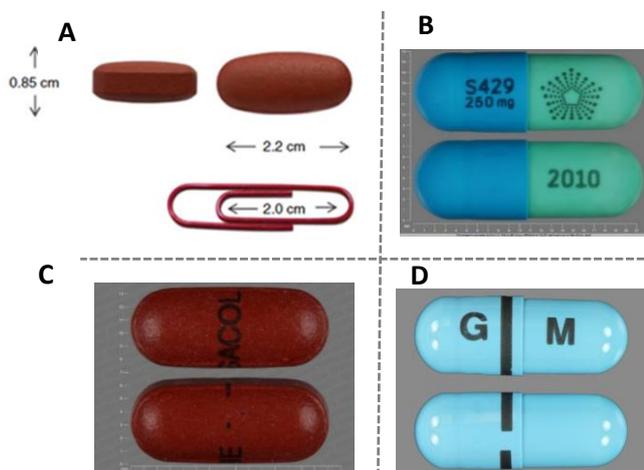


Figure 16. Formes orales sèches de 5-ASA.

(A) Asacol<sup>TM</sup> 1600 mg (2,2 cm × 0,85 cm), (B) Pentasa<sup>®</sup> gélule 250 mg, (C) Asacol<sup>®</sup> 400 mg, (D) Apriso<sup>®</sup> gélule 375 mg

<sup>6</sup> [FDA history of mesalamine products approval](#) [89]

<sup>7</sup> [AMM Mésalamine comprimés HAS](#) [90]

Le Pentasa® est une formulation de mésalamine enrobée par de l'éthylcellulose.

La spécialité Asacol® est présente dans 50 pays sous le nom Asacol, mais aussi Octasa®, Asacolon™ et Fivasa™ au Royaume-Uni, en Irlande et en France, respectivement.



Asacol™ 1600 mg (figure 16 (A)) possède un double pelliculage : le premier est pH-dépendant, tandis que le second associe des mécanismes pH- et microbiote-dépendant.

Asacol® 400 (figure 16 (B)) est pourvue d'un enrobage pH-dépendant de 80 µm en moyenne [91].

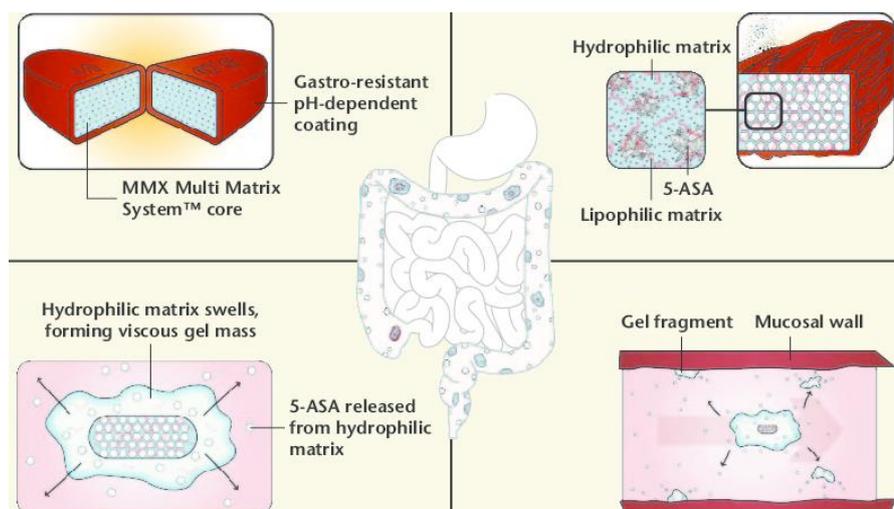
Son profil de libération sera détaillé en partie c) de ce sous-chapitre.

La mésalamine existe aussi formulée au sein du système multi-matrice (MMX® pour « Multi Matrix System »), qui combine des mécanismes pH- et temps-dépendant. La SA est intégrée dans de petites matrices lipophiles, elles-mêmes dispersées dans une matrice hydrophile. Ce système matriciel « double » est entouré d'un pelliculage entérique pH-dépendant (à base d'Eudragit L et S). Il s'agit de la spécialité Lialda™ (États-Unis) ou Mezavant® (Europe, également connu sous le nom de mésalamine MMX®).

**Multi Matrix System®**  
 Mésalamine : Lialda®, Etats-Unis (AAM 16 janvier 2007) <sup>8</sup>  
 Mezavant®, France (AAM 26 mars 2007) <sup>9</sup>



**Comprimés de Lialda®  
ou Mésalamine MMX®**



<sup>8</sup> [Development timeline for Lialda](#) [92]

<sup>9</sup> [MéZavant HAS](#) [93]

## b) Prodrogues du 5-ASA

Les prodrogues furent les premiers systèmes employés pour le ciblage du côlon, en exploitant l'activité enzymatique du microbiote colique, capable de cliver un précurseur inactif et libérer sa fraction active. Cette approche est intéressante pour améliorer les propriétés physico-chimiques d'une substance active (solubilité, perméabilité) et cibler son action.

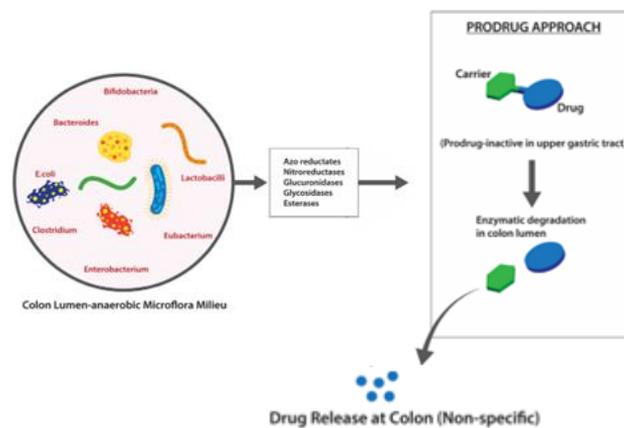


Figure 17. Mécanisme d'activation des prodrogues : conversion par l'organisme en métabolite pharmacologiquement actif. Schéma emprunté à Kotla et *al.* (2020)

Les prodrogues de l'acide 5-aminosalicylique telles que la sulfasalazine, l'ipsalazine, l'olsalazine et le balsalazide reposent sur ce principe. Les prodrogues du 5-ASA sont le plus communément utilisées dans le traitement de la MC et de la RCH. Elles sont présentes dans de nombreuses spécialités. Sous forme de prodrogue, le 5-ASA est lié au reste de la molécule par une liaison azo ( $R-N=N-R'$ ).

La fresque ci-dessous (figure 18) présente l'ensemble des spécialités à base de 5-ASA, commercialisées et indiquées dans le traitement des MICI au fil des années.

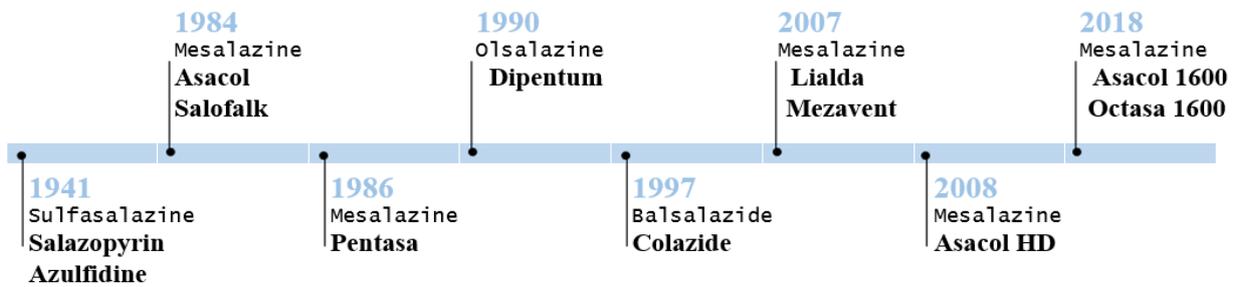


Figure 18. Spécialités à base de 5-ASA commercialisées pour le traitement des MICI. Nom de spécialité en gras et nom de la molécule au-dessus. Conception de schéma empruntée à Basit *et al.* (2022)

Pour rappel, les dérivés du 5-ASA sont recommandés en première intention pour le traitement d'attaque et de fond de la RCH légère à modérée.

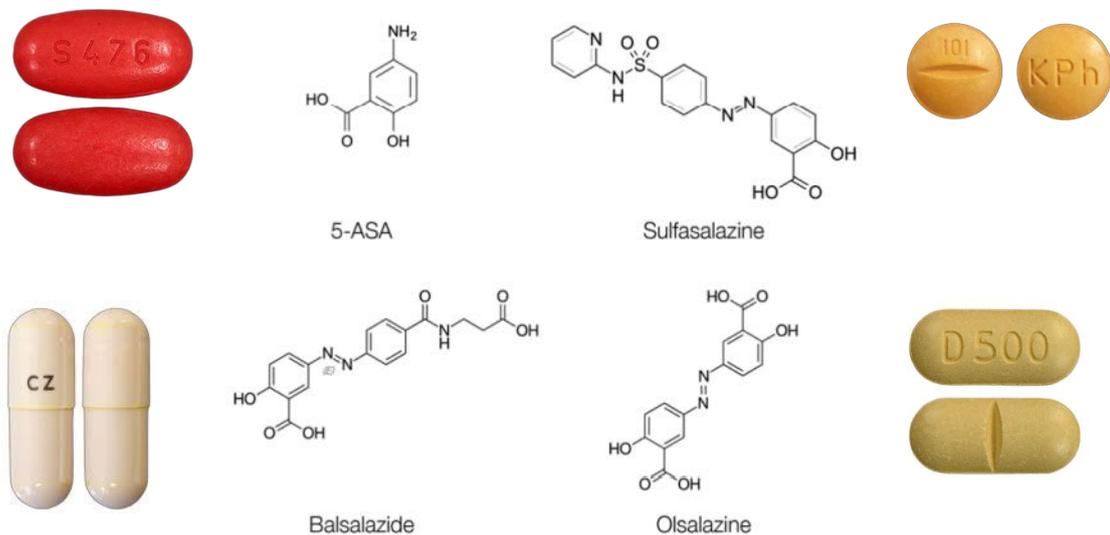
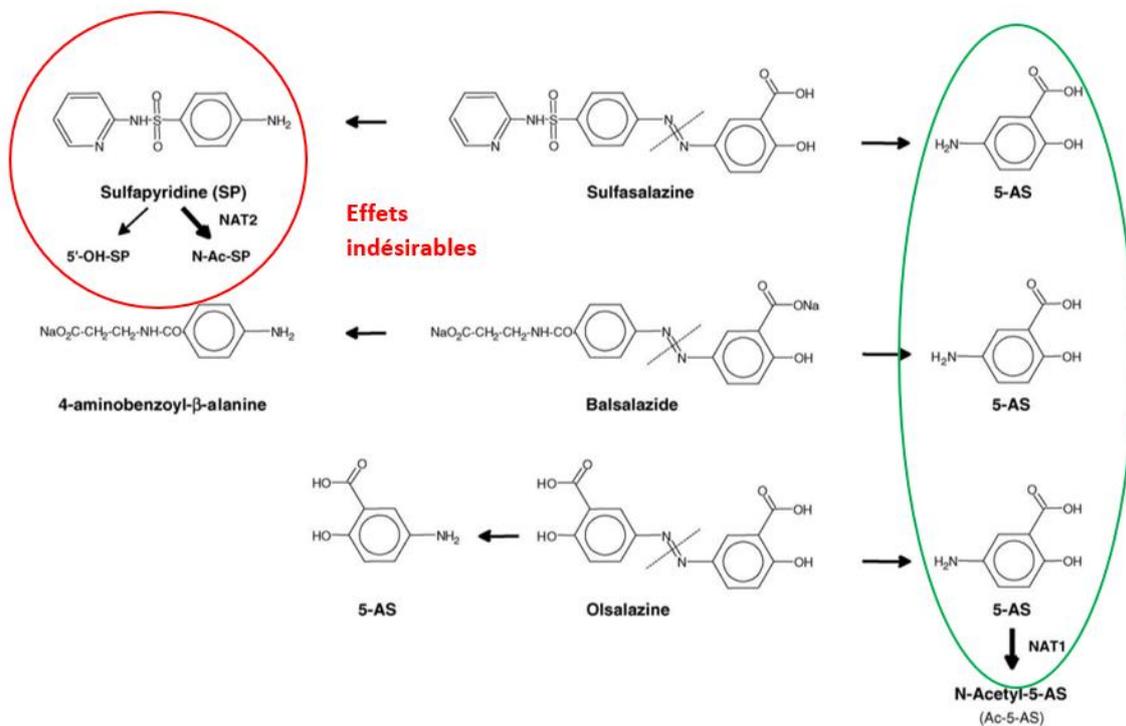


Figure 19. Structures chimiques des prodrogues du 5-ASA et leur forme galénique associée : sulfasalazine, balsalazide, olsalazine. Schéma des molécules emprunté à Teruel *et al.* (2020)

## Sulfasalazine

La sulfasalazine fut la première prodrogue formulée à base de 5-ASA. Liée de façon covalente à la sulfapyridine, elle fut découverte en 1941 par la Dre Anna Svartz (Institut Karolinska, Suède). Une fois administrée par voie orale, environ 90% de sulfasalazine sous forme intacte atteignent le côlon et se retrouvent clivés en 5-ASA et en sulfapyridine, par les azoréductases des bactéries anaérobies constituant le microbiote intestinal [94].



La sulfasalazine a démontré son efficacité pour la rémission complète chez la majorité des patients atteints de RCH légère à modérée. Toutefois, 50% de ces patients ont présenté une réaction allergique à cause d'un métabolite : la sulfapyridine. Afin d'éviter ces réactions allergiques, d'autres spécialités comme Olsalazine® ou Balsalazide® furent développées, toujours sur le modèle de la prodrogue.

## Sulfasalazine

AMM aux Etats-Unis : 20 juin 1950<sup>10</sup>

AMM en France : 31 mars 1992<sup>11</sup>

Première prodrogue du 5-ASA (1941)

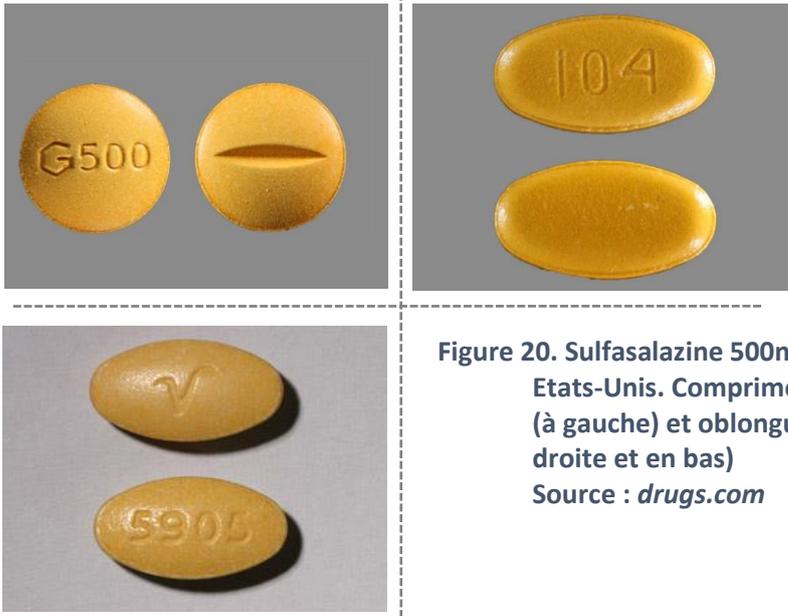


Figure 20. Sulfasalazine 500mg, Etats-Unis. Comprimés ronds (à gauche) et oblongues (à droite et en bas)  
Source : *drugs.com*

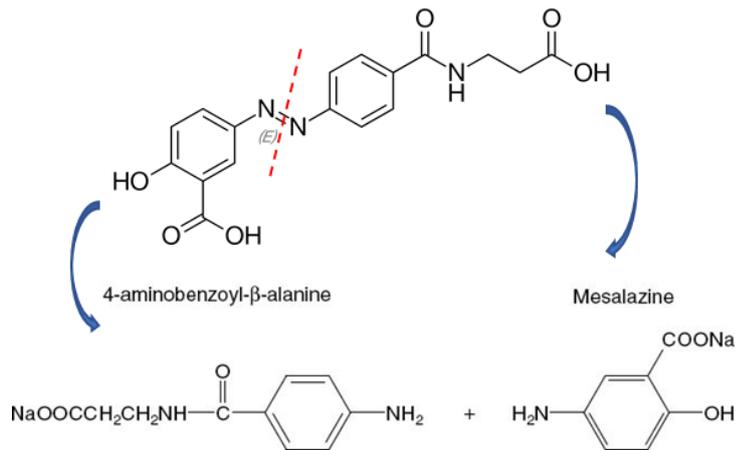
<sup>10</sup> [Sulfasalazine FDA approval](#) [95]

<sup>11</sup> [Sulfasalazine HAS](#) [96]

## Balsalazide

### Balsalazide

AMM aux Etats-Unis : 18 juillet 2000 <sup>12</sup>



## Olsalazine

### Olsalazine

AMM aux Etats-Unis : 31 juillet 1990 <sup>13</sup>

AMM en France : 26 septembre 1990 (250 mg gélule) <sup>14</sup>

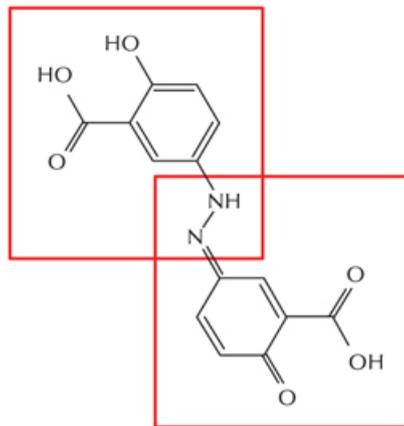
25 juillet 1995 (500 mg comprimé) <sup>14</sup>



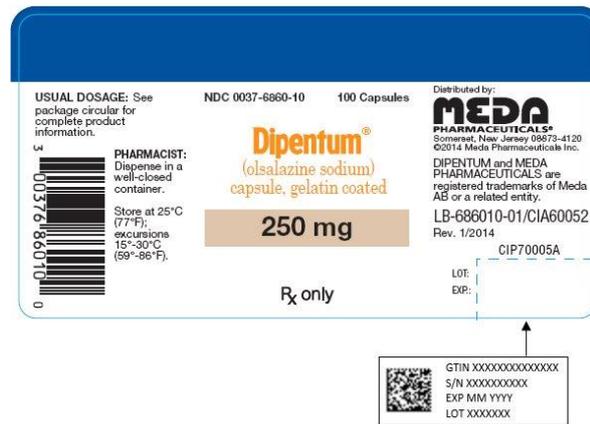
<sup>12</sup> [Balsalazide FDA approval](#)

<sup>13</sup> [Olsalazine FDA approval](#)

<sup>14</sup> [AMM Olsalazine](#) [97]



Olsalazine



Les prodrogues présentant l'inconvénient d'être molécule-dépendantes, d'autres systèmes, moins restrictifs, existent.

### c) Enrobages pH-dépendants du 5-ASA

Un autre moyen de cibler le côlon repose sur la variation de pH tout au long du TGI, variant de 1,2 dans l'estomac, à 6 dans l'intestin grêle, puis 7,4 dans le côlon. La plupart des systèmes employés pour le ciblage du côlon reposent sur l'utilisation d'enrobages entériques (pH-dépendants).

Certains polymères peuvent se dégrader à partir d'un pH seuil et libérer le PA à certains étages précis du TGI. De tels enrobages doivent se dissocier à un pH proche de celui du côlon (autour de 6-7), mais aussi être suffisamment robustes et épais pour retenir le PA tout au long du transit. Les plus connus sont les co-polymères anioniques d'acide métacrylique et de méthyl métacrylate, rassemblés sous le nom Eudragit® (Evonik, Allemagne). Ces polymères contiennent des groupements carboxyliques, non chargés à pH acide, qui se déprotonent à partir d'un pH seuil et se dissocient, entraînant la dissolution de l'enrobage.

Le degré de dissolution et le pH de dissociation dépendent de la quantité de groupements carboxyles par molécule. Un grand nombre de groupement carboxyles impliquera une forte déprotonation et donc un haut degré de dissolution. Les polymères Eudragit® sont très filmogènes et très flexibles. Ces polymères

comprennent l'Eudragit L (soluble à pH  $\geq 5.5-6$ ), l'Eudragit S (soluble à pH  $\geq 7$ ) et l'Eudragit FS (soluble à pH  $\geq 7$ ).

Eudragit® Polymer	Availability	Dissolution Properties
L 30 D-55	30% aqueous dispersion	Dissolution above pH 5.5
L 100-55	Powder	
L 100	Powder	Dissolution above pH 6.0
L 12.5	12.5% organic solution	
S 100	Powder	Dissolution above pH 7.0
S 12.5	12.5% organic solution	
FS 30 D	30% aqueous dispersion	

Tableau 5. Polymères Eudragit® utilisés pour la libération contrôlée et leurs propriétés. Schéma tiré de Sakhno et al. (2016)

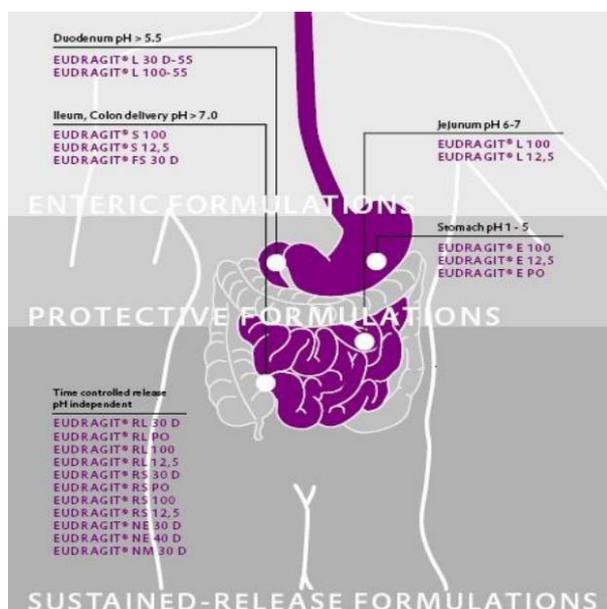


Figure 21. Site de dissolution des Eudragit® en fonction de leur pH seuils. Schéma emprunté à Kadian et al. (2009)

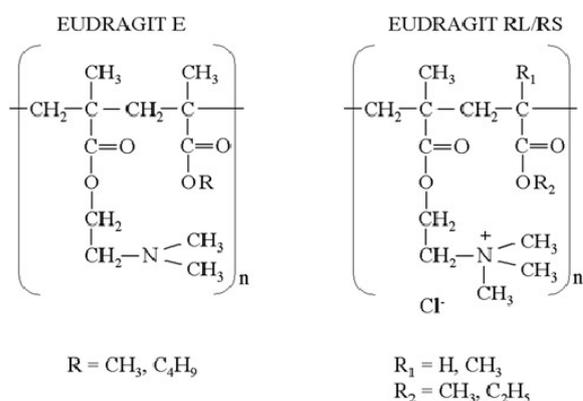


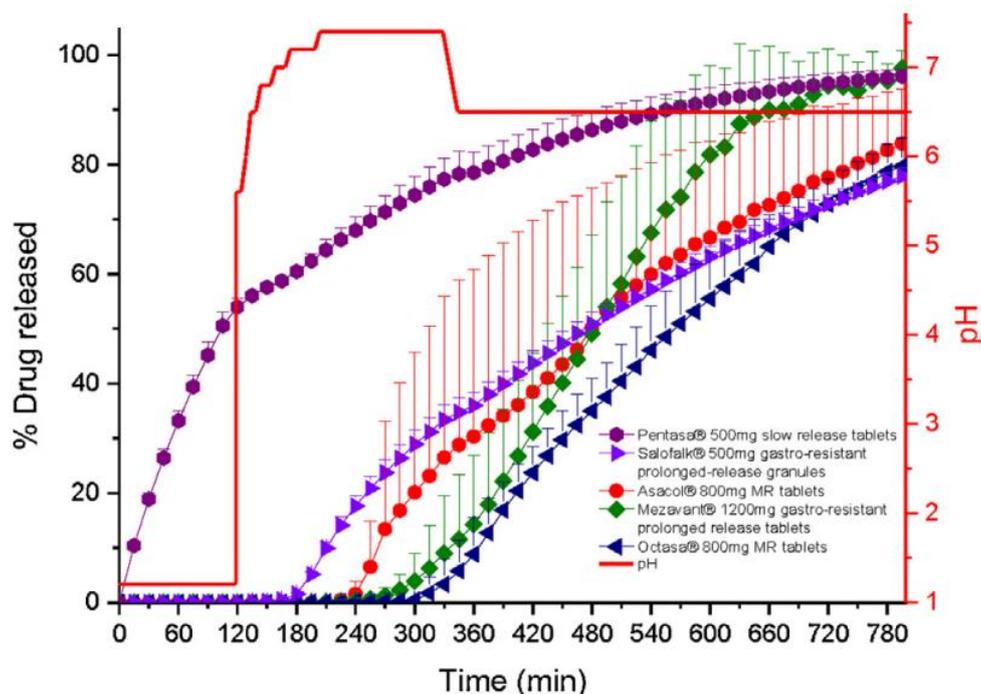
Figure 22. Motif du polymère d'Eudragit®. Schéma emprunté à Nguyen et al. (2006)

La première utilisation de polymères pH-dépendants pour le ciblage du côlon remonte à 1982 avec la commercialisation de formulations à base de 5-ASA pelliculées par de l'Eudragit S : Asacol MR®, Mesren MR® et Ipocol® [88]. Claversal® et Salofalk® furent commercialisés par la suite en utilisant de l'Eudragit L [98]. Malgré l'efficacité clinique et le succès commercial de ces polymères, leur capacité à cibler le côlon n'est pas optimale. Une grande variabilité dans leurs profils de libération est à déplorer.

Peroral dosage forms in IBD		
Drug	Composition	Release profile
Mesalazine (Asacol®)	Eudragit S	Release at > pH 7.0 terminal ileum, colon
Mesalazine (Salofalk®)	Eudragit L	Release at > pH 6.0 distal ileum, colon
Mesalazine (Salofalk® Granu-Stix)	Eudragit L100, Eudragit NE 40 D	80% colon, sigmoid colon, rectum
Mesalazine (Claversal®)	Eudragit L	Release at > pH 6.0 distal ileum, colon
Mesalazine (Pentasa®)	Ethyl cellulose microgranules in capsules, tablets	Duodenum, ileum colon
Mesalazine	Ethyl cellulose	Terminal ileum proximal colon
Mesalazine	Methylhydroxypropyl-cellulosephthalat; Celluloseacetatphthalat	Stomach duodenum
Beclomethasone (Clipper®)   Budesonide (Entocort®)	Eudragit L 100-55 Eudragit L	Distal small intestine Colon, rectum

**Tableau 6. Spécialités enrobées d'un polymère pH-dépendant.**  
Tableau emprunté à Lautenschläger et *al.* (2013)

La figure ci-dessous, issue d'une étude de Goyanes et *al.* [99], présente les profils cinétiques obtenus avec différentes formulations commercialisées de mésalazine.



**Figure 23. Profil cinétique de libération de différentes spécialités pelliculées contenant du 5-ASA.** Expérience menée dans le haut TGI : HCl 0,1 N (2h) suivi de tampon bicarbonate (11h) à pH variable au cours du temps. La ligne rouge représente le changement de pH en temps réel. Figure empruntée à Goyanes et *al.* (2015)

Chaque formulation présente un profil cinétique de libération différent. Les comprimés de Pentasa® libèrent une quantité non négligeable (50 à 70 %) de 5-ASA au bout de 2 h, de par l'absence de pelliculage gastro-résistant. Le Pentasa® est enrobé avec de l'éthylcellulose, indépendant du pH. Dans ce cas, la diffusion du médicament se fait

par diffusion à travers le polymère. La libération de SA sera étroitement liée au temps de transit gastrique.

Les autres spécialités, dotées d'un enrobage pH-dépendant, ne présentent aucune libération de 5-ASA dans l'estomac. Pour les spécialités Asacol<sup>®</sup>, Octasa<sup>®</sup>, et Mezavant<sup>®</sup>, le pH de dissolution du pelliculage est 7,4, mais les délais de libération se distinguent légèrement entre eux. La libération débute dans l'intestin grêle, après 330 min, et se poursuit dans le côlon. La spécialité Salofalk<sup>®</sup> détient le temps de latence le plus court. Cela s'explique par le pelliculage à base d'Eudragit L, dont le pH seuil de dissolution est 6. La libération de SA ne commence que lorsque la valeur de pH 7,2 est atteinte, aux environs de 175 min. Il est important de noter que le 5-ASA libre (non enrobé) est instable en milieu gastrique et se retrouverait absorbé dans le jéjunum à concentrations thérapeutiques ([100], [101]). D'un point de vue galénique, Asacol<sup>®</sup> 800 est constitué d'une couche d'Eudragit S dont la dissolution se fait à partir d'un pH de 7,0. Un second enrobage entérosoluble, de dissolution plus précoce dans le tractus gastro-intestinal, recouvre l'Eudragit<sup>®</sup>-S. L'enrobage externe est constitué d'un mélange d'Eudragit<sup>®</sup>-S et d'une autre résine acrylique, l'Eudragit<sup>®</sup>-L.

Même si dans l'ensemble, les profils de libération de ces spécialités montrent un bon ciblage de la partie distale du TGI, de nombreuses études ont conclu à des résultats défavorables *in vivo*. Ces conclusions sont d'autant plus prévisibles chez les patients MICI que leur pH colique serait plus faible. En effet, les travaux de Nugent et *al.* (2000) ont rapporté un pH moyen de  $4,7 \pm 0,72$ , mesuré dans le côlon droit d'individus atteints de RCH [102, 103].

De même, le manque de précision de l'Eudragit-S a été documenté à plusieurs reprises [104–109], notamment en constatant la présence de formes orales intactes dans les selles de patients. Les causes sont variées : pH diminué dans les MICI, comédication, état nourri ou à jeûn, volumes de fluide digestif, motilité intestinale, pouvoir tampon et force ionique des fluides digestifs. La libération de l'Asacol<sup>®</sup> 800 mg montre ici un large écart-type, laissant présager une forte variabilité *in vivo*. De même, la différence entre les comprimés (Pentasa<sup>®</sup>) et les granulés (Salofalk<sup>®</sup>) est flagrante. Salofalk<sup>®</sup> présente des caractéristiques de libération contrôlée et retardée. Ces différences peuvent être attribuées aux différences de mécanismes utilisés, mais aussi

aux variations inter-individuelles, précédemment détaillées au [chapitre II.6.3](#). Le manque de spécificité de ces spécialités *in vivo* a aussi été observé chez des individus sains [110]. Ces résultats montrent que certains concepts se valent, tandis que d'autres restent discutables (Pentasa®), et donnent à réfléchir sur les stratégies envisageables. Une publication de Yoshimura et *al.* [111] indique d'ailleurs que certains patients doivent changer de formulation après un premier échec thérapeutique à la mésalazine orale.

Le tableau ci-dessous résume le site de libération de quelques spécialités à base de 5-ASA, selon les enrobages utilisés.

**Site de libération du 5-ASA**

**Moment dépendant libération**



Estomac : pH = 1 à 3

**Libération dépendante du pH**



Iléon terminal : pH = 6 à 7,5  
Côlon : pH = 5,5 à 7

Formulations	Nom générique	Noms exclusifs (posologie)	Posologie quotidienne	Site de libération du médicament
Dépendant du pH	Mésalazine	Salofalk <sup>MD</sup> (500 mg)	4 à 8 comprimés par jour	De la mi-iléon au côlon
Dépendant du pH	Acide 5-aminosalicylique	Teva-5 ASA (400 mg)	2 à 12 comprimés par jour	Iléon terminal, côlon
En fonction du temps	Mésalazine	Pentasa <sup>MD</sup> (500 mg, 1 g)	2 à 4 comprimés (1 g) par jour	Du duodénum au côlon
Dépendant du pH	Mésalazine MMX	Mézavant <sup>MD</sup> (1,2 g)	2 à 4 comprimés par jour	Iléon terminal et côlon entier

5-ASA, acide 5-aminosalicylique; MMX : Système à matrices multiples  
Adapté de Hardy JG, Harvey WJ, Sparrow RA et al. J Clin Pharmacol. 1993; 33 : 712 - 718; Wilding IR. Practical Gastroenterology. 1999; Suppl. à novembre 1999 : 1 - 8; Iacucci M, de Silva S, Ghosh S. Can J Gastroenterol. 2010; 24 : 127 - 133; De Vos M. Clin Pharmacokinet. 2000; 39(2) : 85 - 97; Ye B et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015; 6 : 137 - 144.



**Tableau 7. Sites de libération de la mésalazine à partir de différents types de formulations : pelliculage simple pH-dépendant (Eudragit®) ou non (éthylcellulose), ou technologie MMX. Schéma issu de [Medical Xchange Canada](#)**

Les différents inconvénients évoqués plus hauts, rencontrés avec les formes à libération colique à base de 5-ASA, expliquent la volonté de développer aujourd'hui de nouvelles formulations. De nombreuses études existent à ce propos et proposent différentes approches résumées dans la figure ci-dessous:

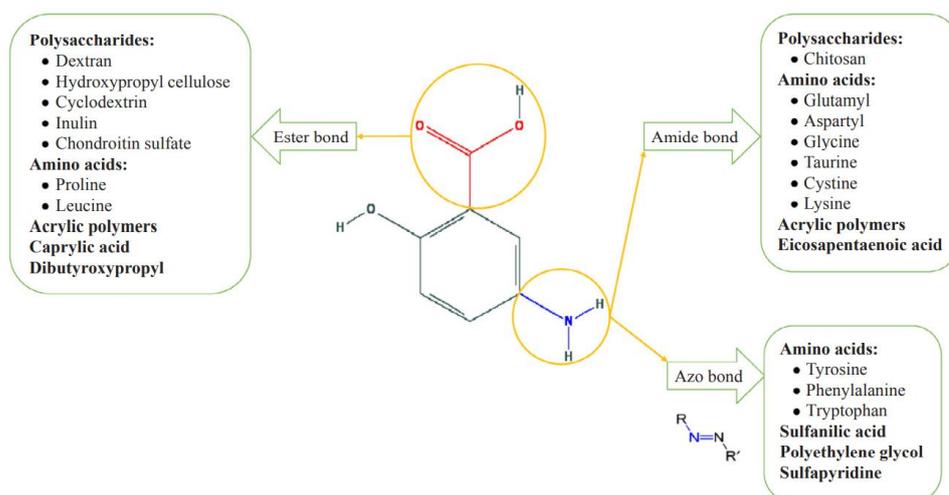


Figure 24. Stratégies de modification du 5-ASA pour la conception de prodrogues.  
Figure tirée de Sardo et al. (2019).

## 2. Les corticostéroïdes

### a) Budénoside

#### Entocort®

AMM aux Etats-Unis : 2 octobre 2001 (gélules 3 mg) <sup>15</sup>

AMM en France : 31 juillet 1996 (gélules 3 mg. SMR important dans la Maladie de Crohn) <sup>16</sup>

Budénoside MMX® : Uceris, Etats-Unis (AAM mars 2013) <sup>17</sup>

Cortiment® France (AMM 23 juin 2016) <sup>18</sup>

Le budésonide (Entocort®) est un corticoïde avec une action principalement locale, cantonnée à l'intestin. Il est peu résorbé dans la circulation générale et présente moins d'effets secondaires que d'autres corticoïdes. On trouve cette spécialité sous forme de

<sup>15</sup> [Entocort EC FDA approval](#) [112]

<sup>16</sup> [Entocort HAS](#) [113]

<sup>17</sup> [Budenoside MMX FDA approval](#) [114]

<sup>18</sup> [Cortiment HAS](#) [115]

gélules. Des granules sont encapsulés dans ces gélules et résistent à l'environnement gastrique. Cette formulation est programmée pour libérer la SA au niveau de la fin de l'intestin grêle (iléon) et au début du gros intestin (côlon ascendant) [116].



Figure 25. Gélule d'Entocort® 3 mg  
Source : Budénoside gélule 3 mg



Figure 26. Uceris® 9mg – Etats-Unis  
NB : Uceris = contraction de « ulcerative colitis »

Entocort® est indiqué dans les poussées de maladie de Crohn légère ou modérée, touchant la fin de l'intestin grêle et/ou le début du côlon. Le budésonide n'est pas efficace quand d'autres segments du tube digestif sont touchés. Ce médicament est détruit à hauteur de 90 % lors de son passage hépatique, et diffuse donc peu dans le sang. Cela explique la moindre fréquence d'EI rencontrés avec le budésonide qu'avec les autres corticoïdes oraux : syndrome de Cushing, troubles de l'humeur, éruption cutanée, ostéoporose.

#### **b) Un spécimen américain : la prednisone à libération retardée**

Rayos® est une spécialité à base de prednisone sous forme de comprimés à libération retardée, indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) mais aussi des MICI. Cette spécialité est disponible aux Etats-Unis (Rayos®, Deltasone®..) et au Canada (Winpred®).



Figure 27. Rayos® Prednisone 1 mg comprimé, Etats-Unis.

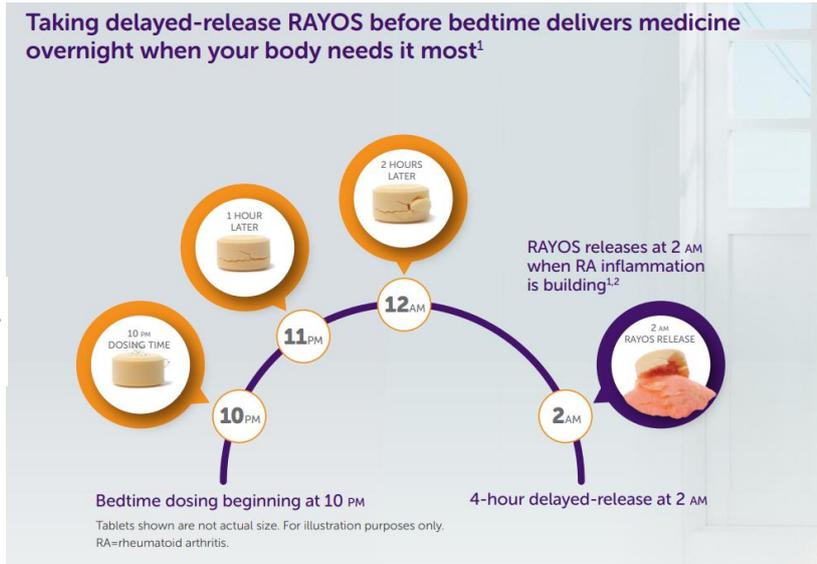


Figure 28. Mécanisme d'action de Rayos®, comprimés de prednisone à libération retardée. Schéma disponible sur [rayos brochure patient](#)

### 3. Quels excipients pour quelle voie ?

#### a) L'éthylcellulose

L'éthylcellulose (EC) est utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme matériau d'enrobage, liant, additif, filmogène, matrice ou stabilisant. Les dérivés de la cellulose présentent, entre autres propriétés, celles d'être biodégradables, indépendants du pH et très hydrophobes. La cellulose fait partie des polymères les plus abondants à l'état naturel. C'est un polymère linéaire composé de résidus de glucopyranosides 1-4 liés, insoluble dans l'eau quelle que soit sa température.

L'EC est stable entre pH 3 et pH 11, ce qui le rend intéressant en milieu acide (gastrique) comme alcalin (intestinal). De par son hydrophobie, l'EC limite la prise en eau et donc le gonflement et la dissolution d'une matrice de médicament.

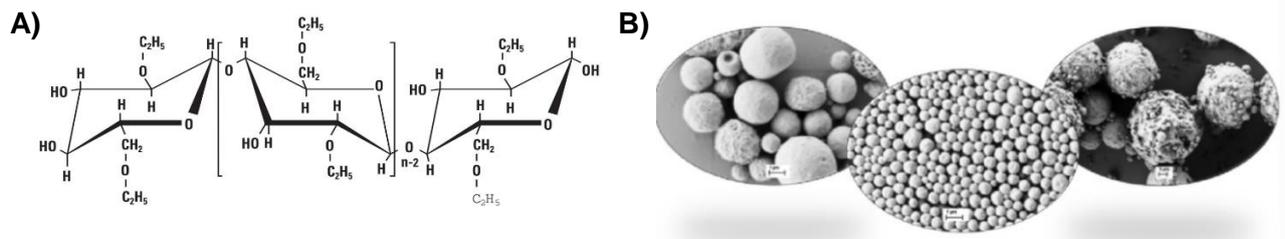


Figure 29. Structure chimique (A) et microscopique (B) de l'éthylcellulose (Bozic et al., 2018).

L'EC est obtenu en remplaçant les groupement hydroxyles (-OH) par des groupements éthyles (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) moins polaires, contribuant à l'hydrophobie globale du polymère.

L'EC est à la base de nombreux systèmes brevetés dont DiffuCaps, DiffCORE, SODAS<sup>®</sup> ou encore Geomatrix<sup>®</sup>. Diffucaps est un système dans lequel le PA forme un enrobage autour d'un noyau inerte (granules e.g.) sous forme d'une couche, elle-même recouverte d'un enrobage à base d'EC, qui contrôle le profil cinétique de libération. On retrouve ce système dans les gélules à libération contrôlée de méthylphénidate Métadate CD<sup>®</sup>, indiquées dans l'épilepsie, comme l'illustre la figure ci-dessous.

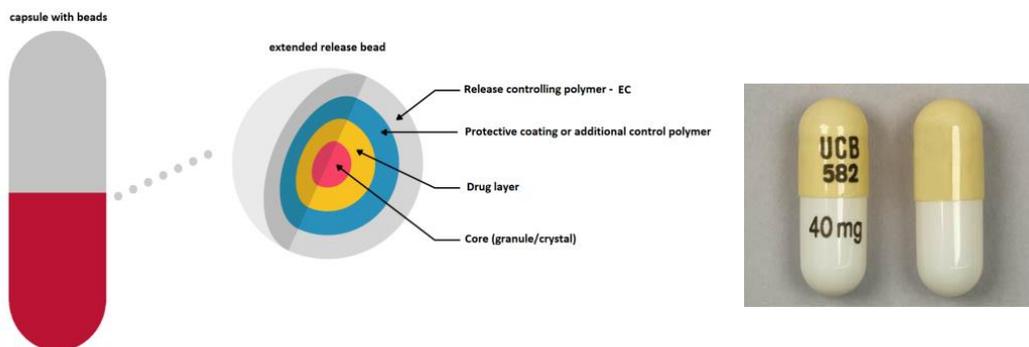


Figure 30. Illustration schématique du système Diffucaps (à gauche) dans les gélules de Métadate CD<sup>®</sup> (à droite). Schéma emprunté à Trofimiuk et *al.* (2019)

<p><b>DESCRIPTION:</b> Each extended-release capsule contains 40 mg of methylphenidate hydrochloride.</p> <p><b>USUAL DOSAGE:</b> See package circular. Do not chew or crush the capsules or the beads inside the capsule.</p> <p>Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [See USP Controlled Room Temperature]. Keep out of the reach of children.</p>	<p>NDC 53014-582-07</p> <p>Once Daily</p> <p><b>Metadate CD<sup>®</sup></b> (methylphenidate HCl, USP)</p> <p><b>Extended-Release Capsules</b></p> <p>100 Capsules 40 mg</p> <p><b>Rx Only</b></p> <p>A Medication Guide is required for every prescription dispensed. Please use accompanying Medication Guide.</p>	<p>Marketed by UCB, Inc. Smyrna, GA 30080 Rev. 3E CIA60052</p> <p>Manufactured by Unither Manufacturing LLC Rochester, NY 14623</p> <p>5301458207</p> <p>CIA74477B</p> <p>LOT: EXP:</p>

Le système SODAS<sup>®</sup> (Spheroidal Oral Drug Absorption System), que l'on retrouve dans la spécialité Cardizem<sup>®</sup> CD, se présente sous la forme de gélules contenant deux types de billes, différentes entre elles par l'épaisseur de l'enrobage d'EC. La couche d'EC contient un excipient hydrophile qui favorise la formation de pores et donc l'entrée d'eau, de sorte que 40% de la quantité totale de PA sont libérés dans les 12 premières heures.

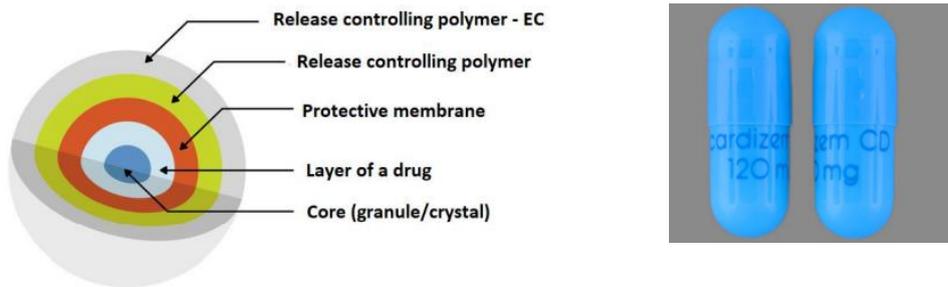


Figure 31. Illustration schématique du système SODAS<sup>®</sup> (à gauche), exploité dans dans les gélules de Cardizem<sup>®</sup> (à droite). Schéma emprunté à Trofimiuk et *al.* (2019)

Le tableau 8 rassemble certaines spécialités commercialisées composées d'EC comme excipient à libération modifiée. Nous y retrouvons l'Entocort<sup>®</sup> et le Pentasa<sup>®</sup>, indiqués dans le traitement des MICI.

Enjuvia (Teva Pharmaceuticals USA, Inc.)	estrogens	coated tablets	extended release
Entocort EC (Astra Zeneca)	budesonide	coated granules in capsules	sustained release
Inderal® LA (Wyeth Pharmaceuticals, Inc.)	propranolol	granules in capsules	coating, extended release
Levbid® (Mylan Pharmaceuticals Inc.)	hyoscyamine	tablets	extended release
Metadate CD® (UCB Manufacturing, Inc.)	methylphenidate	granules in capsule	coating, extended release
Micro-K® (KV Pharmaceutical)	potassium	microcapsules in capsules	coating, extended release
Lamictal® XR (GSK)	lamotrigine	tablets	coating, extended release
Orfiril Long (Desitin Arzneimittel GmbH)	natrii valproas	minitablets	extended release
Palladone (PF Laboratories Inc.)	hydromorphone	capsules	extended release
Pentasa® (Ferring GmbH)	mesalamine	granules	prolonged release
Qsymia® (Vivus, Inc.)	phentermine, topiramate	capsules	extended release
Tegretol® XL (Novartis)	carbamazepine	tablets	matrix, extended release
Theo-24® (UCB Pharma, Inc.)	theophylline	beads in capsule	coating, extended release
Trokendi XR™ (Catalent Pharma Solutions)	topiramate	capsules	extended release

Tableau 8. Spécialités commercialisées utilisant l'EC comme excipient pour la libération contrôlée.  
Tableau emprunté à Wasilewska et al. (2019)

L'EC est également utilisé pour la préparation de formulations à usage externe : Trans-unguéale, oculaire, vaginale ou transdermique. Par exemple, dans le domaine de la voie oculaire, l'EC peut servir pour la conception d'hydrogels, d'inserts, de lentilles de contact ou même de mini-comprimés [117].

### b) Quid de l'absorption par la voie rectale ?

Malgré certains avantages comme l'évitement du premier passage hépatique et de la circulation portale, trop d'inconvénients se greffent à cette voie d'administration :

- Réponse peu prédictible (résorption inconstante)

- Ulcérations rectales
- Application limitée au rectum et au côlon distal
- Voie très mal acceptée

La forme orale de l'ibuprofène permet une meilleure biodisponibilité que la formulation rectale.

## IV. Partie expérimentale

---

Notre projet a consisté à tester une série de mélanges polymériques afin de trouver un ou des enrobage(s) pertinent(s) pour le ciblage de la partie distale du TGI. Pour ce faire, nous avons passé au crible différents composés naturels (majoritairement des polysaccharides) et avons analysé leur potentiel en matière de libération contrôlée.

Chacun de ces composés naturels a été associé à de l'éthylcellulose pour former un mélange polymérique « candidat ».

Si un candidat satisfaisait à nos essais, il servirait de pelliculage pour la formulation d'un système réservoir. Un système réservoir est une forme galénique solide renfermant la SA dans sa partie centrale (noyau), et constituée d'un pelliculage périphérique (enrobage).

### 1. Matériel et méthodes

#### i. Matériel

Noyaux de mini-comprimés à base de théophylline : Cellulose Microcristalline ou MCC (Avicel PH 102, FMC Biopolymer, Villefranche-sur-Saône, France) ; stéarate de magnésium (Merck, Saint-Quentin-Fallavier, France) ; poudre de théophylline anhydre (BASF, Ludwigshafen, Allemagne).

Noyaux de mini-comprimés sans théophylline : mini-comprimés placebo (Chemische Fabrik Budenheim, Allemagne).

Fabrication de films polymériques libres : Dispersion d'éthylcellulose (Aquacoat ECD 30, DuPont Nutrition USA, Wilmington, Delaware, États-Unis) ; triéthylcitrate (TEC, Alfa Aesar, Karlsruhe, Allemagne) ; inuline (Orafti® HP, Beneo, Mannheim, Allemagne)

; maltodextrine (Glucidex Maltodextrin 19, Roquette, Lestrem, France) ; sels d'ammonium de shellac (Aqueous Shellac Solution 10, A.F. Suter, Witham, Royaume-Uni) ; alginates (Aquateric N100, DuPont, Wilmington, Delaware, États-Unis) ; gomme de caroube (Cesagum, Tate & Lyle, Villeneuve d'Asq, France) ; gomme arabique ; échantillon de pullulan (DKSH, Miribel, France) ; amidon de maïs prégélatinisé (C\*PharmGel 03406, Cargill, Gent, Belgique) ; pectine (Herbstreith & Fox, Neuenbürg, Allemagne) ; fibres de dextrine de maïs (Nutriose® FM06 Roquette, Lestrem, France) ; amidon de pomme de terre prégélatinisé (Préjel PA5 PH, Pharma Excipients International AG, Beim Bahnhof 5, Steinhausen, Suisse).

Milieu gastrique et intestinal reconstitué : Acide chlorhydrique pH 1,2 (0,1 M HCl) ; tampon phosphate salin pH 6,8 (PBS 6,8).

Milieu de culture : Extraits de bœuf et tryptone (Pancreatic digest of casein, Becton Dickinson, Sparks, États-Unis) ; extrait de levure (Oxoid, Hants, Royaume-Uni) ; chlorure de sodium (J. T. Baker, Deventer, Pays-Bas) ; chlorhydrate de L-cystéine (Acros Organics, Geel, Belgique) ; solution Ringer (Merck, Darmstadt, Allemagne).

Spectrophotométrie UV-Visible : Spectrophotomètre UV-Visible (UV-1650 PC; Shimadzu, Kyoto, Japon).

Analyse HPLC-UV :

Phase mobile : Acétonitrile (VWR, Fontenay-sous-Bois, France) ; PBS pH 6,8 (PBS 6,8).

Colonne: Colonne C<sub>18</sub> (Gemini® 5 µm C18 110 Å, 100 mm x 4.6 mm; Phenomenex, Le Pecq, France).

Système optique de grossissement : Microscope stéréoscopique SMZ-U (Nikon, Minato-ku, Tokyo, Japon).

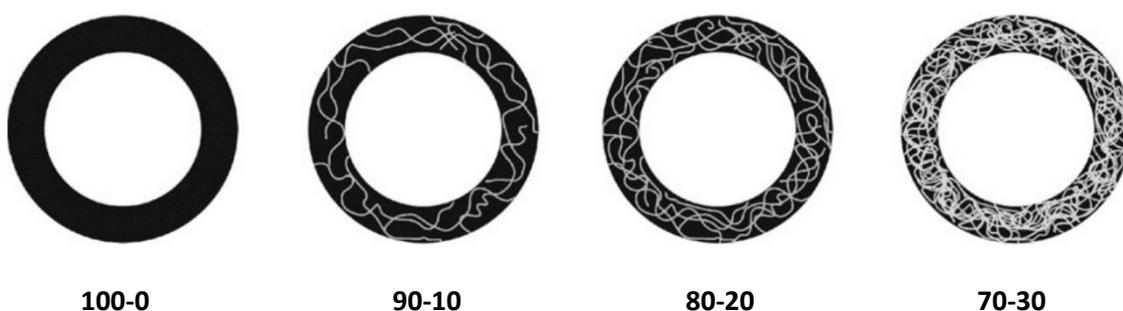
### *Préparation des films polymériques libres*

Les films, de même composition que le pelliculage de la future forme orale sèche, ont été préparés en mélangeant un polymère thermoplastique hydrophobe constant (éthylcellulose) à un polysaccharide à différentes proportions, appelées ratios de mélange : 90-10 ; 80-20 ; 70-30 ; 60-40 (m/m).

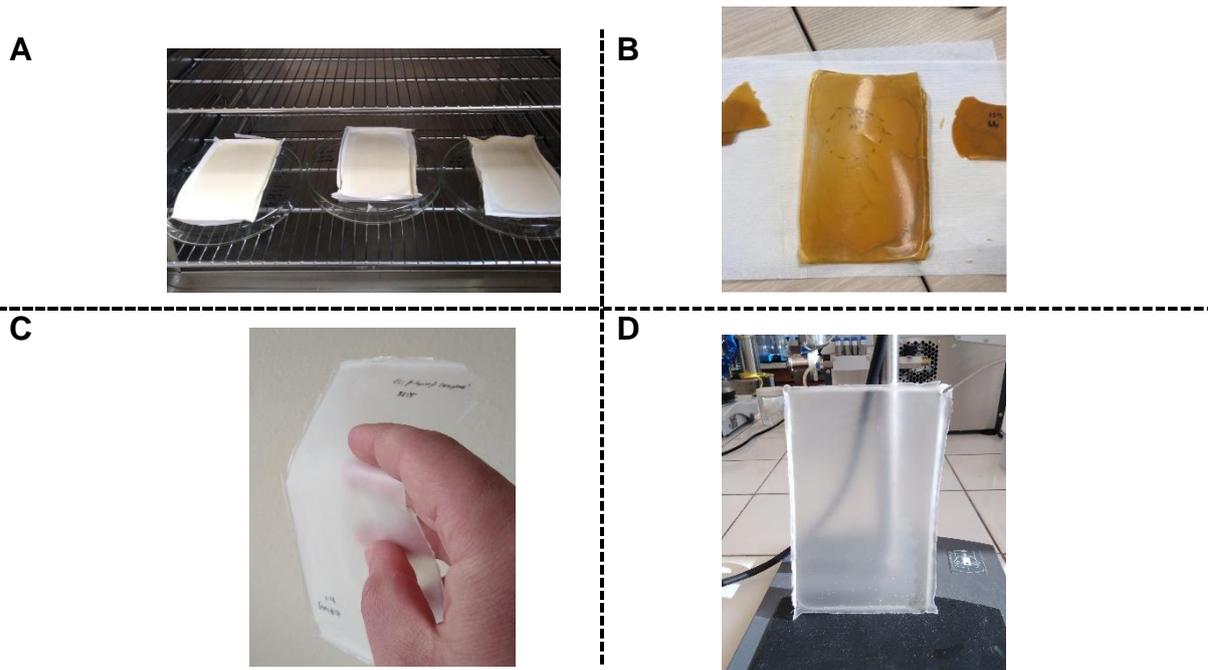
Le ratio de mélange polymérique correspond aux proportions de l'un et l'autre des polymères présents dans le mélange. Par exemple, 80-20 signifie que le mélange est composé de 80% d'éthylcellulose et de 20% de polysaccharide.

La dispersion d'éthylcellulose (30% m/m en masse sèche) a été agitée à 300 rotations par minute (rpm) pendant 24 h avec 25% de triéthylcitrate (m/m, par rapport à la masse sèche d'EC) pour permettre sa plastification. Cette étape assure la flexibilité et la filmogénicité du mélange. Le TEC abaisse aussi la température de transition vitreuse du film, permettant de travailler aux températures indiquées sans risquer de dégrader le PA. Chaque polysaccharide a été ajouté à la dispersion d'EC plastifié aux ratios cités plus haut. Le mélange a été agité pendant 4 h et le PA (théophylline) introduit à raison de 1% (m/m, par rapport au mélange total) puis homogénéisé pendant 2 h dans le mélange.

La dispersion finale a été coulée dans des moules en Téflon et séchée en étuve pendant 24 h (WT Binder, Tuttlingen, Allemagne). L'épaisseur des films a été mesurée au moyen d'une gauge à épaisseur (Minitest 600, Erichsen, Hemer, Allemagne) et standardisée entre 500 et 600  $\mu\text{m}$ . La fabrication de films libres est plus rapide, moins complexe et moins coûteuse que le pelliculage direct des comprimés. C'est pour cela qu'elle est employée en phase de criblage ici.



**Figure 32.** Représentation schématique d'un mélange d'EC (noir) et de polysaccharide (blanc) à différents ratios : EC pur (100-0), 90-10, 80-20 et 70-30. Schéma emprunté à Siepmann et *al.* (2008)



**Figure 33. Photographies des films polymériques dans les moules avant séchage (A), et après séchage (B, C, D).**

### *Préparation de mini-comprimés contenant de la théophylline*

Les mini-comprimés ont été préparés de la façon suivante : 89% de cellulose microcristalline (MCC) et 10% de théophylline anhydre ont été mélangés pendant 10 minutes, puis lubrifiés avec 1% de stéarate de magnésium pendant 5 minutes à l'aide d'un mélangeur de poudre à 20 rpm (Turbula T2C, Willy A. Bachofen, Bâle, Suisse). Le mélange de poudres a été ensuite compressé à l'aide d'une presse à comprimés automatique à poinçon de 5 mm de diamètre (Korsch, EKO/DMS, Berlin, Allemagne). Les comprimés obtenus ont été mélangés parmi des mini-comprimés placebos de mêmes dimensions, provenant de Chemische Fabrik (Budenheim, Allemagne), pour former le lot destiné à être pelliculé. Le pelliculage s'est fait au moyen d'une enrobeuse à tambour (Solidlab 1 Hüttlin, Syntegon Technology, Waiblingen, Allemagne) pourvue d'une buse de 0,5 mm. Le mélange polymérique « candidat » ayant retenu notre intérêt a été pulvérisé sur les mini-comprimés pour former leur pelliculage. Les paramètres de pelliculage ont été les suivants :

- Débit de pulvérisation de 4g/min
- Entrée d'air à 60°C
- Sortie d'air à 40°C

- Pression d'atomisation de 1 bar et pression d'écrasement de 0,5 bar
- Vitesse de rotation du tambour de 25 rpm



Figure 34. Presse à comprimés automatique KORSCH EKO-DMS, utilisée pour fabriquer les mini-comprimés de 5 mm de diamètre.

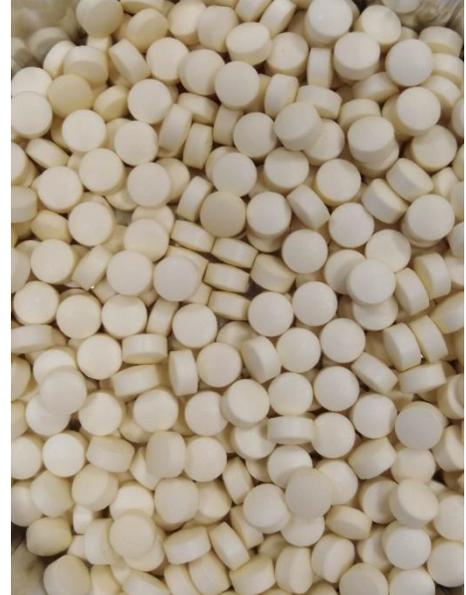


Figure 35. Mini-comprimés constitués de MCC (89%), stéarate de magnésium (1%) et théophylline (10%).

Les comprimés fabriqués, non enrobés, ont fait l'objet de tests de conformité de la Pharmacopée Européenne (édition 11.1, section 2.9 [118]) :

- Uniformité de masse
- Uniformité de teneur
- Dureté
- Friabilité
- Test de désagrégation
- Test de dissolution
- Uniformité de dimensions

**Uniformité de masse** : 20 unités sont testées.

Pas plus de 2 masses individuelles des 20 masses mesurées ne peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage supérieur à celui indiqué dans le tableau suivant.

Aucune masse individuelle ne doit s'écarter du double de ce pourcentage (01/2008:20905 Ph. Eur.).

Table 2.9.5.-1

Pharmaceutical Form	Average Mass	Percentage deviation
Tablets (uncoated and film-coated)	80 mg or less	10
	More than 80 mg and less than 250 mg	7.5
	250 mg or more	5

**Uniformité de teneur** : 10 unités sont testées.

Toutes les valeurs de quantité de principe actif dans le comprimé doivent se trouver dans un intervalle de  $\pm 15\%$  de la teneur moyenne.

**Résistance à la rupture des comprimés (= dureté)** : 10 unités sont testées.

L'essai consiste à appliquer une contrainte sur la surface d'épaisseur la plus fine et à l'augmenter progressivement jusqu'à rupture du comprimé (01/2008:20908 Ph. Eur.).



Figure 36. Duromètre. Applique une force croissante (en Newtons) jusqu'à la rupture des comprimés.

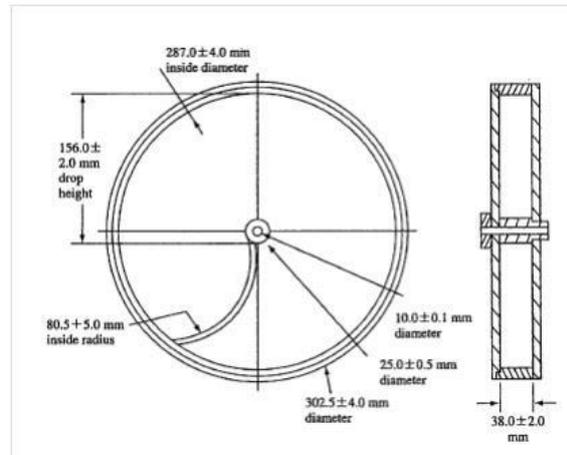
**Friabilité** : prise d'essai de 6,5 g de comprimés.

Cet essai est destiné à déterminer la friabilité, c'est-à-dire la sensibilité de la surface des comprimés sous l'effet de chocs (présence de signes d'abrasion) (01/2010:20907 Ph. Eur.).

Les comprimés vont passer dans un tambour rotatif, rouler, glisser et tomber sur la paroi ou les uns sur les autres. L'essai dure 4 min avec une vitesse de 25 rpm. Moins de 1 % d'écart de masse doivent être calculés avant et après le test.



**Figure 37. Tambour rotatif pour le test de friabilité des comprimés.**  
**Conditions opératoires : 25 tours par minute pendant 4 min.**



**Test de désagrégation [118] :** Ce test vise à déterminer si les comprimés se désintègrent dans le temps prescrit lorsqu'ils sont placés en milieu liquide. La désagrégation est complète si :

- Pas de résidu sur la grille
- Si résidu, celui-ci est uniquement constitué d'une masse molle (pas de noyau palpable). Pour les comprimés nus, la désagrégation doit se faire en moins de 15 min.

**Test de dissolution :** Le test de dissolution consiste à mesurer, par la méthode analytique adaptée, le taux de principe actif dissous à des temps précis (01/2012:20903 Ph. Eur). Quatre dispositifs sont prévus par la Pharmacopée Européenne (appareil à panier, appareil à palette, appareil à piston, cellule à flux continu) et les recommandations dépendent du type de comprimé (libération immédiate, prolongée, retardée).

Au moins 80 % de substance active doivent être libérés dans les 45 premières minutes du test.

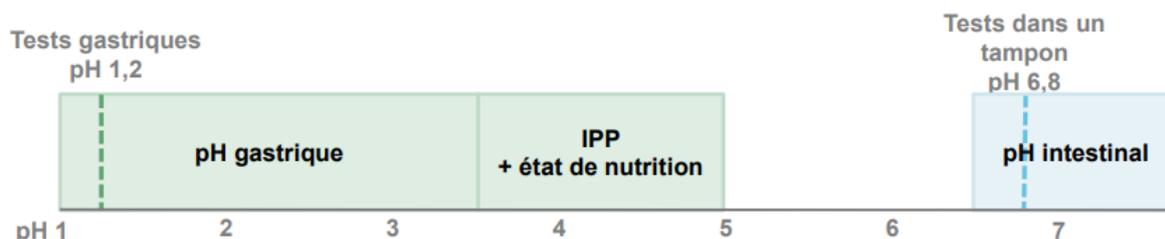
**Uniformités de dimensions :** 20 unités testées.

Le diamètre des comprimés ne pas doit s'écarter de plus de 5 % du diamètre moyen.

### *Libération in vitro dans le haut TGI*

#### Incubation en milieu gastrique et intestinal reconstitués :

Les films polymériques ont été immergés dans des pots (1 échantillon par flacon) contenant 100 ml de HCl 0,1 M et agités à raison de 80 rotations par minute à l'aide d'un agitateur horizontal à 37°C (GFL 3033, Gesellschaft Für Labortechnik, Burgwedel, Allemagne). Après 2 h, le milieu gastrique a été remplacé par une solution de PBS (tampon phosphate salin) à pH 6,8 pour simuler l'intestin grêle. Les comprimés pelliculés ont été incubés dans les mêmes conditions que les films polymériques au moyen d'un appareil de dissolution de type USP III (Bio-Dis, Varian, Paris, France) à un débit de 20 immersions par minute et à 37 °C.



La figure ci-dessus est la propriété de Colorcon.

À des temps prédéterminés (1 h, 2 h, 5 h et 8 h), des prélèvements de 3 ml ont été quantifiés par spectrophotométrie UV (UV-1650 PC, Shimadzu, Kyoto, Japon) à  $\lambda = 275$  nm pour déterminer la libération de théophylline au cours du temps. L'intervalle de concentrations de la courbe d'étalonnage était [1-30 mg/L] et  $r^2$  était de 0,99998 et 0,99997 pour HCl et PBS, respectivement. Les cinétiques de libération dans le haut TGI ont ainsi été évaluées pour :

- 1) Différents polysaccharides (analyse qualitative)
- 2) Pour un même polysaccharide, différents ratios de mélanges (analyse quantitative)

## 2. Résultats

### i. Libération *in vitro* à partir de films polymériques

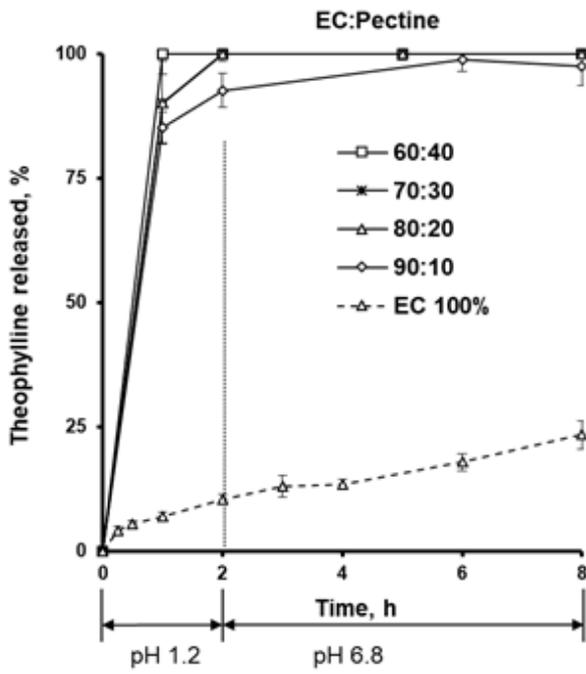
Une étude de libération *in vitro* a été réalisée sur des films libres, matérialisant le pelliculage d'une future forme orale sèche. Ces films associent un polymère thermoplastique hydrophobe (éthylcellulose) à un polysaccharide (ou autre composé naturel).

Cette étude permet d'évaluer le profil cinétique de libération de ces films en fonction des proportions de l'un et l'autre des polymères (étude quantitative) et du type de polysaccharide utilisé (qualitative). L'enjeu est d'obtenir une libération contrôlée au niveau du haut TGI. Différents polysaccharides ont été évalués, tous substrats du microbiote intestinal.

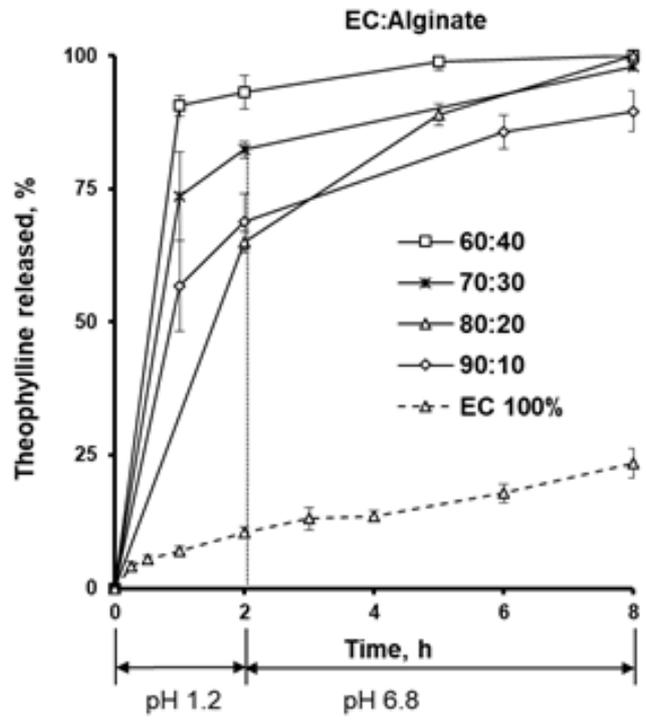
Dans le haut TGI, le réseau polymérique doit être peu perméable vis-à-vis de la SA, pour pouvoir libérer celle-ci dans le seul côlon.

Les graphiques suivants représentent les différents profils de libération cinétiques obtenus avec chacun des polysaccharides testés.

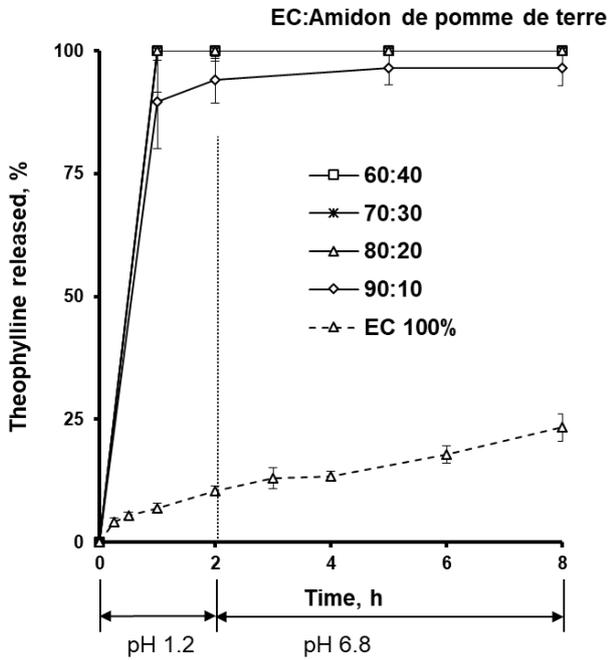
A.



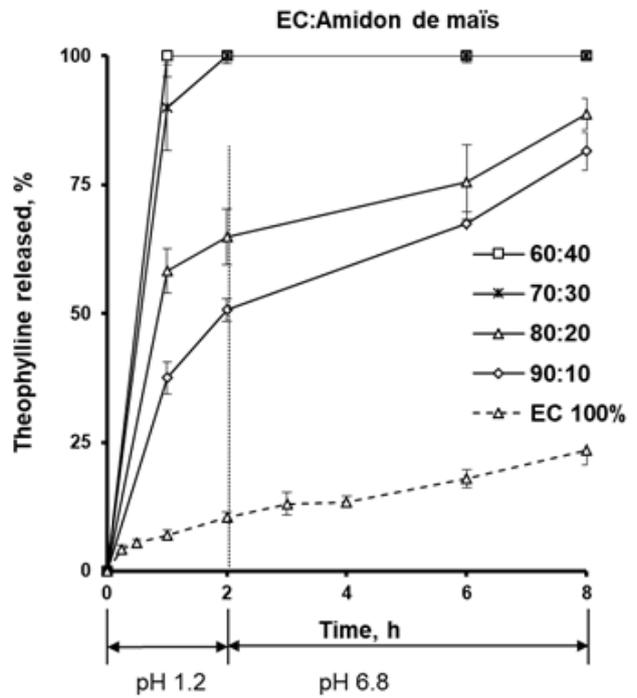
B.



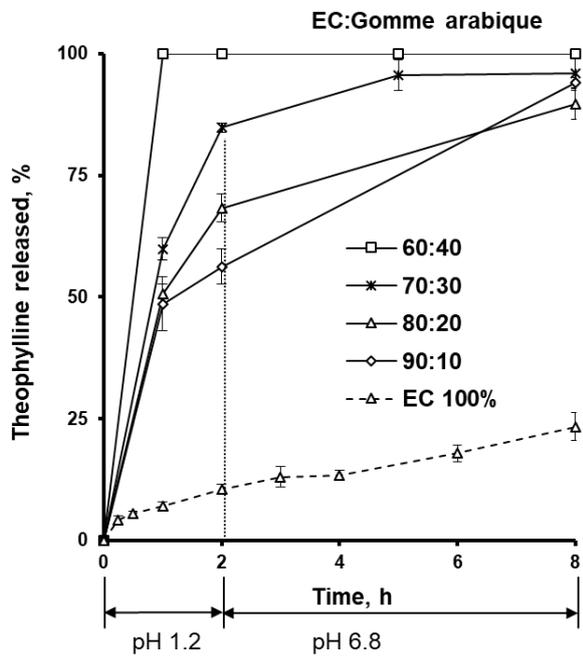
C.



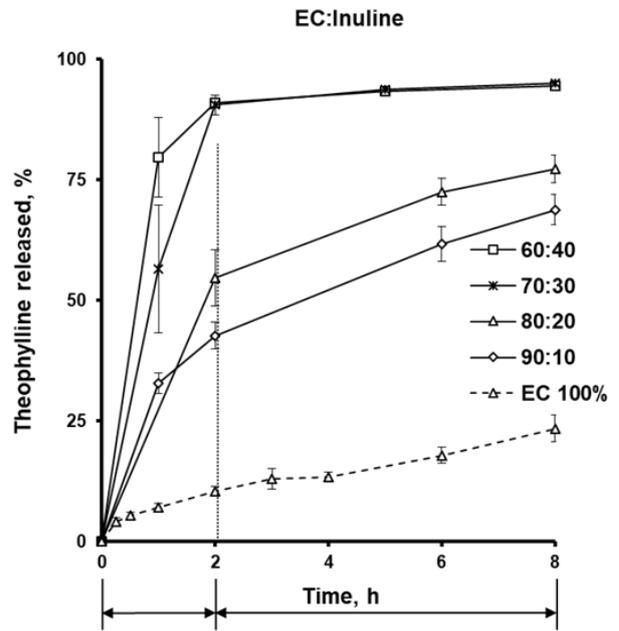
D.



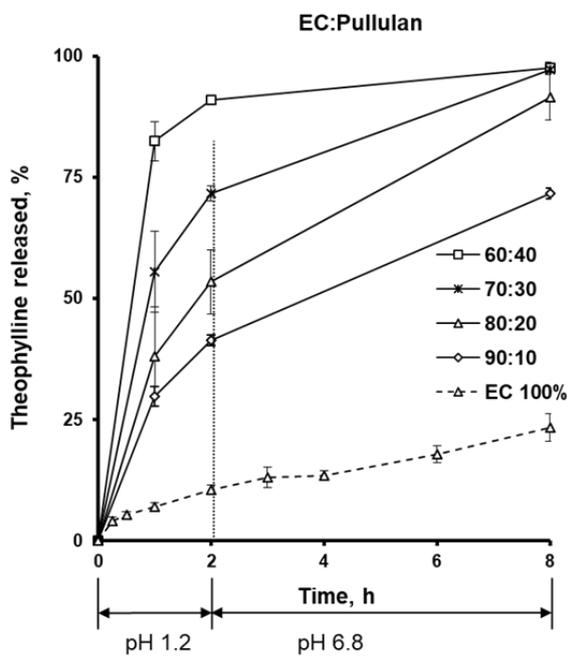
E.



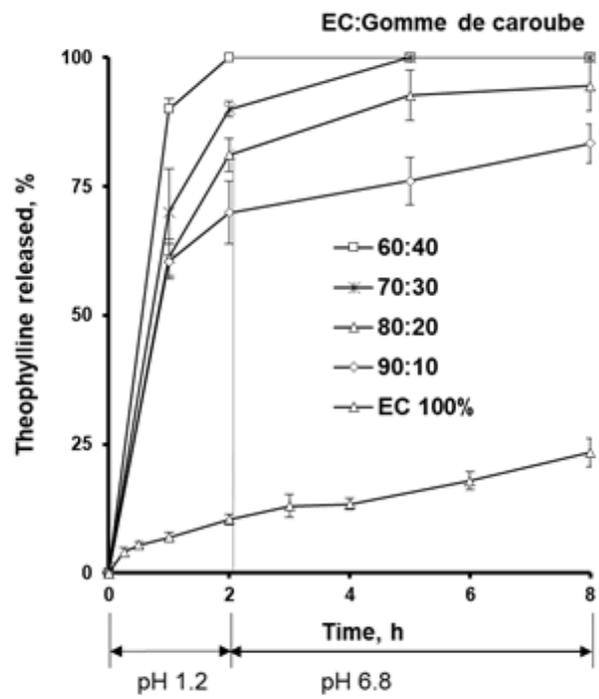
F.



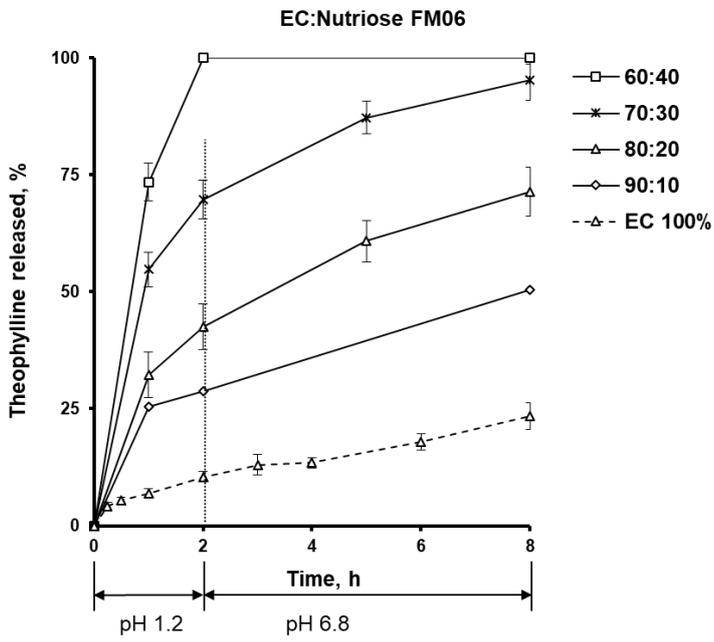
G.



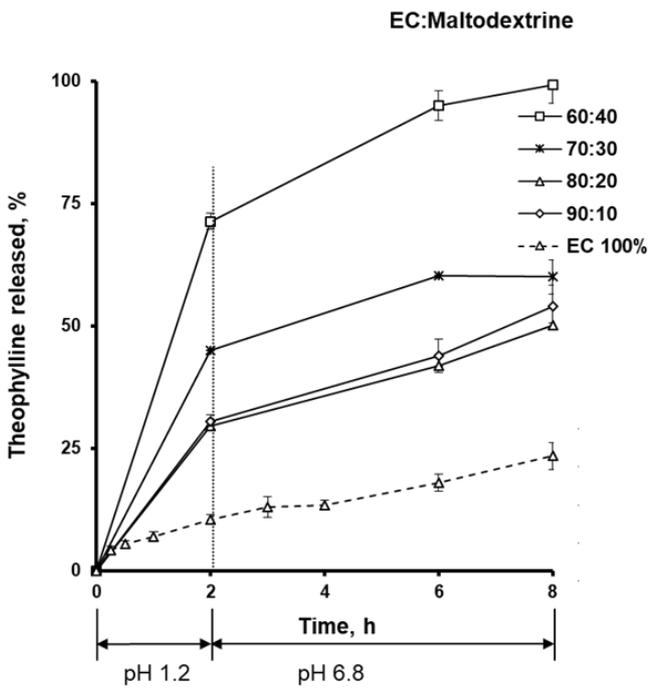
H.



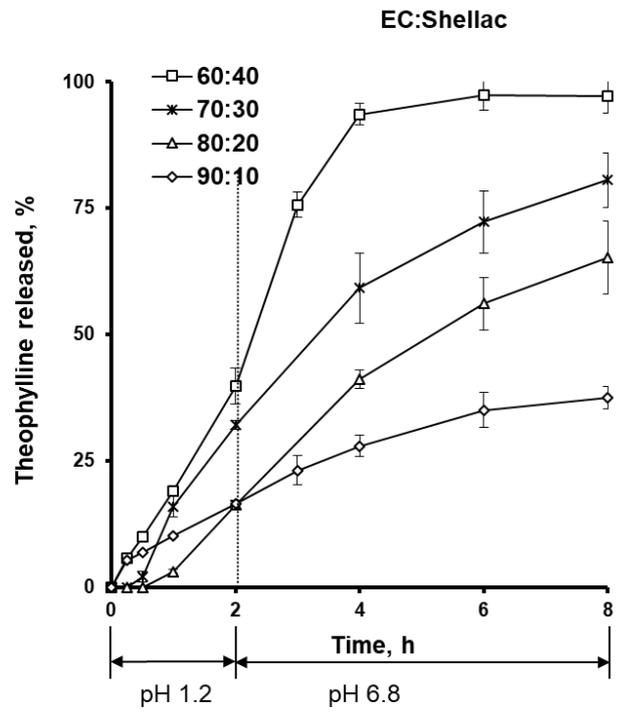
I.



J.



K.



Globalement, on observe que la libération de SA augmente quand la fraction d'EC diminue. L'éthylcellulose, constitué de 44 à 51% de groupements éthoxy, possède une bonne filmogénicité. Il permet d'assurer un pelliculage flexible, pour moduler la cinétique de libération ou masquer le goût. Il contrôle la prise en eau, de par sa forte hydrophobie, et évite le gonflement et la dissolution précoce des films. Plus la fraction de polysaccharide augmente, plus le système est hygroscopique, hydrophile et prend en eau. De cette manière, plus la fraction de polysaccharide augmente, plus la SA est libérée.

A l'inverse, plus la proportion d'EC augmente, plus le système est globalement hydrophobe. La perméabilité des systèmes polymériques vis-à-vis du PA dépend de leur prise en eau et de leur perte en masse, lesquelles conditionnent la densité et la mobilité des chaînes de polymères [119]. En effet, la mobilité des macromolécules augmente avec la prise en eau et induit un plus grand espace de diffusion pour le PA [120]. La prise en eau (et perte en masse *de facto*) de ces films est à l'origine d'une forte perméabilité aux molécules de faible PM comme le 5-ASA (153,1 Da) ou la théophylline (180,2 Da).

La prise en eau et la cinétique de libération du PA dépendent aussi du type de polysaccharide. Les films composés d'EC et de pectine (graphique A) montrent une libération rapide et totale, invariablement des ratios testés. Dès 2 h d'incubation, la quasi-totalité (ratio 90-10) ou totalité (autres ratios) de la SA est libérée.

Ceci est concordant avec une étude de Macleod et *al.* (1997), réalisée sur des films composés d'EC et de pectine avec des ratios allant de 95:5 à 80:20 (EC:Pectine). Cette étude mentionne que l'élongation et la perméabilité à l'eau de ces films sont faibles seulement pour des proportions limitées de pectine [121]. Cette idée est aussi évoquée dans une revue de Esseku et *al.* (2011) selon laquelle, au-delà de 30% de pectine, son interaction avec l'EC est minimisée. Cette revue rappelle également les mauvaises propriétés mécaniques de la pectine, sa mauvaise filmogénicité et sa fragilité (forme des films cassants) [60].

Le phénomène de diffusion du PA à travers l'interface d'EC provient de la formation de pores liée au passage d'eau à travers la pectine, entraînant sa fuite dans l'environnement aqueux. Étant très hydrophile, la pectine gonfle en milieu aqueux et

crée des pores dans l'enrobage, facilitant l'infiltration d'eau et la diffusion de la SA. Pour limiter ce phénomène, des cations divalents, des modifications chimiques ou des mélanges avec d'autres polymères sont souvent envisagés. La présence de groupements carboxyliques chargés sur la pectine entraîne une répulsion électrostatique, diminuant la formation d'agrégats et facilitant sa solubilité. L'ionisation de ces groupements a lieu lorsque la pectine est dans une solution à pH supérieur au pKa de ses fonctions carboxyles (pKa  $\approx$  3,5) [122]. Ainsi, un pH supérieur à 5,5 (PBS 6,8) favorise la solubilisation de la pectine. Comme pour tous les films, la libération augmente avec la proportion de polysaccharide ajouté. Ce phénomène découle de l'hygroscopie des polyosides et de leur importante prise en eau. Afin d'avoir des propriétés mécaniques convenables, la proportion de pectine dans un film doit être inférieure à 20%.

Ces caractéristiques ont pu être constatées avec les films qui devenaient très cassants et rigides dès le ratio 70-30 (EC-Pectine).

Une autre limite à noter : l'inefficacité supposée de la pectine en présence d'enzymes du microbiote intestinal. Une étude de Semdé et *al.* ([123]) a montré que la libération de théophylline, provenant de granulés enrobés d'un mélange d'EC et de pectine, était, paradoxalement, plus lente en présence d'enzymes pectinolytiques qu'en leur absence. Étant très hydrophile, la pectine absorbe l'eau du milieu de libération, gonfle, et favorise la formation de pores et de fissures. Cela favorise la diffusion d'une molécule hydrophile telle que la théophylline. En présence d'enzymes pectinolytiques, la pectine se dégrade très rapidement et diffuse dans le milieu de libération. La diffusion de la pectine dans l'eau environnante entraîne la disparition des pores dans le pelliculage, et donc limite la diffusibilité de la SA. Notons qu'après dégradation de la pectine, les macromolécules de polymères peuvent se restructurer et colmater les éventuels pores entre les chaînes polymères.

Afin de protéger au mieux la SA dans le haut TGI, la fraction biodégradable du pelliculage doit être le moins hydrophile possible.

Il ressort de ces observations que la pectine n'est pas un candidat intéressant pour le ciblage de la partie distale du TGI, avec ces formes galéniques.

Pour des raisons de comparaison, des films à base d'EC pur ont été évalués dans les mêmes conditions (courbe en pointillés, correspondant aux films formés de 100% d'EC). Ces films libèrent une faible quantité de PA quel que soit le milieu de libération. La perméabilité des films composés d'EC pur est connue pour être faible vis-à-vis d'un grand nombre de molécules [124, 125]. Cette caractéristique explique pourquoi les films d'EC sont aussi utilisés comme imperméabilisants.

La faible prise en eau des films composés d'EC pur peut être liée à la diffusion aqueuse du TEC (plastifiant). En effet, l'ECD contient un émulsifiant, le SDS (dodécyl sulfate de sodium), dont la charge globale dépend du pH. A pH faible, le SDS est globalement neutre, tandis qu'à pH 6,8, celui-ci est déprotoné et réduit la tension de surface, entraînant une meilleure entrée d'eau dans le film [126].

Si l'on considère les films composés d'EC et d'inuline (graphique F), ces derniers montrent une libération contrôlée. L'inuline a une prise en eau moins importante que d'autres polysaccharides, ce qui pourrait expliquer la meilleure rétention du PA. Cette particularité est mise en évidence dans un article de Benzine et *al.* ([127]), où la libération de théophylline était évaluée à partir d'extrudats incubés dans les mêmes milieux de libération (HCl 0,1 M 2 h, suivi de PBS 6,8 pendant 22 h). Le mélange EC:Inuline montrait le profil de libération le plus faible, avec seulement 13% Cmax atteints au bout de 24 h d'incubation. L'inuline présente, en outre, l'avantage de ne pas être clivée par les amylases pancréatique et salivaire, en raison de ses liaisons osidiques  $\beta$ -liées.

En plus d'être un marqueur de filtration rénale, de nombreuses études ont démontré son excellente capacité à cibler le côlon. Ni digérée, ni absorbée dans le haut tractus gastro-intestinal [128, 129], l'inuline est hydrolysée par les inulinases produites par le genre *Bifidobacterium* dans le côlon [130, 131].

Par rapport aux autres oligo- et polysaccharides, l'inuline présente une très grande flexibilité en raison de son squelette (2  $\rightarrow$  1)-d-fructosyle lié, mise à profit dans de nombreuses applications, selon une revue de Mensink et *al.* (2015) [132].

Dans une étude de criblage réalisée sur des films polymériques comparant différents polysaccharides, Sardou et *al.* (2019) ont montré que les films contenant de l'inuline étaient plus flexibles et plus déformables que ceux contenant d'autres

polysaccharides. Les films contenant de la pectine ou du chitosan étaient, quant à eux, davantage susceptibles de se fissurer [133].

Même si le chitosan fait partie des composés usuellement utilisés comme substrats du microbiote, celui-ci n'a pas été testé ici pour plusieurs raisons.

Le chitosan est une base faible, de pKa allant de 6,2 à 7,0 (en moyenne 6,3), très soluble à pH acide ( $\text{pH} < 6,0$ ). En milieu acide, les fonctions amines sont protonées. La répulsion électrostatique qui s'en suit favorise la dissociation du chitosan et sa solubilisation. Lorsque le pH dépasse 6, les groupements amines sont déprotonés et le biopolymère perd ses charges, devenant ainsi insoluble [134, 135]. Sa forte hydrosolubilité à pH acide le rend peu fiable à pH 1,2 (estomac). D'autre part, les films à base de chitosan sont extrêmement cassants, ce qui contribue aussi à leur fragilité en solution. Les films à base de gomme arabique et de gomme de caroube (graphiques E et H, respectivement) présentent également une libération précoce et totale de PA. Pour la gomme arabique, au ratio 90-10, 50% de  $C_{\text{max}}$  sont libérés au bout de 2 h, et la totalité au bout de 8 h.

Au même ratio, la gomme de caroube présente 70% de libération à 2 h. Les gommes, aussi appelées hydrocolloïdes, sont des polysaccharides à longue chaîne formant des dispersions visqueuses ou des gels. Ces dispersions aqueuses agissent comme épaississants grâce à la rétention d'eau, ou gélifiants, grâce au maillage tridimensionnel de chaînes dans lequel l'eau pénètre [136]. Les galactomannanes, dont fait partie la gomme de caroube, s'hydratent particulièrement bien dans des solutions tampons de pH neutre (pH 6,8 ici). Cette caractéristique s'explique par des modifications structurales des chaînes de polysaccharide à ce pH [137]. En solution, ce phénomène s'accompagne d'une répulsion électrostatique avec expansion stérique des chaînes de polyosides.

De par leur gonflement important, la plupart des hydrocolloïdes sont déjà visqueux à un titre massique  $< 1\%$ . Les volumes requis pour avoir une solution fluide sont considérables par rapport à la quantité d'EC, et le film obtenu sera très fragile une fois l'eau évaporée en étuve.

Ces mêmes hydrocolloïdes, très visqueux, peuvent être limitants pour l'étape de pelliculage, car la buse a un très faible diamètre et peut être bouchée. Il conviendra d'être sélectif dans le choix d'une gomme.

Le graphique I représente une formulation à base de nutriose FM06, un polysaccharide extrait de l'amidon de maïs. Ce type de composé est intéressant car a montré de très faibles prise en eau et perte en masse [138]. Le nutriose n'est pas absorbé ou dégradé dans l'intestin grêle, mais il est fermenté à hauteur de 85% dans le côlon. Il possède, en outre, des propriétés prébiotiques, en normalisant la microflore [139].

L'étude de Karrouit et *al.* (2009) a testé un composé similaire, issu de l'amidon de blé, au ratio 80-20 (EC-Nutriose FB06). Ce mélange a été évalué comme pelliculage de granules. Cette étude a permis de mettre en évidence la suppression quasi-totale de la libération de SA dans le haut TGI, et pour de faibles niveaux d'enrobage. Ce type de composé peut donc être testé dans notre criblage.

Le mélange EC-Nutriose FM06 présente de bons profils cinétiques de libération. Au ratio 90-10, seuls 25% de Cmax sont libérés à 2 h, et environ 40% à 8 h. On note une libération progressive et contrôlée dans le temps, indiquant que ce polysaccharide est un bon candidat, outre ses propriétés prébiotiques.

A contrario, la libération du mélange d'EC et d'amidon de pomme de terre (graphique C) présente une libération totale et rapide. Les films issus de ce mélange étaient cassants dès le ratio 80-20, et ne laissaient présager que peu de résistance en solution.

Le graphique K montre la libération de SA à partir d'EC et d'une résine thermoplastique naturelle biosourcée. Le mélange polymérique est très hydrophobe : au ratio 90:10, le taux de libération avoisine les 30% au bout de 8 h. Au ratio 80-20, seuls 60% sont libérés.

Au plus faible ratio (60-40), environ 35 % de Cmax sont libérés à T2h.

Même si la résine n'est pas un substrat du microbiote en soi, ses qualités au profit du ciblage du côlon sont documentées [140]. Notamment, de faibles épaisseurs d'enrobage sont nécessaires pour assurer une bonne protection de la SA avec ce

composé [141]. Ce composé est pH-dépendant, gonfle à pH 6,8 (PBS), et se dissout particulièrement bien autour de pH 7,3 [142].

Ce mélange, très robuste dans le haut TGI, sera retenu comme pelliculage de nos mini-comprimés. L'intérêt est ici le caractère partiellement pH-dépendant de cette formulation. En effet, comme dit en [fin de chapitre II](#), les systèmes à libération reposant sur plusieurs stimuli intéressent de plus en plus les chercheurs. En jouant sur le changement de pH dans le côlon ainsi que sur le microbiote, on peut catalyser la dégradation *in situ* de la forme galénique. La pH-dépendance permettra un début de prise en eau dans le haut TGI (favorisée à pH 6,8 du fait du pH de dissolution de la résine) pour optimiser la diffusion de la SA dans le bas TGI. Pour que le PA puisse diffuser à travers un polymère insoluble, des espaces de la dimension du PA, dans le film, sont nécessaires.

Ce mélange EC-Shellac sera exploité pour nos futures expériences en milieu colique reconstitué. Ces étapes seront l'objet de ma thèse de science.

L'illustration ci-dessous représente les clichés photographiques des différents mélanges polymériques pour les différents ratios testés, avant et après incubation. Les photos ont été réalisées à l'aide d'un microscope stéréoscopique à grossissement  $\times 30$ .

**T0**

*EC 100 %*

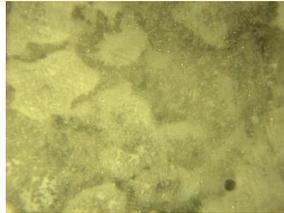


**Blend ratios**

<b>Composition</b>	90-10	80-20	70-30	60-40
<i>EC-Pectin</i>				Too brittle
<i>EC-Pullulan</i>				
<i>EC-Inulin</i>				
<i>EC-Maize starch</i>			Too brittle	Too brittle
<i>EC-Arabic gum</i>				Too brittle
<i>EC-Alginate</i>				
<i>EC-Shellac</i>				

8h (2h 0.1 N HCl & 6h PBS 6.8)

*EC 100 %*



**Composition**

**Blend ratios**

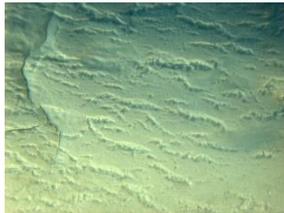
90-10

80-20

70-30

60-40

*EC-Pectin*

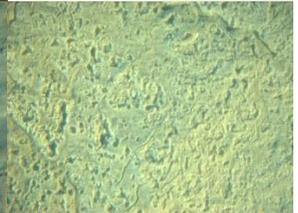
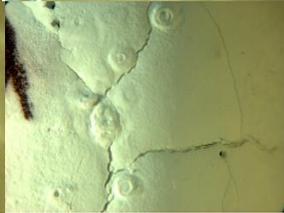


Too brittle

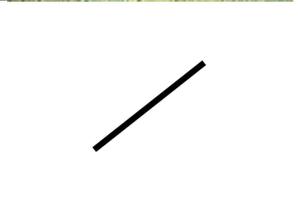
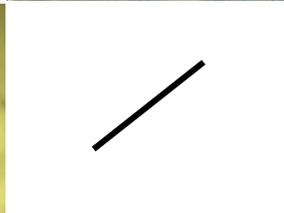
*EC-Pullulan*



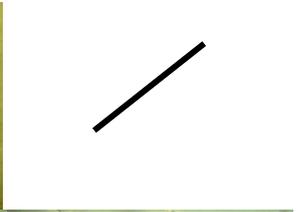
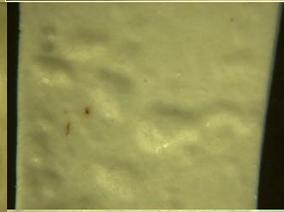
*EC-Inulin*



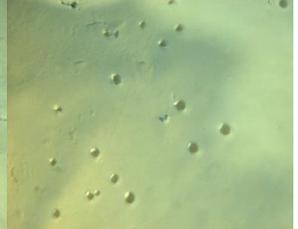
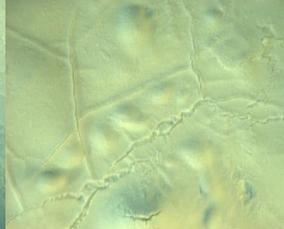
*EC-Maize starch*



*EC-Arabic gum*



*EC-Alginate*



*EC-Shellac*



On peut nettement voir l'apparition de pores (pour l'alginate par exemple, au ratio 60-40) se former au fil du temps.

ii. Libération *in vitro* à partir de mini-comprimés pelliculés

*Pelliculage de mini-comprimés*

Des noyaux de mini-comprimés contenant 10% de théophylline ont été fabriqués par compression directe et contrôlés selon les critères de la Pharmacopée européenne (Section 11.1). Tous les lots ont satisfait à ces recommandations.

Ces noyaux ont fait l'objet d'un protocole d'enrobage avec différents gains de masse.

Le gain de masse, ou degré d'enrobage, représente la masse de polymère pulvérisée autour du noyau, par rapport au noyau nu. C'est une manière indirecte d'apprécier l'épaisseur du pelliculage. Il pourra être abrégé CL (coating level).

Nous avons retenu la formulation à base du mélange EC-Shellac pour la pulvériser sur les mini-comprimés nus.

Nous avons choisi les ratios de mélange suivants : 80-20 ; 75-25 ; 60-40, avec des gains de masse s'étendant de 10 % à 35 %.

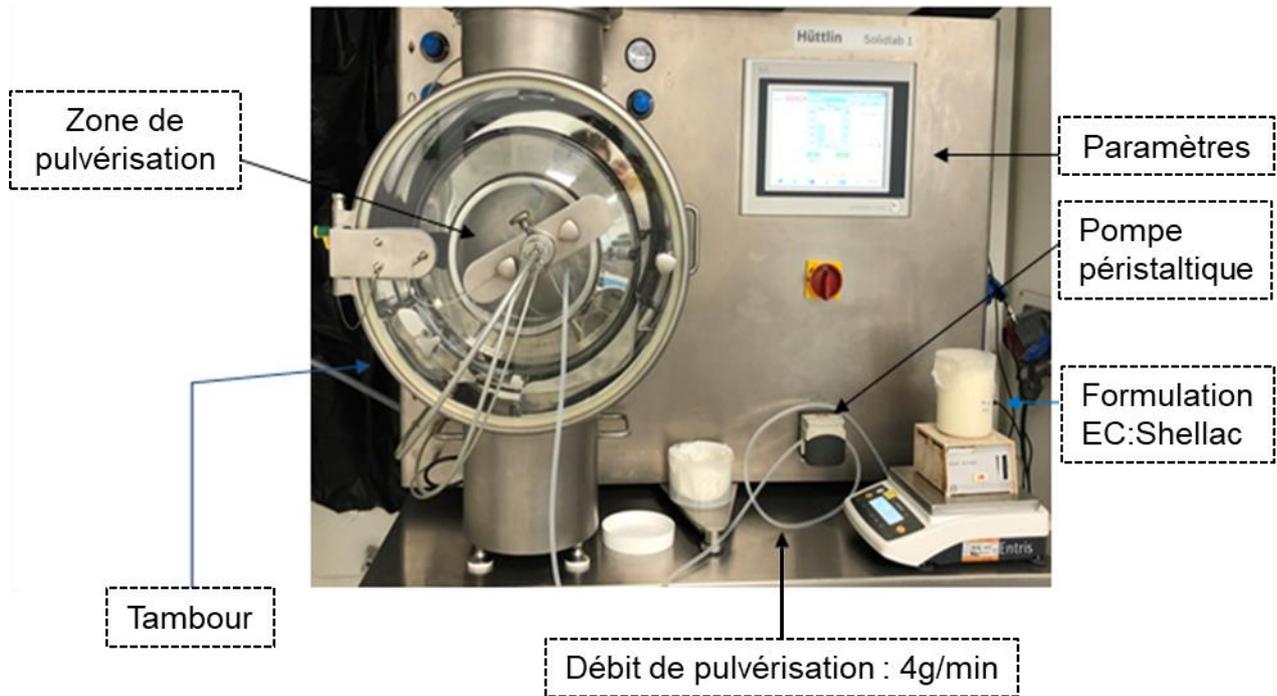
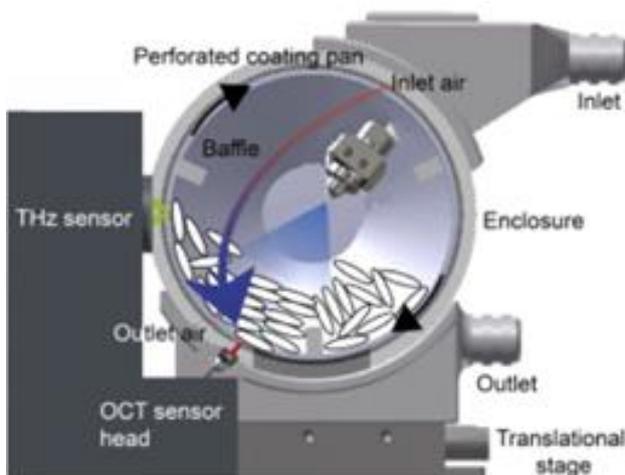


Figure 38. Description des différentes parties et fonctions de l'enrobeuse à tambour (Hüttlin Solidlab 1).

A.



B.

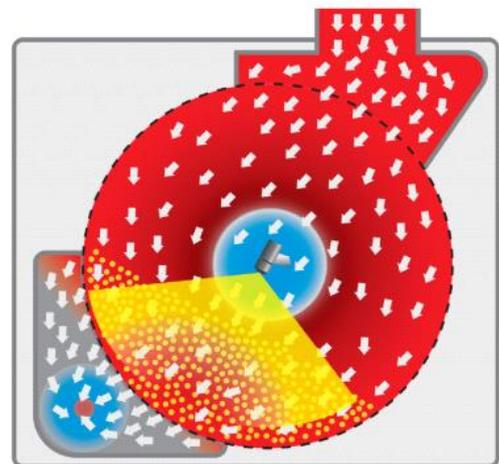


Figure 39. Fonctionnement général du processus de pelliculage.

A. Rotation du lit de comprimés dans le tambour. L'air entrant (« Inlet air ») correspond à un flux d'air chauffé par la machine et redistribué dans le tambour, évacué comme air sortant (« Outlet air »). La température de l'air sortant conditionne la formation du film à la surface des comprimés. Figure empruntée à Lin et al. (2017).

B. Représentation des flux d'airs entrant et sortant. Figure de Freund-Vector.

Après enrobage, les mini-comprimés ont fait l'objet d'un séchage en étuve à 60°C pendant 24 h. Un séchage de 24 h à cette température permet la coalescence

complète des particules de polymère et la formation du film autour du noyau. La coalescence est le phénomène au cours duquel les particules de polymères se rapprochent entre elles, à la surface du noyau. Par capillarité, l'eau présente dans les espaces intersticiels déforme les particules, qui s'agglomèrent entre elles et forment un film

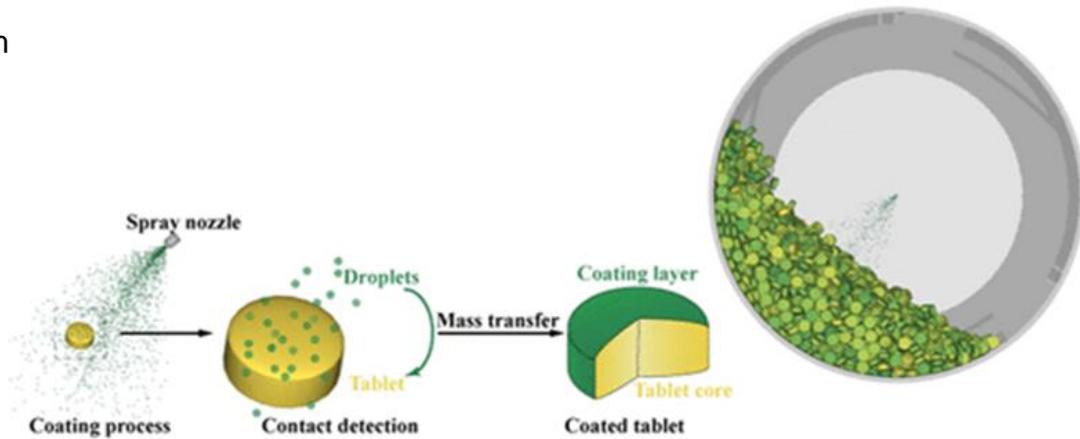


Schéma repris de Liu et *al.* (2023)

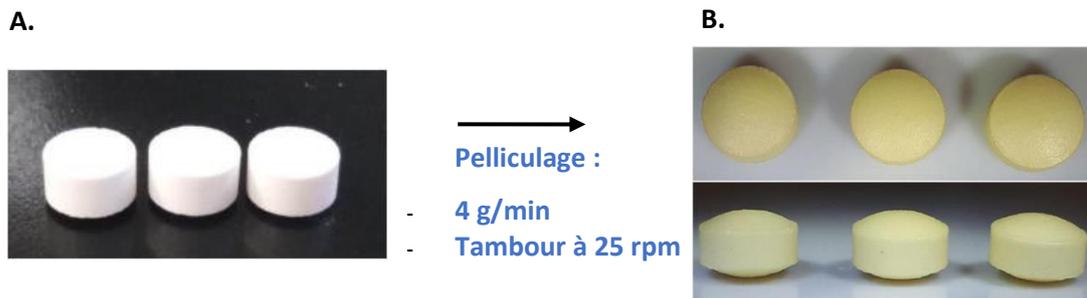


Figure 40. Comprimés nus avant enrobage (A) et enrobés de la formulation EC-Shellac (B).



Pour cibler le côlon, la SA peut être intégrée dans une matrice polymérique (système matriciel) ou dans un noyau, lui-même enrobé d'un film polymérique (système réservoir). Ici, nous avons un système réservoir enrobé de la formulation EC:Shellac à différents ratios et différents gains de masse.

En raison du plus long trajet à traverser depuis le compartiment central d'un comprimé, la SA est mieux protégée dans le haut TGI lorsqu'elle est employée avec les formes solides.

En effet, contrairement aux films, la SA doit diffuser d'abord hors du noyau, puis traverser le pelliculage, et ce, seulement après que l'eau a pénétré et diffusé dans la matrice.

#### *Libération in vitro à partir des mini-comprimés pelliculés*

Les profils cinétiques des films à base de mélange EC-Shellac permettent une assez bonne estimation de l'absence de libération dans le haut TGI. Particulièrement, le ratio 80-20 (EC-Shellac), qui n'affichait que 30 % de libération au bout de 8 h avec les films, a de fortes chances de présenter une protection totale de la SA avec les comprimés.

La figure ci-dessous montre les photos des comprimés aux ratios 80-20 et 60-40 (EC-Shellac) avant et après incubation, pour un même gain de masse : 20%.

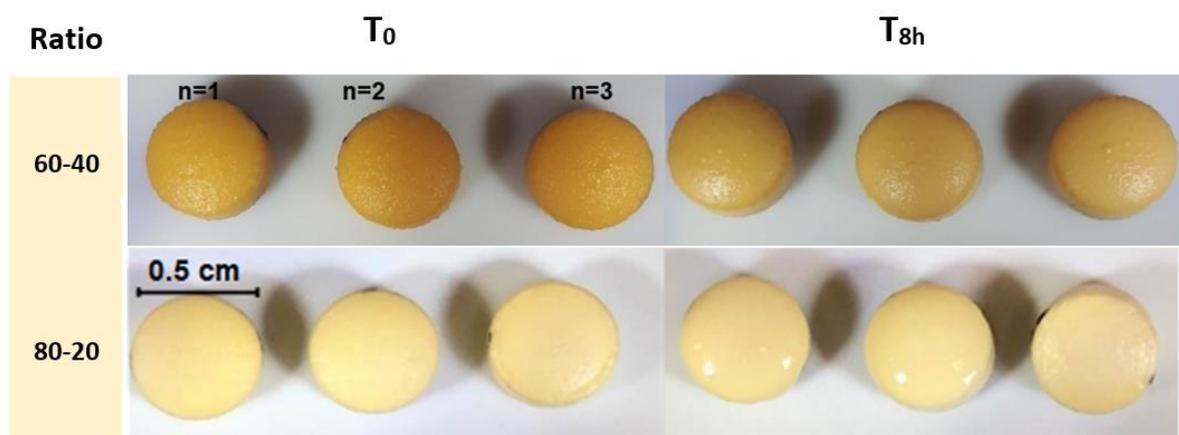


Figure 41. Comprimés enrobés de la formulation EC-Shellac aux ratios suivants : 60-40 et 80-20. Le gain de masse (ou degré d'enrobage) est le même pour les deux : 20%.

L'apparence des comprimés semble conforme aux résultats de libération obtenus à partir des films. Le ratio 60-40, qui correspondait à la courbe de libération la plus rapide, présente une légère décoloration du pelliculage au bout de 8 h. Le ratio 80-20 semble intact même après 8 h d'immersion, ce qui permet d'apprécier sa robustesse. La figure ci-dessous présente le taux de libération de ces mini-comprimés dans le haut TGI et dans le TGI entier. En milieu colique, la libération a été évaluée avec et sans selles de patients. La quantification de SA dans ce milieu a été réalisée par HPLC-UV visible. Le temps de libération total a donc été de 8 h (haut TGI) + 24 h (milieu colique reconstitué), soit 32 h.

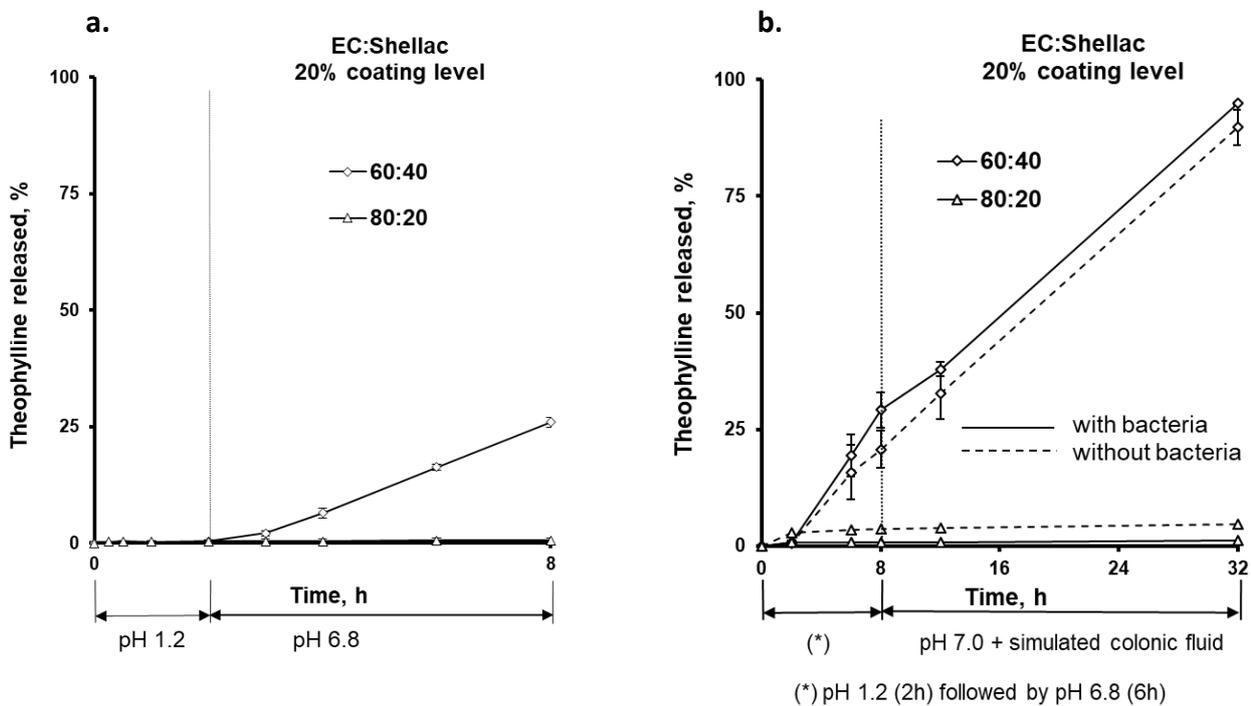
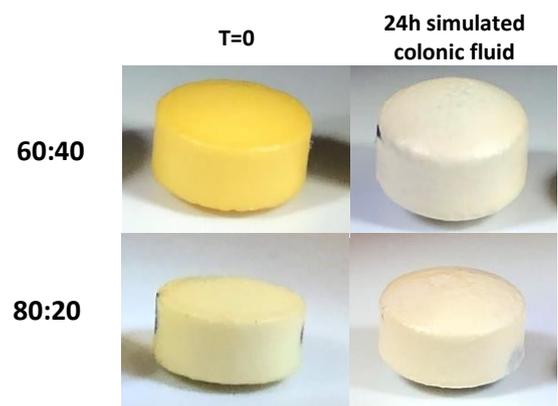


Figure 42. Profil de libération de théophylline à partir de mini-comprimés pelliculés à différents ratios : 80:20 et 60:40 (EC:Shellac). Les mini-comprimés ont été incubés (a) dans le haut TGI : 0,1 M HCl (2h) suivi de PBS 6,8 (6h), et (b) dans le TGI complet : haut TGI suivi de milieu de cultureensemencé de selles de patients. Pour des raisons de comparaison, l'expérience a aussi été menée en milieu de culture sans selles de patients.



La cinétique de libération obtenue à partir des comprimés est cohérente avec les photos à T0 et T8h. A l'instar des films, la SA se voit davantage libérée quand la fraction de shellac augmente (ratio 60-40 *versus* 80-20). A t8h (figure 42a.), on note 26% de libération au ratio 60-40, *versus* 0% au ratio 80-20. Le ratio 80-20 assure ici une protection totale de la SA dans le haut TGI. Ce ratio est clairement intéressant dans le cadre du ciblage du côlon. Dans le TGI entier (figure 42b.), celui-ci ne montre aucune augmentation significative dans la libération de PA, avec ou sans bactéries. Le ratio 60-40, quant à lui, affiche une libération totale, dans la continuité de ce qui était observé dans le haut TGI. Ce ratio mériterait d'être écarté dans cette étude, ne répondant pas bien aux critères de ciblage du côlon (protection dans le haut TGI et libération significativement augmentée en présence de bactéries). Le ratio 80-20 peut être optimisé, car il protège complètement le PA, et jusqu'à 32 h. La shellac n'étant pas un substrat fermentable par le microbiote, cela explique l'absence de différences entre les témoins positif (avec bactéries) et négatif (sans bactéries).

On note qu'entre ces deux ratios, des profils de libération intermédiaires peuvent être obtenus et s'avérer intéressants selon le moment et la manière dont la dégradation de la forme galénique est souhaitée. Différentes formulations seront donc évaluées dans le haut TGI, puis testées en milieu colique pendant 24 h avec et sans bactéries.

A titre d'illustration, la photographie ci-après (figure 43) représente ces mini-comprimés enrobés de shellac et d'inuline aux ratios suivant : 70-30, 80-20, 90-10 (Shellac-Inuline), et à deux gains de masses (ou coating levels) : 15% et 25%.

L'éthylcellulose n'est ici pas intégré dans la formulation. Le profil de libération de ces comprimés sera étudié dans la thèse de science, dans le haut TGI et le TGI entier, afin de voir la protection de la SA par la seule shellac.



Figure 43. Comprimés enrobés de la formulation Shellac-Inuline aux ratios suivant : 70-30, 80-20, 90-10 (de gauche à droite).  
En haut : 15% CL.  
En bas : 25% CL.

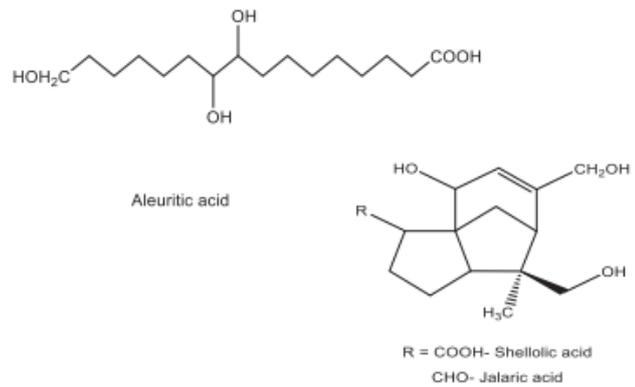


Figure empruntée à Kapote et *al.* (2021).  
Différentes unités de la molécule de shellac.

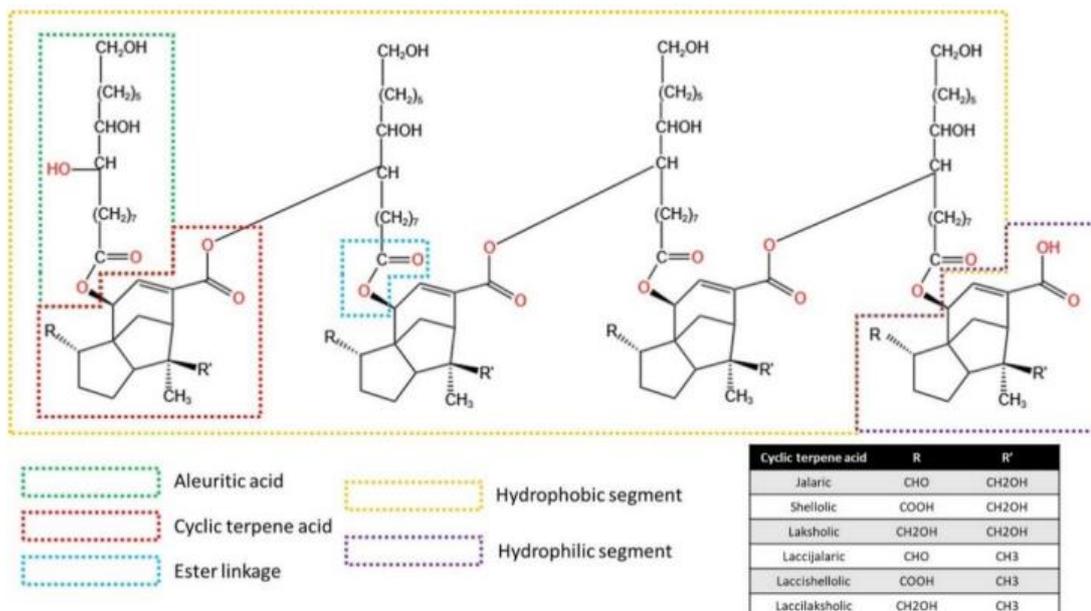


Figure 44. Structure et propriétés chimiques de la shellac. Figure empruntée à Ahuja et al. (2023).



Figure 45. Comprimés pelliculés de la formulation shellac:inuline, sans éthylcellulose.

L'enjeu sera :

- 1) De déterminer un gain de masse et/ou un ratio de mélange capable de supprimer la libération dans le haut TGI
- 2) D'optimiser la formulation pour déclencher la libération dans en milieu colique (catalyseurs de pores, désintégrant, polysaccharides)

La thèse de science sera un travail approfondi sur l'immersion de ces mini-comprimés pelliculés en milieu colique reconstitué, et visera à voir l'impact du microbiote sur cette formulation.

### 3. Limites de l'étude

Le criblage des polysaccharides, réalisé en vue de trouver un ou plusieurs mélanges intéressants pour le ciblage du côlon, utilise une méthode largement employée dans la littérature et la Pharmacopée : l'utilisation de fluides gastro-intestinaux reconstitués. Ces milieux aqueux permettent d'avoir une estimation de la cinétique de libération. Il aurait été intéressant de réaliser ces tests avec des enzymes digestives (pepsine, pancréatine, amylases pancréatique et salivaire) pour se rapprocher des conditions physiologiques du haut TGI.

D'autres tests seraient requis pour compléter ces données de libération : analyse gravimétrique de prise en eau et de perte en masse des films, étude des propriétés mécaniques (résistance à la traction, allongement à la rupture). En effet, la stabilité mécanique est intéressante car elle reflète la capacité des films à supporter les contraintes physiologiques *in vivo*, à savoir [143]:

- Le cisaillement lié à la motilité du haut TGI
- La pression hydrostatique exercée sur le pelliculage en raison de l'entrée d'eau dans le noyau, après immersion en milieu aqueux.

Le comportement de perte de masse du film, quant à lui, sert d'indicateur pour le degré de dissolution ou de dégradation des polysaccharides.

D'autre part, le PBS 6,8 est souvent utilisé comme milieu intestinal reconstitué, mais le principal tampon présent dans le TGI est le tampon bicarbonate, pas le tampon phosphaté. Le tampon bicarbonate permet, en effet, d'obtenir des profils cinétiques de libération plus proches des conditions *in vivo*.

## V. Conclusion

---

Nous avons relevé plusieurs systèmes présentant une libération contrôlée de la SA au cours du temps. La diffusion parfois faible de la SA dans le milieu aqueux témoigne de mélanges pertinents quant à leur résistance dans le haut TGI.

Si certains mélanges polymériques semblent peu pertinents en raison de leur libération précoce (pectine, chitosan...), d'autres composés se valent et méritent d'être exploités.

L'enjeu est d'obtenir un équilibre permettant d'obtenir un système robuste pendant 8 h, sélectivement dégradé par le microbiote lorsqu'en contact avec ce dernier. De nombreuses stratégies peuvent être employées pour catalyser la dégradation d'une forme galénique : l'utilisation de super-désintégrants, de catalyseurs de pores, de substrats du microbiote. Ici, la présence de polysaccharides permet la prise en eau et la dissolution progressive du mélange, par diffusion de ceux-ci dans le milieu aqueux. Elle permet surtout de servir de substrat au microbiote intestinal et d'assurer une libération provoquée et active de la SA dans le côlon. La dégradation de films à base de polysaccharides met en jeu la machinerie enzymatique de la microflore, qui clive les liaisons osidiques.

En plus d'être des composés naturels, peu onéreux et atoxiques, certains polysaccharides ont un effet prébiotique : ils sont capables de stimuler la croissance et l'activité de certaines familles bactériennes et d'améliorer leurs effets bénéfiques sur la santé. Parmi ces polysaccharides, l'inuline et certaines maltodextrines en font partie. Nous avons fait le choix de sélectionner un système polymérique associant l'EC et un composé naturel, la shellac, pour une bonne protection du noyau dans le haut TGI. La première étape a été de vérifier l'absence de libération dans l'estomac et l'intestin grêle. Cette étape est vérifiée.

Par la suite, ce système sera exploité selon différents critères pour en faire une formulation adaptée pour le ciblage du côlon. C'est à ce moment que l'ajout de polysaccharide prendra tout son sens. Cette stratégie semble doublement prometteuse : améliorer l'efficacité thérapeutique et favoriser les bonnes bactéries de l'hôte.

En outre, les mini-comprimés présentent l'avantage d'être facile d'administration et ont déjà été exploités, dans un but innovant, pour le traitement de la maladie de Crohn. Un brevet a été déposé en 2020 pour une biothérapie par voie orale avec cette forme galénique : le Vorabody® [144].



## VI. Bibliographie

---

- [1] OMEDIT Grand Est. *Sécurisation du Circuit du Médicament en EHPAD*, [OMEDIT Médicament voie orale](#) (2014, consulté le 12 Janvier 2023).
- [2] Véronique Bérard. Voie orale, [Voie orale IFSI cours](#) (consulté le 12 janvier 2023).
- [3] Lafont O. *Apothicaire & pharmaciens. L'histoire d'une conquête scientifique*. John Libbey Eurotext. Arcueil.
- [4] *BP -S14 Pharmacie Galénique Chapitre IV / Tome 1 - Les formes pharmaceutiques*, [Chapitre IV, tome I, formes pharmaceutiques](#) (2008, consulté le 23 Janvier 2023).
- [5] AFA - Crohn, RCH France. Section 'Comprendre la maladie', [AFA - Comprendre la maladie](#).
- [6] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769–2778.
- [7] SNIIRAM, cartographie des patients et des dépenses. Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2015, [INSERM MICI](#) (consulté le 30 janvier 2023).
- [8] INSERM. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) Contrôler les symptômes pour retrouver une qualité de vie satisfaisante, [INSERM MICI](#) (consulté le 30 janvier 2023).
- [9] L'Assurance Maladie. Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2019. *Observatoire national des MICI*, [Données MICI 2019](#) (consulté le 30 janvier 2023).
- [10] AFA - RCH France. Section 'Comprendre la maladie', [AFA - Comprendre la RCH](#).
- [11] Carter MJ. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53: v1–v16.
- [12] Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 861–870.
- [13] Tunay Kökten, Franck Hansmannel, Hasan Melhem, Laurent Peyrin-Biroulet. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). DOI: <https://doi.org/10.3917/heg.062.0119>.
- [14] Mowat AMCl. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331–341.
- [15] Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y, et al. Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J Immunol* 2002; 168: 57–64.
- [16] Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307–317.

- [17] Kamada N, Seo S-U, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 321–335.
- [18] Marcon R, Claudino R, Dutra R, et al. Exacerbation of DSS-induced colitis in mice lacking kinin B<sub>1</sub> receptors through compensatory up-regulation of kinin B<sub>2</sub> receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis: DSS-colitis exacerbation in B<sub>1</sub> receptor knockout mice. *Br J Pharmacol* 2013; 168: 389–402.
- [19] Nicolas Petitdidier, Hugo Rotkopf, Jenny Tannoury, et al. Manifestations extra-intestinales associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. DOI: 10.1684/hpg.2019.1801.
- [20] Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, et al. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1281–1286.
- [21] Van Langenberg DR, Simon SB, Holtmann GJ, et al. The burden of inpatient costs in inflammatory bowel disease and opportunities to optimize care: a single metropolitan Australian center experience. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 413–421.
- [22] OTTAWAY-RIMLINGER M. *Qualité de vie des patients MICI en médecine de ville*. Thèse d'exercice de Médecine Générale, Aix-Marseille Université, [Thèse Ottaway-Rimlinger](#) (2018) (consulté le 4 février 2023).
- [23] The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41: 1403–1409.
- [24] Kappelman MD, Long MD, Martin C, et al. Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1315-1323.e2.
- [25] Byrne G, Rosenfeld G, Leung Y, et al. Prevalence of Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017; 2017: 6496727.
- [26] Li G, Ren J, Wang G, et al. Impact of Crohn's Disease on Marital Quality of Life: A Preliminary Cross-Sectional Study. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 873–880.
- [27] Chhibba T, Walker JR, Sexton K, et al. Workplace Accommodation for Persons With IBD: What Is Needed and What Is Accessed. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1589-1595.e4.
- [28] Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720–727.
- [29] Gary Walsh. Biopharmaceutical benchmarks 2018. <https://www.nature.com/articles/nbt.4305> (2018).
- [30] Anselmo AC, Gokarn Y, Mitragotri S. Non-invasive delivery strategies for biologics. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 19–40.
- [31] Tufts Center for the Study of Drug development. Biotech Products Accounted for 35% of All New FDA Approvals in 2000–16, May/Jun, Vol. 19 No. 3. <https://f.hubspotusercontent10.net/hubfs/9468915/May-Jun%202017.png>
- [32] Global Biopharmaceuticals Market Size, Share, Trends, Growth, COVID-19 Impact Analysis Report - Segmented By Product Type, Therapeutic Type and Region – Industry Forecast (2022 to

- 2027). *Market Data Forecast*, <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/bio-pharmaceuticals-market> (2022, consulté le 9 Septembre 2022).
- [33] Gleeson JP, Fein KC, Whitehead KA. Oral delivery of peptide therapeutics in infants: Challenges and opportunities. *Adv Drug Deliv Rev* 2021; 173: 112–124.
- [34] Wang J, Yadav V, Smart AL, et al. Stability of peptide drugs in the colon. *Eur J Pharm Sci* 2015; 78: 31–36.
- [35] Yadav V, Varum F, Bravo R, et al. Gastrointestinal stability of therapeutic anti-TNF  $\alpha$  IgG1 monoclonal antibodies. *Int J Pharm* 2016; 502: 181–187.
- [36] Intract Pharma. Intract Pharma Limited and Celltrion Group announce collaboration for development of oral Infliximab., <https://www.intractpharma.com/2020/08/20/intract-pharma-limited-and-celltrion-group-announce-collaboration-for-development-of-oral-infliximab/> (2020) (consulté le 28 août 2022).
- [37] David J. Brayden. An Update on Oral Administration of Peptides to Achieve Systemic Delivery. <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/>, <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/595225-An-Update-on-Oral-Administration-of-Peptides-to-Achieve-Systemic-Delivery/> (2023) (consulté le 20 août 2023).
- [38] FDA. Desmopressin tablets, product label, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021795s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021795s006lbl.pdf) (consulté le 20 août 2023).
- [39] Zhu Q, Chen Z, Paul PK, et al. Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives. *Acta Pharm Sin B* 2021; 11: 2416–2448.
- [40] Sandimmune capsule FDA approval. *Drugs.com*, <https://www.drugs.com/mtm/sandimmune.html> (consulté le 7 août 2023).
- [41] Aguirre T a. S, Teijeiro-Osorio D, Rosa M, et al. Current status of selected oral peptide technologies in advanced preclinical development and in clinical trials. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 106: 223–241.
- [42] Vancocin capsules, product label., [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/050606s028lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050606s028lbl.pdf) (2011) (consulté le 11 août 2023).
- [43] Catry B, Cavaleri M, Baptiste K, et al. Use of colistin-containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 297–306.
- [44] Gleeson J, Fein K, Whitehead K. Oral delivery of peptide therapeutics in infants: Challenges and opportunities. *Adv Drug Deliv Rev* 2021; 173: 112–124.
- [45] Zhong H, Chan G, Hu Y, Hu H, Ouyang D. A Comprehensive Map of FDA-Approved Pharmaceutical Products. *Pharmaceutics* 2018; 10(4): 263.
- [46] Darji MA, Lalge RM, Marathe SP, et al. Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. *AAPS PharmSciTech* 2018; 19: 12–26.

- [47] P. Vanderweckene, P. Ercicum, J.-M. Krzesinski. Intérêt de la chronothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle. 8: 1604–1610.
- [48] Sajan J, Cinu T, Chacko A, et al. Chronotherapeutics and Chronotherapeutic Drug Delivery Systems. *Trop J Pharm Res*; 8. Epub ahead of print 24 November 2009. DOI: 10.4314/tjpr.v8i5.48091.
- [49] Awad A, Madla CM, McCoubrey LE, et al. Clinical translation of advanced colonic drug delivery technologies. *Adv Drug Deliv Rev* 2022; 181: 114076.
- [50] Bazban-Shotorbani S, Hasani-Sadrabadi MM, Karkhaneh A, et al. Revisiting structure-property relationship of pH-responsive polymers for drug delivery applications. *Journal of Controlled Release* 2017; 253: 46–63.
- [51] Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2016; 30: 145–159.
- [52] Merchant HA, Liu F, Orlu Gul M, et al. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *International Journal of Pharmaceutics* 2016; 512: 382–395.
- [53] Tran PHL, Tran TTD. Current Film Coating Designs for Colon-Targeted Oral Delivery. *Curr Med Chem* 2021; 28: 1957–1969.
- [54] Basit AW, Newton JM, Lacey LF. Susceptibility of the H<sub>2</sub>-receptor antagonists cimetidine, famotidine and nizatidine, to metabolism by the gastrointestinal microflora. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 237: 23–33.
- [55] Wang J, Yadav V, Smart AL, et al. Toward Oral Delivery of Biopharmaceuticals: An Assessment of the Gastrointestinal Stability of 17 Peptide Drugs. *Mol Pharmaceutics* 2015; 12: 966–973.
- [56] Rubinstein A, Tirosh B, Baluom M, et al. The rationale for peptide drug delivery to the colon and the potential of polymeric carriers as effective tools. *Journal of Controlled Release* 1997; 46: 59–73.
- [57] Kotla NG, Rana S, Sivaraman G, et al. Bioresponsive drug delivery systems in intestinal inflammation: State-of-the-art and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev* 2019; 146: 248–266.
- [58] Arévalo-Pérez R, Maderuelo C, Lanao JM. Recent advances in colon drug delivery systems. *J Control Release* 2020; 327: 703–724.
- [59] Giri S, Dutta P, Giri TK. Inulin-based carriers for colon drug targeting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2021; 64: 102595.
- [60] Esseku F, Adeyeye MC. Bacteria and pH-sensitive polysaccharide-polymer films for colon targeted delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2011; 28: 395–445.
- [61] Yang L. Biorelevant dissolution testing of colon-specific delivery systems activated by colonic microflora. *J Control Release* 2008; 125: 77–86.
- [62] Patel MM. Cutting-edge technologies in colon-targeted drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; 8: 1247–1258.
- [63] *Pharmacologie et thérapeutiques*. Elsevier Masson. 2013.
- [64] Date AA, Hanes J, Ensign LM. Nanoparticles for oral delivery: Design, evaluation and state-of-the-art. *J Control Release* 2016; 240: 504–526.

- [65] Guo Y, Zong S, Pu Y, et al. Advances in Pharmaceutical Strategies Enhancing the Efficiencies of Oral Colon-Targeted Delivery Systems in Inflammatory Bowel Disease. *Molecules* 2018; 23: 1622.
- [66] Bak A, Ashford M, Brayden DJ. Local delivery of macromolecules to treat diseases associated with the colon. *Adv Drug Deliv Rev* 2018; 136–137: 2–27.
- [67] Merchant HA, McConnell EL, Liu F, et al. Assessment of gastrointestinal pH, fluid and lymphoid tissue in the guinea pig, rabbit and pig, and implications for their use in drug development. *Eur J Pharm Sci* 2011; 42: 3–10.
- [68] Hua S. Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors. *Front Pharmacol* 2020; 11: 524.
- [69] Christensen FN, Davis SS, Hardy JG, et al. The use of gamma scintigraphy to follow the gastrointestinal transit of pharmaceutical formulations. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 91–95.
- [70] Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer P-O. Gender Differences in Gut Transit Shown with a Newly Developed Radiological Procedure. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2003; 38: 36–42.
- [71] Madla CM, Gavins FKH, Merchant HA, et al. Let's talk about sex: Differences in drug therapy in males and females. *Adv Drug Deliv Rev* 2021; 175: 113804.
- [72] Graff J, Brinch K, Madsen JL. Gastrointestinal mean transit times in young and middle-aged healthy subjects. *Clin Physiol* 2001; 21: 253–259.
- [73] Fischer M, Siva S, Wo JM, et al. Assessment of Small Intestinal Transit Times in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients with Different Disease Activity Using Video Capsule Endoscopy. *AAPS PharmSciTech* 2017; 18: 404–409.
- [74] Sinha VR, Kumria R. Microbially triggered drug delivery to the colon. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2003; 18: 3–18.
- [75] Lautenschläger C, Schmidt C, Fischer D, et al. Drug delivery strategies in the therapy of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 71: 58–76.
- [76] Friend DR. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2005; 57: 247–265.
- [77] Schiller C, Fröhlich C-P, Giessmann T, et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 971–979.
- [78] Amidon S, Brown JE, Dave VS. Amidon S., Brown J., et al., Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches, *AAPS PharmSciTech* 16 (2015) 731-741. *AAPS PharmSciTech* 2015; 16: 731–741.
- [79] McCoubrey LE, Favaron A, Awad A, et al. Colonic drug delivery: Formulating the next generation of colon-targeted therapeutics. *Journal of Controlled Release* 2023; 353: 1107–1126.
- [80] Varum F, Freire AC, Fadda HM, et al. A dual pH and microbiota-triggered coating (Phloral™) for fail-safe colonic drug release. *Int J Pharm* 2020; 583: 119379.
- [81] Ibekwe VC, Khela MK, Evans DF, et al. A new concept in colonic drug targeting: a combined pH-responsive and bacterially-triggered drug delivery technology. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 911–916.

- [82] Evonik Nutrition & Care GmbH. PHLORAL®, <https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2021/05/Phloral-Factsheet.pdf> (2018) (consulté le 8 juin 2023).
- [83] Allegretti JR, Fischer M, Sagi SV, et al. Fecal Microbiota Transplantation Capsules with Targeted Colonic Versus Gastric Delivery in Recurrent Clostridium difficile Infection: A Comparative Cohort Analysis of High and Low Dose. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1672–1678.
- [84] Varum FJO, Hatton GB, Freire AC, et al. A novel coating concept for ileo-colonic drug targeting: proof of concept in humans using scintigraphy. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 84: 573–577.
- [85] Kararli TT, Kirchhoff CF, Truelove JE. Ionic strength dependence of dissolution for Eudragit S-100 coated pellets. *Pharm Res* 1995; 12: 1813–1816.
- [86] Varum FJO, Veiga F, Sousa JS, et al. Mucoadhesive platforms for targeted delivery to the colon. *Int J Pharm* 2011; 420: 11–19.
- [87] D’Haens GR, Sandborn WJ, Zou G, et al. Randomised non-inferiority trial: 1600 mg versus 400 mg tablets of mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 292–302.
- [88] Fadda HM, Basit AW. Dissolution of pH responsive formulations in media resembling intestinal fluids: bicarbonate versus phosphate buffers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2005; 15: 273–279.
- [89] FDA history of mesalamine products approval, <https://www.fda.gov/media/100068/download> (consulté le 12 août 2023).
- [90] HAS - Direction de l’Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence - Avis du 24 octobre 2007, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2153\\_pentasa\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2153_pentasa_.pdf) (consulté le 23 janvier 2023).
- [91] Spencer JA, Gao Z, Moore T, et al. Delayed Release Tablet Dissolution Related to Coating Thickness by Terahertz Pulsed Image Mapping. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008; 97: 1543–1550.
- [92] Development timeline for Lialda. *Drugs.com*, <https://www.drugs.com/history/lialda.html> (2023).
- [93] HAS - Direction de l’Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence - avis du 20 octobre 2010, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-11/mezavant - ct\\_8220.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-11/mezavant - ct_8220.pdf) (consulté le 26 janvier 2023).
- [94] Teruel AH, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M, et al. New Insights of Oral Colonic Drug Delivery Systems for Inflammatory Bowel Disease Therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21: E6502.
- [95] sulfasalazine FDA approval. *drugs.com*, <https://www.drugs.com/sulfasalazine.html> (consulté le 13 janvier 2023).
- [96] HAS - Direction de l’Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence 20 février 2019 - Sulfasalazine, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16651\\_SALAZOPYRINE\\_PIC\\_RI\\_Avis2\\_CT16651.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16651_SALAZOPYRINE_PIC_RI_Avis2_CT16651.pdf) (consulté le 26 janvier 2023).

- [97] Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - avis du 7 février 2018, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15611\\_DIPENTUM\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15611.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15611_DIPENTUM_PIS_RI_Avis2_CT15611.pdf) (consulté le 24 août 2023).
- [98] Shahdadi Sardo H, Saremnejad F, Bagheri S, et al. A review on 5-aminosalicylic acid colon-targeted oral drug delivery systems. *Int J Pharm* 2019; 558: 367–379.
- [99] Goyanes A, Hatton GB, Merchant HA, et al. Gastrointestinal release behaviour of modified-release drug products: Dynamic dissolution testing of mesalazine formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 2015; 484: 103–108.
- [100] Wilding IR, Kenyon CJ, Hooper G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 163–169.
- [101] Haagen Nielsen O, Bondesen S. Kinetics of 5-aminosalicylic acid after jejunal instillation in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 738–740.
- [102] Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, et al. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut* 2001; 48: 571–577.
- [103] Nugent SG, Rampton DS, Kumar D, et al. Gut pH and transit time in ulcerative colitis appear sufficient for complete dissolution of pH-dependent 5-ASA-containing capsules. *Digestive and Liver Disease* 2000; 32: A45.
- [104] Schellekens RCA, Stuurman FE, van der Weert FHJ, et al. A novel dissolution method relevant to intestinal release behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. *Eur J Pharm Sci* 2007; 30: 15–20.
- [105] Ashford M, Fell JT, Attwood D, et al. An in vivo investigation into the suitability of pH dependent polymers for colonic targeting. *International Journal of Pharmaceutics* 1993; 95: 193–199.
- [106] Ibekwe VC, Liu F, Fadda HM, et al. An investigation into the in vivo performance variability of pH responsive polymers for ileo-colonic drug delivery using gamma scintigraphy in humans. *J Pharm Sci* 2006; 95: 2760–2766.
- [107] Ibekwe VC, Fadda HM, McConnell EL, et al. Interplay between intestinal pH, transit time and feed status on the in vivo performance of pH responsive ileo-colonic release systems. *Pharm Res* 2008; 25: 1828–1835.
- [108] Safdi AV. Determination of 5-ASA in Whole or Partial Mesalamine Delayed-Release Tablets Recovered from Fecal Samples of Healthy Volunteers: 412. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100: S159.
- [109] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625–1629.
- [110] McConnell EL, Liu F, Basit AW. Colonic treatments and targets: issues and opportunities. *J Drug Target* 2009; 17: 335–363.
- [111] N. Yoshimura, T. Tadami, T. Kawaguchi, et al. Long-Term Efficacy of a pH-Dependent Release Mesalamine Formulation, Asacol in Patients With Ulcerative Colitis Who Showed Inadequate

Response to a Time-Dependent Release Mesalamine Formulation, Pentasa: A Prospective study. *Gastroenterology* 2013; 5: S-205.

[112] Entocort EC delayed release capsules FDA approval. *drugs.com*, <https://www.drugs.com/mtm/entocort-ec.html> (consulté en août 2023).

[113] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence - avis du 26 avril 2006, <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032583.pdf> (consulté en août 2023).

[114] Santarus Receives FDA Approval of UCERIS (Budesonide) for the Induction of Remission in Patients with Active, Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *fiercebiotech.com*, [FDA approval for Santarus](#) (consulté le 26 juin 2023).

[115] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence - avis du 23 octobre 2019, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17793\\_CORTIMENT\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT17793.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17793_CORTIMENT_PIC_REEV_Avis2_CT17793.pdf) (consulté en août 2023).

[116] GETAID Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif, <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-budesonide-entocort-mikicort> (consulté en janvier 2023).

[117] Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, et al. Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods. *The Scientific World Journal* 2014; 2014: 1–14.

[118] Ph. Eur section 2.9.2. 287–288.

[119] J. Crank, G.S. Park (Eds.). *Diffusion in Polymers*. London, 1968.

[120] L.T. Fan, S.K. Singh (Eds.). *Controlled Release: A Quantitative Treatment*. Springer-Verlag. 1989.

[121] Macleod GS, Fell JT, Collett JH. Studies on the physical properties of mixed pectin/ethylcellulose films intended for colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 1997; 157: 53–60.

[122] Fishman ML, Jen JJ (eds). *Chemistry and Function of Pectins*. Washington, DC: American Chemical Society. Epub ahead of print 5 June 1986. DOI: 10.1021/bk-1986-0310.

[123] Semdé R, Amighi K, Devleeschouwer MJ, et al. Effect of pectinolytic enzymes on the theophylline release from pellets coated with water insoluble polymers containing pectin HM or calcium pectinate. *Int J Pharm* 2000; 197: 169–179.

[124] Lecomte F, Siepmann J, Walther M, et al. pH-Sensitive polymer blends used as coating materials to control drug release from spherical beads: elucidation of the underlying mass transport mechanisms. *Pharm Res* 2005; 22: 1129–1141.

[125] Lecomte F, Siepmann J, Walther M, et al. Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns. *J Control Release* 2003; 89: 457–471.

[126] Karrouit Y. *Innovative drug delivery systems for colon targeting*. PhD, Freien Universität Berlin, [Thèse Youness Karrouit](#) (2008, consulté le 20 juin 2023).

- [127] Benzine Y, Siepmann F, Neut C, et al. Hot melt extruded polysaccharide blends for controlled drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2019; 54: 101317.
- [128] Van den Mooter G, Vervoort L, Kinget R. Characterization of methacrylated inulin hydrogels designed for colon targeting: In vitro release of BSA. *Pharmaceutical Research* 2003; 20: 303–307.
- [129] Flamm G, Glinsmann W, Kritchevsky D, et al. Inulin and Oligofructose as Dietary Fiber: A Review of the Evidence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2001; 41: 353–362.
- [130] López-Molina D, Navarro-Martínez MD, Rojas-Melgarejo F, et al. Molecular properties and prebiotic effect of inulin obtained from artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Phytochemistry* 2005; 66: 1476–1484.
- [131] Afinjuomo F, Abdella S, Youssef SH, et al. Inulin and Its Application in Drug Delivery. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: 855.
- [132] Mensink MA, Frijlink HW, van der Voort Maarschalk K, et al. Inulin, a flexible oligosaccharide. II: Review of its pharmaceutical applications. *Carbohydrate Polymers* 2015; 134: 418–428.
- [133] Shahdadi Sardou H, Akhgari A, Afrasiabi Garekani H, et al. Screening of different polysaccharides in a composite film based on Eudragit RS for subsequent use as a coating for delivery of 5-ASA to colon. *International Journal of Pharmaceutics* 2019; 568: 118527.
- [134] Kulkarni N, Jain P, Shindikar A, et al. Advances in the colon-targeted chitosan based multiunit drug delivery systems for the treatment of inflammatory bowel disease. *Carbohydr Polym* 2022; 288: 119351.
- [135] Jiménez-Gómez CP, Cecilia JA. Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications. *Molecules* 2020; 25: 3981.
- [136] Gregory B. Murphy Kevin W. Lang Barry N. Frake William J. Entenmann. *Produits alimentaires contenant de l'hydrocolloïde de polysaccharide*. WO1991019423A1, Etats-Unis, NY, <https://patentimages.storage.googleapis.com/5c/0d/ea/44076cce7db166/WO1991019423A1.pdf> (consulté le 17 mai 2023).
- [137] Cavalcanti OA, Van den Mooter G, Caramico-Soares I, et al. Polysaccharides as excipients for colon-specific coatings. Permeability and swelling properties of casted films. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28: 157–164.
- [138] Karrouf Y, Neut C, Wils D, et al. Colon targeting with bacteria-sensitive films adapted to the disease state. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2009; 73: 74–81.
- [139] van den Heuvel EGHM, Wils D, Pasman WJ, et al. Short-term digestive tolerance of different doses of NUTRIOSE FB, a food dextrin, in adult men. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1046–1055.
- [140] Yuan Y, He N, Dong L, et al. Multiscale Shellac-Based Delivery Systems: From Macro- to Nanoscale. *ACS Nano* 2021; 15: 18794–18821.
- [141] Pearnchob N, Siepmann J, Bodmeier R. Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 2003; 29: 925–938.

[142] Theismann E-M, Keppler JK, Knipp J-R, et al. Adjustment of triple shellac coating for precise release of bioactive substances with different physico-chemical properties in the ileocolonic region. *International Journal of Pharmaceutics* 2019; 564: 472–484.

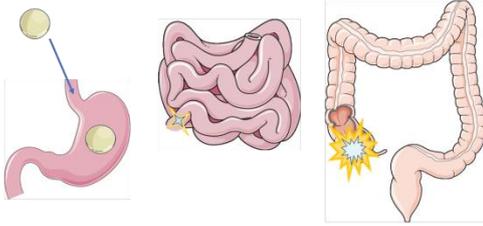
[143] Karrout Y, Neut C, Wils D, et al. Novel polymeric film coatings for colon targeting: Drug release from coated pellets. *Eur J Pharm Sci* 2009; 37: 427–433.

[144] United States Patent Crowe et al. Scott Crowe, Mike West, Kevin Roberts, Tim Carlton, Luana Maggiore, Marion Cubitt, Keith Ray. Référence brevet : [US 10,633,438 B2](#) (consulté le 8 août 2023).



# Ciblage de la partie distale du tractus gastro-intestinal par voie orale

## CONTEXTE



## RESULTATS

### Cinétiques de libération *in vitro*

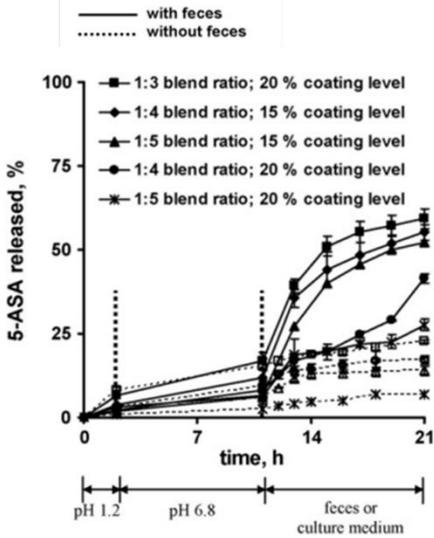


Fig. 1: Libération de 5-ASA à partir de granules pelliculés d'un mélange Nutriose:Ethylcellulose.

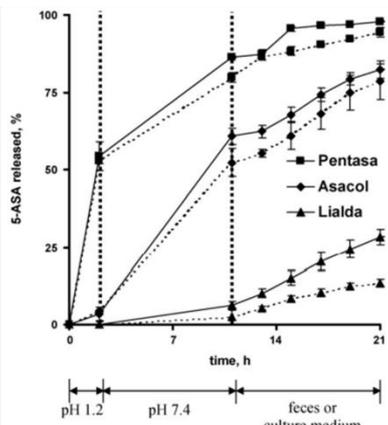


Fig. 2: Libération de 5-ASA à partir de spécialités commercialisées tout au long du TGI.

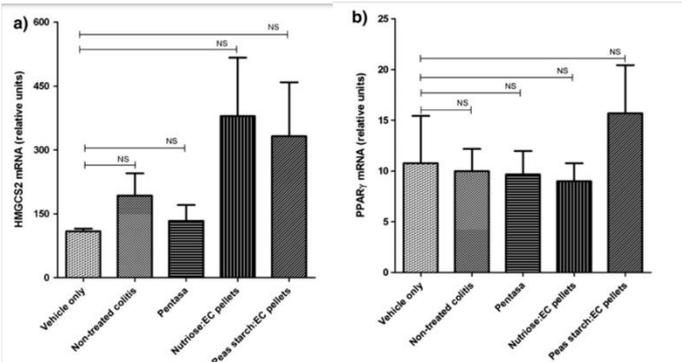


Fig. 6: Taux d'ARNm colique codant pour HMGCS2 (a) et PPAR- $\gamma$  (b) (quantifié par PCR en temps réel) chez le rat traité avec différentes formulations.

### Apparences macroscopiques

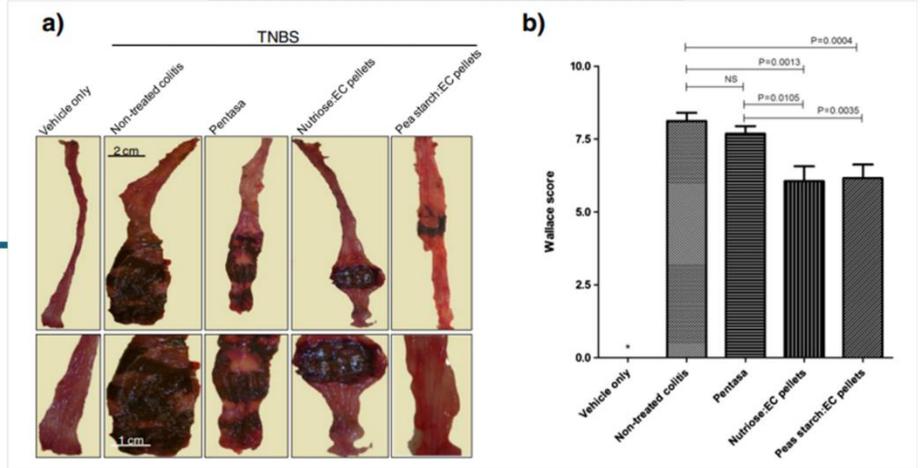


Fig. 3: a) Apparence macroscopique du colon, b) Score Wallace chez le rat.

### Apparences microscopiques

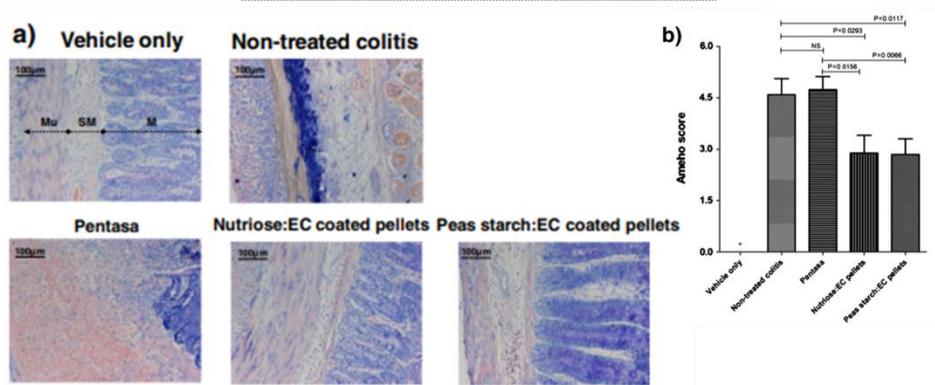


Fig. 4: a) Section histologique de tissu, b) Score Ameho chez le rat.

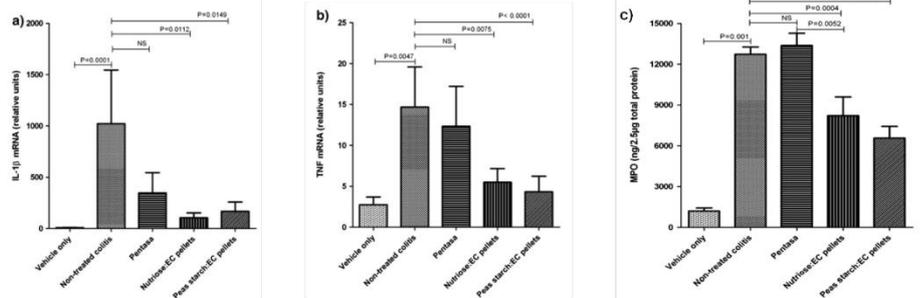


Fig. 5: Taux d'ARNm colique codant pour les cytokines pro-inflammatoires : a) IL-1  $\beta$ , et b) TNF chez le rat, traité avec différentes formulations, c) Concentrations de myéloperoxydase (MPO) au sein du tissu colique.

### Etude chez la souris

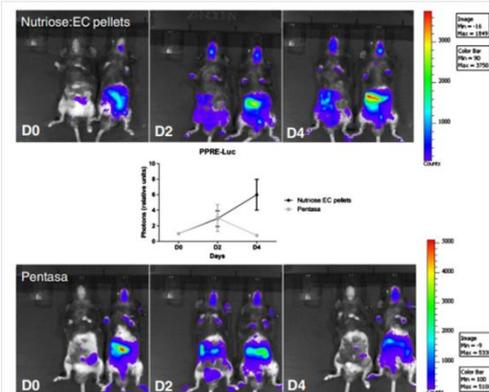


Fig. 7: Activation de PPAR- $\gamma$  *in vivo* chez la souris transgénique après administration de granules pelliculés du mélange Nutriose:EC, ou de granules de Pentasa par voie orale pendant 4 jours.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : STRICH**  
**Prénom : Samuel**

**Titre de la thèse :** DEVELOPPEMENT DE FORMES GALENIQUES INNOVANTES POUR LE CIBLAGE DE LA PARTIE DISTALE DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL.

**Mots-clés :** Libération contrôlée, voie orale, ciblage du côlon, forme orale sèche, microbiote intestinal

---

**Résumé :** Au cours des deux dernières décennies, les formes galéniques à libération contrôlée pour le ciblage du côlon par voie orale ont suscité de plus en plus l'intérêt des chercheurs. En plus de pouvoir traiter les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le ciblage du côlon aurait de possibles perspectives dans l'administration orale de vaccins ou d'anticorps monoclonaux. A ce jour, aucun traitement curatif n'existe contre les MICI. Les thérapies, exclusivement symptomatiques, restent inefficaces et risquées pour les patients. Parmi les nombreuses stratégies exploitées pour cibler la partie distale du tractus gastro-intestinal par voie orale, l'approche basée sur l'activité du microbiote intestinal reste l'une des plus fiables. Le but de nos travaux a été de développer un pelliculage permettant une protection totale de la substance active dans le haut tractus gastro-intestinal. Une étape de criblage a d'abord permis de mettre en évidence un enrobage pertinent. Un mélange de polymères ayant retenu notre intérêt a été exploité sur des mini-comprimés comme pelliculage expérimental. Ce mélange associe l'éthylcellulose avec une résine naturelle biosourcée. Différentes proportions de ce mélange ont été testées. La libération *in vitro* de la substance active a été quantifiée dans HCl 0,1 M (acide chlorhydrique, mimant le milieu gastrique) pendant 2h, suivi de PBS pH 6,8 (mimant l'intestin grêle) pendant 6h. Le mélange ayant retenu notre intérêt a montré sa capacité à protéger totalement la substance active pendant 8 h, notamment au ratio 80-20. Ce constat a pu s'expliquer par le caractère très hydrophobe de cette composition. Les formulations obtenues ont clairement répondu à la définition de la gastro-résistance, et méritent d'être optimisées pour permettre une libération provoquée et totale au niveau du seul côlon. Différentes possibilités pourront être entreprises afin d'obtenir une forme galénique innovante sensible au microbiote intestinal. L'enjeu de cette étude répond à deux nécessités : améliorer l'efficacité thérapeutique d'un traitement d'une part, et diminuer ses effets indésirables d'autre part.

**Membres du jury :**

**Président :** Pr Marie-Bénédicte Romond. ULR 3610

**Assesseur(s) :** Dr Youness Karrout. INSERM U1008

Dr Damien Lannoy. ULR 7365

**Directeur de thèse :** Dr Youness Karrout.

**Membre(s) extérieur(s) :** Dr Alexandre Trouillard, pharmacien-assistant spécialiste, CHU de Nîmes.

