

Année 2023

N°: MS0042023

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en : «**Pharmacie Industrielle**»
Intitulé

Investigation de l'effet de la bentonite dans la formulation des formes semi-solides à base de macrogols

Présenté par :
Dr Casimir Adade Adade

Sous la direction du
Professeur Younes Rahali

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon encadrant, le Pr RAHALI YOUNES, directeur du diplôme et vice-doyen de la pharmacie pour son encadrement et sa disponibilité sans limite depuis l'internat au résidanat. Votre pédagogie et vos précieux conseils me suivront au-delà de la spécialité.

Nos remerciements aux chefs d'UPR et professeurs ayant intervenu dans le cursus de pharmacie industrielle pour votre engagement et vos efforts.

Je présente toute ma reconnaissance aux services hospitaliers et extrahospitaliers qui ont bien voulu m'accueillir en stage.

Nos remerciements à tous les personnels du laboratoire de pharmacie galénique qui ont fourni un espace de travail nécessaire à ce projet de fin d'études.

.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	4
1. INTRODUCTION	5
2. MATERIELS ET METHODES :	7
2.1. Matériels et réactifs.....	7
2.2. Préparation des suppositoires par fusion - moulage	7
2.3. Évaluation des suppositoires : Dissolution in vitro	9
2.4. Modélisation de la cinétique de dissolution par DD-Solver.....	10
2.5. Études de stabilité :.....	11
3. RESULTATS ET DISCUSSION.....	12
3.1. La contribution de la bentonite dans la libération du tramadol:	13
3.2. Modélisation de la cinétique de dissolution :	17
4. CONCLUSION	20
REFERENCES	20
RESUME.....	23
SUMMARY	24
ملخص.....	25
ANNEXE 1.....	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Gamme d'étalonnage du dosage du Tramadol	9
Figure 2: Résumé de la distribution des résidus selon le modèle cubique spécial.....	14
Figure 3: Graphique de perturbation selon le modèle cubique spécial.....	16
Figure 4: Résumé du tracé des surfaces des interactions entre les facteurs	16
Figure 5: Profil de dissolution de la formule LP	19

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Le plan expérimental	8
Tableau 2: Taux de dissolution moyen des formules expérimentales.....	13
Tableau 3: Résumé des paramètres des modèles.....	14
Tableau 4: Effets des facteurs du modèle.....	15
Tableau 5 : Le R sq ajusté et AIC pour la cinétique de libération en utilisant différents modèles mathématiques obtenus par DD-Solver.....	17

1. INTRODUCTION

L'administration de médicaments par voie rectale consiste à utiliser des techniques pharmaceutiques pour mieux contrôler la libération de la substance active dans l'ampoule rectale¹⁻³. L'accélération ou le ralentissement de la libération de la substance active par les suppositoires ont été étudiés avec divers excipients et méthodes tels que la formation d'émulsions, d'hydrogels, la stratification, les nanoparticules, la libération osmotique, les solutions micellaires, les agents matriciels, les agents gélifiants^{3,4}. Les suppositoires à libération prolongée (LP) sont une bonne alternative aux formes orales et sont utiles pour le patient en réanimation chez qui une préparation à action prolongée est prescrite⁵.

L'utilisation d'argile naturelle pour modifier la libération des médicaments a suscité un intérêt considérable au fil des années⁶. La bentonite est une argile naturelle, un dérivé colloïdal de silicate d'aluminium hydraté composé principalement de montmorillonite. Elle est principalement utilisée dans la formulation de suspensions, de gels pour usage externe et parfois oral. La bentonite est reconnue comme un matériau non toxique et non irritant. Des études impliquant le développement de suppositoires à libération prolongée ont montré le succès de l'incorporation d'acide alginique pour délivrer des doses prolongées de morphine chez le lapin, afin de gérer des douleurs nocturnes modérées à sévères^{5,7}.

La propriété d'adsorption de la bentonite sur la molécule de médicament contribue à l'effet de libération prolongée dans les systèmes de délivrance de médicaments modifiés⁸. Le mécanisme de cette interaction se fait par échange de cations en raison de la surface chargée négativement des feuilles de montmorillonite, un minéral argileux multifonctionnel et un composant majeur de la bentonite. Ce phénomène dépend donc du type de substance active. Les substances actives cationiques comme le tramadol, la chlorphéniramine et le fluconazole, sont adsorbés sur la bentonite par des interactions électrostatiques^{9,10}. Ce constat offre des applications potentielles pour la bentonite avec des médicaments cationiques, notamment des antibiotiques, des antidépresseurs et des antipaludéens.

L'objectif de cette étude était d'examiner la contribution de la bentonite comme excipient dans les suppositoires de macrogol à libération prolongée contenant du tramadol. Notre objectif secondaire était de modéliser le profil de dissolution des préparations.

2. MATERIELS ET METHODES :

2.1. Matériels et réactifs

Les PEG (PEG 1540, PEG 4000 et PEG 6000) provenaient de Hoechst Chemikalien (Werk Gendort, Allemagne). La bentonite provenait de Sigma-aldrich. La matière première du tramadol a été fournie par Merck. L'éthanol 96 % de qualité HPLC, le phosphate mono et di-sodique provenaient de Sigma Aldrich (Angleterre). Tous les autres produits chimiques et solvants étaient de qualité analytique. Ces excipients et réactifs étaient procurés par le laboratoire de galénique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

2.2. Préparation des suppositoires par fusion - moulage

Les suppositoires sont préparés selon un plan de mélange personnalisé. Les facteurs de formulation sont le PEG 6000, le PEG 4000, le PEG 1540 et la bentonite. La quantité de Tramadol est restée fixe pour toutes les formules, soit 0,05 g. Les facteurs de formulation et leurs niveaux sont présentés au tableau 1.

La première étape de la préparation a consisté à peser et à activer la bentonite en ajoutant de l'éthanol à la bentonite (2:0,2 v : m) dans une capsule en acier inoxydable puis le tramadol est ajouté. La quantité de PEG pesée est fondée sur une plaque chauffante à moins de 44C° et son contenu est incorporé sous forte agitation. La masse préparée est ensuite versée dans les moules métalliques puis laissée quelques minutes au réfrigérateur. A la fin du processus, les suppositoires sont raclés et conservés dans des bouteilles en verre.

Tableau 1 : Le plan expérimental

Formules	PEG 6000 (g)	PEG 4000 (g)	PEG 1540 (g)	Bentonite (g)
F1	1.33	1.47	0	0.2
F2	1	1.47	0.33	0.2
F3	0.66	1.47	0.67	0.2
F4	0.33	1.47	1	0.2
F5	1.33	1.5	0	0.17
F6	1	1.5	0.33	0.17
F7	0.66	1.5	0.67	0.17
F8	0.33	1.5	1	0.17
F9	1.34	1.58	0	0.08
F10	1	1.59	0.33	0.08
F11	0.67	1.58	0.67	0.08
F12	0.34	1.58	1	0.08
F13	1.33	1.67	0	0
F14	0	1.67	1.33	0
F15	1.36	0.83	0.67	0.14
F16	0.67	0.83	1.42	0.08
F17	0.99	0.99	0.99	0.03

2.3. Évaluation des suppositoires : Dissolution in vitro

L'appareil à panier USP (PHARMA TEST Apparatebau GmbH, Siemensstrasse 5, D-63512 Hainburg) a été utilisé et 3 suppositoires ont été testés pour chaque formule ¹¹. Le milieu de dissolution était constitué de 500 ml de solution tampon phosphate à pH 7,2 équilibrée à 37 °C et agitée à 50 tours par minute (rpm). Le volume du milieu de dissolution a été maintenu constant en ajoutant le même volume de milieu de dissolution maintenu à 37 °C ^{12, 13}. Les échantillons de dissolution à 5min, 10min, 20min, 30min, 50min et 60min ont été analysés avec un spectrophotomètre UV-Visible (Shimadzu, Kyoto, Kyoto Prefecture, Japon) à 270 nm et la concentration a été déterminée en utilisant une gamme de calibration du Tramadol de 20ug/ml-150ug/ml (figure 1). Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage cumulé en fonction du temps et tendent vers 100%.

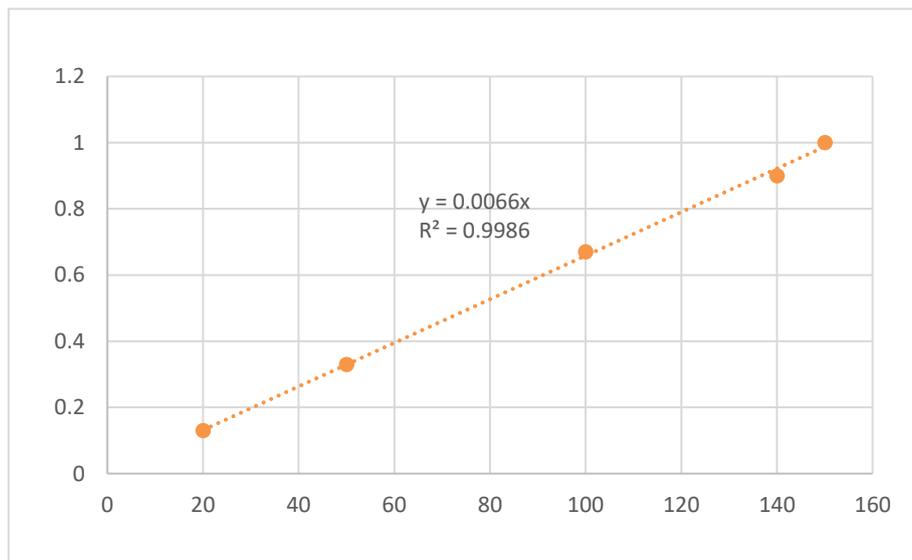


Figure 1: Gamme d'étalonnage du dosage du Tramadol

Trois types de modèles mathématiques (modèle linéaire, quadratique et cubique) et leur degré d'ajustement aux données expérimentales ont été analysés. Les données de dissolution à 60 minutes ont été utilisées pour définir la composition en excipient de façon à ce que la libération à 100% soit loin de 60 minutes. Un objectif de 30 à 35% en une heure a été fixé. Le logiciel recherche les coordonnées de cette réponse avec un

meilleur compromis entre les différents facteurs ($0 \leq d_i \leq 1$) et le graphique d'optimisation montre comment les facteurs de formulation affectent la réponse prédite.

2.4. Modélisation de la cinétique de dissolution par DD-Solver

DD-Solver, un complément d'Excel, est conçu pour analyser les données obtenues à partir d'expériences de dissolution. Parmi ses applications, il donne une idée de la cinétique de dissolution avec les critères de choix du meilleur modèle (R_{sq} (Adjust) et AIC) et du mécanisme de libération de la substance active de la matrice¹⁴⁻¹⁷.

L'étude s'est concentrée sur l'évaluation de quatre modèles mathématiques les plus couramment utilisés indépendamment des propriétés physicochimiques telles que le rapport des composants du polymère et le poids moléculaire du polymère^{18, 19}.

Le modèle de premier ordre fait référence à un système où le taux de libération de substance active est uniquement fonction de la concentration restante de celle-ci.^{18, 19}

$$F = 100 * [1 - \text{Exp}(-k_1 * t)] \quad (1)$$

Le modèle de Higuchi implique que la quantité d'IPA libérée de la forme posologique est une fonction de la racine carrée du temps.^{18, 19}

$$F = kH * t^{0.5} \quad (2)$$

Korsmeyer-Peppas est un autre modèle semi-empirique complet, qui peut généralement décrire des phénomènes de libération distincts impliquant soit la diffusion, soit le gonflement.^{18, 19}

$$F = kKP * t^n \quad (3)$$

Dans le modèle de Weibull, le logarithme de la libération et le logarithme du temps ont une relation linéaire.^{19, 21} L'équation est exprimée en fonction de la fraction de médicament accumulée (F) dans la solution au temps t :

$$F = 100 * \{1 - \text{Exp}[-((t - T_i)^\beta) / \alpha]\} \quad (4)$$

Le paramètre α définit l'échelle de temps du processus. Le paramètre de localisation (T_i)

représente le temps de latence du processus de libération, étant souvent nul. L'exposant de temps β de la fonction de Weibull est linéairement lié à l'exposant n de la loi de puissance dérivée de l'analyse des premiers 60% des courbes de libération. La valeur de l'exposant β est un indicateur du mécanisme de transport d'un médicament à travers la matrice polymère. Les estimations pour $\beta \leq 0,75$ indiquent une diffusion fickienne dans les espaces fractal ou euclidien, tandis qu'un mécanisme combiné est associé à des valeurs de b dans la plage $0,75 < \beta < 1$. Pour les valeurs de β supérieures à 1, le transport du médicament suit un mécanisme de libération complexe.^{20, 22}

2.5. Études de stabilité :

L'objectif étant de vérifier que la formule LP maintient ses attributs de qualité critiques à des niveaux acceptables, c'est-à-dire le test de dissolution doit rester stable pendant toute la période de validité. Dans cet ordre, le test de dissolution a été effectué à 48 heures, 72 heures, à 7 jours et à 21 jours. En plus du test de dissolution, l'aspect physique, l'uniformité du contenu et la dureté ont été réalisés.^{13, 23, 24}

3. RESULTATS ET DISCUSSION

Le tableau 2 résume les données de dissolution des 17 formules du plan expérimental. Le pourcentage de dissolution après 5 minutes variait entre 7,54% et 34,48%, après 10 minutes entre 12,58% et 46,55%, après 20 minutes entre 20,45% et 68,71%, après 30 minutes entre 27,58% et 88,14%, après 50 minutes entre 38,03% et 99,17% et à 60 minutes le pourcentage variait entre 41,82% et 100,89%. L'aspect des suppositoires varie entre une coloration blanchâtre et jaunâtre selon qu'ils contiennent uniquement des PEG ou le mélange PEG-Bentonite. Tous les suppositoires satisfont aux exigences de la pharmacopée européenne en matière d'uniformité du contenu, de variation de poids et de temps de désintégration. Pour la dureté, ils ont tous répondu à l'exigence de 1800g.

Tableau 2: Taux de dissolution moyen des formules expérimentales

Formules	5 min	10 min	20min	30min	50min	60min
F1	7.54	15.76	20.45	40	44.24	62.27
F2	6.62	12.58	20.61	27.58	42.73	59.55
F3	13.18	22.12	42.88	46.82	58.33	69.55
F4	32.83	42.02	59.36	72.2	85.2	86.58
F5	29.64	33.91	44.26	64.77	67.24	74.3
F6	23.76	30.11	39.55	51.64	55.06	67.14
F7	29.12	36.5	51.47	62.83	73.7	78.2
F8	34.48	49.2	68.71	84.03	84.29	89.36
F9	30.68	46.55	55.76	69.85	89.76	92.76
F10	28.11	39.68	60.94	70.85	92.56	94.47
F11	34.7	42.61	62.98	76.26	92.24	93.26
F12	32.97	45.42	60.11	76.05	96.58	97.56
F13	24.18	35.64	60.45	80.38	96.52	99.89
F14	25.73	41.71	68.89	88.14	99.17	98.83
F15	6.82	14.39	18.33	28.79	38.03	41.82
F16	23.79	34.55	55.15	66.52	69.39	72.27
F17	24.55	36.36	55.61	68.94	70.30	71.06

3.1. La contribution de la bentonite dans la libération du tramadol:

Les données de l'analyse de régression ont montré que le meilleur modèle pour expliquer notre réponse était le modèle de 3ème degré (cubique spécial) qui expliquait plus de 96% (R^2 ajusté =92,94%) de la variation du pourcentage de dissolution. Il vient en deuxième position le modèle quadratique qui a expliqué plus de 91,20% (R^2 ajusté =81.96%). Le modèle linéaire a expliqué 85% (R^2 ajusté = 78,59%) de la variation du pourcentage de dissolution (Tableau 3). La distribution des résidus selon ce modèle est aléatoire ce qui suggère qu'il est homosédastique et a été utilisé pour l'optimisation (Figure 1) ²⁵.

Tableau 3: Résumé des paramètres des modèles

Paramètres	Linéaire	Quadratique	Cubique Spécial
R-sq %	85.35	91.20	96.03
R-sq(adj) %	81.96	88.27	92.94
R-sq(pred) %	66.14	75.81	71.97

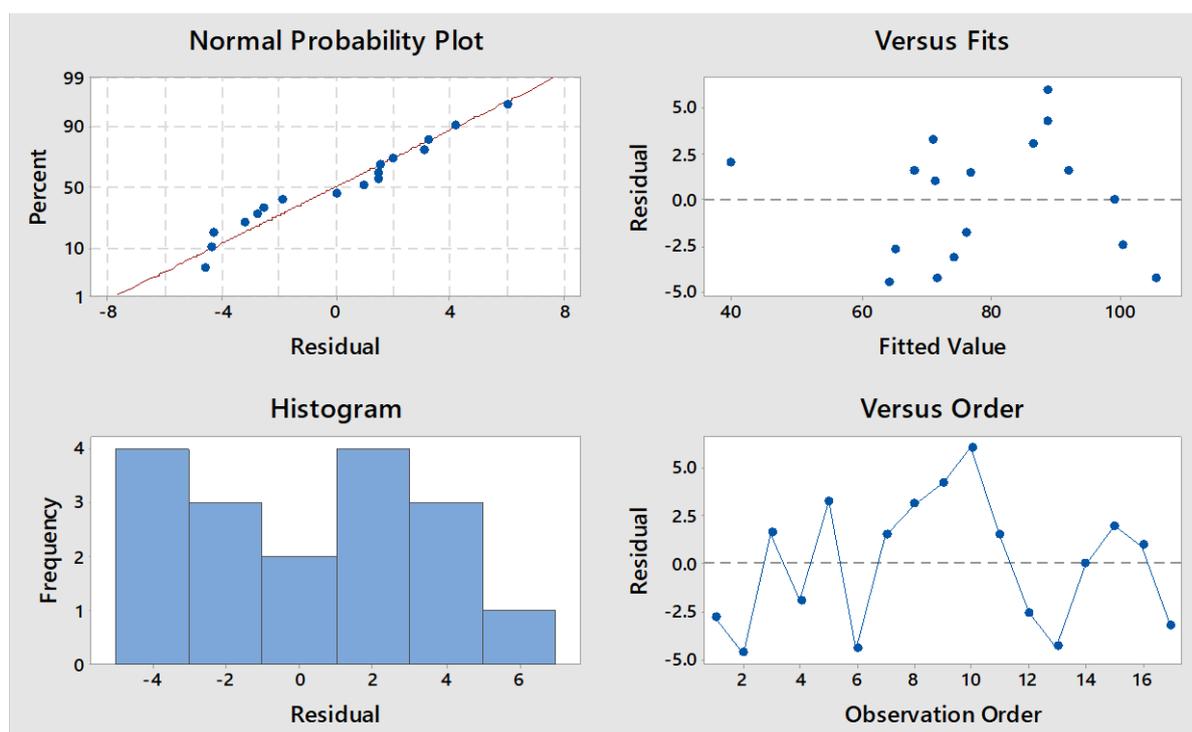


Figure 2: Résumé de la distribution des résidus selon le modèle cubique spécial

L'équation de ce modèle se compose de sept monômes, quatre monômes des tests cubiques de chaque facteur et trois monômes des interactions. La bentonite a un coefficient négatif plus important sur la dissolution que le PEG 6000, le PEG 4000 a un effet positif beaucoup plus important que le PEG 1540 (tableau 4). Il existe deux interactions synergiques, la première entre le PEG6000 et la bentonite (C=4531), la seconde entre le PEG4000, le PEG1540 et la bentonite (C=14973), et une antagoniste entre le PEG 6000 et le PEG1540 (C= -96,6).

Tableau 4: Effets des facteurs du modèle

Termes	Coefficient	P-Value
PEG6000	-11.3	<0.001
PEG4000	289.8	<0.001
PEG1540	230.1	<0.001
BENTONITE	-2924	<0.001
PEG6000*PEG1540	-96.6	0.097
PEG6000*BENTONITE	4531	0.031
PEG4000*PEG1540	-651	0.008
PEG4000*PEG1540*BENTONITE	14973	0.022

Le diagramme de perturbation (Figure 2) donne les effets des facteurs pris individuellement, à partir du point zéro qui correspond au centre du diagramme ($X_1=0.2556$, $X_2=0.4456$, $X_3=0.2656$ et $X_4=0.0333$). Le PEG 4000 conduit à l'augmentation du pourcentage de dissolution, le PEG1540 a également un effet positif mais non significatif. Par contre, la bentonite et le PEG 6000 sont responsables de la prolongation de la dissolution (Figure 3). En effet, les matrices de PEG hydrophiles se dispersent rapidement et ont un taux de libération plus élevé²⁶. Dans ce sens, Basavaraj et al. ont montré que le PEG 6000 offrait une libération retardée du chlorhydrate de propranolol par rapport au PEG 4000²⁷. En ce qui concerne la bentonite, elle est connue pour ralentir la libération des substances actives cationiques adsorbés par la montmorillonite²⁸. Cependant, la bentonite ne serait pas toujours responsable d'une libération retardée de la substance active. En effet, la propriété de mouillabilité de la montmorillonite conduit à une augmentation de la vitesse de dissolution des médicaments peu solubles dans l'eau tels que la phénytoïne, la griséofulvine et l'indométhacine⁸.

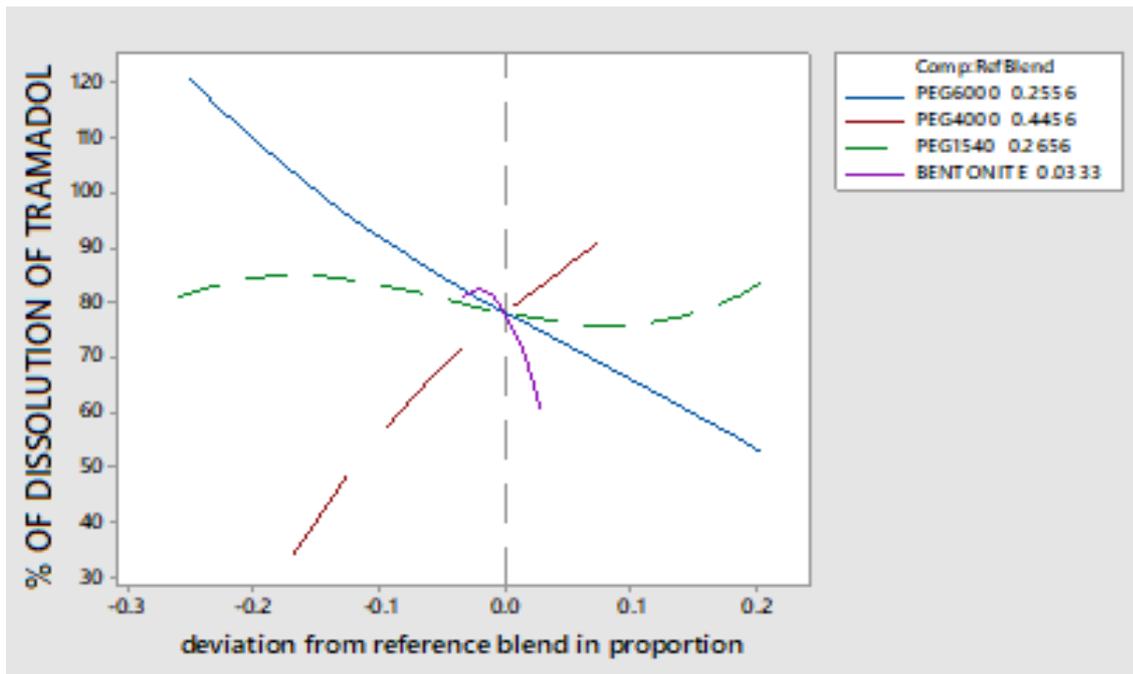


Figure 3: Graphique de perturbation selon le modèle cubique spécial

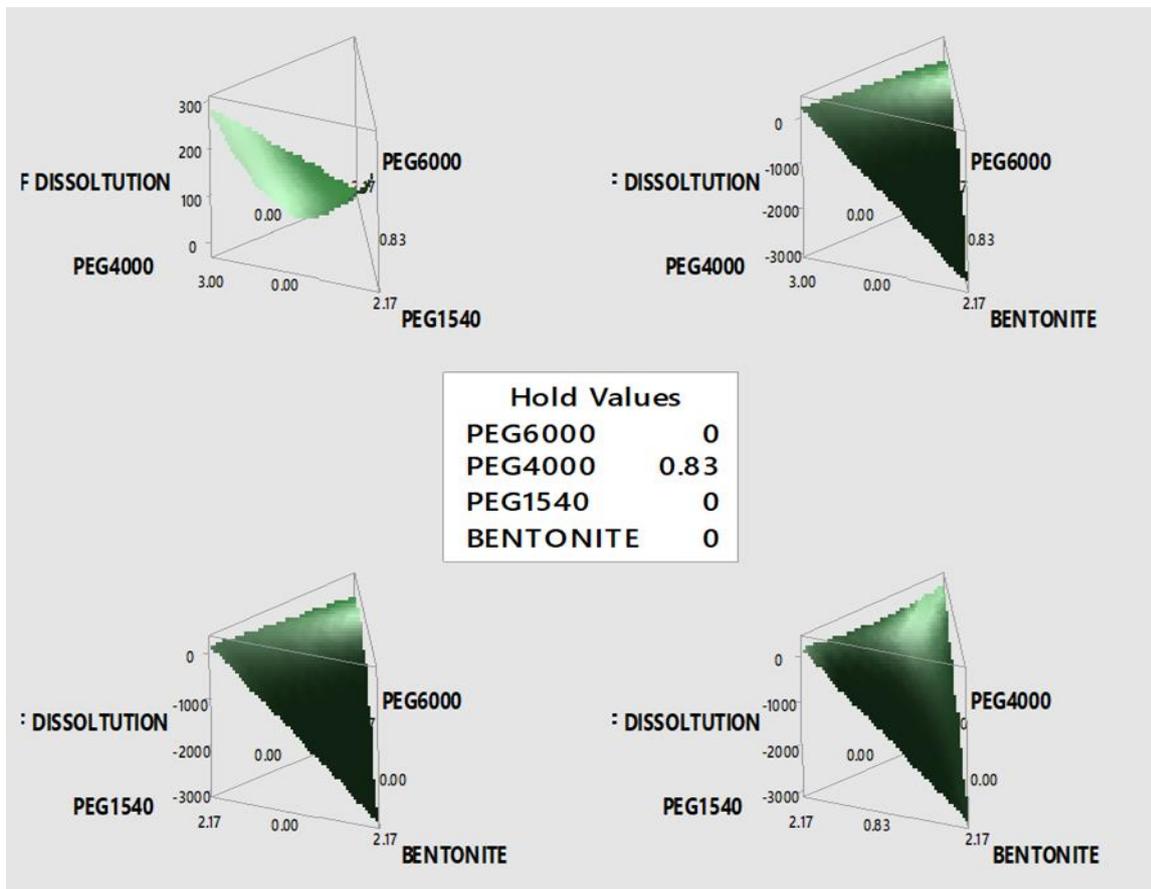


Figure 4: Résumé du tracé des surfaces des interactions entre les facteurs

Le concept de désirabilité numérique de Derringer a permis d'obtenir la composition optimale avec un objectif fixé de 35% de dissolution cible dans la première heure. La formule obtenue était de 0,843529g de PEG6000, 1,09012g de PEG4000, 0,866351g de PEG1540 et 0,2g de bentonite. Ceci montrait que les quantités plus élevées de bentonite sont responsables de la libération prolongée.

3.2. Modélisation de la cinétique de dissolution :

Le tableau 5 présente un résumé des résultats de l'ajustement des quatre modèles aux 17 formules. Pour chaque formule, le modèle ayant un Rsq ajusté le plus élevé et un AIC le plus faible, a été retenu ²⁹.

Tableau 5 : Le R sq ajusté et AIC pour la cinétique de libération en utilisant différents modèles mathématiques obtenus par DD-Solver (F1 à F8)

PARAMETRES		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
FIRST ORDRE MODEL	R²	0.94	0.96	0.937	0.8966	0.63	0.8	0.89	0.92
	Ajust								
	K1	0.014	0.013	0.021	0.046	0.022	0.033	0.061	0.047
	AIC	30.75	28.06	31.77	35.32	39.08	37.75	35.55	34.84
HIGUCHI MODEL	R²	0.87	0.83	0.95	0.94	0.9	0.93	0.95	0.77
	Ajust								
	KH	6.669	6.064	8.56	12.23	10.55	8.67	10.75	13.07
	AIC	36.29	36.68	29.41	32.39	33.23	28.53	29.01	39.93
KORSMEYER- PEPPAS	R²	0.794	0.97	0.96	0.9824	0.93	0.96	0.9913	0.9
	Ajust								
	K	2.77	1.21	6.52	17.903	14.73	11.9	15.19	23.46
	n	0.794	0.93	0.57	0.394	0.39	0.42	0.4	0.33
	AIC	32.36	26.37	29.53	25.37	31.44	26	19.68	35.39
WEIBULL MODEL	β	1.137	2.8	0.679	0.882	0.595	0.56	0.63	0.69
	R²	0.9	0.97	0.96	0.9946	0.93	0.95	0.993	0.96
	Ajust								
	AIC	34.60	27.00	28.96	18.54	31.41	27.31	18.51	28.65

AIC: Akaike Information Criterion

Tableau 6 (suite) : Le R sq ajusté et AIC pour la cinétique de libération en utilisant différents modèles mathématiques obtenus par DD-Solver (F9 à F17)

PARAMETERS		F9	F10	F11	F12	F13	F 14	F15	F16	F17
FIRST ORDER MODEL	R²	0.97	0.94	0.95	0.95	0.98	0.98	0.94	0.75	0.7
	Ajust									
	K1	0.005	0.053	0.054	0.054	0.051	0.06	0.01	0.032	0.033
	AIC	28.39	32.3	32.65	32.65	28.83	25.67	25.24	39.24	40.22
HIGUCHI MODEL	R²	0.97	0.98	0.95	0.98	0.97	0.93	0.94	0.87	0.82
	Ajust									
	KH	12.57	12.75	13.06	13.37	13.37	13.98	5.104	10.42	10.53
	AIC	27.98	24.29	31.54	27.27	31.62	36.23	25.93	35.24	36.92
KORSMEYER- PEPPAS	R²	0.98	0.98	0.98	0.98	0.97	0.92	0.98	0.9	0.87
	Ajust									
	K	15.93	13.81	17.84	16.3	11.5	15.59	2.77	15.38	16.66
	n	0.43	0.47	0.41	0.445	0.54	0.47	0.66	0.392	0.373
	AIC	24	25.48	26.98	24.55	32.68	37.92	19.41	34.27	35.56
WEIBULL MODEL	β	0.79	0.88	0.79	0.85	2.31	1.93	0.76	0.48	0.44
	R²	0.95	0.98	0.97	0.95	0.99	0.99	0.98	0.97	0.93
	Ajust									
	AIC	32.88	27.59	27.86	32.44	28.48	9.52	20.75	30.31	25.73

AIC: Akaike Information Criterion

Neuf des formules ont suivi le modèle de Weibull (F3, F4, F5, F7, F8, F13, F14, F16 et F17), six ont suivi le modèle de Korsmeyer-Papas (F2, F6, F9, F11, F12 et F15), deux formules restantes ont suivi le modèle linéaire (F1) et le modèle de Higuchi (F10). Les modèles adoptés par les profils de dissolution sont présentés à l'annexe 1. Le profil de dissolution de la formule LP a donné des résultats satisfaisants (figure 4) et est expliqué par le modèle de Weibull. Ce modèle est gardé par la formule durant les essais de stabilité. Le modèle de Weibull avec l'AIC le plus faible, décrit le mieux la libération de la substance active à partir de la matrice à base de bentonite. Ce modèle est basé sur l'analyse globale du processus de dissolution sans hypothèse préalable sur le nombre et la nature des mécanismes impliqués.

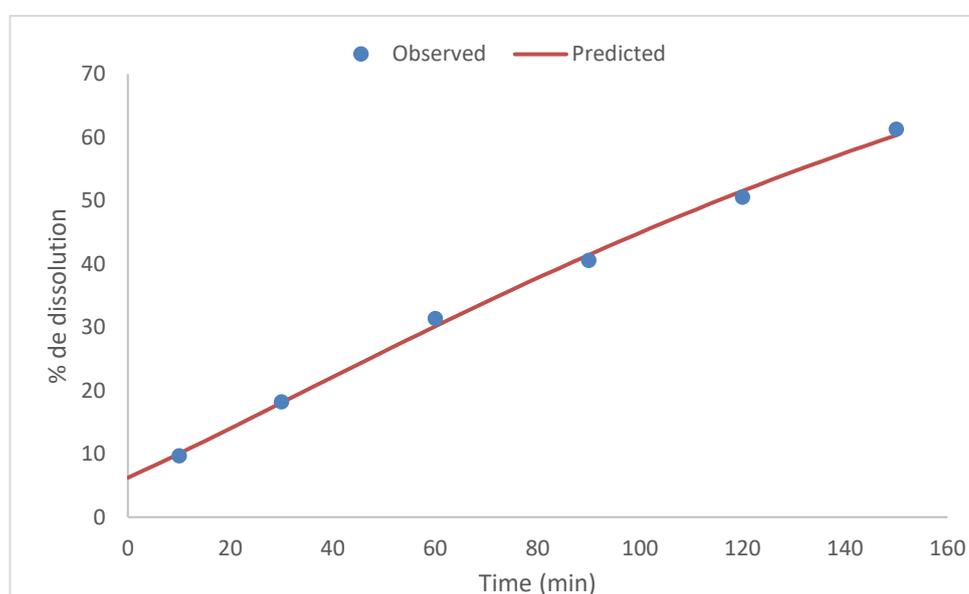


Figure 5: Profil de dissolution de la formule LP

La principale limite de cette étude est qu'elle n'a pas inclus d'études de compatibilité entre la substance active et les excipients ou entre les excipients eux-mêmes en utilisant des méthodes telles que la spectroscopie infrarouge. Cependant, les études publiées montrent la compatibilité entre les excipients utilisés.

4. CONCLUSION

La bentonite est un minéral argileux avec diverses applications pharmaceutiques. Les plans de mélange ont été utilisés pour modéliser et optimiser la vitesse de dissolution des suppositoires de tramadol. La bentonite contribue avec le PEG 6000 à l'effet de libération prolongée. Le modèle de Weibull était le modèle le mieux adapté au mécanisme de libération. Les propriétés pharmaceutiques de la bentonite peuvent permettre de diminuer la quantité de macrogols, responsables d'irritation surtout en cas d'utilisation chronique.

REFERENCES

1. Saleem M, Taher M, Sanaullah S, Najmuddin M, Ali J, Humaira S, et al. Formulation and evaluation of tramadol hydrochloride rectal suppositories. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2008; 70: 640.
2. Allen L and Ansel HC. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
3. Hua S. Physiological and pharmaceutical considerations for rectal drug formulations. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10: 1196.
4. Allen LV. Suppositories as drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptom Control*. 1997; 5: 17-26.
5. Ham AS and Buckheit Jr RW. Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. *Therapeutic delivery*. 2017; 8: 805-17.
6. Aguzzi C, Cerezo P, Viseras C and Caramella C. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. *Applied Clay Science*. 2007; 36: 22-36.
7. Kawashima S, Inoue Y, Shimeno T and Fujiwara H. Studies on Sustained-Release Suppositories. III.: Rectal Absorption of Morphine in Rabbits and Prolongation of Its Absorption by Alginate Acid Addition. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. 1990; 38: 498-505.
8. Park J-H, Shin H-J, Kim MH, Kim J-S, Kang N, Lee J-Y, et al. Application of montmorillonite in bentonite as a pharmaceutical excipient in drug delivery systems. *J Pharm Investig*. 2016; 46: 363-75.
9. McGinity JW and Lach JL. In vitro adsorption of various pharmaceutical to montmorillonite. *J Pharm Sci*. 1976; 65: 896-902.

10. Bello ML, Junior AM, Vieira BA, Dias LR, de Sousa VP, Castro HC, et al. Sodium montmorillonite/amine-containing drugs complexes: new insights on intercalated drugs arrangement into layered carrier material. *PloS one*. 2015; 10: e0121110.
11. Palmieri A. Suppository dissolution testing: Apparatus design and release of aspirin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1981; 7: 247-59.
12. Janicki S, Sznitowska M, Zebrowska W, Gabiga H and Kupiec M. Evaluation of paracetamol suppositories by a pharmacopoeial dissolution test—comments on methodology. *European Journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2001; 52: 249-54.
13. Owusu FWA, Entsie P, El Boakye-Gyasi M and Bayor MT. Formulation and. *Vitro*, 2020.
14. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Zou A, Li W, Yao C, et al. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *The AAPS journal*. 2010; 12: 263-71.
15. Kulprechanan N and Sorasitthiyankarn FN. Evaluation of in vitro release kinetics of capsaicin-loaded chitosan nanoparticles using DDSolver. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020; 11: 4555-9.
16. Kousar R, Ahmad M, Shujaat A, Aamir MN and Murtaza G. Preparation and In Vitro Characterization of Microparticles Loaded with Cimetidine: Analysis of Dissolution Data using DDSolver. *Lat Am J Pharm*. 2013; 32: 1212-7.
17. Paarakh MP, Jose PA, Setty C and Christopher GP. Release kinetics—concepts and applications. *Int J Pharm Res Technol*. 2018; 8: 12-20.
18. Koester LcS, Ortega GG, Mayorga P and Bassani VL. Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing carbamazepine associated to β -cyclodextrin. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2004; 58: 177-9.
19. Dash S, Murthy PN, Nath L and Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*. 2010; 67: 217-23.
20. Bruschi ML. Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems. Woodhead Publishing, 2015.
21. Dokoumetzidis A, Papadopoulou V and Macheras P. Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes–Whitney equation and the Weibull function. *Pharmaceutical research*. 2006; 23: 256-61.
22. Papadopoulou V, Kosmidis K, Vlachou M and Macheras P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *International journal of pharmaceuticals*. 2006; 309: 44-50.
23. Bestebreurtje P, Roeleveld N, Knibbe CA, van Sorge AA, Plötz FB and de Wildt SN. Development and stability study of an omeprazole suppository for infants. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2020; 45: 627-33.
24. Coben LJ and Lordi NG. Physical stability of semisynthetic suppository bases. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1980; 69: 955-60.
25. Goldfeld SM and Quandt RE. Some tests for homoscedasticity. *Journal of the American statistical Association*. 1965; 60: 539-47.
26. Varshney HM and Chatterjee A. Formulation, evaluation and in-vitro release characteristics of zaltoprofen suppositories. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012; 5: 235.
27. Basavaraj BV, Devi S, Bharath S, Deveswaran R and Madhavan V. Design and evaluation of sustained release pro-pranolol hydrochloride suppositories.
28. Jain S and Datta M. Naturally occurring clay, montmorillonite, as a drug delivery vehicle for in vitro extended release of venlafaxine hydrochloride. *European Chemical Bulletin*. 2014; 3: 672-81.

29. Jahromi LP, Ghazali M, Ashrafi H and Azadi A. A comparison of models for the analysis of the kinetics of drug release from PLGA-based nanoparticles. *Heliyon*. 2020; 6: e03451.

RESUME

Titre : Investigation de l'effet de la bentonite dans la formulation des formes semi-solides à base de macrogols

Auteur : ADADE Adade Casimir

Mots-clés : Bentonite, argile naturelle, modélisation de la dissolution, libération prolongée, suppositoire.

Dans ce travail, une forme pharmaceutique semi-solide, suppositoire à base de polyéthylène glycol (PEG) a été explorée en y incorporant de la bentonite. Dix-sept formules ont été préparées selon un plan de mélange personnalisé à quatre facteurs, à savoir PEG 6000, PEG 4000, PEG 1540 et la bentonite. Le test de dissolution des suppositoires a été effectué avec l'appareil à panier.

Les résultats obtenus ont été utilisés pour l'évaluation de la cinétique de libération du tramadol. Parmi trois modèles mathématiques qui ont été évalués, le modèle cubique s'est avéré être le plus adapté ($R_{sq} = 96,03\%$ et $F1 = 31,10$, $p < 0,001$). La bentonite était responsable de l'effet prolongé et le PEG 1540 était indifférent à cet effet.

Le concept de désirabilité individuelle du Derringer a permis de définir une composition de suppositoire à libération prolongée avec l'objectif d'atteindre 35% de dissolution en 60 min comme suit : 0,843529g de PEG6000, 1,09012g de PEG4000, 0,866351g de PEG1540 et 0,2g de bentonite. Le modèle de Weibull décrit le mieux la libération de la substance active à partir de la matrice à base de bentonite.

SUMMARY

Title: Investigation of the effect of bentonite in the formulation of macrogol-based suppository

Author: ADADE Adade Casimir

Keywords: Bentonite, natural clay, dissolution modeling, sustained release, suppository.

In this document, a semi-solid pharmaceutical form, suppository based on polyethylene glycol (PEG) was explored by incorporating bentonite. Seventeen formulations were prepared using a customized four-factor experimental design, namely PEG 6000, PEG 4000, PEG 1540 and bentonite. The dissolution test of the suppositories was performed with the basket apparatus.

The results obtained were used for the evaluation of the release kinetics of tramadol. Among three mathematical models that were evaluated, the cubic model was found to be the best fit ($R^2=96.03\%$ and $F1=31.10$, $p<0.001$). Bentonite was responsible for the prolonged effect and PEG 1540 was indifferent to this effect.

The Derringer concept of individual desirability defined an extended-release suppository composition with the goal of achieving 35% dissolution in 60 min as follows: 0.843529g PEG6000, 1.09012g PEG4000, 0.866351g PEG1540, and 0.2g bentonite. The Weibull model best describes the release of the active substance from the bentonite-based matrix.

ملخص

ماكروغول ت حاملة تركيب في البنتونيت تأثر بدراسة: العنوان

المؤلف: ADADE Adade Casimir

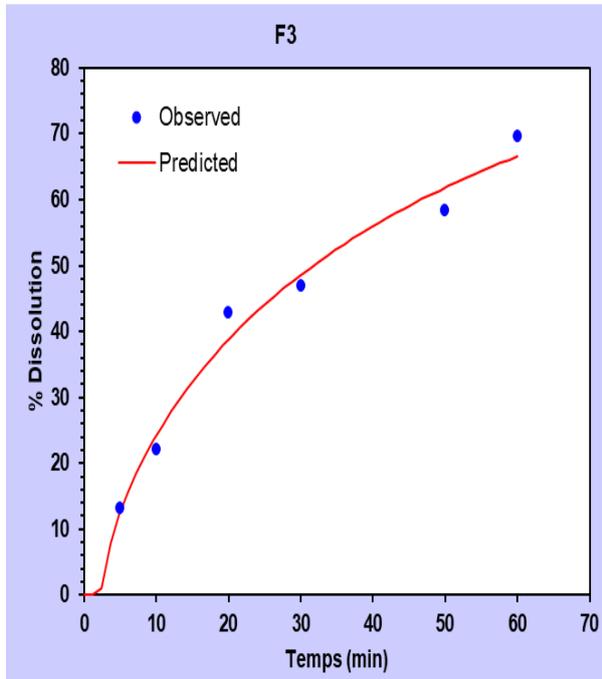
، المصدرة للإطلاق، الذوبان نمذجة، الطبعي الطين، البنتونيت: المفاتيح الكلمات
التي تحمل

على تمتد حمولة، صلب شبه صيدلاني شكل استكشاف تم، الاثر يفة هذه في
عشر سبعة تحضير تم. البنتونيت دمج خلال من (PEG) جلاي كول إي ثيلين البولي
PEG و PEG 6000 وهي، عوامل أربعة من مخصص تجريبي تصميم باستخدام تركيبة
السلة أداة باستخدام التحميل ذوبان اختبارات إجراء تم. والبنتونيت PEG 1540 و PEG
4000 بين من. الترامادول إطلاق حركية لتقييم عليها الحصول تم التي النتائج استخدام تم
F1 و $Rsq = 96.03\%$ الأنسب هو المكعب النموذج أن وجد، تقديرات رياضية نماذج ثلاثية
غير PEG 1540 وكان المطول التأثر عن مسؤولاً البنتونيت كان. ($p < 0.001$ ، $31.10 =$
التأثر بهذا مبال

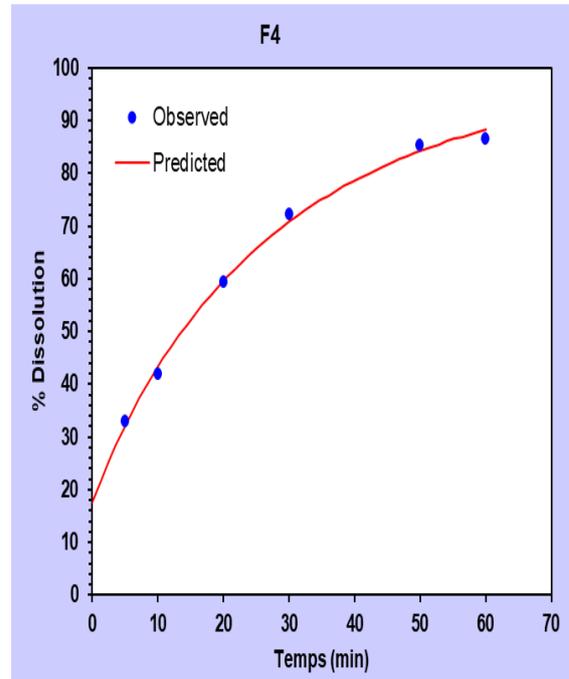
تحقيق بهدف الإطلاق مدة حمولة تركيبة الفردية لاسد تسان Derringer مفهوم حدد
1.09012g و PEG6000 0.843529g: التالي لنحو أعلى دقة يفة 60 في 35% نسبة انحلال
بشكل Weibull نموذج يصف البنتونيت 0.2g و PEG1540 0.866351g و PEG4000
البنتونيت أساسها مصفوفة من الفعالة المادة إطلاق أفضل

ANNEXE 1

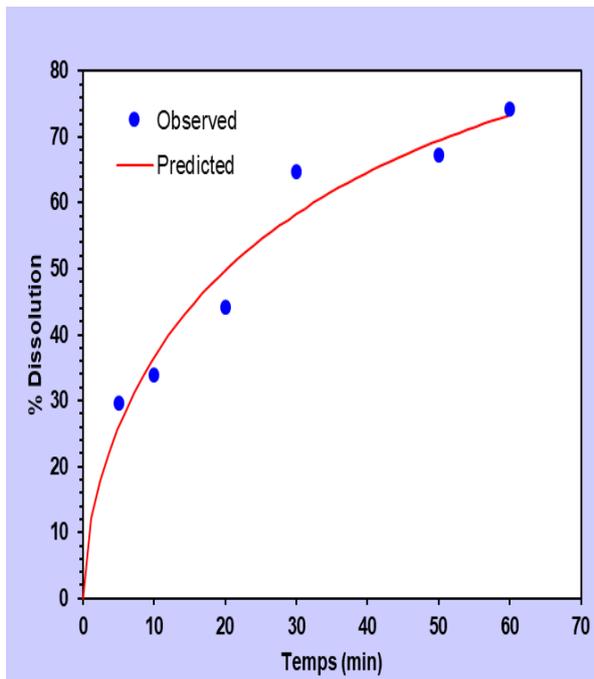
A- Profils de dissolution des formules selon le modèle Weibull



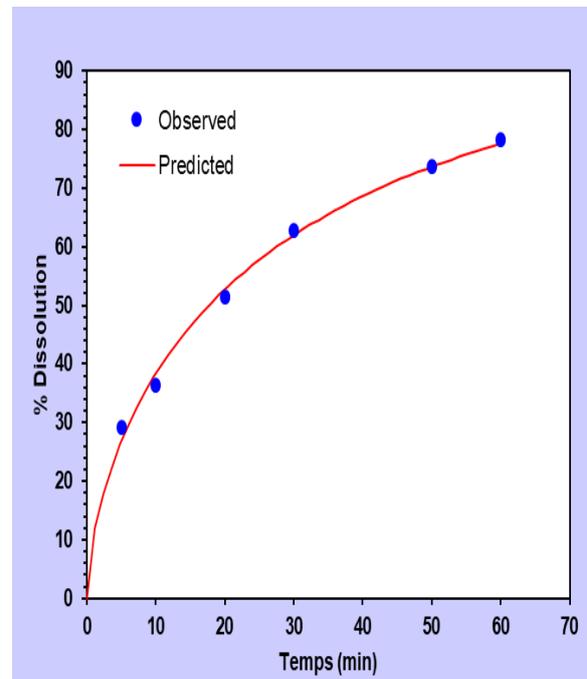
F3



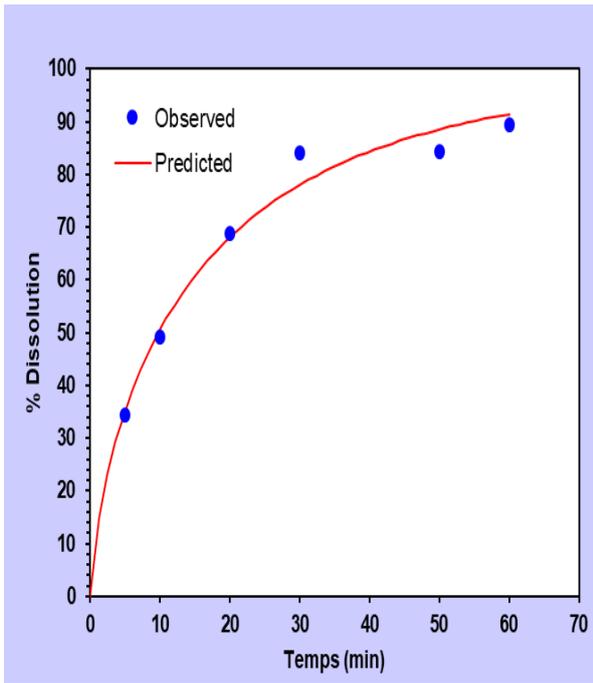
F4



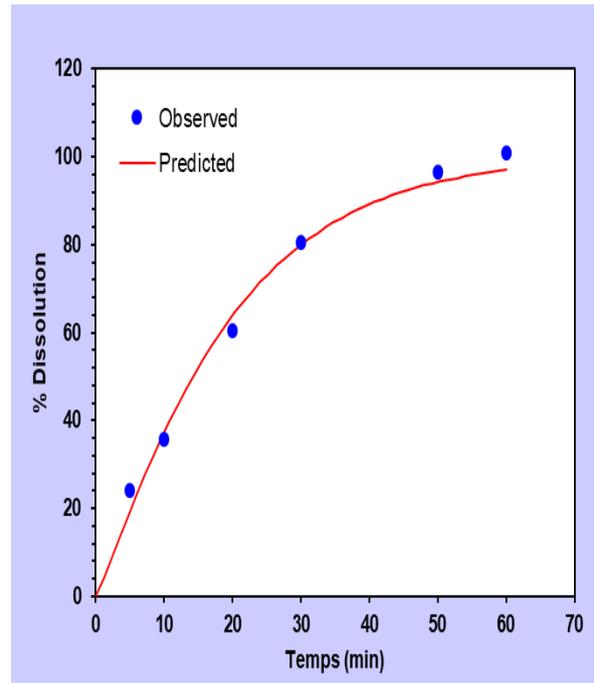
F5



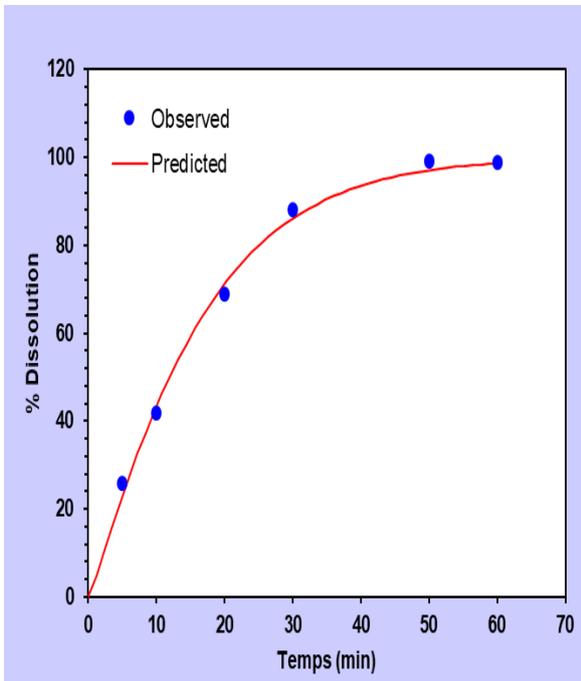
F7



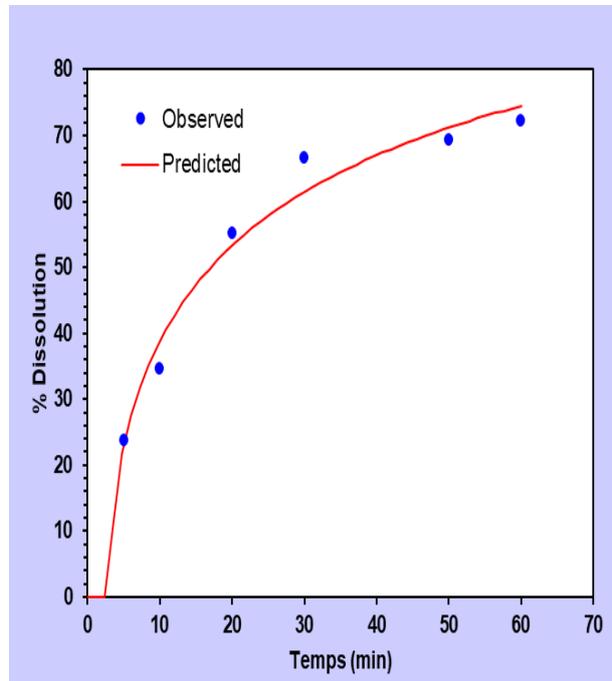
F8



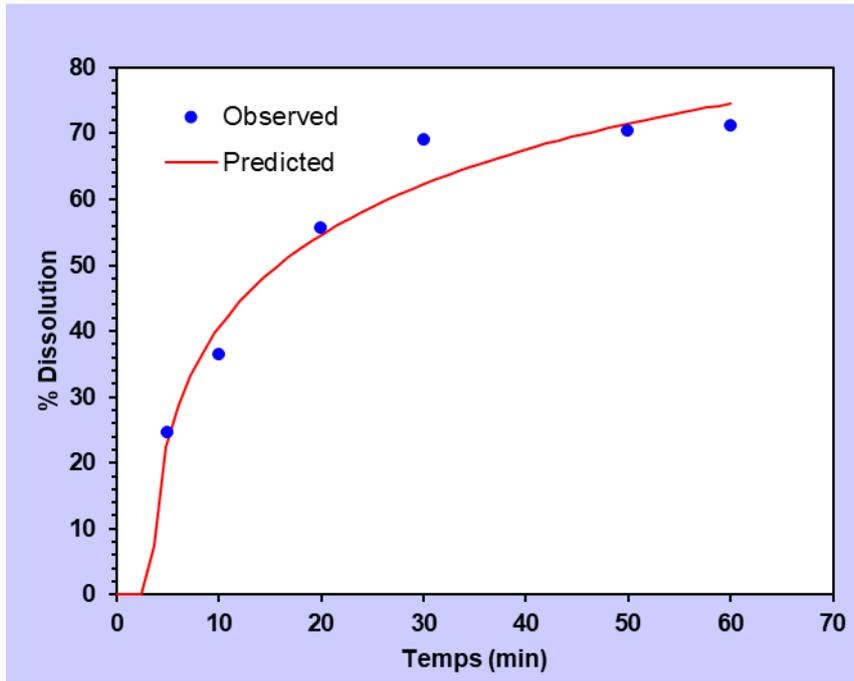
F13



F14

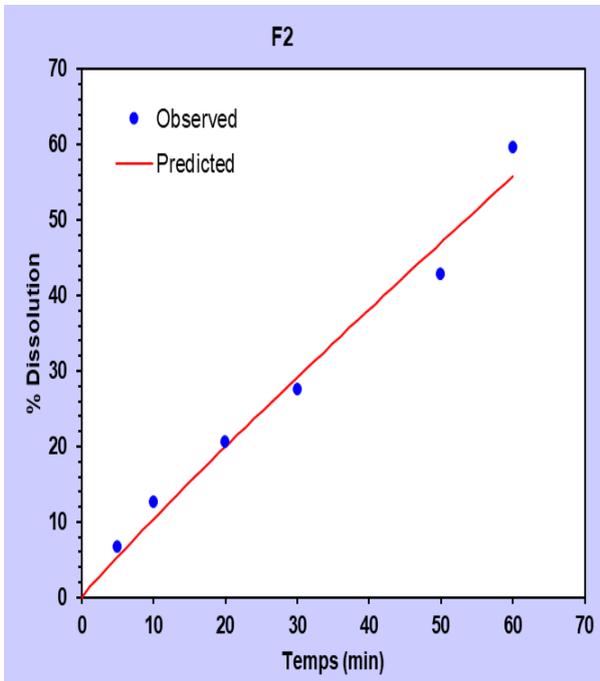


F16

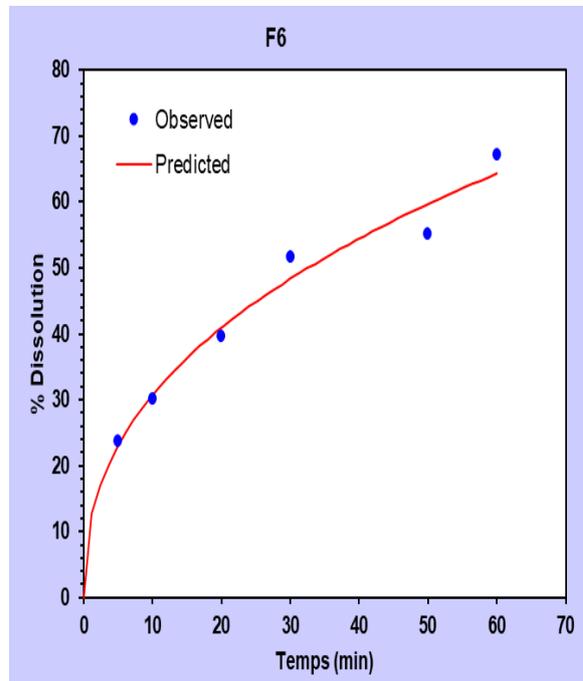


F17

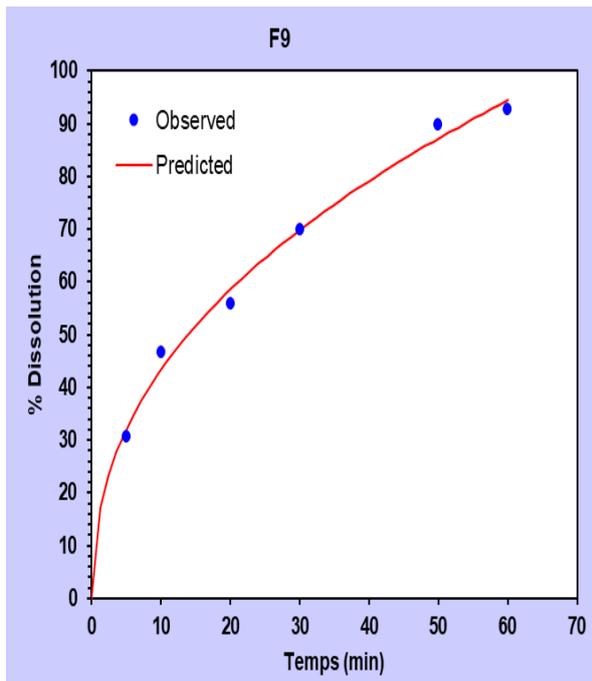
B- Profiles de dissolution des formules selon le modèle Korsmeyer-Peppas



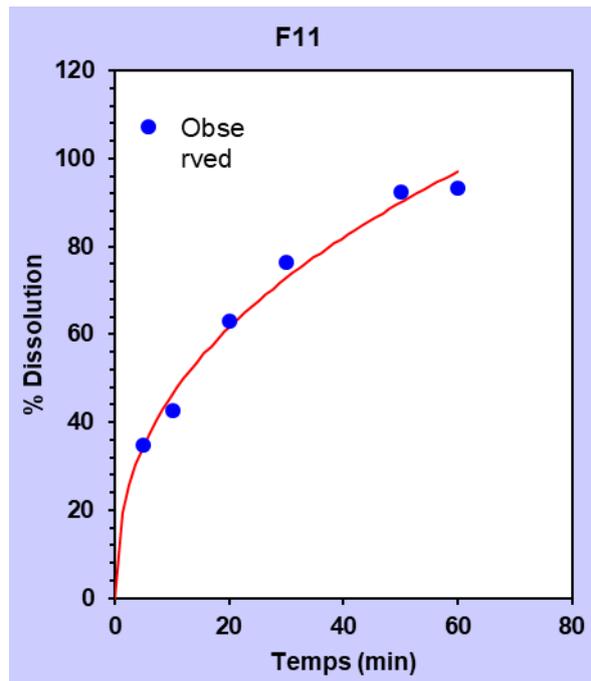
F2



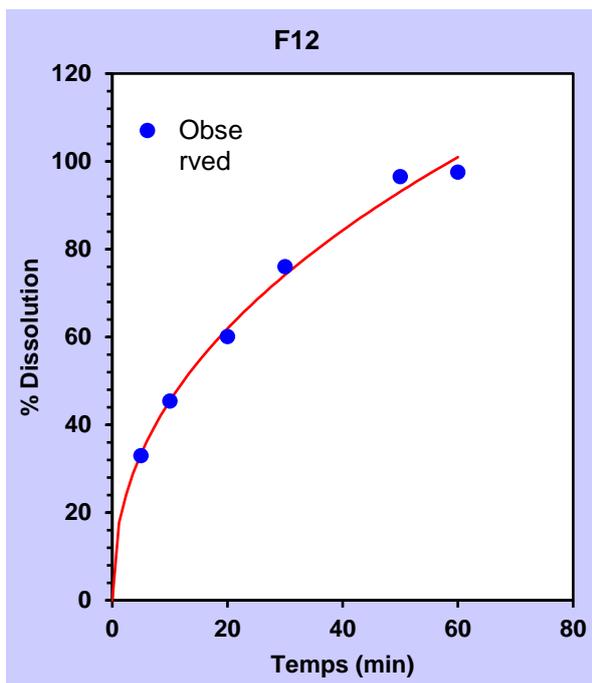
F6



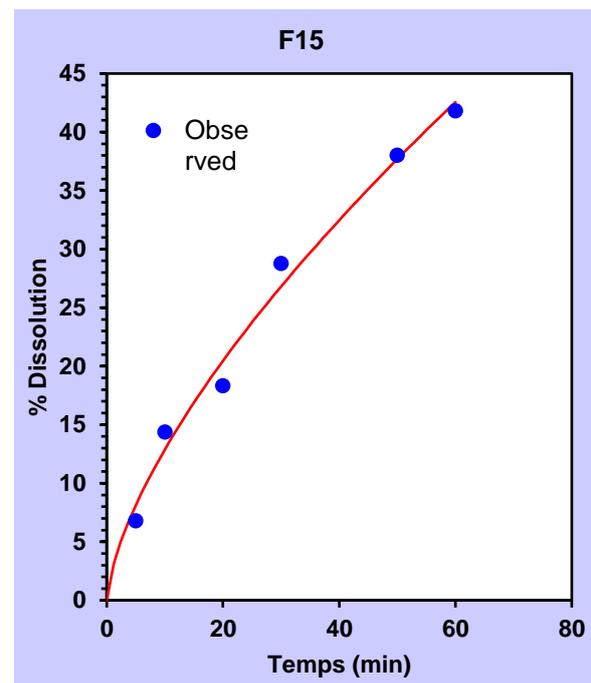
F9



F11

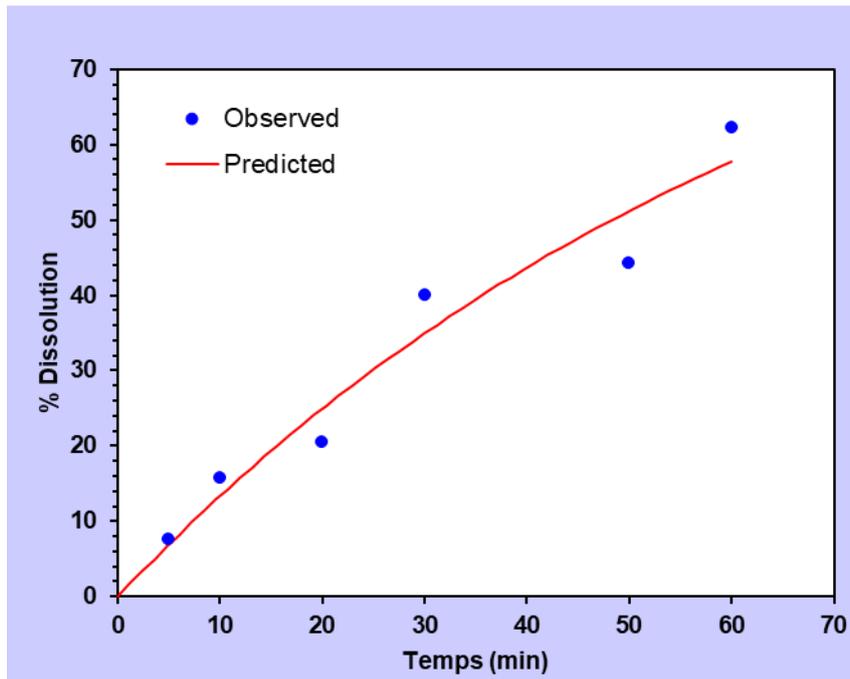


F12



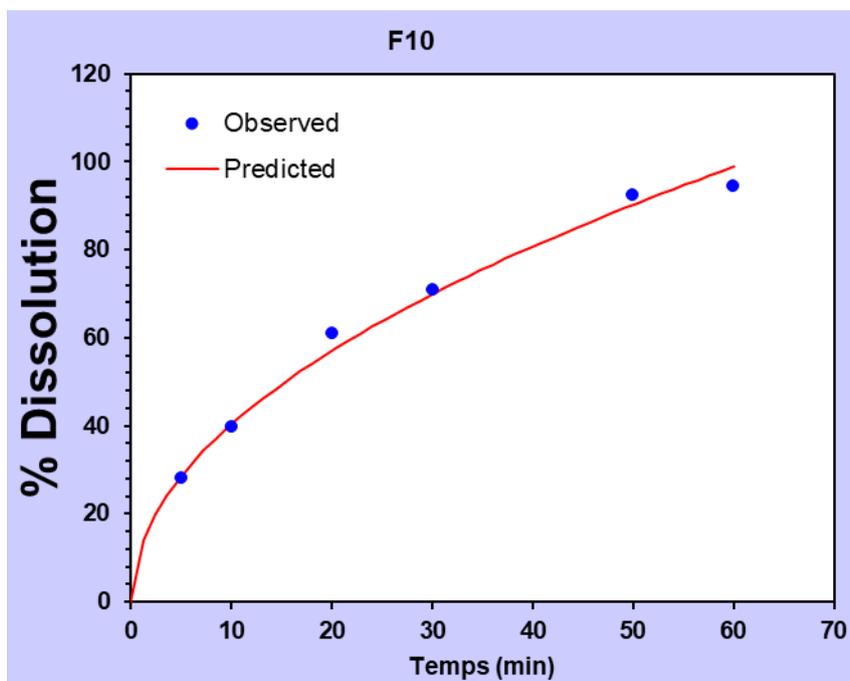
F15

C- Profils de dissolution des formules selon le modèle linéaire



F1

D- Profils de dissolution des formules selon le modèle Higuchi



F10