

Association de polymères pour le développement de dispersions solides à base d'acide ellagique par extrusion à chaud

Isaïe NYAMBA^{1,2*}, Charles B SOMBIE¹,
Hermine ZIME¹, Josias B.G. YAMÉOGO¹,
Rasmané SEMDE¹

Résumé

Dans cette étude, l'extrusion à chaud a été utilisée comme stratégie d'amélioration des propriétés physicochimiques de l'acide ellagique. En effet, l'acide ellagique est un composé polyphénolique de classe IV selon la classification biopharmaceutique. Il possède des propriétés antipaludiques. Cependant, son potentiel thérapeutique reste inexploité à cause de sa faible solubilité d'où la nécessité de recourir à une stratégie d'augmentation. Ainsi, des mélanges constitués d'acide ellagique, d'Eudragit® EPO et de Soluplus® à 15, 75 et 5% m/m et à 15, 70 et 10 % m/m respectivement, ont été utilisés pour la production de dispersions solides. Seule la seconde formulation a été extrudée avec succès. Les dispersions solides (extrudats) obtenues ont été broyées puis caractérisées par des tests de dissolution, par Diffraction au rayons X (DRX) et par Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (SIRTF). Les résultats ont montré que la libération de l'acide ellagique était beaucoup plus rapide à partir des dispersions solides qu'à partir des mélanges physiques correspondants ou de la poudre d'acide ellagique pur. En effet, les taux de dissolution de l'acide ellagique obtenus après 15 min de tests, étaient respectivement de 99,94±2,63%, 2,45±0,23 % et 1,56 ± 0,16%. Toutefois, on a noté une recristallisation de l'acide ellagique à partir de solutions sursaturées formées par les extrudats. Les résultats de la DRX ont montré la présence de résidus cristallins dans les extrudats. La caractérisation par SIRTF pour sa part, a montré une bonne interaction entre les deux polymères utilisés comme support pour la production des dispersions solides.

Mots clés : Acide ellagique, Eudragit EPO, Soluplus, dissolution, dispersions solides

English title: Polymer association for the development of ellagic acid-based solid dispersions by hot melt extrusion

In this study, hot melt extrusion was used as a strategy to improve the physicochemical properties of ellagic acid. Indeed, ellagic acid is a class IV polyphenolic compound

¹ Laboratory of Drug Development, Center of training, research and expertise in pharmaceutical sciences (CFOREM), Doctoral School of Sciences and Health, Université Joseph KI-ZERBO, 03 BP 7021 Ouagadougou 03 (Burkina Faso)

² Institut Supérieur des Sciences de la Santé (INSSA), Université Nazi Boni, 01 BP 1091 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso

* **Auteur correspondant** : Isaïe NYAMBA, 0022676614873, isaiepharma@ujkz.bf,
ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-0088-872X>

according to the biopharmaceutical classification. It has antimalarial properties. However, its therapeutic potential remains untapped due to its low solubility, hence the need for an augmentation strategy. Mixtures of ellagic acid, Eudragit® EPO and Soluplus® at 15, 75 and 5% w/w and 15, 70 and 10% w/w respectively, were used to produce solid dispersions. Only the second formulation was successfully extruded. The resulting solid dispersions (extrudates) were ground and then characterized by dissolution tests, X-ray Diffraction (XRD) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IRS). The results showed that ellagic acid release was much faster from the solid dispersions than from the corresponding physical mixtures or pure ellagic acid powder. Indeed, the dissolution rates of ellagic acid obtained after 15 min of testing were $99.94 \pm 2.63\%$, $2.45 \pm 0.23\%$ and $1.56 \pm 0.16\%$ respectively. However, recrystallization of ellagic acid from supersaturated solutions formed by the extrudates was noted. XRD results showed the presence of crystalline residues in the extrudates. Characterization by FTIR spectroscopy showed good interaction between the two polymers used as carriers for the production of solid dispersions.

Keywords: Ellagic acid, Eudragit EPO, Soluplus, dissolution, solid dispersions

Introduction

L'un des défis majeurs auquel fait face l'industrie pharmaceutique de nos jours, est la faible solubilité aqueuse des substances actives (1). En effet, 40% des 200 médicaments les plus vendus aux Etats Unis d'Amérique contiennent des molécules peu solubles dans l'eau. De plus, 33% des molécules figurant dans la pharmacopée américaine, 70 % des médicaments en voie de développement et 90 % des nouvelles substances actives sont faiblement solubles dans l'eau. Ces molécules font partie des classes II et IV du système de classification biopharmaceutique des substances actives (2). Une substance active est considérée comme soluble lorsque la dose maximale destinée à une libération immédiate est soluble dans 250 mL d'eau avec un pH allant de 1 à 6,8 à $37 \pm 1^\circ\text{C}$; dans le cas contraire, elle est peu soluble. La faible solubilité des substances actives, conduit à une faible absorption et donc à une faible biodisponibilité (3). En effet, pour être absorbé la substance active doit se trouver à l'état moléculaire au niveau du site d'absorption (4). La solubilité aqueuse est donc particulièrement cruciale pour l'administration orale des médicaments qui est, de loin, le mode le plus fréquent d'administration des médicaments (5). De même, pour être administrée par voie parentérale sous forme de solution aqueuse, la substance active doit être soluble. Dès lors, l'amélioration de la solubilité et/ou de la vitesse de dissolution des substances actives est un objectif clé des phases de développement galénique (6). Il existe à cet effet, plusieurs approches impliquant des modifications chimiques ou physiques des principes actifs. Les modifications chimiques incluent le

développement de prodrugs, la formation de sels, la conception de co-cristaux, la modification du pH et l'utilisation de substances hydrotropes. Les modifications physiques incluent, quant à elles, la réduction de taille des particules (micronisation, nanonisation), la formulation à l'état amorphe, les formulations lipidiques, la complexation à l'aide de cyclodextrine (7) et la formation de dispersions solides (8–11). La formation de dispersions solides est l'une des approches de formulation les plus efficaces pour améliorer la solubilité, le taux de dissolution et donc la biodisponibilité des médicaments peu solubles dans l'eau (12). Il existe plusieurs méthodes permettant la formation des dispersions solides à savoir les méthodes d'évaporation de solvant et les méthodes de fusion (13). Outre la stabilité thermique et la solubilité de la substance active dans les solvants organiques, d'autres considérations importantes pour la sélection d'une méthode de fabrication, sont la taille du lot et la disponibilité de l'équipement (14). Les méthodes d'évaporation des solvants incluent le séchage par pulvérisation, l'électropulvérisation et l'évaporation rotative (15). Elles sont appropriées pour les médicaments thermolabiles. Les méthodes de fusion incluent l'impression 3D, le Kinetisol® et l'extrusion à chaud. L'extrusion à chaud est l'une des méthodes les plus efficaces pour la production des dispersions solides. En effet, elle présente divers avantages par rapport aux méthodes industrielles traditionnelles, notamment la production en continu, l'évitement des solvants organiques et l'applicabilité aux mélanges de substances actives et d'excipients pour lesquels un solvant approprié fait défaut (16). Elle peut être décrite comme un processus de conversion d'une matière première en un produit de forme et de densité uniformes en la forçant à travers une filière dans des conditions définies. C'est en effet un procédé permettant de préparer des dispersions solides par l'intermédiaire d'un système rotatif de vis enveloppés par un fourreau régulé en température. Un processus typique d'extrusion à chaud implique le mélange d'un principe actif et d'un support qui peut être composé d'une ou plusieurs substances thermoplastiques telles que les polymères. Ce mélange de matières premières sous forme de poudre ou de granulés, est introduite dans l'extrudeuse à l'état solide par une trémie munie d'un doseur volumétrique ou gravimétrique, convoyé, puis fondu pour s'écouler le long des vis avant d'arriver à la filière où la matière est mise sous pression pour sortir sous forme de profilé (17). En outre, d'autres excipients tels que des agents tensioactifs, des sels, des super-désintégrant, des plastifiants (18) et des antioxydants peuvent être

ajoutés pendant le processus d'extrusion, si nécessaire. Des études antérieures ont rapporté que l'utilisation de combinaisons de polymères peut offrir un avantage synergique consistant notamment à améliorer l'extrudabilité des mélanges physiques, à modifier le profil de dissolution et à améliorer la stabilité physique et l'absorption orale des substances actives à partir des dispersions solides (5). Ainsi, en 2007, Prodduturi et al. ont utilisé des mélanges de polymères comme support pour le développement de dispersions solides à base de clotrimazole par extrusion à chaud. Il a été observé que les caractéristiques défavorables des dispersions solides produites avec un seul polymère, pouvaient être améliorées en ajoutant un autre polymère aux propriétés opposées (19). L'acide ellagique (AE) est un composé polyphénolique possédant des propriétés antipaludiques et d'autres activités thérapeutiques prometteuses. Il appartient à la classe IV du système de classification biopharmaceutique (faiblement soluble et faiblement perméable). Son point de fusion est estimé supérieur à 360°C (1). N'étant soluble ni dans l'eau ni dans les huiles, l'AE appartient au groupe de molécules appelées " poussière de brique ". Pour ces molécules, l'utilisation de co-solvants, la production de nanoparticules ou la formation de dispersions solides sont des approches de formulation intéressantes pour surmonter les limitations de solubilité, de dissolution et de biodisponibilité (2). Dans une précédente étude, nous avons sélectionné l'Eudragit® EPO comme étant le polymère le plus approprié pour le développement de dispersions solides à base d'AE, parmi trois polymères présélectionnés à savoir le Soluplus®, l'Eudragit® EPO et le Kollidon® VA64 (2). Cependant, les mélanges physiques binaires Eudragit® EPO/AE contenant des taux de charges en AE supérieurs à 12 % n'étaient pas extrudables (2). Le Soluplus® permettait une production d'extrudats à base d'AE à taux de charge élevé (sup à 20%) avec un couple moteur relativement bas (moins de 35 Nm). Contrairement à l'Eudragit® EPO qui permettait une libération très rapide de l'AE, le Soluplus® présentait une libération lente et progressive. Les deux polymères ont été associés dans cette étude dans le but, d'une part de produire des extrudats à taux de charge élevé en AE et d'autre part d'évaluer leurs caractéristiques pharmaceutiques.

I. Matériels et méthodes

I.1. Matériels

L'acide ellagique dihydraté (98%) (Fluorochem Ltd Unit 14, Graphite Way Hadfield, Derbyshire, Royaume-Uni), acétonitrile grade HPLC

(J.T. Baker, Deventer, Pays-Bas), l'acide hydrochlorique (37% m/m) et dihydrogénophosphate de sodium (Ph. Eur, Merck, Darmstadt, Allemagne) ont été achetés. L'Eudragit® EPO (diméthylaminoéthyl méthacrylate, butyl méthacrylate and méthyl méthacrylate) a été gracieusement offert par Evonik (Darmstadt, Allemagne). Le Soluplus® (Polyvinyle caprolactam-polyvinyl acetate-polyéthylène glycols) a été donné par BASF (Ludwigshafen, Allemagne) et l'eau ultrapure a été produite avec le système Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, USA). Les noms, les structures chimiques et les propriétés de l'AE et des polymères ont été publiés par Nyamba et al. (2).

I.2. Méthodes

I.2.1. Préparation des extrudats

Des mélanges physiques ternaires composés d'AE, d'Eudragit® EPO et de Soluplus® dans des proportions de 15/80/5 et de 15/75/10 % masse/masse respectivement ont été préparés à l'aide d'un mortier et d'un pilon. Ces mélanges de poudres ont ensuite été introduits en continu dans une extrudeuse bis vis de marque scamex (France). La vitesse des vis de l'extrudeuse était réglée à 100 tours par minute. Le fourreau était alimenté grâce à une trémie volumétrique dont les vis tournaient à quatre tours par minute. Le gradient de température appliqué aux cinq zones du fourreau de l'extrudeuse était de 160, 165, 170, 175 et 180 °C. Une configuration standard des vis avec deux zones de malaxage a été utilisée. Le diamètre de la filière était de 2 mm. Les extrudats ont broyés à l'aide d'un broyeur commercial puis passés à travers un tamis (Frewitt FreDrive-Lab HammerWitt-Lab, Granges-Paccot, Suisse) dont les ouvertures de mailles étaient de 0,35 µm.

I.2.2. Détermination de la teneur en AE

La teneur en AE contenue dans les extrudats était déterminée en effectuant un prélèvement précis d'un milligramme à trois endroits différents sur les extrudats ont été broyés. L'échantillon d'un milligramme était ensuite dissout dans du méthanol. La concentration d'AE résultant de la solution était déterminée par HPLC en utilisant une chaîne HPLC 1100 de marque agilent (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) équipée d'une colonne C18 LiChrospher®100 (125x4 mm, 5 µm) maintenue à 40 °C. La phase mobile était constituée de tampon phosphate à pH 2,5 à 75 % v/v et d'acétonitrile à 25 % et le débit était d'un mL par min. Le volume d'injection était de 50 µL, la longueur

d'onde de détection de l'AE était de 254 nm. Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel Openlab.

1.2.3. Test de dissolution dans des conditions non-sink

Les tests de dissolution avec les extrudats broyés, les mélanges physiques et l'AE pur ont été réalisés à l'aide d'un appareil de test de dissolution USP II Sotax[®] AT7 (Sotax, Pays-Bas). Des gélules de taille 0 ont été préparés manuellement avec 2 mg d'AE pur puis avec des quantités d'extrudats et de mélanges physiques équivalentes à 2 mg d'AE. Ces quantités ont permis de réaliser les tests de dissolution dans des conditions de non-sink. La vitesse de rotation des palettes était réglée à 100 tr/min. Le milieu de dissolution était constitué de 900 mL de HCl 0,1 N maintenu à une température de $37 \pm 0,5$ °C. Un volume de 2 mL a été échantillonné puis remplacé par du milieu frais à des intervalles de temps de 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 75 min et 90 min, filtré à l'aide d'un filtre de 0,45 µm (Millex-HV Durapore[®] PVDF, 13 mm de diamètre) avant d'être analysé par HPLC conformément à la méthode décrite ci-dessus. Le profil de dissolution de l'AE issu des extrudats broyés a été comparé à ceux issus du mélange physique correspondant et du médicament pur, à l'aide de tests ANOVA à deux voies ($P < 0,05$).

1.2.4. Diffraction aux rayons X

La cristallinité de l'AE pur, des polymères purs et des extrudats, a été examinée à l'aide d'un diffractomètre Bruker D8 TWIN-TWIN (France) en configuration Bragg-Brentano (rayonnement Cu K α , fente à divergence variable V6, rotation des échantillons 15 tr/min) avec un détecteur Lynxeye XET en mode 1D (192 canaux) et un temps de balayage total de 15 min ou 40 min pour une largeur de pas de 0,02°/S.

1.2.5. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

Les spectres de l'AE pur, des polymères, des extrudats et des mélanges physiques correspondants ont été déterminés à l'aide d'un spectromètre infrarouge (Technologies Agilent Cary 630, Santa Clara, CA) équipé d'un disque à cristal de diamant et d'un détecteur DTGS. Les mesures ont été effectuées à la température ambiante sur les échantillons directement placés sur le disque. La plage de balayage était de 4000 à 650 cm⁻¹. Les spectres des extrudats ont ensuite été comparés à ceux des matières premières et des mélanges physiques.

I.2.6. Analyse statistique des données

La comparaison des données a été réalisée à l'aide du logiciel Graphpad Prism version 5.03 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) par le test ANOVA à deux voies ($P < 0,05$), associé au test de Tuckey. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm SD. Les différences statistiques étaient considérées comme significatives entre les groupes si la valeur p était $<0,05$. Toutes les expériences ont été réalisées en triplicata ($n = 3$).

II. Résultats et discussion

II.1. Préparation des extrudats par extrusion à chaud

Une de nos deux formulations a été extrudée avec succès avec un couple moteur de 38 Nm, le maximum étant de 40 Nm (force maximale développée par l'extrudeuse). Il s'agissait de celle constituée d'AE, d'Eudragit® EPO et de Soluplus® dans des proportions de 15, 75 et 10 % masse/masse respectivement. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que l'extrusion à chaud est un processus mécanique, qui nécessite pour sa réalisation, une viscosité acceptable du mélange fondu des matières premières. En effet lorsque la viscosité est élevée, le moteur génère une force élevée pour maintenir les vis à la vitesse déterminée (20). Au-delà de la capacité maximale du moteur, les vis se bloquent et le processus s'arrête (21). C'est ce qui s'est produit lors de l'extrusion de la première formulation. La présence du Soluplus® à 10% dans la seconde formulation a donc joué un rôle plastifiant dans le processus d'extrusion permettant ainsi son succès. L'échec de l'extrusion de la formulation contenant 5 % de Soluplus® pourrait s'expliquer par l'effet plastifiant insuffisant du Soluplus® à cette concentration, et par les propriétés physicochimiques de l'AE. En effet, pour obtenir une masse fondue facile à extruder, le processus d'extrusion doit se dérouler à une température 20°C au-dessus de la température de fusion de la substance active. Cette température est supérieure à 380°C pour l'AE, ce qui est bien supérieur à la température de dégradation des polymères utilisés dans cette étude. L'utilisation de 180°C comme température maximale d'extrusion des mélanges physiques, a conduit donc à des masses de matières premières partiellement fondues avec une viscosité élevée dans le fourreau pouvant conduire au blocage des vis. **Teneur en AE**

La teneur en AE contenue dans les extrudats représentait $97,64 \pm 1,23$ % de sa quantité théorique. La légère perte de substance active observée au cours du processus pourrait s'expliquer par l'adhérence de la poudre

à la surface de l'équipement. En effet, l'AE se présente sous forme de poudre fine qui reste collée aux vis d'alimentation pendant le processus.

II.3. Test de dissolution dans des conditions non sink

Les tests de dissolution ont été réalisés dans des conditions non-sink afin d'évaluer la propension des dispersions solides à former des solutions sursaturées ainsi que la durée de ces dernières. Les profils de dissolution de l'AE issu des dispersions solides, des mélanges physiques équivalents et à l'état pur, dans de l'HCl 0,1N sont présentés par la figure 1. La libération de l'AE était beaucoup plus rapide à partir des dispersions solides qu'à partir des mélanges physiques ou de la poudre d'AE pur. En effet, les taux de dissolution de l'AE obtenus après 15 min de test étaient respectivement de $99,94 \pm 2,63\%$, $2,45 \pm 0,23\%$ et $1,56 \pm 0,16\%$. On note donc une libération rapide et importante de l'AE au-delà de sa concentration maximale, à partir des dispersions solides ternaires. Toutefois, le taux de libération est passé de $99,94\% \pm 2,63\%$ à 15 min à $83,45\% \pm 4,32\%$ à 30 min à $74,97\% \pm 1,36\%$ à 45 min puis à $67,03\% \pm 2,17\%$ après une heure avant de chuter à $54,47\% \pm 1,23\%$ à la 90^{ème} minute de test. Cette réduction de la concentration de l'AE dans le milieu de dissolution pourrait s'expliquer par sa recristallisation (22). Les solutions sursaturées formées par les dispersions solides sont caractérisées par leur instabilité due à la tendance de la substance active à recristalliser. Cependant, les polymères utilisés dans la formation des dispersions solides peuvent retarder cette recristallisation, s'ils présentent une bonne affinité pour la substance active. On parle d'effet parachute (23). Lorsque cet effet parachute fait défaut, la recristallisation survient rapidement comme c'était le cas dans cette étude. Au cours de nos précédentes études, nous avons prouvé l'existence d'une bonne affinité entre l'AE et l'Eudragit® EPO (2). La recristallisation de l'AE en présence de l'Eudragit® EPO pourrait s'expliquer par la sursaturation du polymère en substance active, liée à la présence du Soluplus® dans le milieu de dissolution. En effet, une forte interaction entre l'Eudragit et le Soluplus® peut réduire l'interaction Eudragit® EPO/AE et ainsi diminuer la capacité des dispersions solides ternaires à former et à maintenir des solutions sursaturées en AE. Ces deux polymères ont des paramètres de solubilité globale de $20,2 \text{ MPA}^{1/2}$ et de $22,1 \text{ MPA}^{1/2}$, respectivement pour l'Eudragit® EPO et le Soluplus® soit une différence de $1,9 \text{ MPA}^{1/2}$. En général, deux substances ayant une différence de paramètre de solubilité inférieur à $7 \text{ MPA}^{1/2}$ présentent une bonne miscibilité et/ou interaction (24). Il est donc attendu une forte interaction entre les deux

polymères au regard de la proximité des valeurs de paramètres de solubilité globale. La forte interaction entre les deux polymères a été confirmée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.

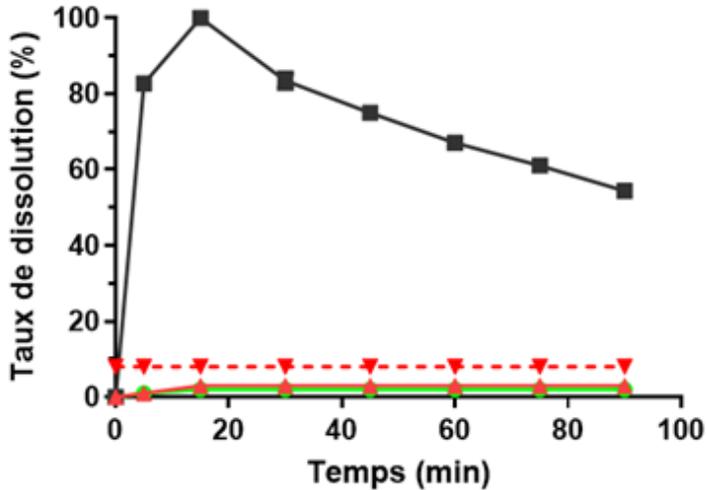


Figure 1 : profils de dissolution de l'acide ellagique à partir des extrudats (noir), des mélanges physiques (tiret plein en rouge), à l'état pur (vert) et la solubilité de l'acide ellagique (tiret discontinu rouge).

II.4. Caractérisation des extrudats broyés par diffraction aux rayons X

Les spectres de diffraction aux rayons X des matières premières et des extrudats broyés sont présentés par la figure 2. Le spectre de l'AE a montré des pics caractéristiques aux angles 2θ de $20,90^\circ$, $25,14^\circ$, $26,43^\circ$, $28,30^\circ$ et $29,29^\circ$. Ces résultats sont proches de ceux publiés par Ivan et al. en 2019 (25). Ces pics étaient pour la plupart présents sur le spectre des extrudats broyés. Toutefois, on note une réduction de leur intensité, mettant en évidence une réduction de la cristallinité de l'AE. En effet, au cours du processus d'extrusion les substances actives cristallines sont soumises un stress intense induit par le cisaillement des vis et l'effet de la température dans l'optique de convertir leur forme cristalline en une forme amorphe. L'amorphisation peut être totale ou partielle, selon les paramètres d'extrusion utilisés et la nature des composants de la formulation (26). Les résultats de la diffraction aux rayons X confirment donc que l'AE, une substance active à point de fusion élevé, n'a pas été complètement amorphisé au cours du processus

d'extrusion. Aucun pic n'a été observé dans les spectres des deux polymères, confirmant ainsi leur nature amorphe.

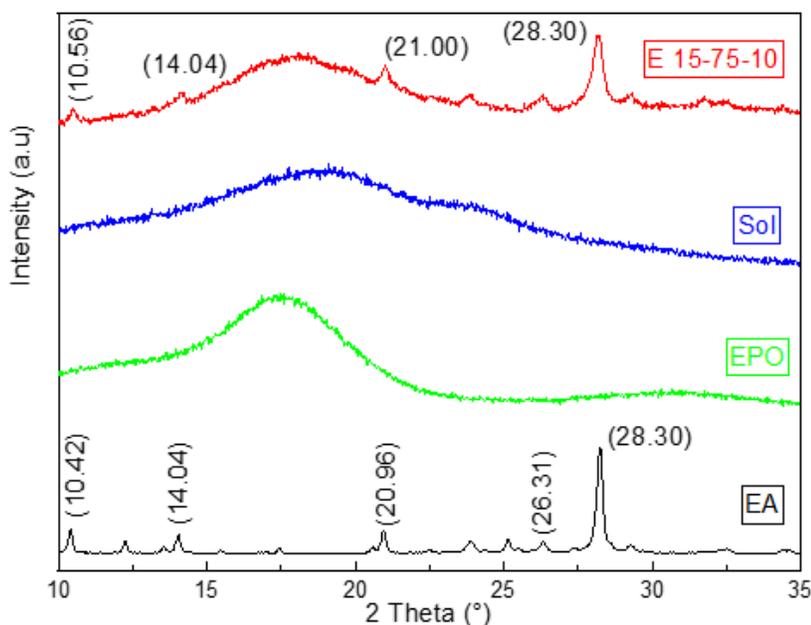


Figure 2: Spectre de diffraction de l'acide ellagique (EA), de l'Eudragit® EPO (EPO), du Soluplus® (Sol) et des extrudats (E 15-75-10)

II.5. Caractérisation des extrudats broyés par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

Les interactions possibles entre l'AE et les polymères contenus dans les extrudats broyés, ont été étudiées par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier. Comme le montre la figure 3, le spectre de l'AE présente six bandes caractéristiques de ses groupements fonctionnels entre 4000 et 1500 cm^{-1} . Les deux premières bandes, l'une d'intensité forte et l'autre large apparaissent respectivement à 3474 cm^{-1} et à 3151 cm^{-1} . Elles correspondaient aux vibrations de valence des groupements hydroxyles (O-H) libres et liés. La troisième bande est apparue à 1717 cm^{-1} . Elle était le résultat de la vibration de valence des groupements cétones (C=O). Les trois dernières bandes apparues à 1615 cm^{-1} , 1582 cm^{-1} et à 1507 cm^{-1} correspondaient à la vibration de valence de la liaison C=C du cycle aromatique. Dans la région des empreintes digitales, c'est-à-dire entre 1500 cm^{-1} et 650 cm^{-1} , on a noté l'apparition de plusieurs bandes. Les bandes nettes d'intensité moyenne

à 1446 cm^{-1} et à 1398 cm^{-1} correspondaient aux vibrations de déformation de la liaison C-H. Les bandes à 1324 cm^{-1} et à 1033 cm^{-1} étaient les résultats des vibrations symétriques et asymétriques de la liaison C-O. La bande à 1109 cm^{-1} provenait de la vibration de la liaison C-O phénolique, tandis que le signal net de faible intensité à 1193 cm^{-1} provenait de la vibration de valence de la liaison C-C. La bande à 753 cm^{-1} indiquait la présence d'un cycle aromatique substitué en position 5. Celui de l'Eudragit[®] EPO présentait une bande de forte intensité à 1722 cm^{-1} , correspondant aux vibrations de valence des groupes carboxyle des trois monomères. Les bandes à 2951 et 2875 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations des groupes CH₃ asymétriques et symétriques, celles à 2822 et 2767 cm^{-1} aux groupes diméthylamino et celle à 1447 cm^{-1} à la vibration de flexion C-H du groupe méthyle. Les bandes à 1270 et 1238 cm^{-1} sont dues à la vibration d'étirement C-O du groupe ester et celle à 1151 cm^{-1} est attribuée à l'absorption de l'étirement des groupes C-N des amines aliphatiques et/ou à la vibration d'étirement des groupes ester C-O. Le spectre du Soluplus[®] pour sa part, présentait une large bande à 3463 cm^{-1} correspondant aux vibrations de valence des groupes hydroxyles libres (O-H) et des bandes d'étirement des groupes CH asymétriques et symétriques à 2927 et 2865 cm^{-1} . La bande de vibration de valence des esters C=O, des amides tertiaires C=O et l'étirement du groupe CO- C apparaissaient respectivement à 1733, 1631 et 1480 cm^{-1} . Des résultats similaires ont été publiés par d'autres auteurs (11,27,28). Le spectre des extrudats broyés était proche de celui de l'Eudragit[®] EPO pur. Cependant, la présence de l'AE était matérialisée par des bandes spécifiques, notamment celles à 1582, 1324 et à 918 cm^{-1} . En revanche, les bandes attribuées aux vibrations de valence des groupes O-H étaient apparues avec de faibles intensités, probablement en raison de l'implication de ces groupes dans l'interaction avec les polymères. En effet, la bande des groupes carboxyles de l'Eudragit[®] EPO a montré un élargissement et une légère diminution d'intensité, suggérant la formation de liaisons hydrogènes entre ces groupes carbonyles et les atomes d'hydrogènes des groupes OH de l'AE. Le spectre des mélanges physiques ternaires quant à lui, ressemblait à une simple superposition des spectres individuels des matières. Aussi le spectre du mélange physique Eudragit[®] EPO/Soluplus[®] était très proche de celui de l'Eudragit[®] EPO, montrant une bonne interaction entre les deux polymères.

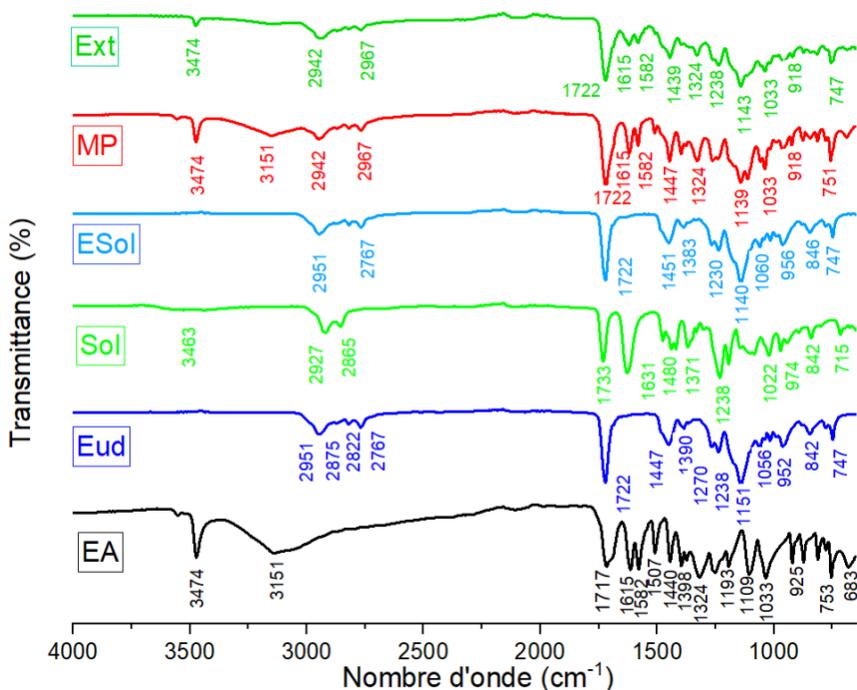


Figure 3: Spectres infrarouge à transformée de Fourier de l'AE (EA), de l'Eudragit® EPO (Eud), du Soluplus® (Sol), du mélange physique Eudragit® EPO/ Soluplus® (ESol), du mélange physique ternaire AE/Eudragit® EPO/Soluplus® (MP) et des extrudats broyés (Ext).

Conclusion

Dans cette étude, le Soluplus® a été associé à l'Eudragit® EPO pour la production de dispersions solides par extrusion à chaud. La présence du Soluplus à 10% m/m dans les formulations, a joué un rôle plastifiant dans la production des extrudats. Ces derniers ont été broyés et caractérisés par des tests de dissolution. Les résultats ont montré que ces extrudats étaient capables de produire des solutions sursaturées en AE. Toutefois, ces solutions sursaturées étaient très instables. En effet, le taux de libération est passé de 99,94 % \pm 2,63% à 15 min à 83,45% \pm 4,32% à 30 min à 74,97% \pm 1,36% à 45 min puis à 67,03% \pm 2,17% après une heure avant de dégringoler à 54,47% \pm 1,23% à la 90^{ème} minute de test. Les résultats de la diffraction aux rayons X ont mis en évidence la présence de résidus cristallins de l'AE dans des extrudats broyés indiquant l'incapacité du processus d'extrusion à amorphiser totalement la substance active. De plus la caractérisation par

spectroscopie infrarouge transformée de Fourier a montré des interactions faibles entre les deux polymères et l'AE comparativement aux extrudats binaire AE/Eudragit EPO. Bien qu'ayant un effet plastifiant dans la production des dispersions solides ternaires, la présence du Soluplus® apparaît défavorable à la stabilité des solutions sursaturées formées par les extrudats. L'extrusion à chaud est aujourd'hui l'une des technologies les plus utilisées dans le secteur pharmaceutique pour améliorer la solubilité des substances actives peu solubles. Cependant, son utilisation dans les pays en voie de développement reste encore limitée sans doute à cause du coût de l'équipement et l'absence de main d'œuvre qualifiée. Il est donc impératif au regard de son importance pour le développement pharmaceutique, que nos équipes de recherche s'y intéressent.

Références bibliographiques

- 1. Nyamba I, Lechanteur A, Semdé R, Evrard B.** Physical formulation approaches for improving aqueous solubility and bioavailability of ellagic acid: A review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;159(November 2020):198–210.
- 2. Nyamba I, Jennotte O, Sombié CB, Lechanteur A, Sacre PY, Djandé A, et al.** Preformulation study for the selection of a suitable polymer for the development of ellagic acid-based solid dispersion using hot-melt extrusion. *Int J Pharm.* 2023;641(May).
- 3. Mendonsa N, Almutairy B, Kallakunta VR, Sarabu S, Thipsay P, Bandari S, et al.** Manufacturing strategies to develop amorphous solid dispersions: An overview. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2020;55(June 2019):101459. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101459>
- 4. Assis JMC de, Barbosa EJ, Bezzon VDN, Lourenço FR, Carvalho FMS, Matos JR, et al.** Hot-melt extrudability of amorphous solid dispersions of flubendazole-copovidone: An exploratory study of the effect of drug loading and the balance of adjuvants on extrudability and dissolution. *Int J Pharm.* 2022;614(January).
- 5. Liu J, Cao F, Zhang C, Ping Q.** Use of polymer combinations in the preparation of solid dispersions of a thermally unstable drug by hot-melt extrusion. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2013;3(4):263–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2013.06.007>

6. **Li B, Harich K, Wegiel L, Taylor LS, Edgar KJ.** Stability and solubility enhancement of ellagic acid in cellulose ester solid dispersions. *Carbohydr Polym.* 2013;92(2):1443–50.
7. **Nyamba I, Sombie CB, Lechanteur A, Semde R, Evrard B.** Potential of Native Cyclodextrins and L-Lysine for Enhancing Ellagic Acid Aqueous Solubility. *Int J o?Drug Deliv Technol.* 2024;
8. **Vo CL, Park C, Lee B.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2013;85(3):799–813. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.007>
9. **Luebbert C, Huxoll F, Sadowski G, Van Den Mooter G, Grohganz H.** Amorphous-amorphous phase separation in API/polymer formulations. *Molecules.* 2017;22(2):1–17.
10. **Reitz E, Vervaet C, Neubert RHH, Thommes M.** Solid crystal suspensions containing griseofulvin-Preparation and bioavailability testing. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;83(2):193–202.
11. **Huang D, Xie Z, Rao Q, Liams E, Pan P, Guan S, et al.** Hot melt extrusion of heat-sensitive and high melting point drug: Inhibit the recrystallization of the prepared amorphous drug during extrusion to improve the bioavailability. *Int J Pharm* [Internet]. 2019;565(April):316–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.064>
12. **Wilson M, Williams MA, Jones DS, Andrews GP.** Hot-melt extrusion technology and pharmaceutical application. *Ther Deliv.* 2012;3(6):787–97.
13. **Mendonsa N, Almutairy B, Kallakunta VR, Sarabu S, Thipsay P, Bandari S, et al.** Manufacturing strategies to develop amorphous solid dispersions: An overview. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2020;55(December 2019):101459. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101459>
14. **Bhujbal S V., Mitra B, Jain U, Gong Y, Agrawal A, Karki S, et al.** Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2021;11(8):2505–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>
15. **Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ.** Polymeric Amorphous Solid

Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *J Pharm Sci* [Internet]. 2016;105(9):2527–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>

16. Shah S, Maddineni S, Lu J, Repka MA. Melt extrusion with poorly soluble drugs. *Int J Pharm* [Internet]. 2013;453(1):233–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.001>

17. Thiry J, Krier F, Ratwatte S, Thomassin J, Jerome C, Evrard B. European Journal of Pharmaceutical Sciences Hot-melt extrusion as a continuous manufacturing process to form ternary cyclodextrin inclusion complexes. *PHASCI* [Internet]. 2017;96:590–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.09.032>

18. Isaïe Nyamba, Alexis M W Nembot, Charles B Sombié, Hermine Zimé Diawara, Josias B.G. Yaméogo, Anna Lechanteur, Christian Damblon, Rasmané Semdé et al., Evaluation of the application of polyethylene glycol 8000 as a plasticizer for the development of solid dispersions based on ellagic acid and Eudragit® EPO using hot melt extrusion Evaluation. 2024;3(Peg 8000). Available from: <https://doi.org/10.57220/jatpb.v3i1.179>

19. Prodduturi S, Urman KL, Otaigbe JU, Repka MA. Stabilization of hot-melt extrusion formulations containing solid solutions using polymer blends. *AAPS PharmSciTech*. 2007;8(2).

20. Thiry J, Krier F, Evrard B. A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up. *Int J Pharm*. 2015;479(1):227–40.

21. He Y, Ho C. Amorphous Solid Dispersions: Utilization and Challenges in Drug Discovery and Development. *J Pharm Sci*. 2015;104(10):3237–58.

22. Kanaujia P, Poovizhi P, Ng WK, Tan RBH. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. *Powder Technol*. 2015;285:2–15.

23. Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *J Pharm Sci* [Internet]. 2016;105(9):2527–44. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>

24. Meng F, Trivino A, Prasad D, Chauhan H. Investigation and correlation of drug polymer miscibility and molecular interactions by various approaches for the preparation of amorphous solid dispersions. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2015;71:12–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.003>

25. Savic IM, Jovic E, Nikolic VD, Popsavin MM, Rakic SJ, Savic-Gajic IM. The effect of complexation with cyclodextrins on the antioxidant and antimicrobial activity of ellagic acid. *Pharm Dev Technol* [Internet]. 2019;24(4):410–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1502318>

26. Haser A, Huang S, Listro T, White D, Zhang F. An approach for chemical stability during melt extrusion of a drug substance with a high melting point [Internet]. Vol. 524, *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2017. 55–64 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.070>

27. Zazueta C. Ellagic acid : Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection. 2015;97:84–103.

28. Shi Q, Chen H, Wang Y, Wang R, Xu J, Zhang C. Amorphous Solid Dispersions : Role of the Polymer and Its Importance in Physical Stability and In Vitro Performance. *Pharmaceutics*. 2022;