

Étude comparative des propriétés d'excipients du « Kew » (kaolin du Mali) et du kaolin officinal sur les profils de libération de l'ibuprofène à partir de pommades.

Comparative study of "Kew" (kaolin of Mali) and heavy kaolin excipients properties on ibuprofen release profiles from ointments.

Auteur(s) : Mouzouvi R. A., Fall A. B. K., Sarr C.O3., Djego J., Diouf L.A., Sy G. Y., BIGOT K.

Catégorie : Sciences du vivant > Pharmacie

ScienceLib Editions Mersenne : Volume 6 , N ° 140409  
ISSN 2111-4706

Publié le: 2014-04-15

## Étude comparative des propriétés d'excipients du « Kew » (kaolin du Mali) et du kaolin officinal sur les profils de libération de l'ibuprofène à partir de pommades.

### Comparative study of "Kew" (kaolin of Mali) and heavy kaolin excipients properties on ibuprofen release profiles from ointments.

Mouzouvi<sup>1</sup> R. A., Fall<sup>2</sup> A. B. K., Sarr C.O<sup>3</sup>., Djego J<sup>1</sup>., Diouf L A<sup>2</sup>., Sy G. Y<sup>4</sup>., BIGOT K<sup>1</sup>.

1. Unité de Formation et de Recherche en Pharmacie, Faculté des Sciences de la Santé, Cotonou, Bénin
2. Laboratoire de Pharmacie galénique, FMPOS, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal
3. Laboratoire de Chimie analytique, FMPOS, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal
4. Laboratoire de Pharmacologie, FMPOS, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

**Email :** bambakoueimel@gmail.com

#### Résumé

L'étude s'est focalisée sur le kaolin du Mali, roche argileuse répandue en Afrique, communément appelée « Kew » au Sénégal. Il présente de nombreuses similitudes avec le kaolin officinal en ce qui concerne leurs caractéristiques physico-chimiques

Le profil de libération de l'ibuprofène (acide (RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque) a été étudié à partir de pommades dosées à 5 %, pendant 4 h en utilisant un appareil de dissolution et des mesures d'absorbance toutes les 30 min. Les densités optiques ont servi à calculer les quantités d'ibuprofène libérées et les pourcentages correspondants.

Les préparations contenant le kaolin du Mali (PKM) et le kaolin officinal (PKO) ont présenté les mêmes caractéristiques organoleptiques excepté la coloration. La pommade « neutre » (PN) était différente. Les quantités d'ibuprofène libérées par la PKM et la PKO ont été très proches quel que soit la période de mesure, avec des moyennes ( $\pm$  SEM) de 7,51 mg  $\pm$  1,23 et 8,18 mg  $\pm$  1,26 respectivement, plus élevées que celle de la PN qui est égale à 6,28 mg  $\pm$  0,88. Les courbes des pourcentages en fonction du temps ont été parallèles durant les deux premières heures ( $t_{30}$  à  $t_{120}$ ). À partir de  $t_{150}$  jusqu'au terme, la courbe de la PN a été décrochée

alors que les courbes PKM et PKO se rapprochaient. L'analyse des variances au seuil de signification de 5% et le test post hoc de Newman-Keuls ont confirmé ces observations par l'absence de différence statistiquement significative entre les pommades PKM et PKO. Leur comparaison avec la PN, entre  $t_{150}$  et  $t_{240}$ , a donné des différences significatives avec  $F_{obs} = 7,443$ ,  $Q_{obs} = 7,407$  et  $3,940$ , respectivement pour  $F_{crit} = 4,256$  et  $Q_{crit} = 3,95$ .

Les résultats ont mis en exergue la ressemblance du kaolin du Mali et du kaolin officinal, notamment leurs propriétés d'excipient adsorbants confirmant. Ils ouvrent une perspective pour des investigations pharmacotechniques plus approfondies dans la recherche d'ingrédients pharmaceutiques convenables pour des utilisations industrielles.

**Mots clés :** kaolin du Mali, kaolin officinal, pommades, ibuprofène, profil de libération.

### Abstract

The study focused on the kaolin of Mali, argillaceous rock widespread in Africa, and commonly called "Kew" in Senegal. It has many similarities with the heavy clay regarding the physico-chemical characteristics.

The release profile of ibuprofen ((RS)-2-[4- (2-methylpropyl) phenyl] propanoic acid) was studied from ointments dosed at 5% for 4 h using a dissolution apparatus and absorbance measurements every 30 min. The optical densities were used to calculate the amount of ibuprofen released and the corresponding percentages.

Preparations containing Mali kaolin (MKO) and heavy kaolin (HKO) showed the same organoleptic characteristics except colour. The "neutral" ointment (NO) was different. The amounts of ibuprofen released from the MKO and HKO were very similar regardless of the measurement period, with mean ( $\pm$  SEM) of  $7.51 \pm 1.23$  mg and  $8.18 \pm 1.26$  mg respectively higher than that of NO which is equal to  $6.28 \pm 0.88$  mg. The curves of percentages over time were parallel during the first two hours ( $t_{30}$  to  $t_{120}$ ). From  $t_{150}$  to the end NO curve split down while MKO and HKO curves became closer.

Analysis of variances and Newman-Keuls post hoc test confirmed these observations showing no statistically significant difference between MKO and HKO. Their comparison with NO, between  $t_{150}$  and  $t_{240}$  gave significant differences with respectively  $F_{obs} = 7,443$ ,  $Q_{obs} = 7,407$  and  $3,940$ , against  $F_{crit} = 4.256$  and  $Q_{crit} = 3.95$ .

The results highlighted the similarity of the heavy kaolin and the Mali kaolin, particularly as adsorbent excipients. They open a perspective for further investigations in finding suitable pharmaceutical ingredients for industrial uses.

**Key words:** kaolin of Mali, heavy clay, ointments, ibuprofen release profile.

## **1- Introduction**

Les ressources minérales du sous-sol africain restent encore peu explorées comparativement aux autres matières premières d'origine naturelle, végétale ou animale, alors que plusieurs d'entre elles sont susceptibles de constituer des ingrédients potentiellement intéressants pour l'industrie pharmaceutique. Par exemple, les argiles, très répandues en Afrique (1), peuvent servir entre autres applications, en technologie pharmaceutique et en dermatopharmacie comme absorbants, adsorbants, agents de revêtement, diluants, liants, lubrifiants, opacifiants, stabilisateurs d'émulsion ou viscosifiants (2, 3, 4).

Dans la perspective de la valorisation de ces ressources, des études ont été entreprises sur le kaolin du Mali, roche sédimentaire argileuse connue au Sénégal sous le nom de « Kew ». Elles ont mis en évidence de grandes ressemblances physico-chimiques avec le kaolin officinal (5, 6). Ses propriétés d'excipient dans des pommades contenant de l'acide salicylique ont fait l'objet d'investigations qui ont révélé que son comportement était très proche de celui du kaolin officinal (7, 8).

La présente étude se situe dans le prolongement de nos travaux sur cette matière première en vue de mieux connaître ses interactions avec divers composants au sein de formulations galéniques. L'objectif est l'étude du profil de libération de l'ibuprofène (PA) anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique, à partir de pommades caractérisées par la présence soit du kaolin officinal, soit du « Kew » ou l'absence des deux minéraux.

## **2- Matériels et méthodes**

### **2.1- Matériels**

#### **2.1.1- Matières premières**

Les principaux matériaux utilisés sont :

- l'ibuprofène acquis auprès du laboratoire CERTA (Belgique) ;

- le kaolin officinal et la vaseline blanche provenant du laboratoire Fagron (Belgique), sous les numéros de lot 11 E12-B09-266953 et n° 08E27-B04, respectivement ;
- le « Kew » acquis au niveau de la gare ferroviaire de Dakar (en provenance du Mali) ;
- la paraffine liquide achetée auprès de la Coopération Pharmaceutique Française, sous les numéros de lot 9884.

### 2.1.2- Instruments et appareils

Le matériel utilisé pour le traitement des matières premières est constitué ;

- d'une balance de précision (Sartorius série LA 230S) ;
- d'un mortier et d'un pilon en porcelaine ;
- d'un pulvérisateur à boulets type Giuliani Torino série IG.W2/E) ;
- d'un tamis de module 24 ;
- de ballons, de béchers, de fioles et d'éprouvettes graduées ;
- d'ampoules à décanter ;
- d'un microscope optique (CETI)

Pour le test de dissolution et les mesures d'absorbance les appareils utilisés sont :

- des cellules de libération conçues selon le modèle décrit par la Pharmacopée avec des membranes filtrantes 0.45  $\mu\text{m}$ ,
- un appareil de dissolution (HANSON modèle SR8 PLUS série 0204-0362),
- un spectrophotomètre UV (JASCO modèle V570 série Ao2g175) comportant une cuve de lecture en quartz, de 10 mm et couplé à un ordinateur avec imprimante ;
- des agitateurs à ultrasons (BRANSON 1510) ;
- de seringues avec aiguilles ;
- des thermomètres permettant le contrôle de la température du dissoluté.

## 2.2- Méthodes

### 2.2.1- Traitement des ingrédients

À l'exception du kaolin du Mali, tous les constituants sont obtenus prêts à l'emploi. Le « Kew », initialement sous forme de fragments grossiers a été nettoyé, puis concassé avant d'être

broyé dans le pulvérisateur à boulets. La poudre obtenue a été passée sur un tamis de module 24 et conservée à l'abri des agents atmosphériques ou contaminants.

Les quantités nécessaires pour chaque préparation ont été prélevées par pesée ou mesures effectuées avec la balance de précision et l'éprouvette graduée.

### **2.2.2- Formulation et préparation des pommades**

Trois types de pommades contenant toutes 5 % d'ibuprofène ont été mis au point. Il s'agit d'une pommade à base de kaolin officinal, d'une pommade à base de « Kew » et d'une pommade dite « neutre », sans kaolin officinal ni « Kew ». Le dosage a été choisi en référence à la spécialité Cliptol 5 %.

Les constituants ont été mélangés dans l'ordre suivant : principe actif, kaolin officinal ou « Kew », vaseline puis paraffine liquide. La poudre d'Ibuprofène a été introduite puis triturée dans le mortier préalablement taré jusqu'à la dispersion de tout agglomérat éventuellement présent. Selon le cas, soit le kaolin officinal soit le « Kew » a été ajouté progressivement, en proportions constantes, tout en mélangeant après chaque opération. La vaseline puis la paraffine liquide ont été ensuite incorporées, par fractions, en triturant continuellement jusqu'à obtention d'un mélange de texture et de coloration homogènes.

### **2.2.4- Conditionnement, étiquetage et conservation des pommades**

Les pommades ont été conditionnées dans des pots en plastique stériles fermés par des couvercles adaptés et conservées à la température ambiante du laboratoire, entre 22°C et 25°C, pendant toute la durée de l'expérimentation.

La composition et la date de fabrication ont été mentionnées sur les étiquettes correspondant à chaque type de pommade.

### **2.2.5- Contrôle des pommades**

La stabilité des différentes préparations, dans les conditions de conservation, a été évaluée en fin de préparation, au bout de chaque semaine et au moment de l'essai de libération. Les paramètres testés ont été les caractères organoleptiques, l'homogénéité macroscopique et microscopique.

La couleur a été appréciée par un examen visuel. La consistance et l'homogénéité ont été évaluées en étalant une prise de pommade sur une surface plane à l'aide d'une spatule.

L'odeur a été détectée par reniflement. Ces mêmes examens ont été répétés durant toute l'expérimentation afin de s'assurer de la stabilité physique des pommades.

L'homogénéité de la teneur en principe actif a été testée par extraction et dosage de l'ibuprofène incorporé dans une prise de 0,42 g de pommade. La prise introduite dans une ampoule à décanter, a été subie trois extractions successives utilisant chacune 10 ml d'éthanol à 90°. Les phases organiques collectées ont été filtrées sous vide, le filtrat complété à 1000 ml avec de l'eau distillée et le mélange homogénéisé à l'aide d'un agitateur à ultrasons. La concentration en ibuprofène de la solution test a été calculée en fonction de la moyenne de deux mesures consécutives de la densité optique à 223 nm et de la concentration de la solution standard.

## **2.2.6- Étude des profils de libération**

### **2.2.6.1- Protocole expérimental**

#### **Principe**

La méthode de détermination utilisée reprend le principe recommandé par la Pharmacopée Européenne pour les formes solides mais légèrement modifié et adapté aux pommades. Des cellules de libération de forme carré (6 x 6 cm) constituées de deux plaques apposées l'une sur l'autre et maintenues par 4 vis ont été conçues. La partie supérieure des cellules est perforée pour laisser passer le solvant de dissolution. Une membrane filtrante de 4 mm de diamètre, munie des pores de 0,45 µm (papier Wattman), est insérée entre les deux plaques. Les cellules renfermant la forme à tester sont placées dans ballons contenant le solvant de dissolution sous agitation constante par des palettes. Lors de l'essai, les substances dissoutes par les solvants passent à travers la membrane filtrante et peuvent être recueillies et dosées.

#### **Mode opératoire**

Le test se déroule en plusieurs étapes :

- mise sous tension de l'appareil de dissolution (HANSON modèle SR8 PLUS série 0204-0362) ;
- chauffage du bain-marie thermostaté jusqu'à 37 °C ± 0,5 et contrôle de sa température comme celle du milieu de dissolution durant toute l'opération ;
- remplissage de 6 ballons avec chacun 500 ml d'eau distillée ;
- pesée de 1,05 g de chaque pommade à déposer sur la plaque inférieure des cellules de libération

- montage des deux plaques formant la cellule de libération après avoir étalé la pommade qui est ensuite recouverte par la membrane filtrante ;
- les cellules sont alors introduites dans les ballons en raison d'une cellule par ballon et placées à 2,5 cm des palettes d'agitation ;
- un volume de 10 ml de solution est prélevé, toutes les 30 minutes pendant 4 heures ( $t_{30}$  à  $t_{240}$ ), de chaque ballon dans une zone précise à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et la palette et à 10 mm au moins de la paroi du récipient. Le volume prélevé est aussitôt remplacé par un volume égal du milieu de dissolution ;
- le volume recueilli (10 ml) est dilué dans 40 ml d'eau distillée pour être dans les conditions de dissolution maximale de l'ibuprofène à savoir 21 mg/L à 37 ° C (solution standard) ;
- pour la lecture des densités optiques, à 223 nm, la solution (standard et essai) est introduite dans la cuve en quartz. Les mesures ont été répétées deux fois pour chaque échantillon en utilisant deux cellules.

## 2.2- Expression des résultats

### 2.2.1- Dosage du principe actif

L'ibuprofène extrait des pommades avec de l'éthanol a été dosé, indirectement, par spectrophotomètre UV. La densité optique a été mesurée à 223 nm en milieu hydro-alcoolique en utilisant comme étalon une solution standard du principe actif. La quantité d'ibuprofène ( $Q_{PA}$ ) a été calculée en utilisant :

$$Q_{Ech} = \frac{DO_{Ech}}{DO_{Std}} \times Q_{Std}$$

où :

- $Q_{Ech}$  = quantité PA dans l'échantillon ;
- $Q_{Std}$  = quantité de PA dans la solution standard (21 mg/L) ;
- $DO_{Ech}$  = densité optique de l'échantillon ;
- $DO_{Std}$  = densité optique de la solution standard.

La formule provient des rapports des concentrations et des densités optiques des échantillons testés et de la solution standard :

$$\frac{C_{Exh}}{C_{Std}} = \frac{DO_{Ech}}{DO_{Std}} \text{ et } C = \frac{Quant}{Vol}$$

Elle se ramène à :

$$\text{Formule 1 : } Q_{\text{Ech}} = \frac{DO_{\text{Ech}}}{DO_{\text{Std}}} \times 21$$

Le pourcentage de principe actif est donné par la

$$\text{Formule 2 : } \% \text{ PA} = \frac{Q_{\text{Ech}}}{Q_{\text{Pde}}} \times 100$$

avec :

- % PA = pourcentage de PA;
- $Q_{\text{Ech}}$  = quantité de PA dans l'échantillon test ;
- $Q_{\text{Pde}}$  = quantité totale de PA contenue dans la prise de pommade ayant servi pour l'extraction (0.42 g) et renfermant théoriquement 21 mg d'ibuprofène.

### 2.2.2- Essais de libération

La quantité de principe actif libérée par les prises des différentes pommades, en fonction du temps, a été calculée pour chaque prélèvement en utilisant :

$$Q_{\text{Ech}} = \frac{DO_{\text{Ech}}}{DO_{\text{Std}}} \times Q_{\text{Std}} \times \frac{V_{\text{Ech}}}{V_{\text{Std}}}$$

où :

- $Q_{\text{Ech}}$  = quantité de PA en mg libérée dans le milieu de dissolution à t donné ;
- $Q_{\text{Std}}$  = quantité de PA dans la solution standard ;
- $DO_{\text{Ech}}$  = densité optique de l'échantillon prélevé ;
- $DO_{\text{Std}}$  = densité optique de la solution standard (= 0,5371) ;
- $V_{\text{Tot}}$  = volume total du milieu de dissolution (500 mL);
- $V_{\text{Ech}}$  = volume de l'échantillon test après dilution (50 mL).

La formule a été obtenue en partant de :

$$\frac{C_{\text{Exh}}}{C_{\text{Std}}} = \frac{DO_{\text{Ech}}}{DO_{\text{Std}}} \text{ et } C_{\text{Std}} = \frac{\text{Quant}}{\text{Vol}} = 21 \text{ mg/L}$$

$$\frac{Q_{\text{Ech}} \times V_{\text{Std}}}{Q_{\text{Std}} \times V_{\text{Ech}}} = \frac{DO_{\text{Ech}}}{DO_{\text{Std}}} \leftrightarrow Q_{\text{Ech}} = \frac{DO_{\text{Ech}} \times Q_{\text{Std}} \times V_{\text{Ech}}}{DO_{\text{Std}} \times V_{\text{Std}}}$$

Avec :  $V_{\text{Ech}} = 50 \text{ ml}$ ,  $V_{\text{Std}} = 1000 \text{ ml}$  et  $Q_{\text{Std}} = 21 \text{ mg}$ , elle se ramène à :

$$\text{Formule 3 : } Q_{\text{Ech}} = \frac{DO_{\text{Ech}}}{DO_{\text{Std}}} \times 21 \times 2,5$$

Le pourcentage de principe actif est ainsi calculé :

$$\text{Formule 4 : } \% \text{ PA} = \frac{Q_{\text{Ech}}}{Q_{\text{Tot}}} \times 100$$

avec :

- % PA = pourcentage de PA libéré par la prise d'essai ;
- $Q_{\text{Ech}}$  = quantité de PA en mg libérée dans le milieu de dissolution à t donné ;
- $Q_{\text{Tot}}$  = quantité de PA en g contenue dans la prise d'essai de 1,05 g (0,0525 g).

### 2.2.3- Analyse statistique

Les données ont été comparées par l'analyse des variances (seuil de significativité 0,05) et le test de Newman-Keuls afin de voir les différences statistiquement significatives.

## 3- Résultats

### 3.1- Types de pommades obtenues

Les différentes pommades mises au point et leurs formules détaillées figurent au tableau I. Elles seront appelées par leurs acronymes respectifs, à savoir : PKM pour la pommade à base de « Kew », PKO pour la pommade à base de kaolin officinal et PN pour la pommade dite « neutre », sans kaolin officinal ni « Kew ».

**Tableau I** : Formules des différentes pommades

Ingrédients (poids en grammes)	Pommades		
	PN	PKO	PKM
Kaolin	-	15	-
Kew	-	-	15
Ibuprofène	2,5	2,5	2,5
Vaseline	37,5	22,5	22,5
Paraffine liquide	10	10	10
Poids total	50	50	50

### 3.2- Caractères organoleptiques et propriétés galéniques

Les pommades à base du kaolin officinal et du « Kew » étaient, respectivement, de couleurs beige et grise tandis que la pommade « neutre » a pris une couleur blanche. Toutes les pommades étaient homogènes, onctueuses, faciles à répartir et à étaler. Une différence a été notée concernant la consistance des préparations qui a été plus grande pour la PKO et plus faible pour la PN (tableau II).

L'observation microscopique a permis de mettre en évidence la présence de vacuoles d'air et d'apprécier la taille des particules des pommades en réalisant trois frottis examinés au microscope optique avec un grossissement 100. Les particules de la pommade PKO étaient plus fines que celles de la PKM. La pommade PN était dépourvue de vacuoles d'air qui ont été observées en plus grand nombre dans la pommade PKM (tableau II).

**Tableau II** : caractéristiques organoleptiques

	Couleur	Odeur	Consistance
<b>PN</b>	Blanche	Inodore	Moins pâteuse, onctueuse
<b>PKO</b>	Beige	Inodore	Pâteuse, onctueuse
<b>PKM</b>	Grisâtre	Inodore	Pâteuse, onctueuse
Homogénéité			
<b>PN</b>	Homogène	Absence de particules	Absence de vacuoles d'air
<b>PKO</b>	Homogène	Particules fines	Quelques vacuoles d'air
<b>PKM</b>	Homogène	Particules moins fines	Nombreuses vacuoles d'air

### 3.3- Dosage du principe actif dans les préparations

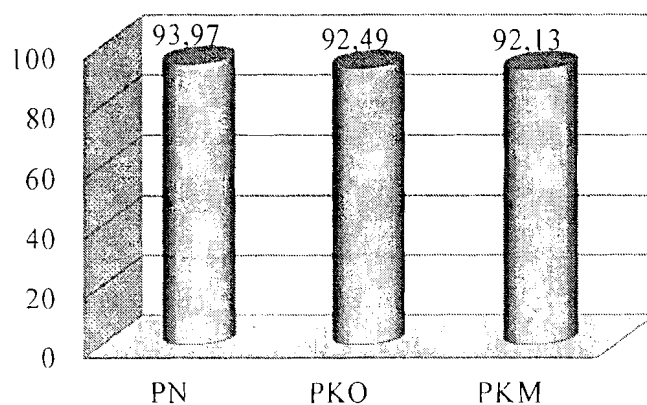
Les différentes mesures de la densité optique de la solution standard ont donné des valeurs très proches, avec une moyenne de 0,537 avec un écart-type (SEM) de 0,007 pour une concentration de 21 mg/ml.

Le tableau III indique les moyennes ( $\pm$  écarts-types) des densités optiques, des quantités d'ibuprofène calculées en utilisant la formule 1 et des pourcentages correspondants obtenues avec la formule 2.

**Tableau III :** Moyennes ( $\pm$  SEM) des densités optiques, des quantités (en mg) et des pourcentages d'ibuprofène

	Densités optiques	Quantités	Pourcentages
PN	0,505 $\pm$ 0,006	19,73 $\pm$ 0,24	93,97 $\pm$ 1,16
PKO	0,497 $\pm$ 0,003	19,42 $\pm$ 0,10	92,49 $\pm$ 0,48
PKM	0,495 $\pm$ 0,002	19,35 $\pm$ 0,08	92,13 $\pm$ 0,40

L'histogramme de la figure 1 illustre les pourcentages moyens d'ibuprofène extrait des différentes pommades.



**Figure 1 :** Histogramme des pourcentages moyens d'ibuprofène extrait des différentes pommades.

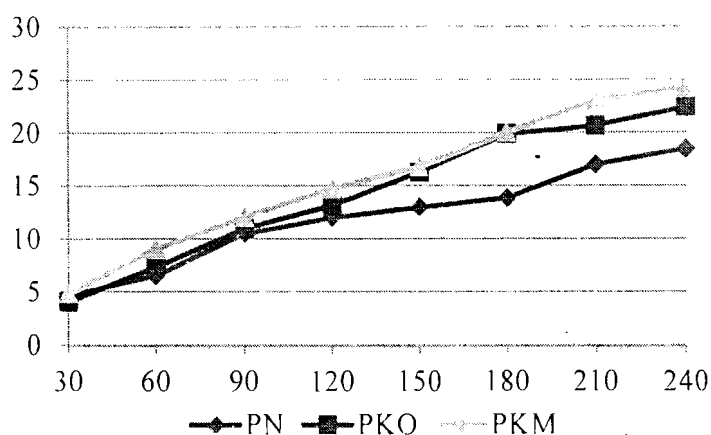
### 3.4- Profils de libération de l'ibuprofène à partir des pommades

Les quantités de principe actif libérées par les différentes pommades, en fonction du temps, ont été calculées en utilisant la formule 3 et les pourcentages correspondants déterminés avec les formule 4.

Le tableau IV récapitule les données globales ainsi que la moyenne ( $\pm$  SEM) pour chacune des pommades et la figure 2 illustre les profils de libération de l'ibuprofène sous la forme de pourcentages en fonction du temps.

**Tableau IV :** Quantités d'ibuprofène libérées par les pommades en fonction du temps et leurs moyennes  $\pm$  écarts-types.

Temps (min)	Quantités en mg			Pourcentages		
	PN	PKO	PKM	PN	PKO	PKM
30	2,44	2,13	2,55	4,65	4,06	4,85
60	3,40	3,84	4,74	6,48	7,32	9,02
90	5,49	5,74	6,32	10,45	10,94	12,04
120	6,29	6,88	7,74	11,99	13,11	14,74
150	6,80	8,51	8,79	12,95	16,21	16,75
180	7,26	10,44	10,50	13,83	19,88	20,01
210	8,89	10,82	12,11	16,94	20,60	23,06
240	9,68	11,73	12,74	18,44	22,35	24,26
<b>Moyennes</b>	<b>6,28</b>	<b>7,51</b>	<b>8,18</b>	<b>11,97</b>	<b>14,31</b>	<b>15,59</b>
<b><math>\pm</math> SEM</b>	<b><math>\pm</math> 0,88</b>	<b><math>\pm</math> 1,23</b>	<b><math>\pm</math> 1,26</b>	<b><math>\pm</math> 1,67</b>	<b><math>\pm</math> 2,34</b>	<b><math>\pm</math> 2,40</b>



**Figure 2 :** Profils de libération de l'ibuprofène à partir des pommades

#### 4- Discussion

Les différents examens des caractéristiques organoleptiques ont montré une bonne homogénéité de toutes les préparations et leur consistance convenable. Les différences de texture observées, avec la présence de particules, s'expliquent par la granulométrie des deux excipients argileux dans les pommades PKO et PKM (Tableau II).

Le dosage de l'ibuprofène, qui avait pour objectif de vérifier l'homogénéité des préparations et leur teneur réelle en principe actif, a permis de voir une grande ressemblance entre les pommades PKO et PKM avec, respectivement, des teneurs moyennes ( $\pm$  SEM) de  $19,42 \text{ mg} \pm 0,10$  et  $19,35 \text{ mg} \pm 0,08$ . La concentration a été légèrement différente pour la pommade PN se situant à  $19,73 \text{ mg} \pm 0,24$  (Tableau III). Il apparaît ainsi que les pommades PKO et PKM libèrent un peu moins d'ibuprofène en raison de la présence des agents adsorbants.

Aucune altération n'a été décelée lors des contrôles effectués montrant que les pommades ont conservé leurs propriétés physiques, dans les conditions de conservation, pendant le déroulement de l'étude ainsi qu'une bonne stabilité.

Les dosages séquentiels ont révélé une progression régulière de la concentration en ibuprofène dans les milieux de dissolution pour chacune des pommades tel que le montrent le tableau IV et la figure 2. Entre les premiers prélèvements ( $t_{30}$ ) et les derniers ( $t_{240}$ ), l'augmentation moyenne a été plus élevée pour la PKM ( $1,46 \text{ mg} \pm 0,188$ ) comparativement à la PKO ( $1,37 \text{ mg} \pm 0,22$ ) ou encore à la PN ( $1,03 \text{ mg} \pm 0,23$ ) ce qui se traduit par des pourcentages respectifs de :  $2,77 \% \pm 0,36$  ;  $2,61 \% \pm 0,41$  et  $1,97 \% \pm 0,43$ .

Les courbes illustrant les profils de libération des trois pommades sont parallèles et très proches jusqu'à la 2<sup>e</sup> heure de l'essai ( $t_{120}$ ) au-delà de laquelle apparaissent des différences entraînant un décrochage de la courbe de la PN tandis que les courbes de la PKO et de la PKM se rapprochent, se touchant même entre  $t_{150}$  et  $t_{180}$  (figure 2).

L'analyse des variances des quantités moyennes d'ibuprofène libérées par chacune des pommades, durant tout l'essai, ne montre pas de différence statistiquement significative avec  $F_{\text{obs}} = 0,720$  pour  $F_{\text{crit}} = 3,467$ , au seuil de significativité de 5%. L'allure des trois courbes de la figure 2, et plus particulièrement, leur proximité au cours des deux premières heures et le décrochage de la courbe PN lors de la 3<sup>e</sup> et de la 4<sup>e</sup> heures, permettent de prédire les variations de la valeur  $F_{\text{obs}}$ . Une observation plus détaillée des résultats, met en évidence l'absence de différence statistiquement significative dans une première séquence ( $t_{30}$  à  $t_{120}$ ) avec  $F_{\text{obs}} = 0,221$ . Pour la deuxième séquence ( $t_{150}$  à  $t_{240}$ ), une différence significative apparaît avec une valeur de  $F_{\text{obs}} = 7,443$ , pour  $F_{\text{crit}} = 4,256$ . Les pommades PKO et PKM, à excipient argileux, se distinguent de la PN comme le montrent les résultats du test post hoc de Newman-Keuls avec des valeurs  $Q_{\text{obs}} = 7,407$  pour la comparaison PN/PKO et  $Q_{\text{obs}} = 3,940$

pour la comparaison PN/PKM à partir de  $t_{150}$  pour une  $Q_{crit} = 3,95$ . Par contre il n'y a pas de différence entre les pommades PKO et PKM avec  $Q_{obs} = 1,836$ .

Il découle de l'interprétation de l'analyse statistique une confirmation des observations précédentes avec l'absence de différence statistiquement significative entre les données des pommades à base de kaolin officinal et de kaolin du Mali « Kew » qui présentent ainsi une similitude de comportement quant à la libération de l'ibuprofène tout au long de l'essai.

Les matières argileuses dont fait partie le kaolin du Mali sont très utilisées en technologie pharmaceutique dans la mise au point de diverses formes (capsules, comprimés, poudres, crèmes, pommades, émulsions, suspensions) et en dermatopharmacie (2, 4, 9). Elles servent comme absorbants, adsorbants, agents de revêtement, diluants, liants, lubrifiants, opacifiants, stabilisateurs d'émulsion ou viscosifiants (10, 11) et sont également proposées dans de nombreux domaines industriels ou diverses autres utilisations comme la mise au point d'insecticides (12).

Très peu de travaux ont été consacrés, à ce jour, aux propriétés d'excipient du kaolin du Mali mais nos résultats viennent confirmer deux études antérieures sur le profil de libération de l'acide salicylique incorporé dans des pommades contenant du « Kew » (7, 8]. Les propriétés et possibilités d'applications des argiles justifient l'intérêt accordé au kaolin du Mali dans le contexte global de recherche d'ingrédients pharmaceutiques et de développement d'une industrie pharmaceutique locale en Afrique. Car, malgré un marché de plus en plus attrayant des handicaps majeurs caractérisent le secteur pharmaceutique sur le continent aussi bien en ce qui concerne les infrastructures, la R&D, les moyens financiers (13, 14, 15, 16, 17), les ressources humaines, la production, l'accès des produits de santé (18, 19, 20) et les stratégies managériales des grandes firmes (16, 21).

## 5- Conclusion

L'étude a confirmé les présomptions antérieures concernant la similarité des comportements du kaolin du Mali ("Kew") et du kaolin officinal. Les courbes des profils de libération et l'analyse statistique des données, tout au long du test, ont montré une nette convergence entre les pommades contenant les deux argiles et leur nette différence avec la pommade dite neutre.

Les deux composés minéraux, présents dans le même ratio par rapport au principe actif, ont agi de manière identique comme des absorbants de l'ibuprofène, molécule hydrophobe caractérisée par la présence de groupements carbonyle et hydroxyle.

Le kaolin du Mali, disponible à faible coût, apparaît ainsi comme un candidat intéressant pour des investigations plus poussées en vue d'en faire une matière première à usage pharmaceutique.

### Remerciements

Les auteurs adressent leurs sincères remerciements aux responsables et personnels du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (Ministère de la Santé, Sénégal) pour leur avoir permis l'utilisation de leurs installations durant l'étude.

### References

1. EKOSSE G. I. E., Kaolin deposits and occurrences in Africa: Geology, mineralogy and utilization, *Applied Clay Science* 2010; 50: 212-36.
2. Murray H H., Traditional and new applications for kaolin, smectite, and palygorskite: a general overview, *Applied Clay Science* 2000; 17: 207-21.
3. Lopez-Galindo A., Viseras C., Cerezo P., Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products, *Applied Clay Science* 2007; 36: 51-63.
4. Viseras C, Aguzzi C., Cerezo P., Lopez-Galindo A., Uses of clay minerals in semisolid health care and therapeutic products, *Applied Clay Science* 2007; 36: 37-50.
5. Seck D., Contribution à la détermination de la composition d'une roche sédimentaire «le Kew» par diffraction de rayon X et microscopie électronique à balayage, Thèse de Doctorat d'État de pharmacie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar (Sénégal) 2007; n° 02.

6. Thioune O, Ndiaye N, Ndiaye A, Fall A B K, Diarra M, Mbaye G, Diop M., Contribution à l'étude des caractéristiques physico-chimiques du « kew » (kaolin du Mali) en vue de son utilisation comme excipient, ScienceLib Éditions Mersenne, Toulouse (France) 2012-10-25; Vol 4, n° 121004.
7. Mbaye M P., Contribution à l'évaluation des propriétés d'excipients du « Kew », Thèse de Doctorat d'État de pharmacie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar (Sénégal) 2008; n° 25.
8. Dasse R., Kaolin du mali : étude de ses propriétés d'excipient sur un modèle de pommade, Thèse de Doctorat d'État de pharmacie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar (Sénégal) 2012; n° 113.
9. Rowe R. C., Sheskey P. J. and Quinn M. E., Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition. London: Pharmaceutical Press and Washington: American Pharmacists Association 2009; p. 352
10. Paulo S. C. et al., Chemical and radiological characterization of clay minerals used in pharmaceuticals and cosmetics, Applied Clay Science 2011; 52: 145-49.
11. McGinity J. W., O'Donnell P. B. Pharmaceuticals. In: Peter A. Ciullo editor. Industrial minerals and their uses: a handbook and formulary. New Jersey: Noyes Publications; 1996: 401-33.
12. Nguemtchouin M.M.G., Ngassoum M.B., Ngamo L., Cretin M., Gaudu X., Insecticidal activities of powdered formulation base on essential oil of *Xylopiya aethiopica* and kaolinite clay against *Sitophilus zeamais*, Journal of Crop Protection 2010; 29: 985-99.
13. Siegel D. S., Waldman D., Atwater L., Link A. N., Commercial knowledge transfers from universities to firms: improving the effectiveness of University-Industry Collaboration, J. High Technol. Managem. Res. 2003; 14: 111-33

14. Berger M. et al. Renforcer l'innovation pharmaceutique en Afrique. Council on Health Research for Development (COHRED) et Nouveau Partenariat pour le Développement de l'Afrique (NEPAD). Gaberone: NEPAD; 2010
15. Dickson M, Gagnon J. P. (2004), Key Factors in the Rising Cost of New Drug Discovery and Development, *Nature Reviews, Drug Discovery* 3 (May 2004): 417–29
16. Corbel P, Le brevet : un outil de coopération/exclusion, *Cahiers de recherche du Larequoi* 2003/1, 30-44.
17. Kaplan W. A., Laing R., Local Production of Pharmaceuticals: Industrial Policy and Access to Medicines”. In Document de travail HNP Banque Mondiale, janvier 2005, [www.worldbank.org](http://www.worldbank.org) (Access january 2013).
18. Organisation des Nations Unies pour le développement industriel (ONUDI). Appui de l'ONUDI à la promotion de l'industrie pharmaceutique locale dans les pays en développement, eu égard en particulier aux produits médicaux essentiels. Conseil du développement industriel : 38<sup>e</sup> session, Vienne, 24-26 novembre 2010.
19. European Federation of Pharmaceutical Industries Associations, EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2011 update.
20. Abecassis P, Coutinet N., (2008) :  
Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. *Revue Horizons stratégiques* n° 7 – Janvier-Mars 2008
21. Clément P, La marchandisation mondiale de la santé publique. La stratégie entrepreneuriale des firmes pharmaceutiques, *Chaos-International* ; 18 janvier 2010; n° 11, [www.chaos-international.org](http://www.chaos-international.org) (Access may 2013).