BSAM
Biopharm Scientific Annual Meeting

3rd BIOPHARM SCIENTIFIC ANNUAL MEETING
BSAM3, Alger le 16 Mars 2023

Etude des dispersions solides du Kétoprofène préparées par la méthode de fusion

Djebbar Mohamed, Hachemi Soumaya et Chaffai Nacéra

Laboratoire de Pharmacie galénique, Département de Pharmacie, Faculté de médecine, Annaba

Introduction

- Depuis longtemps, la recherche pharmaceutique est confrontée à des problématiques de stabilité et de solubilité des principes actifs. Un nombre important de molécules thérapeutiques manifestent de mauvaises propriétés de solubilité et une faible vitesse de dissolution en milieu aqueux, et par conséquent leur diffusion à travers les membranes digestives est ralentit et leur absorption se trouve réduite. Afin d'obtenir une forme orale soluble dans l'organisme et stable dans le temps, les chercheurs ont développé de nouvelles techniques permettant l'amélioration de la solubilité et la dissolution des substances faiblement hydrosolubles. Parmi ces résolutions, la dispersion solide est une technique de plus en plus utilisée. Le Kétoprofène est l'un des meilleurs principes actifs de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cependant, son usage thérapeutique se trouve confronter à ses effets secondaires gastro-intestinaux et à sa faible solubilité dans l'eau.
- *L'objectif* de notre travail est d'améliorer la solubilité et les taux de dissolution du médicament modèle, le Kétoprofène, en utilisant la technique de DS préparée par la méthode de fusion.

Matériel & Méthodes

Formulation & Préparation

Tableau 1: Composition des DS % m/m « Kétoprofène- Transporteur »

Kétoprofène	80%	60%	40%	20%
	DS_1	DS_2	DS_3	DS_4
PEG 4000	20%	40%	60%	80%
	$DS_{1'}$	$DS_{2'}$	$DS_{3'}$	$DS_{4'}$
Poloxamère 188	20%	40%	60%	80%

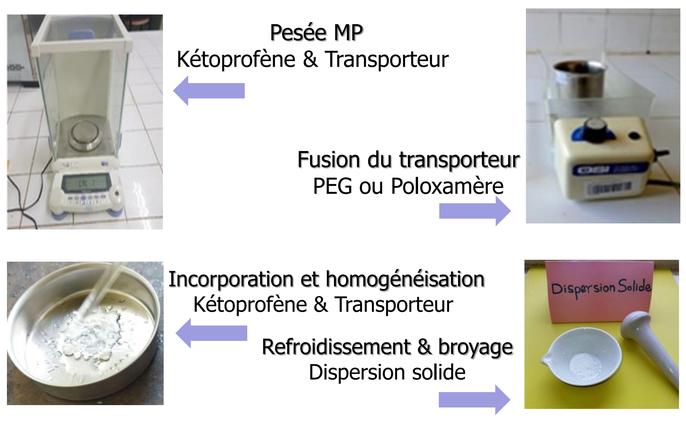


Figure 1: Etapes de préparations des dispersions solides

Caractérisation

Solubilité & Essais de dissolution

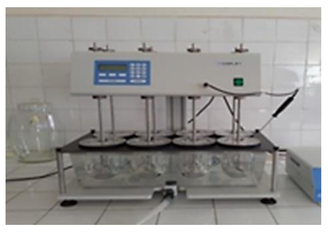
Solubilité maximale

« Shake flask Method »

- Spectrophotométrie UV
- Appareil Evolution 201 UV-Visible
- Milieux: pH 1,2 & pH 6,8
- Etablissement des courbes d'étalonnage
- Λ_{max} = 261 nm & 260 nm

Essai de dissolution

- Méthode: Palette tournante (COPLAY)
- Milieux: pH 1,2 & pH 6,8;
- Volume: 900 ml
- Vitesse: 50 tours/minute
- Nombre d'essais: 6



Etude physico-chimique

Spectroscopie IR-TF

- Appareil SHIMADZU IRAffinity-1S
- Echantillon pressé avec une force de 80N
- Gamme de fréquence : 4000- 400 cm^{-1}
- Résolution = 4 cm^{-1}

Calorimétrie à balayage différentiel DSC

- Appareil DSC evo
- 24°C - 220°C
- Argon 30ml/min

Résultats & Discussion

Caractérisation du PA pur

Tableau 2: Solubilité à saturation du Kétoprofène pur en fonction du pH

pH	1,2	4,5	6,8	7,4
Solubilité mg/ml	0,072 ± 0,80	0,195 ± 0,87	4,734 ± 1,34	6,317 ± 0,93

S pH 1,2 < S pH 4,5 < S pH 6,8 < S pH 7,4

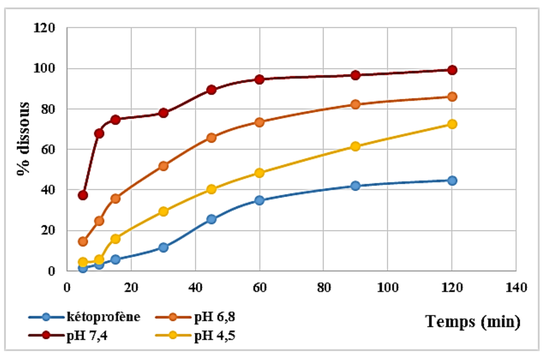


Figure 2: Profils de dissolution du Kétoprofène pur en fonction du pH

Caractérisation des Dispersions solides

Comportement biopharmaceutique

DS « Kétoprofène & PEG »

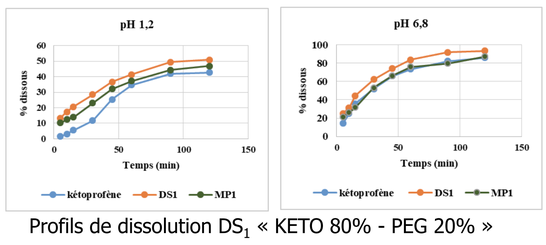
Tableau 3: Solubilité maximale DS « Kétoprofène & PEG »

	Solubilité maximale mg/ml	
	pH 1,2	pH 6,8
PA pur	0,072	4,72
DS_1	0,397	5,75
DS_2	0,589	6,16
DS_3	0,986	6,91
DS_4	1,082	7,37

$DS_1 < DS_2 < DS_3 < DS_4$

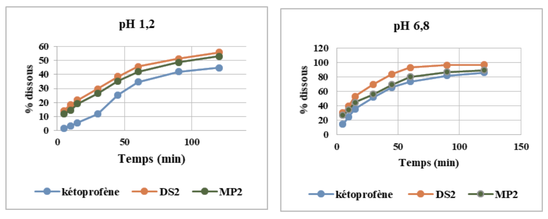
PEG < 50%

DS_1	30 mn	45 mn
pH 1,2	28,39%	36,71%
pH 6,8	62,24%	74,20%



Profils de dissolution DS_1 « KETO 80% - PEG 20% »

DS_2	30 mn	45 mn
pH 1,2	29,59%	38,58%
pH 6,8	69,92%	83,91%

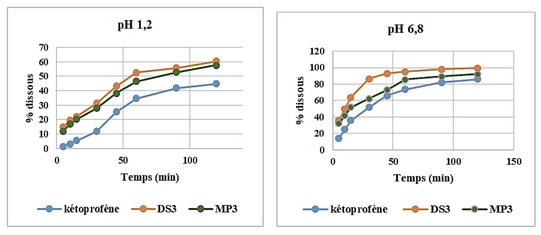


Profils de dissolution DS_2 « KETO 60% - PEG 40% »

Figure 3: Profils de dissolution DS_1 & DS_2

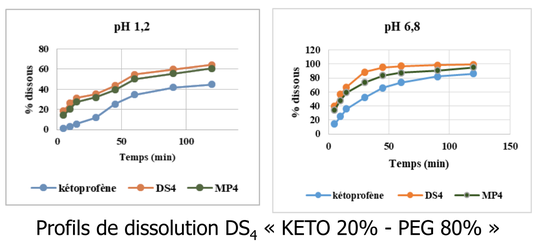
PEG > 50%

DS_3	30 mn	45 mn
pH 1,2	31,43%	43,18%
pH 6,8	86,55%	92,67%



Profils de dissolution DS_3 « KETO 40% - PEG 60% »

DS_4	30 mn	45 mn
pH 1,2	36,50%	44,50%
pH 6,8	88,19%	94,99%



Profils de dissolution DS_4 « KETO 20% - PEG 80% »

Figure 4: Profils de dissolution DS_3 & DS_4

DS « Kétoprofène & Poloxamère »

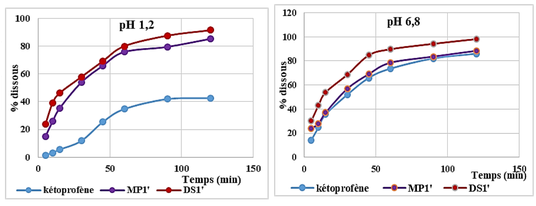
Tableau 4: Solubilité maximale DS « Kétoprofène & Poloxamère »

	Solubilité maximale mg/ml	
	pH 1,2	pH 6,8
PA pur	0,072	4,72
$DS_{1'}$	2,94	7,87
$DS_{2'}$	4,53	8,39
$DS_{3'}$	5,68	8,98
$DS_{4'}$	6,87	9,18

$DS_{1'} < DS_{2'} < DS_{3'} < DS_{4'}$

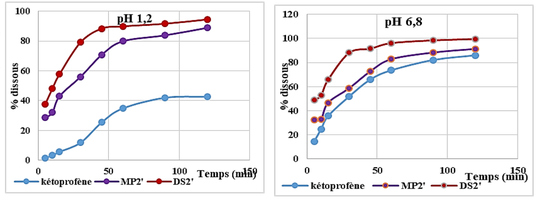
Polox < 50%

DS'_1	30 mn	45 mn
pH 1,2	57,86%	69,26%
pH 6,8	68,53%	84,66%



Profils de dissolution $DS_{1'}$ « KETO 80% - Polox 20% »

DS'_2	30 mn	45 mn
pH 1,2	79,12%	88,33%
pH 6,8	88,06%	91,46%

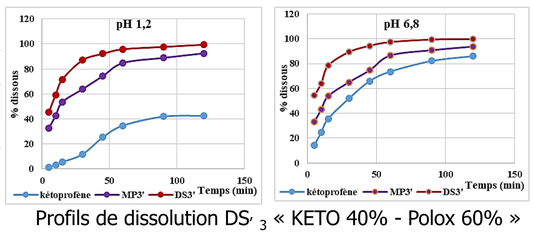


Profils de dissolution $DS_{2'}$ « KETO 60% - Polox 40% »

Figure 5: Profils de dissolution DS'_1& DS'_2

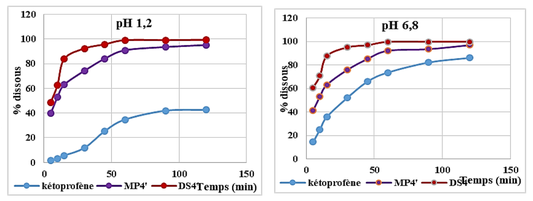
Polox > 50%

DS'_3	30 mn	45 mn
pH 1,2	87,01%	92,16%
pH 6,8	89,32%	94,36%



Profils de dissolution DS'_3 « KETO 40% - Polox 60% »

DS'_4	30 mn	45 mn
pH 1,2	83,94%	92,38%
pH 6,8	87,56%	94,99%



Profils de dissolution DS'_4 « KETO 20% - Polox 80% »

Figure 6: Profils de dissolution DS'_3 & DS'_4

Spectroscopie IR-TF

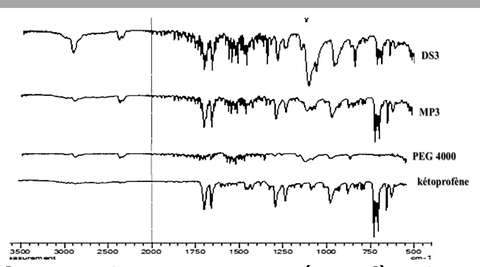


Figure 7: Spectres FTIR « Kétoprofène & PEG »

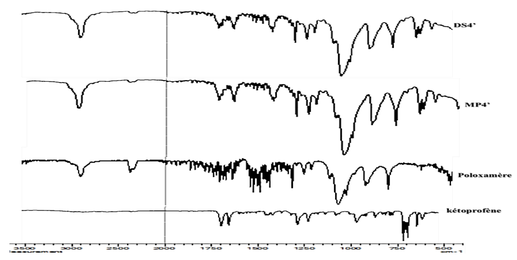


Figure 8: Spectres FTIR « Kétoprofène & poloxamère »

Calorimétrie à balayage différentiel DSC

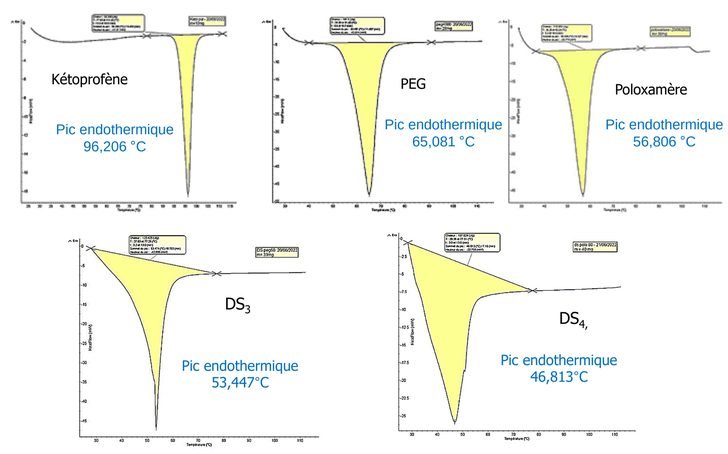


Figure 9: Thermogrammes Matières premières, DS_3 & DS'_4

Conclusion

- Il ressort, de cette étude, l'effet de la nature et de la concentration du transporteur hydrosoluble sur la solubilité et la dissolution du kétoprofène, médicament modèle, à partir des dispersions solides binaires préparées par la méthode de fusion. Enfin, la technique des dispersions solides semble être prometteuse dans le processus de formulation des médicaments faiblement hydrosolubles. Ces systèmes aboutissent, en effet, à l'amélioration de la solubilité et par conséquent de la dissolution du PA, garantissant ainsi une meilleure biodisponibilité.

Références bibliographiques

- Yusuf ATM et al (2020). Improvement of Dissolution Rate of Ketoprofen Using Solid Dispersions, Characterization and Dissolution Rate Comparison. Austin J Anal Pharm Chem. 7(1): 1124.
- Ravi Yashwant Savardekar et al (2020). Screening of Ketoprofen-Poloxamer and Ketoprofen-Eudragit solid dispersions for improved physicochemical characteristics and dissolution profile. Braz. J. Pharm. Sci. 56, e18641: 1-19.
- Sisodiya Rahul et al (2018). Formulation of fast dissolving ketoprofen tablet by solid dispersion technique. Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 8(6-A): 85 -92.
- Avinash RT et al (2020). Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs, Adv Pharm Bull, 10(3) : 359-369.