

KINETICS OF THE RELEASE OF KETOPROFEN INTERCALATED INTO LAYERED DOUBLE HYDROXIDES♦

LA CINETIQUE DE LA LIBERATION DU KETOPROPHENE INTERCALE DANS LES HYDROXYDES DOUBLES LAMELLAIRES

Mihaela Silion, Marcel Ionel Popa*

*Université Technique «Gh. Asachi» Iași,
Bd. D. Mangeron 71A, Iași, Roumanie,*

*Corresponding author: mipopa@ch.tuiasi.ro

Received: 08/05/2008

Accepted after revision: 17/06/2008

Abstract: The paper presents the intercalation of ketoprofen into layered double hydroxide by the reconstruction and ion-exchange methods. The structure and composition of the intercalated material have been studied by X-ray diffraction (XRD) and FTIR spectroscopy. Drug release from the intercalation compound was performed in vitro in simulated fluid at pH 2.0 and pH 7.4. The kinetic analysis shows the importance of the diffusion through the particle in controlling the drug release rate.

Keywords: *layered double hydroxides, ketoprofen, drug delivery system, kinetics*

♦ Paper presented at the fifth edition of: "Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée – COFrRoCA 2008", 25 – 29 June 2008, Bacău, Romania.

INTRODUCTION

Les hydroxydes doubles lamellaires (HDL), de formule générale $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2][A_{x/n}^{n-}]mH_2O$, ont une structure formée d'un empilement de feuillets analogues à la brucite. La charge positive induite par la présence simultanée de deux états d'oxydation (M^{2+} et M^{3+}) est contrebalancée par des anions situés dans la partie inter lamellaire. La diversité des espèces incorporées aussi bien dans les feuillets que entre les feuillets, confère à ces matériaux des propriétés physico-chimiques très variées débouchant sur de multiples applications [1-3].

Quand les anions d'échange sont des espèces organiques, les produits sont des matériaux hybrides inorganiques organiques. Plusieurs type des anions organiques ont été utilisés pour l'intercalation de HDL: sels d'acides organiques, médicaments, complexes de métaux de transition, polymères, etc.

Les médicaments intercalés dans des hydroxydes doubles lamellaires (HDL) sont pour la plupart des agents cardiovasculaires et anti-inflammatoires. Les études réalisées suggèrent qu'on peut utiliser ces matériaux dans la libération contrôlée des médicaments [4, 5].

Le principal avantage d'intercaler les médicaments dans des hydroxydes doubles lamellaires est de réduire la quantité de médicament administré ainsi que les variations de la concentration, ce qui conduit à la diminution de la toxicité et à la réduction de la dose administrée [6]. KET est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui se distingue par son activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. Il est indiqué dans le traitement symptomatique du rhumatisme inflammatoire en poussée aiguë, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylite ankylosante et dans le traitement des poussées aiguës, en arthroses (coxarthroses, gonarthroses), douleurs aiguës post traumatiques. On a intercalé le KET dans des hydrotalcites en vue d'accroître la solubilité et de réduire les effets secondaires tels : douleurs gastriques, nausée, vomissements, constipations ou diarrhée, céphalée, vertige, somnolence.

On peut réduire les effets adverses du KET par l'obtention de systèmes hybrides à libération contrôlée, et, en ce sens, on a synthétisé par différentes méthodes des composés hybrides du type hydroxydes doubles lamellaires - KET.

MATERIAUX ET METHODES

Nous avons préparé des matériaux hybrides KET-MgAl_HDL en utilisant deux méthodes d'intercalation: la co-précipitation (synthèse directe) et l'échange anionique [7] pour réaliser des systèmes qui permettront une libération contrôlée. Les matériaux ainsi préparés ont été caractérisés par différentes méthodes, telles que: analyse chimique, diffraction des rayons X, spectroscopie UV-Vis et FTIR, microscopie électronique à balayage, analyse thermogravimétrie, pour établir la composition chimique, la nature des espèces intercalées, la texture et la morphologie des produits. Toutes ces techniques ont bien montré la formation des matériaux hybrides lamellaires inorganiques organiques, dans lesquels les espèces organiques sont situées dans l'espace inter lamellaire.

L'étude de la libération du KET des systèmes hybrides obtenus a été réalisée par la technique de l'élution continue en milieu aqueux à différentes valeurs du pH et à différents débits, utilisant le dispositif décrit à la libération de la tolazoline dans

l'hydrogel de carboxyméthylecellulose réticulée [8]. La quantité de KET libérée des systèmes hybrides obtenus a été déterminée spectrophotométriquement.

Réactifs, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ et KET acquisés d'Aldrich. La diffraction avec des rayons X (XRD) s'est réalisée au moyen du diffractomètre Bruker AXS D8 utilisant des radiations α de CuK ($\lambda = 0,154 \text{ nm}$) à 40 KV et 35 mA entre 4 et 70 °C (2 θ) avec un monochromateur secondaire de graphite. Les spectres FTIR ont été obtenus au spectrophotomètre Bomem MB 104. Le profil de la libération du KET du MgAl_HDL_KET On a réalisé l'analyse spectrophotométrique à l'aide de l'appareil NanoDrop ND-1000 la $\lambda = 255 \text{ nm}$.

Synthèse du précurseur MgAl_HDL

A 100 mL solution obtenue en dissolvant 0,02 mol $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et 0,01 mol $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ dans l'eau, on a ajouté une solution 1M NaOH, réglant le débit au moyen du titrimètre automatique TitraLab TIM 854, de sorte que le pH de la solution reste constant autour de la valeur de 9,5. La synthèse s'est réalisée en atmosphère inerte d'azote et agitant fortement. Il en a résulté un précipité blanc qu'on a laissé à la maturation à 40 °C pendant 24 heures sous agitation. Après la maturation, on a séparé le précipité obtenu, on l'a lavé avec de l'eau décarbonatée et puis séché sous vacuum à 50 °C.

Obtention des composés de type MgAl_HDL intercalés avec du KET par la méthode de la coprécipitation

(MgAl_HDL_KETc): on a dissolu 0,02 mol $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et 0,01 mol $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ en 200 mL eau et 0,1 mol KET a été aussi dissolu dans 100 mL eau, les solutions obtenues étant ajoutées dans le récipient de synthèse au moyen d'une pompe péristaltique, le pH est maintenu à la valeur 9,0, par adjonction continue de 1M NaOH, utilisant le titrimètre automatique TitraLab TIM 854. L'échantillon est laissé à la maturation 36 h. Le précipité obtenu a été séparé par centrifugation, lavé avec de l'eau décarbonatée et puis séché à la 40 °C.

Obtention des composés de type MgAl_HDL intercalés avec du KET par la méthode de l'échange d'ions (MgAl_HDL_KET): on a dissolu 0,1 mol KET en 150 mL eau qu'on a ajouté en 250 mL dispersion aqueuse contenant 1g MgAl_HDL sous forte agitation et atmosphère d'azote. Le pH du mélange a été maintenu constant à la valeur de 9,0 par adjonction de solution de 1M NaOH. La réaction d'échange d'ions a eu lieu à la température de la chambre pendant 24 heures. Le précipité obtenu a été centrifugé, lavé avec de l'eau déionisée et séchée à 37 °C.

RESULTATS

Diffraction des rayons X

L'analyse des diffractogrammes relève le fait qu'après chaque synthèse on a obtenu des structures spécifiques des hydroxydes doubles lamellaires.

La figure 1 présente comparativement les diffractogrammes DRX pour le précurseur MgAl_HDL, respectivement pour les hybrides contenant du KET intercalé par deux méthodes de synthèse.

On peut constater que la valeur du paramètre (d_{003}) est de 8,50 Å, après l'intercalation du KET, les spectres résultés de la diffraction avec des rayons X des hybrides obtenus maintiennent leurs caractéristiques spécifiques aux hydrotalcites, de plus, la valeur du paramètre (d_{003}) augmente à 22,84 Å pour l'échantillon MgAl_HDL_KETc, respectivement à 22,54 Å pour l'échantillon MgAl_HDL_KETsi, ce qui est dû à la présence des molécules de KET entre les couches de celui-ci [9-11].

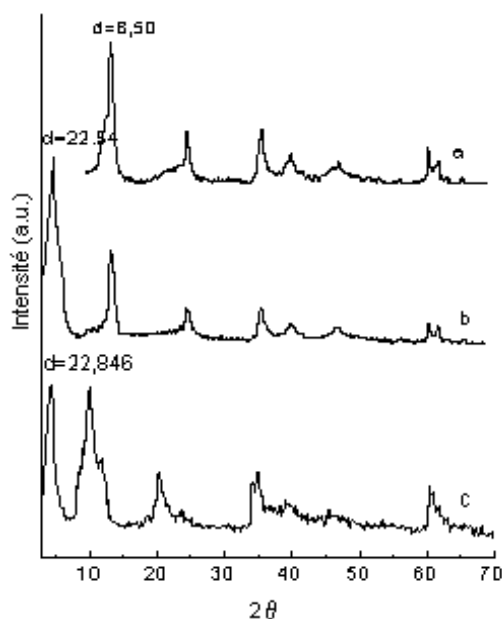


Figure 1. Spectres DRX pour :
(a) MgAl_HDL (b) MgAl_HDL_KETsi
(c) MgAl_HDL_KETc

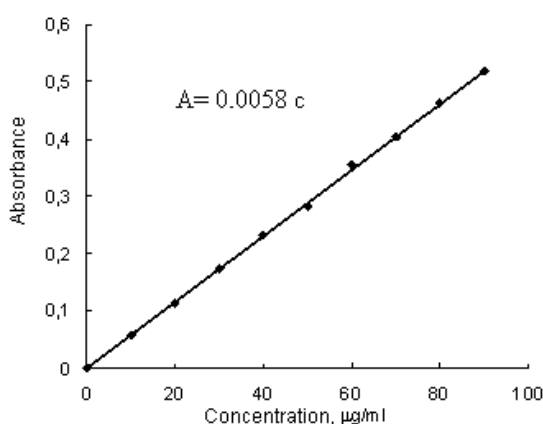


Figure 2. Courbe d'étalonnage du KET

Les distances sont approximativement les mêmes pour les produits obtenus par les deux méthodes de synthèse et correspondent à la dimension des molécules de KET.

Tableau 1. Valeurs des paramètres cellulaires et dimension de l'espace interlamellaire

Echantillon	d_{003} (Å)	$c = 3 d_{003}$ (Å)	$a = 2 d_{110}$ (Å)	Dimension l'espace interlamellaire (Å)
MgAl_HDL	8,50	25,50	3,04	3,70
MgAl_HDL_KETc	22,84	68,53	3,02	18,04
MgAl_HDL_KETsi	22,54	67,62	3,03	17,74

Les paramètres de la cellule élémentaire, la valeur de l'espace basal et la hauteur de l'espace interlamellaire pour les échantillons résultés par l'intercalation du KET dans la structure de HDL ont été calculés et présentés dans le tableau 1.

Cinétique de la libération du KET des HDLs_KET

On a déterminé la quantité de KET libérée des composés hybrides MgAl_HDL_KET par la méthode spectrophotométrique. On a tracé la courbe d'étalonnage dans le domaine de concentration 0 – 90 µg.mL⁻¹, utilisant des solutions aqueuses de KET, obtenues par la dilution de la solution de KET dans l'eau de concentration 0,1 g.dL⁻¹. L'absorbance a été déterminée à la longueur d'onde de 255 nm. Dans tous les cas on retrouve les points d'expérimentation sur la même droite avec une erreur inférieure à 1%. La courbe d'étalonnage est présentée dans la figure 2.

L'équation qui décrit la courbe d'étalonnage est: $A = 0,0058 \times c$ (µg.mL⁻¹) pour le domaine 0 – 90 µg.mL⁻¹ (c – concentration de la solution de KET, A – absorbance).

On a utilisé l'équation pour la détermination directe de la concentration de KET des milieux de libération.

La cinétique de libération du KET a été suivie jusqu'à la libération complète du KET. On a utilisé des solutions aqueuses avec des pH différents (pH = 2,0 – HCl, respectivement 7,4 – solution tampon phosphate) pour observer l'effet du pH sur la vitesse de libération du KET des composés obtenus.

Au pH = 2,0 dans tous les cas la quantité de KET libérée est au-dessous de 10%, ce qui s'explique par le fait que le KET en forme acide est très peu soluble en milieu acide. En milieu basique, solution tampon phosphate pH = 7,4, a lieu la libération de KET.

La figure 3 présente les profils de libération du KET des couches de MgAl_HDL_KET au pH = 7,4 et à débits différents avec des valeurs de 0,5 et 1 mL.min⁻¹.

La quantité de KET libérée dans l'échantillon a été calculée avec la relation 1.

$$m_m = c_m \times V_e + \sum_{i=0}^{n-1} c_i \times V_i \quad (1)$$

où: m_m - quantité de médicament libéré de l'échantillon (mg) après un certain délai (t);

c_m - concentration du médicament de l'échantillon (mg.mL⁻¹);

V_e - volume d'éluant (100 mL);

V_i - volume extrait de l'échantillon, i , (2 mL);

c_i - concentration de médicament de l'échantillon extrait, i , (mg.mL⁻¹) déterminé spectrophotométriquement.

La quantité de KET libérée en solution aqueuse au pH = 7,4 est fonction du temps et du débit de l'éluant, quand l'échantillon est mis en contact avec le milieu de libération.

Les courbes cinétiques de libération suggèrent une cinétique de l'ordre I. La représentation des données cinétiques en coordonnées semi-logarithmiques, la relation 2 est présentée dans la figure 4.

$$\ln \left[1 - \frac{m_m}{m_f} \right] = k \cdot t \quad (2)$$

où: m_m - la quantité de médicament libérée de l'échantillon (mg) à un certain moment (t);

m_f - la quantité finale de médicament libérée (mg);

t - le temps (min);

k - la constante de vitesse de la réaction de libération.

Les constantes de vitesse pour les échantillons à différents débits sont présentées dans le tableau 2.

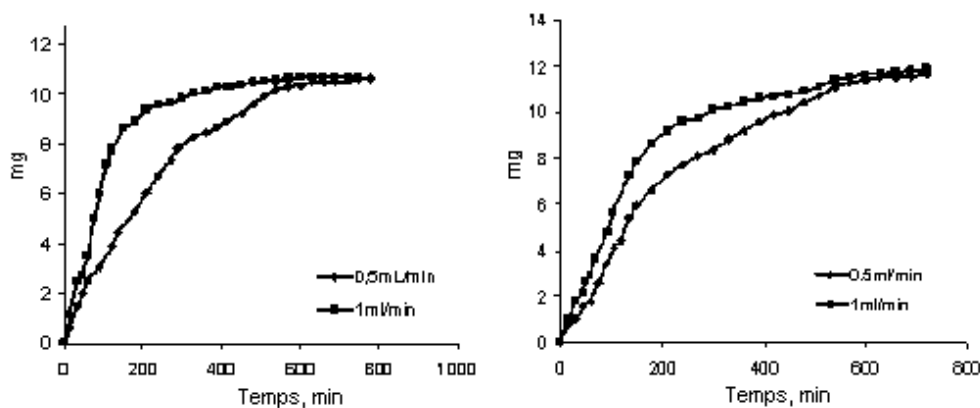


Figure 3. Les courbes de la libération de KET au pH=7,4
(a) MgAl_HDL_KETsi (b) MgAl_HDL_KETc

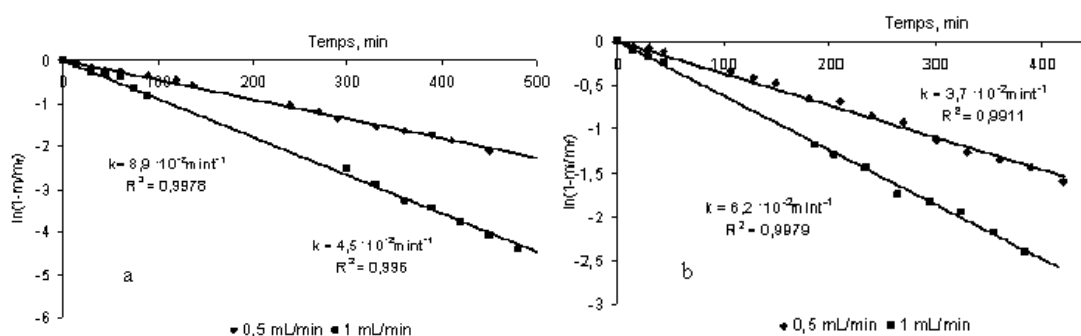


Figure 4. Représentation en coordonnées semi-logarithmiques des données cinétiques pour: a) MgAl_HDL_KETsi b) MgAl_HDL_KETc

Tableau 2. Les valeurs des constantes de vitesse

Echantillon / débit, mL.min ⁻¹	k, min ⁻¹
MgAl_HDL_KETsi / 0,5	$4,5 \times 10^{-2}$
MgAl_HDL_KETsi / 1,0	$8,9 \times 10^{-2}$
MgAl_HDL_KETc / 0,5	$3,7 \times 10^{-2}$
MgAl_HDL_KETc / 1	$6,2 \times 10^{-2}$

On observe que les valeurs des constantes de vitesse augmentent avec le débit de la phase d'élution (la concentration en ions dans la cellule à échantillon s'accroît).

A la fin du test on a récupéré le résidu de la cellule de l'échantillon, on lavé avec de l'eau déionisée, séché et analysé par DRX et FTIR.

Dans la figure 5 on présente les diffractogrammes DRX pour les hybrides à KET avant et après en avoir libéré.

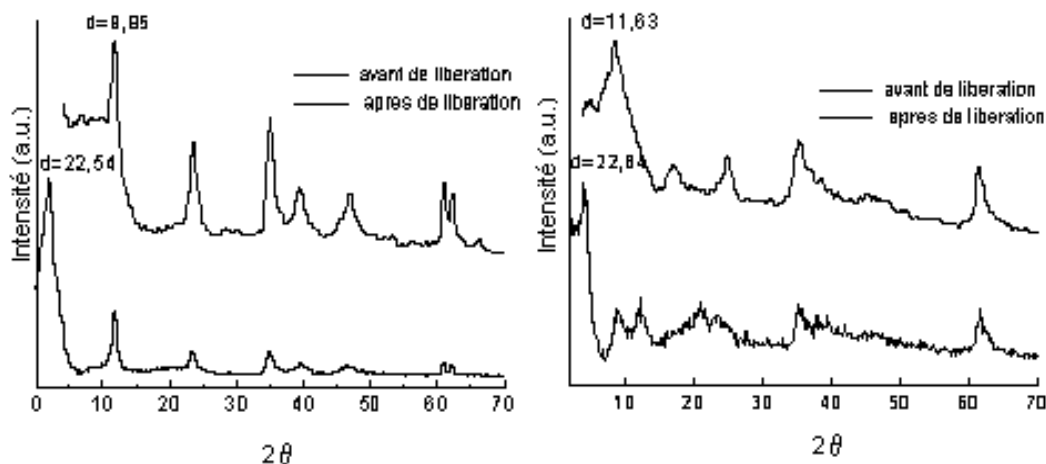


Figure 5. Spectres DRX
(a) *MgAl_HDL_KETsi* (b) *MgAl_HDL_KETc*

Après la libération, la distance entre les couches a été de 8,85 Å pour *MgAl_HDL_KETsi* et de 11,63 Å pour *MgAl_HDL_KETc*. Ces valeurs sont correspondantes aux hydroxydes doubles lamellaires qui contiennent entre des couches intercalées les ions de phosphate [14]. On a aussi observé la disparition du pic de 23,6 θ du médicament-LDH.

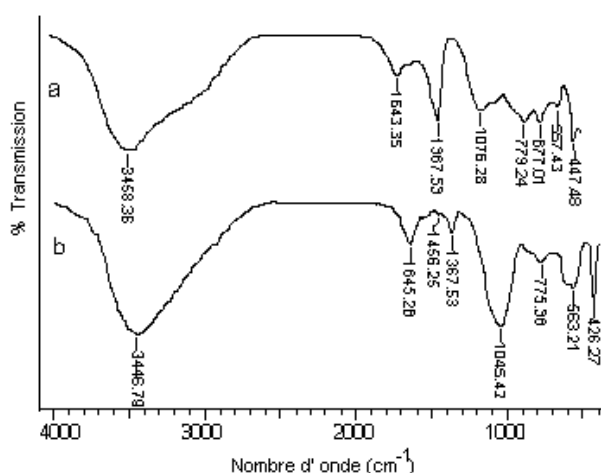


Figure 6. Les spectres FTIR après libération pour
(a) *MgAl_HDL_KETsi* (b) *MgAl_HDL_KETc*

Dans les spectres FTIR (figure 6), après libération au pH = 7,4 disparaissent les bandes caractéristiques de KET, se conservent celles spécifiques aux hydroxydes doubles lamellaires et, de plus, apparaît la bande caractéristique à l'ion phosphate à 1050 cm⁻¹. Cela suggère que la libération du médicament des hybrides à KET est due à la substitution des ions de médicament avec les ions phosphate du milieu d'élution.

Tandis que la libération du médicament est due à l'échange des anions de médicament avec les anions du milieu d'élution, une fois échangés, les anions du médicament diffuse par les particules d'hydrotalcite et puis dans la couche de diffusion.

La libération du médicament de l'HDL peut être contrôlée par la diffusion du

médicament de l'intérieur de la particule et par sa diffusion dans le milieu d'élution, ou par la vitesse de l'échange des ions du médicament avec les ions du milieu de libération.

CONCLUSIONS

L'intercalation des anions de KET s'est réalisée utilisant comme matrice MgAlHLD par deux méthodes de synthèse: coprécipitation et échange d'ions.

L'analyse DRX et FTIR confirment l'intercalation de l'agent pharmacologique, pour les deux méthodes.

Les études cinétiques en régime continu en milieux d'élution avec la valeur du pH = 7,4, similaire à celle de l'organisme, met en évidence une cinétique de libération de l'ordre 1.

Remerciement: Ce travail a été financé par le programme CEEEX 108/2006.

RÉFÉRENCES

1. Del Arco, M., Carriazo, D., Martin, C., Perez-Gruoso, A. M., Rives, V.: *Journal of Solid State Chemistry*, **2005**, 178, 3571;
2. Kannan, S., Dubey, A., Knozinger, H.: *Journal of Catalysis*, **2005**, 231, 381;
3. Nakagaki, S., Halma, M., Bail, A.: *Journal of Colloid and Interface Science*, **2005**, 281, 417;
4. Vueba, M.L., Pina, M.E., Veiga, F., Sousa, J.J.: *Int. J. Pharm.*, **2006**, 307, 56-65;
5. Frunza, M. Popa, M.I., Carja, G.: *Scientific Study & Research*, **2005**, VI(2), 173-179;
6. Drusano, G.L., Standiford, H.C., Plaisance, K., Forrest, A., Leslie, J.: *Antimicrob Agents Chemother*, **1986**, 30, 444-6;
7. Carlino, S.: *Solid State Ionics*, **1997**, 98, 73;
8. Popa, M., Bajan, N., Popa, M.I., Popa, A.A.: *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, **2006**, 45, 9-21;
9. Frunza, M., Popa, M.I.: *The 5th Conference New Research Trends in Material Science*, Sibiu, **2007**, III, 721-724;
10. Frunza, M., Lisa, G., Zonda, R., Popa, M.I.: *Revista de chimie*, **2008**, 59(2), 159-164;
11. Frunza, M., Popa, M.I., Melnig, V.: *Bull.Inst.Polit. Iași*, **2007**, LIII (LVII), Fasc. 3, 179-184;
12. Kanan, S., Swamy, C.S.: *J. Mat. Chem. Lett.*, **1992**, 11, 1585;
13. Velu, S., Amkunar, V., Narayanan, V., Swamy, C.S.: *J. Mater. Sci.*, **1997**, 32, 957;
14. Costantino, U., Casciola, M., Massinelli, L., Nocchetti, M., Vivani, R.: *Solid States Ionics*, **1997**, 97, 203-212.