

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE ET GALENIQUE D'UNE DISPERSION SOLIDE D'ALPIROPRIDE BASE.

DUCLOS R*, SAITER J.M., GRENET J ** et ORECCHIONI A.M.***

* Laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de Médecine Pharmacie de Rouen, B.P. 97, Avenue de l'Université, 76803 Saint Etienne du Rouvray Cedex, France.

** Laboratoire LECAP Faculté des Sciences et Techniques de Rouen, B.P. 108, Place Emile Blondel, 76134 Mont Saint Aignan Cedex, France.

INTRODUCTION

L'Alpiropride base est un antimigraineux dont la biodisponibilité orale est limitée en raison d'une faible solubilité dans les liquides biologiques. Bien que les sels de la base (acétate et chlorhydrate notamment) soient plus solubles en milieu aqueux, leur amertume désagréable rend difficile une administration per os. C'est la raison pour laquelle, dans le but d'améliorer la biodisponibilité de la forme basique, des dispersions solides ont été préparées par la méthode de dissolution-évaporation (1) (2) (5).

Des travaux antérieurs menés dans notre laboratoire (3) (4) portant sur d'autres molécules actives nous ont conduit à choisir le distéarate de saccharose comme transporteur hydrophile pour la formulation des coprécipités.

Le but recherché a été l'optimisation de la fabrication d'un produit :

- comportant une concentration maximale en substance active,
- possédant une cinétique de dissolution optimale
- préparé selon une procédure simple et reproductible

MATERIEL ET METHODES

1. Matières premières

- l'Alpiropride base fourni par les laboratoires DELAGRANGE (Chilly-Mazarin - France) est une poudre cristalline blanche peu soluble en milieu aqueux (environ 0,50g/l à 37°C) . Son point de fusion est de l'ordre de 170°C.
- le distéarate de saccharose (Sucroester 7ND) est fourni par les laboratoires GATTEFOSSE (Saint Priest - France). Son point de fusion est de 50°C à 70°C.
- l'acool absolu est fourni par les laboratoires PROLABO (Paris - France).

Ces trois produits sont utilisés sans autre purification.

2. Méthodes

- 2.1. Préparation des dispersions solides

Les coprécipités ont été préparés par dissolution dans l'alcool absolu du mélange Alpiropride base - Sucroester 7ND dans des rapports 50:50, 60:40, 70:30, 80:20 et 90:10 p/p, suivie d'une évaporation du solvant à 50°C sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif Buchi. Le précipité est ensuite placé 48h dans un dessiccateur à température ambiante avant d'être broyé et tamisé. Seules sont retenues les fractions dont la granulométrie est < 100 µm.

- 2.2. Analyse calorimétrique différentielle

L'analyse calorimétrique différentielle est effectuée à l'aide d'un analyseur DSC4 Perkin Elmer. La vitesse de montée en température est de 10°C/minute. Les résultats sont représentés sur la figure 1.

- Sur la première courbe (a), on observe un seul pic endothermique de fusion à 173°C qui correspond à la fusion de l'Alpiropride base,
- Sur la seconde courbe (b) on observe 3 pics de fusion vers 56°C, 66°C et 73°C. Ces pics correspondent à la fusion du Sucroester 7ND et ces observations sont conformes aux spécifications des laboratoires GATTEFOSSE.

La figure suivante (figure 2) représente les courbes enthalpiques obtenues avec les coprécipités. On constate qu'apparaissent 2 pics endothermiques de fusion, l'un vers 55°C qui correspond à la fusion du Sucroester 7ND et le second vers 170°C qui correspond à la fusion de l'Alpiropride base.

- 2.3. Cinétiques de dissolution

L'étude des cinétiques de dissolution a été effectuée à l'aide d'un appareil conforme aux normes de la Pharmacopée X (Dissolutes Erweka) dans de l'eau distillée à 37°C sur des échantillons correspondant à 20 mg d'Alpiropride base. Une pompe péristaltique (Watson - Marlow) conduit de manière continue le milieu de dissolution vers la cellule de mesure d'un spectrophotomètre UV (Safas 210, Prolabo). Le pourcentage de produit dissous est déterminé par absorption UV à une longueur d'onde de 281 nm. Les résultats portés sur la figure 3 représentent la moyenne de six déterminations.

Ces résultats montrent que pour l'Alpiropride base pur, un taux de dissolution de 50 pour cent est obtenu en 25 minutes environ et une dissolution totale en plus d'une heure. Pour les dispersions solides, le pourcentage dissous augmente pour les concentrations les plus élevées en Alpiropride base dans les coprécipités. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les coprécipités contenant 90 pour cent p/p du principe actif dispersé au sein du distéarate de saccharose. En effet, dans ce cas, le taux de produit dissous est de 96 pour cent en 3 minutes et de 100 pour cent en 6 minutes.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats obtenus par analyse calorimétrique différentielle semblent indiquer que la structure cristalline de l'Alpiropride base n'est pas modifiée lorsque ce produit est utilisé sous forme de dispersion solide. Par ailleurs, la concentration très élevée de la base au sein du transporteur hydrophile (90 pour cent p/p) est un phénomène surprenant et inhabituel. On peut donc se poser la question de l'utilité de formuler des coprécipités. Pour répondre à cette question, l'Alpiropride base pur a été dissous dans de l'alcool absolu et traité dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour la préparation des coprécipités. Les résultats obtenus avec le produit ainsi recristallisé sont reportés sur la figure 4. Ils montrent que si les cinétiques de dissolution du produit recristallisé sont meilleures que celles obtenues avec le produit pur, elles sont toutefois moins bonnes que celles obtenues avec le coprécipité. En effet, les pourcentages dissous sont respectivement de 50 pour cent en 3 minutes et 85 pour cent en six minutes au lieu de respectivement 96 pour cent et 100 pour cent. L'hypothèse la plus vraisemblable avancée pour expliquer ces résultats serait que l'Alpiropride base est doué d'une relative hydrophilie qui est exaltée d'une part par l'état microparticulaire au sein du coprécipité et d'autre part par l'association avec le transporteur hydrophile.

CONCLUSION

La formulation par un processus simple et reproductible de dispersions solides d'Alpiropride base a permis d'obtenir un produit riche en substance active dont les cinétiques de dissolution sont tout à fait comparables à celles d'un sel mais dont l'amertume beaucoup plus faible est compatible avec une administration orale.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHIOU C.L., RIEGELMAN S.

Pharmaceutical applications of solid dispersions systems.

J.Pharm. Sci., 1971, 60(9), 1281 - 1302.

2. DUCHENE D.

Les dispersions solides. Stabilité et conservation.

STP Pharma. 1985, 1 (11), 1064 - 1073.

3. DUCLOS R., GRENET J., SAITER J.M., BESANCON P., DUCHENE D., ORECCHIONI A.M.

Solid dispersions in saccharose distearate. Application to the improvement of the dissolution of progesterone.

5th International Conference on Pharmaceutical Technology.

Paris 30-31 mai et 1 juin 1989, Vol II, 378 - 384.

4. DUCLOS R., SAITER J.M., GRENET J., ORECCHIONI A.M.

Polymorphism of progesterone : Influence of the carrier and of the solid dispersion manufacturing processes. A calorimetric and radiocrystallographic study. Symposium on Thermodynamics, Calorimetry and Thermal Analysis.

Bâle, 10 - 14 septembre 1989, II, 73 pp.

5. FORD J.L.

The current status of solid dispersions.

Pharm. Acta Helv., 1986, 6 (3), 69-88.

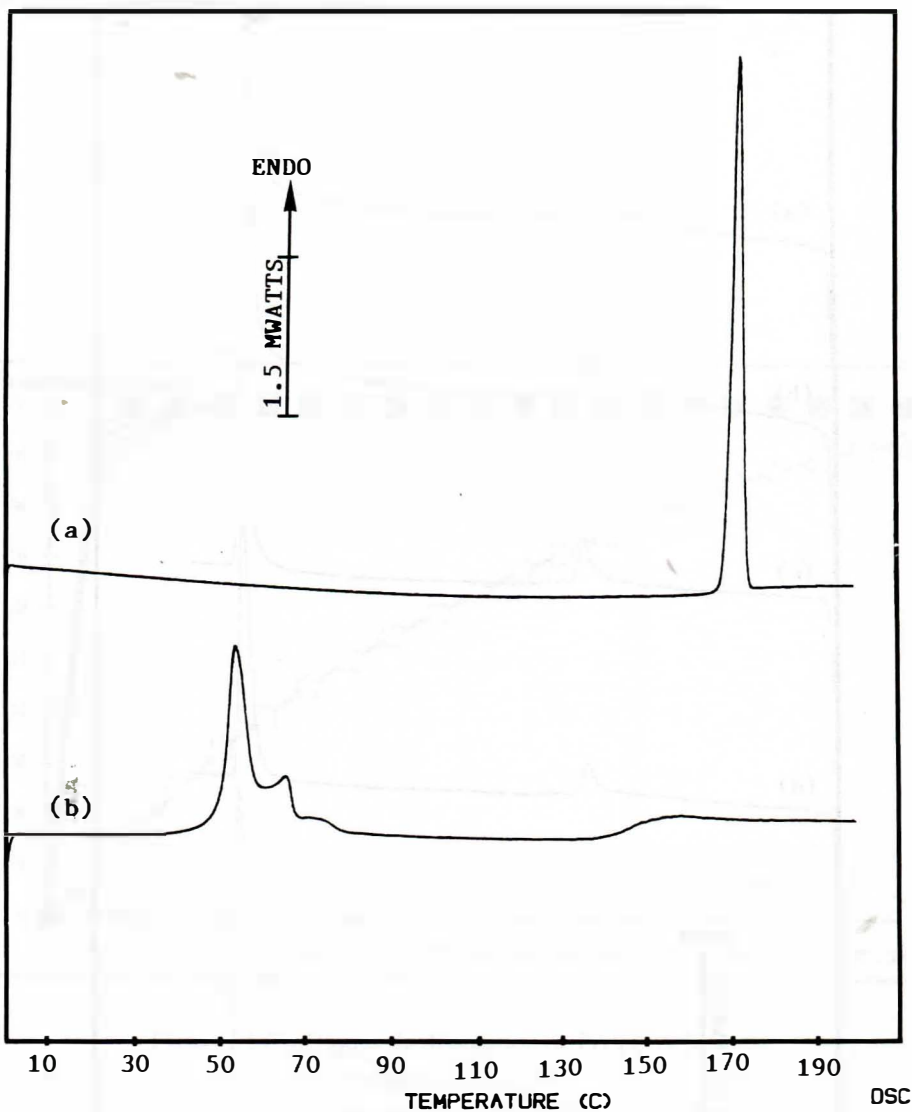


Figure 1 : Courbes enthalpiques de l'Alpiropride base (a)
et du Sucroester 7ND (b).

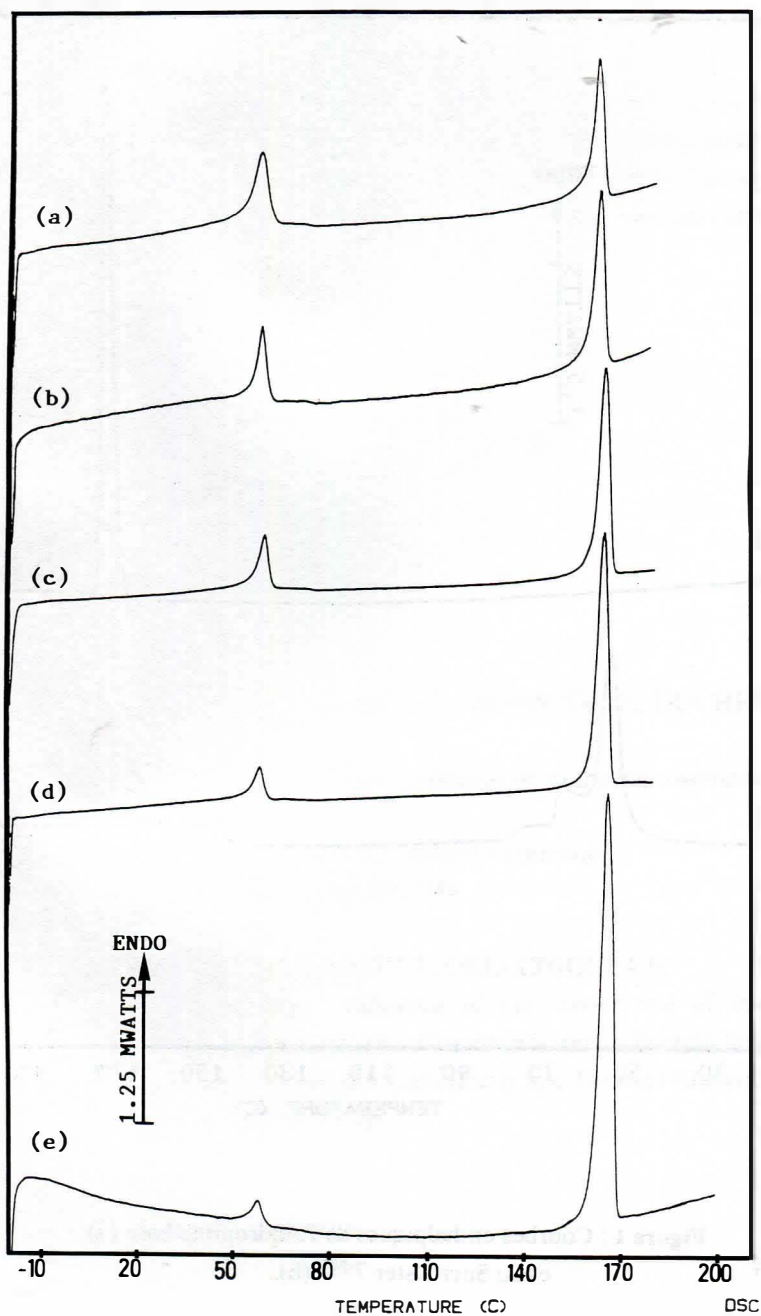


Figure 2 : Courbes enthalpiques des coprécipités Alpiropride base - Sucroester 7
 (a = 50:50, b = 60:40, c = 70:30, d = 80:20 et e = 90:10 p/p).

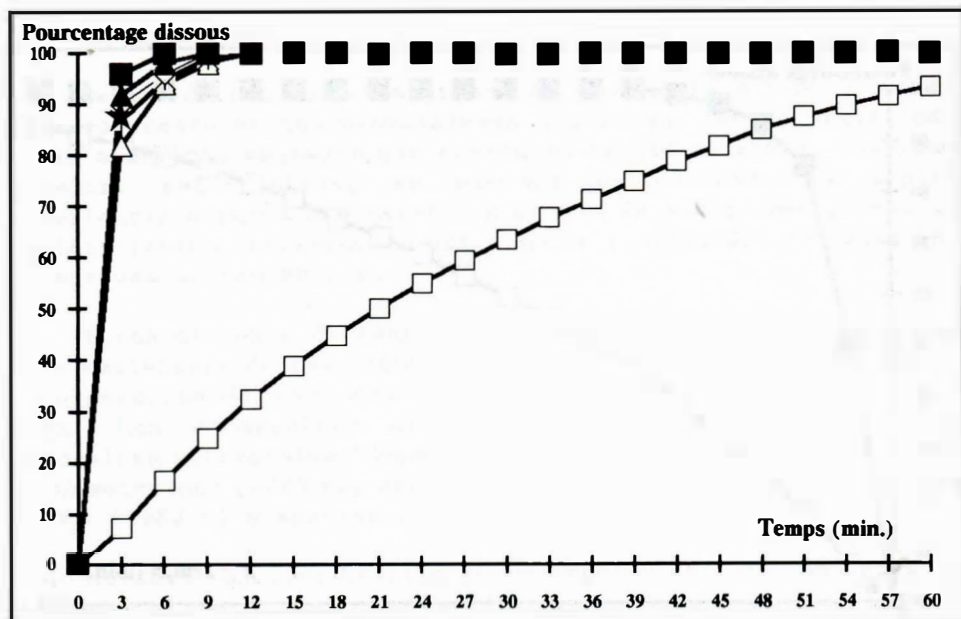


Figure 3 : Cinétiques de dissolution de l'Alpiropride base

- : Alpiropride base pure
- △ : coprecipités 50:50 (p/p)
- ★ : coprecipités 60:40 (p/p)
- ◇ : coprecipités 70:30 (p/p)
- ▲ : coprecipités 80:20 (p/p)
- : coprecipités 90:10 (p/p)

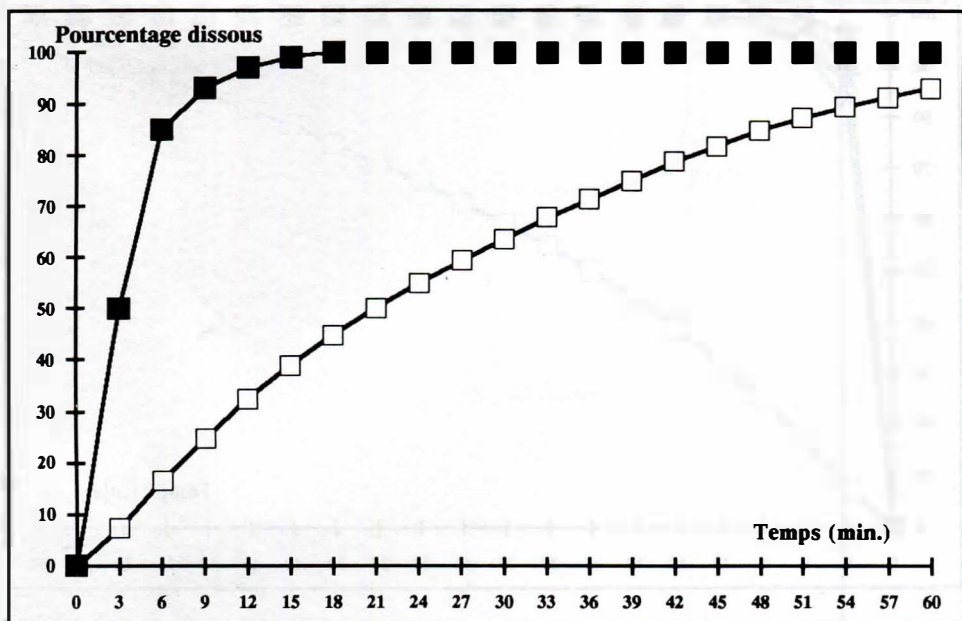


Figure 4 : Cinétiques de dissolution de l'Alpiropride base

□ : avant recristallisation

■ : après recristallisation dans l'alcool absolu