

ETUDE PAR DSC DE COFONDUS PROGESTERONE–POLYOXYETHYLENE GLYCOL 6000

*J. Grenet et R. Duclos**

LABORATOIRE LECAP, U.E.R. DE SCIENCES ET TECHNIQUES DE ROUEN, B.P 118,
PLACE E. BLONDEL, 76134 MONT-SAINT-AIGNAN, FRANCE;

* LABORATOIRE LEMD, U.E.R. DE PHARMACIE DE ROUEN, B.P. 5 97,
AVENUE DE L'UNIVERSITÉ, 76800 SAINT-ETIENNE DU ROUVRAY, FRANCE

Solid dispersions of an active molecule in an inert water soluble carrier have an increased dissolution rate and bioavailability compared to the original molecule. According to the methods of preparation (comelting, coprecipitation) different types of solid dispersion are obtained, of which the eutectic mixtures seem to offer a number of advantages.

Progesteron–PEG 6000 comelts were studied in two ways 1, the influence of the cooling rate on the structure of the progesteron obtained by cooling from the melt was investigated and 2, the phase diagram was constructed. This has resulted a, a method of preparation yielding reproducible sample behaviour and b, two regions of composition important in respect of increased dissolution rate.

La progestérone est une hormone pratiquement insoluble dans les milieux aqueux (12 µg/ml dans l'eau distillée à 37°) [1]. Sa résorption dans l'organisme à partir d'une prise orale est donc très fortement limitée par sa cinétique de dissolution. Parmi les méthodes utilisées pour améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution de principes actifs insolubles, on peut citer:

- les modifications physiques: diminution de la taille des particules (micronisation), fabrication de formes métastables amorphes, polymorphes . . .
- les modifications chimiques: formation de sels, d'esters . . .
- la formation de dispersions solides.

Nous nous sommes intéressés aux dispersions solides.

Les dispersions solides sont des systèmes dans lesquels un ou plusieurs principes actifs sont dispersés à l'état solide (microparticulaire voire moléculaire), dans un véhicule inerte solide. Ces systèmes sont préparés par des méthodes bien définies: fusion des matières premières puis solidification et l'on obtient un cofondu, ou dissolution des matières premières puis évaporation du solvant, on obtient alors un coprécipité.

Il faut noter que le simple mélange mécanique ne donne pas une dispersion solide mais un mélange physique [2, 3].

I. Méthodes de préparation et méthodes expérimentales

I. 1. Préparation des cofondus

Le polyoxyéthylène glycol (PEG) a été choisi pour son inertie physiologique et sa grande hydrosolubilité (500 à 750 g l^{-1} à 20°). Sa stabilité à la chaleur (jusqu'à 180 – 200°), son point de fusion assez faible et la taille importante des molécules, favorisent la formation de dispersions solides d'insertion par la technique de fusion [4].

Les matières premières utilisées sont:

- le PEG 6000,
- la progestérone cristallisée sous sa forme α stable (fournie par les Laboratoires BESINS-ISCOVESCO).

Nous avons préparé des lots de 5 g de mélange « principe actif + excipient », contenant des proportions variables de progestérone (de 2.5% à 75% poids/poids). Après agitation pendant 10 minutes au Turbula, le mélange est fondu dans un bain d'huile puis refroidi et laissé 48 heures au dessiccateur avant d'être broyé et tamisé (taille $< 200 \mu\text{m}$).

La préparation des cofondus progestérone-PEG 6000 est résumée sur la figure 1.

Il faut noter que selon les conditions de préparation et en particulier selon la vitesse de refroidissement depuis la phase liquide, la progestérone se présente sous plusieurs formes (phase α , phase β , phase amorphe). Ce polymorphisme peut conduire à une non reproductibilité des cofondus préparés si les conditions expérimentales ne sont pas strictement définies.

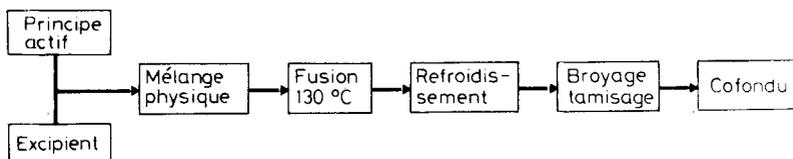


Fig. 1 Méthode de préparation des cofondus

Avant toute préparation de cofondus, nous avons donc étudié l'influence de la vitesse de refroidissement sur la structure de la progestérone. Cette étude a été menée conjointement par calorimétrie différentielle à balayage (détermination des enthalpies et des températures de fusion de la progestérone obtenue après refroidissement de la phase liquide) et par radiocristallographie (spectre de RX de la forme obtenue après refroidissement).

Nous avons ensuite étudié par DSC différentes compositions de cofondus progestérone-PEG 6000 préparés suivant la méthode définie précédemment.

I. 2. Appareillage

L'analyse calorimétrique différentielle est réalisée avec un DSC 4 Perkin-Elmer sous atmosphère d'azote. Les coupelles en aluminium ont un volume de 10 μl , et la masse des échantillon d'une granulométrie inférieure à 200 μm , est de 3 à 4 mg. La calibration en énergie est faite à partir de la fusion de l'indium, celle en température, à partir des points de fusion de l'indium et de l'acide benzoïque.

L'analyse radiocristallographique est réalisée dans un diffractomètre à poudres (raie K_α du molybdène).

II. Résultats expérimentaux

II. 1. Influence de la vitesse de refroidissement sur la solidification de la progestérone

II. 1.1. Etude calorimétrique

Pour chaque échantillon, le protocole d'étude est le suivant:

1. premier chauffage à 20 deg min^{-1} de la progestérone jusqu'à sa fusion complète.
2. refroidissement jusqu'à 25° à différentes vitesses:
 - trempe rapide (supérieure à 10 deg min^{-1} , vitesse non contrôlée),
 - refroidissement contrôlé (vitesses inférieures à 5 deg min^{-1}).
3. deuxième chauffage à 1 deg min^{-1} jusqu'à la fusion pour déterminer les formes obtenues (caractérisées par leurs températures et chaleurs de fusion).

Ces 3 étapes sont réalisées dans le calorimètre. La figure 2 montre un exemple des résultats obtenus.

- La courbe de première fusion (2a) permet de déterminer la température de fusion $\Theta_f = 129.6^\circ$ et l'enthalpie de fusion $\Delta H_f = 6.29 \text{ kcal mol}^{-1}$ de la progestérone cristallisée sous sa forme α [5, 6].
- La courbe 2b (2ème chauffage à 1 deg min^{-1}) effectuée après une trempe rapide, montre un pic exothermique de recristallisation entre 35 et 60°, reflétant la nature amorphe du matériau obtenu, et deux pics endothermiques de fusion correspondants au mélange des deux variétés cristallographiques α et β de la progestérone {1er pic: $\Theta_f = 123^\circ$ (variété β); 2ème pic: $\Theta_f = 129.6^\circ$ (variété α)}.
- La courbe 2c (2ème chauffage à 1 deg min^{-1}) effectuée après un refroidissement lent ($< 5 \text{ deg min}^{-1}$) présente un seul pic endothermique de fusion correspondant à la variété α . On peut noter dans ce cas l'absence de pic de recristallisation.

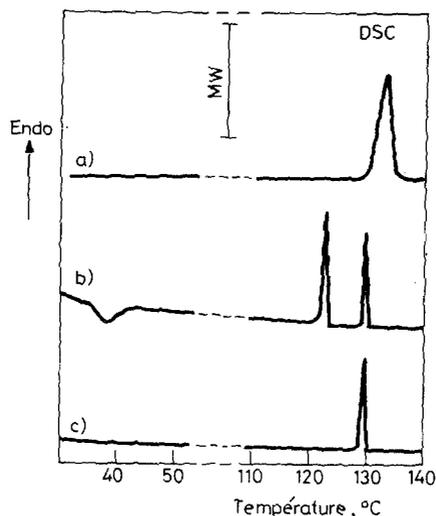


Fig. 2 Différentes courbes enthalpiques de la progestérone.

- a) courbe de 1ère fusion (vitesse de chauffage 20 deg min^{-1} , échelle verticale 12,5 mW).
- b) courbe de 2ème fusion après trempe rapide ($> 10 \text{ deg min}^{-1}$) (vitesse de chauffage 1 deg min^{-1} , échelle verticale 1,25 mW).
- c) courbe de 2ème fusion après refroidissement lent ($< 5 \text{ deg min}^{-1}$) (vitesse de chauffage 1 deg min^{-1} , échelle verticale 2,5 mW)

II. 1.2. Etude des spectres RX

Les échantillons utilisés pour l'analyse diffractométrique, sont préparés dans le calorimètre selon les étapes 1 et 2 du protocole décrit au paragraphe précédent.

La figure 3 montre un exemple des spectres obtenus:

- 3a: progestérone cristallisée (α) avant chauffage.
 - 3b: après trempe: l'importance du fond continu et la faiblesse des réflexions montrent que la progestérone est mal cristallisée. Le diffractogramme présente des traces de la variété α et deux raies à 6.8° et 8.2° (★) caractéristiques de la variété β , soulignant le caractère polymorphique de la progestérone ainsi obtenue.
 - 3c: après un refroidissement lent: le spectre RX ne présente plus les raies caractéristiques de la variété β . Le matériau présente un diffractogramme de poudre analogue à celui de la variété α , mais reste cependant mal cristallisé.
- NB: nous avons vérifié que l'on obtient des résultats semblables sur des échantillons de progestérone fondus dans le bain d'huile et refroidis à 1 deg min^{-1} .

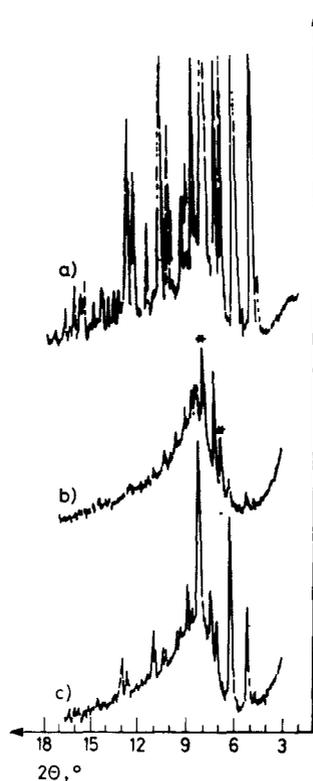


Fig. 3 Diagrammes de diffraction de la progestérone raie K_{α} du molybdène) en fonction des conditions de préparation.

- a) progestérone cristallisée (variété α).
- b) après trempe rapide (progestérone mal cristallisée, variété α et β).
- c) après refroidissement lent (progestérone mal cristallisée, variété α)

II. 2. Etude des cofondus progestérone-PEG 6000

Des cofondus de compositions différentes (de 2.5% à 75% poids/poids), sont préparés selon la technique décrite sur la figure 1, la vitesse de refroidissement dans le bain d'huile étant de 1 deg min^{-1} .

Les analyses enthalpiques sont faites en DSC à la vitesse de 1 deg min^{-1} dans le but de séparer les accidents thermiques proches. La figure 4 rassemble les tracés obtenus et conduit à l'établissement du diagramme représenté sur la figure 5.

Il apparaît sur les figures 4 et 5, trois zones de comportement différent. Pour les compositions riches en progestérone ($> 30\%$) on note le pic de fusion de

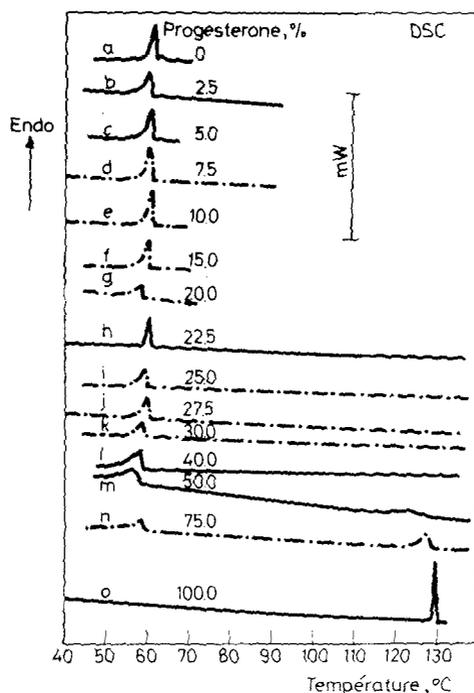


Fig. 4 Courbes enthalpiques des cofondus progesterone-PEG 6000 en fonction du pourcentage pondéral de progesterone (vitesse de chauffage 1 deg min^{-1} , échelle verticale: courbes a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k = 7.5 mW; courbes l, m, n = 2.5 mW; courbe o = 5 mW).

Les courbes a, b, . . . , g ne présentant pas d'accident thermique pour les températures supérieures à 70° , n'ont pas été représentées dans leur intégralité

l'eutectique E_1 ($\approx 20\%$) entre 50° (début de fusion) et 60° (fin de fusion) suivi d'un second pic correspondant à la fusion de l'excès en progesterone du cofondu.

Si la température du début de fusion semble inchangée pour les compositions comprises entre 7.5% et 20%, il n'en est pas de même pour la température de fin de fusion qui passe par un maximum C (10%).

On relève également la présence d'un second eutectique ($\approx 2.5\%$), dont la fusion débute vers 54° .

Il n'a été possible de mettre en évidence l'excès de PEG (température de fusion très voisine).

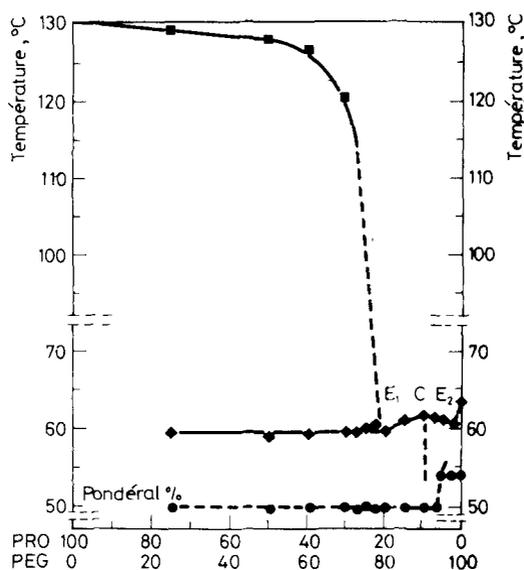


Fig. 5 Diagramme de phase du cofondu progesterone-PEG 6000. ● température de début de fusion du cofondu, ◆ température de fin de fusion du cofondu, ■ température de fin de fusion de la progesterone en excès dans le cas des cofondus riches en progesterone

III. Conclusion

La fabrication de cofondus de progesterone dans le PEG 6000 a pour but d'améliorer la vitesse de dissolution de cette hormone dans les milieux aqueux.

Etant donné le polymorphisme de ce principe actif, il est nécessaire pour pouvoir comparer les différentes cinétiques de dissolution, d'obtenir la même variété cristallographique pour chaque échantillon.

Le refroidissement contrôlé à 1 deg min^{-1} a permis d'obtenir des cofondus ne contenant que la variété α .

La construction du diagramme de phase a mis en évidence des zones de composition, a priori, intéressantes (2.5% et 20%) pour l'amélioration des propriétés de dissolution de la progesterone. Il faut cependant noter que les compositions eutectiques ne donnent pas forcément les meilleures vitesses de dissolution [4]: une plus forte proportion de véhicule hydrosoluble améliorant encore celles-ci. Ce dernier point semble confirmé par le fait que l'on obtient une dissolution aqueuse optimale avec le cofondu à 2.5% [7].

Bibliographie

- 1 G. E. Amidon, W. I. Higuchi and N. F. H. Ho, *J. Pharm. Sci.*, 71 (1) (1982) 77–84.
- 2 W. L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, 60. (9) (1971) 1281–1302.
- 3 F. Puisieux et S. Henry, *Labo Pharma Prob. Techn.*, 305 (1981) 11–20.
- 4 C. Lefebvre, M. Brazier, H. Robert et A. M. Guyot-Hermann, *STP Pharma*, 1 (4) (1985) 300–322.
- 5 R. Cameroni, G. Gamberini, M. T. Bernabei et M. Facchini, *Il Farmaco*, Ed. Pr., 28 (12) (1973) 636–641.
- 6 M. Muramatsu, M. Iwahashi and U. Takeuchi, *J. Pharm. Sci.*, 68 (2) (1979) 175–177.
- 7 R. Duclos, P. Besancon, A. M. Orecchioni et J. Grenet, à paraître.

Zusammenfassung — Die feste Dispersion einer aktiven Substanz in einem inerten wasserlöslichen Träger erhöht die Auflösungsgeschwindigkeit und damit die Bioverfügbarkeit dieser Substanz. Abhängig von den Präparationsmethoden (gemeinsames Schmelzen, Kopräzipitation) werden verschiedene Typen fester Dispersionen erhalten, von denen die eutektischen Mischungen eine Reihe von Vorteilen bieten. Die Untersuchung der Gemischschmelze Progesteron—PEG 6000, nämlich die Feststellung des Einflusses der Abkühlgeschwindigkeit auf die Struktur des durch Kühlung aus der Schmelze erhaltenen Progesterons und die Aufstellung des Phasendiagramms ergeben eine Darstellungsmethode, die ein reproduzierbares Verhalten der Proben gewährleistet, und lassen hinsichtlich der Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit zwei interessante Bereiche der Zusammensetzung erkennen.

Резюме — Твердотельная дисперсия активной молекулы на инертном водорастворимом носителе позволяет увеличить скорость растворения такой молекулы и, следовательно, ее биодоступность. В зависимости от методов получения (совместное плавление, соосаждение) получены различные виды твердотельной дисперсии, где более интересными представляются эвтектические смеси. Изучение совместных расплавов прогестерон — полиэтиленгликоль 6000 с точки зрения влияния скорости охлаждения на структуру прогестерона, полученного охлаждением расплава, а также при использовании фазовой диаграммы, привело к установлению метода получения, дающего воспроизводимое поведение образцов, а также двух заключений относительно улучшения скорости растворения.