HAL
open science

Etude de la recristallisation par effet anti-solvant d'un principe actif BCS classe II en présence d'additifs

Suenia de Paiva Lacerda, Fabienne Espitalier, Maria-Inês Ré

To cite this version:

Suenia de Paiva Lacerda, Fabienne Espitalier, Maria-Inês Ré. Etude de la recristallisation par effet anti-solvant d'un principe actif BCS classe II en présence d'additifs. CRISTAL 7 -7ème édition du colloque Cristallisation et précipitation industrielles, May 2013, Albi, France. Art. 8-9 p. hal-01768680

HAL Id: hal-01768680

https://hal.science/hal-01768680v1

Submitted on 6 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Etude de la recristallisation par effet anti-solvant d'un principe actif BCS classe II en présence d'additifs

DE PAIVA LACERDA Suênia[a], ESPITALIER Fabienne[a], RÉ Maria Inês[a*]
[a]Université de Toulouse; Mines Albi; CNRS; Centre RAPSODEE
Campus Jarlard, F-81013 Albi CT cedex 09, France.

Résumé

Cette étude concerne un nouveau principe actif antirétroviral, appelé CRS 74, de la classe des inhibiteurs de la protéase du VIH. Cette molécule a une biodisponibilité limitée en raison de sa faible solubilité en milieu aqueux et par conséquent, une faible vitesse de dissolution. En vue d'améliorer sa dissolution en milieux aqueux, le CRS 74 a été recristallisé en utilisant une opération de cristallisation par effet anti-solvant en présence d'additifs. L'effet des additifs sur la taille des cristaux, la mouillabilité et la cinétique de dissolution du solide synthétisé a été étudié.

Les additifs sélectionnés ont été introduits dans le solvant (éthanol) ou dans l'anti-solvant (eau), ou dans les deux phases. Un tensioactif non ionique (ester de sorbitan polyoxyéthyléniques - Tween-20), un polymère (Hydroxypropylméthylcellulose-HPMC), un copolymère à bloc (Poloxamer 407), un tensio-actif anionique (dodecyl sulfate de sodium-SDS) et un copolymère (dérivé de glucosamine et N-acétyl glucosamine - Chitosane) ont été choisis en accord avec les applications pharmaceutiques futures de cette molécule. Par rapport aux additifs testés, des changements des propriétés de surface ont été constatés. Une diminution remarquable de l'angle de contact a été observée pour deux formulations, une avec le poloxamer 407 et l'autre avec ce dernier combiné avec du chitosane. En outre, la dissolution a été améliorée de façon très notable : à 20 min de dissolution, le pourcentage dissous du principe actif est de 4% avec la poudre initiale et de l'ordre de 40% pour la poudre recristallisée avec ces deux formulations.

Dans l'ensemble, les résultats ont montré de façon concluante que la technique de cristallisation par effet anti-solvant en présence d'additifs utilisée dans cette étude a produit des microcristaux présentant des profils de dissolution nettement plus rapide que la poudre originale. L'amélioration de la dissolution peut-être due à la réduction de la taille des particules des cristaux du principe actif et à l'amélioration des propriétés de mouillage due aux interactions spécifiques entre le principe actif, les additifs et le milieu aqueux de dissolution.

Mots-clés : antirétroviral, biodisponibilité, additifs, dissolution, cristallisation.

1. Introduction

Les molécules de faible biodisponibilité représentent une proportion croissante des nouveaux médicaments en développement. De nombreux facteurs peuvent expliquer une faible biodisponibilité telle qu'une mauvaise vitesse de dissolution, une faible solubilité ou une faible perméabilité. De nos jours, ils constituent une des principales causes d'échec dans le développement d'un médicament. Afin de répondre à cette problématique, différentes approches galéniques peuvent être explorées comme la recristallisation de la molécule par effet anti-solvant en vue d'améliorer sa dissolution en milieux aqueux.

Dans ce type de cristallisation, le processus de mélange et le contrôle de sursaturation sont des facteurs cruciaux pour contrôler la production de particules fines, avec une distribution de taille étroite. De plus, l'addition d'additifs durant une cristallisation peut inhiber la croissance ou l'agrégation/agglomération des cristaux (Ali et coll., 2011, Ghosh et coll., 2011, Su et coll., 2011). Le mécanisme de stabilisation dépend essentiellement des propriétés de la substance qui doit cristalliser, comme par exemple : la charge de surface et l'hydrophobicité. De plus, l'agent stabilisant doit avoir une affinité pour la surface des

particules, et aussi un coefficient de diffusion suffisamment élevé pour couvrir rapidement la surface générée.
Des additifs ont donc été utilisés dans cette étude de recristallisation en vue de modifier les propriétés de dissolution des cristaux, et les vitesses de cristallisation (nucléation, agglomération, croissance). Les mécanismes principaux de stabilisation ont été testés : par stabilisation stérique, par répulsion électrostatique, ou par la combinaison de ces deux mécanismes. Les additifs sélectionnés ont été introduits dans le solvant ou dans l'anti-solvant, ou dans les deux. Ils ont été choisis en accord avec des applications pharmaceutiques et sont de quatre types :

- *Des tensio-actifs non ioniques* : Tween 20 (ester de sorbitan polyoxyéthylénique) et HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) pour une stabilisation stérique;
- *Un co-polymères block*, le poloxamer 407 (P-407) pour une stabilisation stérique;
- *Un tensio-actif anionique*, le dodécylsulfate de sodium (SDS) pour une répulsion électrostatique;
- *Un copolymère composé de D-glucosamine et de N-acétyl-D-glucosamine* (chitosane) pour un effet combiné, de stabilisation stérique et de répulsion électrostatique.

Les effets de ces additifs sur la taille des cristaux, la cinétique de dissolution et la mouillabilité du solide synthétisé ont été évalués

2. Matériels et méthodes

2.1 Matériels

La molécule pharmaceutique hydrophobe étudiée, l'acide (2S, 3S, 5S) -2, -5 bis-[N-[N-[[N-méthyl-N-[(2-isopropyl-4-tiazolyl) méthyl] amino] carbonyl] vanilyl] amino-1,6 - diphényl-3 - hydroxyhexane, nommée par la suite CRS 74 est en cours de développement par la société Cristália Ltda (Itapira, SP, Brésil). C'est une poudre blanche, avec une pureté de 99%.
Le solvant organique utilisé est l'éthanol (99%, Sigma-Aldrich, France) ; l'eau purifiée a été l'anti-solvant. Les additifs utilisés sont fournis par les sociétés suivantes :

- Dodécylsulfate de sodium (SDS) (Fluka, France);
- Ester de sorbitan polyoxyéthylénique (Tween 20) (Sigma–Aldrich, France);
- Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) (Sigma–Aldrich, France);
- Poloxamer 407 or Pluronic F127 (P-407) (Basf, France);
- Chitosane de faible masse molaire (Sigma–Aldrich, France);

Une concentration maximale a été fixée pour tous les additifs afin d'avoir un rapport en masse de 1 : 4 (additif : principe actif). Ceci correspond à 0,5% (m/m) de HPMC, de chitosane, de Tween 20 ou de SDS dans l'eau et 0,02 % (m/m) de P-407 dans l'éthanol.

2.2 Méthodes

2.2.1. La production de particules par cristallisation par effet anti-solvant en présence d'additifs
Le solide initial (90 mg CRS 74/$g_{solution}$) est dissous dans l'éthanol à 30 ± 0,5 °C. La solution est ensuite filtrée avec un filtre de seringue de 0,22 µm et mélangée avec l'anti-solvant dans un mélangeur en T. Les cristaux formés sont récupérés dans un bécher sous agitation magnétique puis, après 2 min, filtrés et séchés sous vide à 50 ± 1 °C pendant 24 h. La poudre recristallisée sèche est caractérisée par sa taille, ses propriétés de surface (angle de contact, charge de surface) et ses profils de dissolution.

2.2.2. Méthodes de caractérisation

2.2.2.1. Les mesures de la taille et charge des particules au cours du processus de cristallisation

La taille de particule est mesurée pendant le processus de cristallisation et à la fin du processus, après séchage du produit. Pour la mesure effectuée pendant la cristallisation, un échantillon de suspension est prélevé à la sortie du **mélangeur-**T et immédiatement soumis à une analyse de la taille des particules par diffusion statique de la lumière (Zs Zetasizer Nano, Malvern Instruments). Pour atteindre la concentration appropriée pour l'analyse, l'échantillon est dilué 5 fois avec une solution saturée composée d'eau,

d'éthanol, de principe actif et de(s) additif(s). La croissance des particules dans le milieu de cristallisation ainsi dilué est suivie pendant 150 secondes. Le potentiel zêta est également mesuré pour déterminer la charge de surface des particules en suspension. Les mesures sont effectuées avec le même appareil et sur le même échantillon prélevé à la sortie du mélangeur-T et immédiatement dilué.
La poudre sèche est analysée par granulométrie laser (3000 MasterSizer, Malvern Instruments). Tous les échantillons secs sont tout d'abord mélangés avec du Tween 20 afin d'augmenter la dispersion de la poudre dans le milieu de dispersion, jusqu'à l'obtention de la bonne obscuration.

2.2.2.2. Détermination des propriétés physico-chimiques de la poudre

2.2.2.2.1. Mesures de l'angle de contact (θ)

Les mesures d'angle de contact (θ), en utilisant de l'eau comme liquide, sont réalisées par la méthode de la goutte posée (DSA30E, Krüss Instruments, France). L'appareil détecte la ligne que se forme autour de la goutte, et calcule l'angle de contact. L'échantillon de poudre est placé sur le porte-échantillon et 5µL du liquide sont déposés sur la surface. L'image de la goutte est enregistrée par une caméra vidéo CCD numérique. Toutes les mesures sont une moyenne d'au moins trois mesures pour chaque expérience.

2.2.2.2.2. Test de dissolution in vitro

Des tests de dissolution du solide sont réalisés dans une solution acide (HCl 0,1M) à 37 °C et 75 tours/min. La concentration de la molécule dissoute dans le milieu a été déterminée par HPLC. Le système HPLC est composé d'un chromatographe Agilent (Modèle 1100 série) équipé d'une colonne Prontosil SH 120-5 C8, 150 x 4,0 mm ID muni d'un détecteur UV-vis à 210 nm. L'élution est effectuée en utilisant une phase mobile constituée d'acétonitrile / eau avec un ratio de 50/50 (m/m) à un débit de 1,0 $mLmin^{-1}$. Le volume d'injection est de 20µL. Le pourcentage de la molécule dissoute est tracé en fonction du temps de dissolution :

$$\%Dissous = \frac{Abs_{CRS\ récristallisé}}{Abs_{CRS\ original}} x\ Pureté_{CRS\ original}\ (\%) \tag{1}$$

Où $Abs_{CRS\ original}$ est l'absorbance de la solution étalon, contenant de la molécule initiale (100% dissoute), $Abs_{CRS\ recristallisé}$ l'absorbance de la poudre synthétisée et la $Pureté_{CRS\ original}$ (%) la pureté de la matière première, donnée par le fournisseur.

3. Résultats et Discussion

3.1. Effet de la présence de l'additif sur les propriétés physiques et de surface des poudres recristallisées

Le Tableau 1 résume les résultats relatifs à l'évolution de la taille des particules formées à la sortie du mélangeur en T, lorsque l'additif a été ajouté dans la phase aqueuse (HPMC, SDS, Tween 20 et Chitosane) ou dans la phase organique (P-407). Dans tous les systèmes étudiés, les particules recristallisées présentent presque la même taille (130 - 240 nm), quel que soit le type d'additif utilisé. Cependant, ces particules ont rapidement grossi pour atteindre en 150 s (t150) près de 2 fois leur taille initiale (t_0).
Le Tableau 1 présente aussi le potentiel zêta de ces cristaux. En absence d'additifs, ils ont une charge de surface faible négative (-2,1 mV). Le potentiel zêta reste inchangé lorsque des stabilisants non ioniques, comme l'HPMC (-2,4mV) ou Tween 20 (-6,8mV) sont utilisés. Le potentiel zêta est légèrement plus chargé négativement (-7,5 mV) pour les particules cristallisées en présence de P-407. Cependant, pour les cristaux obtenus en présence d'additifs chargés, tels que le SDS (chargé négativement) et le Chitosane (chargé positivement) les valeurs de potentiel zêta sont plus élevés, -38,90 mV (en présence de SDS) et +35,20 (en présence de Chitosane). Ces deux valeurs peuvent indiquer que des entités chargées sont ancrées à la surface des cristaux formés. Par conséquent, lorsque les charges de surface sont plus élevées, plus importante est la répulsion électrostatique entre les particules.

Tableau 1 : Taille moyenne des particules prélevées en sortie de mélangeurs mesurées par diffusion statique de la lumière, potentiel zêta des cristaux en suspension obtenus en présence de différents additifs et pH de la suspension.

Essai	Additif	Temps (s)	Taille (nm)	Potentiel Zêta (mV)	pH suspension
1	X	t_0	248	*	*
		t_{150}	417	-2,11± 0,28	3,28
2	HPMC (0,5% m/m)	t_0	245	*	*
		t_{150}	459	-2,44±0,27	4,88
3	Tween 20 (0,5% m/m)	t_0	154	*	*
		t_{150}	308	-6,77±1,12	4,45
4	SDS (0,5% m/m)	t_0	161	*	*
		t_{150}	358	-38,90±2,12	4,44
5	Chitosan (0,5% m/m)	t_0	204	*	*
		t_{150}	653	+35,20±1,40	4,44
6	P-407 (0,02%m/m)	t_0	133	*	*
		t_{150}	341	-7,52±0,37	5,68

Les diamètres en volume $dv_{10\%}$, $dv_{50\%}$ et $dv_{90\%}$ pour les poudres sèches sont rassemblés dans la Figure 1 pour faciliter la comparaison.

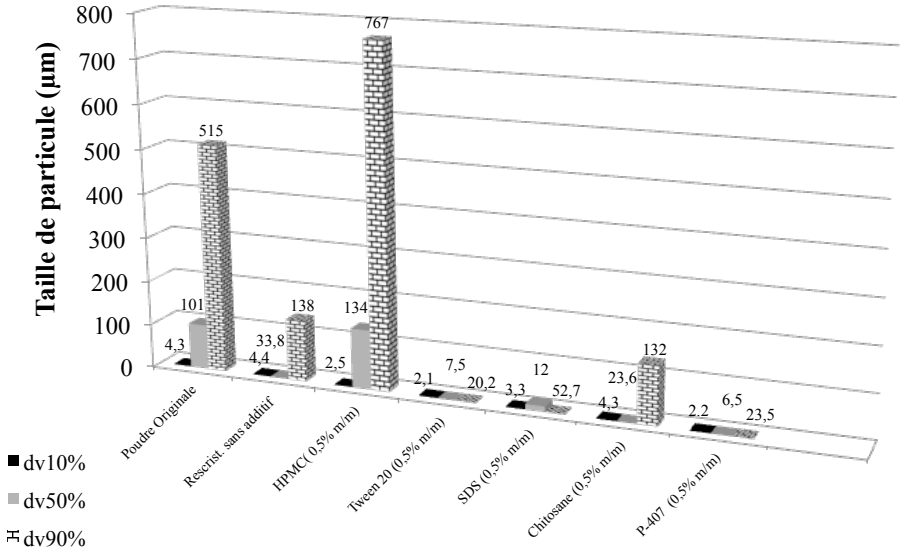

Figure 1. Diamètres en volume $dv_{10\%}$, $dv_{50\%}$ et $dv_{90\%}$ des particules constituant la poudre sèche en fonction des additifs utilisés (mesurés par diffraction à laser).

La Figure 1 montre que la plupart des cristaux produits en présence d'additifs ont une taille de particule plus faible par rapport à la poudre d'origine ou recristallisé sans additifs. L'HPMC semble le moins efficace dans la réduction de taille. Il semblerait avoir moins d'effet sur les vitesses de croissance et d'agglomération qui sont très importante pour notre système. En revanche, le Tween 20 a un effet très positif sur le contrôle de la taille de particule. En ce qui concerne la morphologie des particules (données non présentées), les images MEB ont révélé que dans le cas du SDS, du Tween 20, et du Chitosane, il n'y a pas eu de changements de faciès des particules. Au contraire, en présence d'HPMC des agglomérats sont observés, pouvant être dû à une diffusion inappropriée (trop lente) du solvant vers l'anti-solvant provoquée par une viscosité élevée de l'anti-solvant contenant 0,5% d'HPMC, impliquant ainsi une sursaturation non uniforme dans le milieu. Les microcristaux synthétisés en présence de P-407 ont une distribution de taille plus homogène. Pratiquement aucune particule agglomérée n'est observée. Ce résultat confirme que les microcristaux pourraient être stabilisés stériquement par une couche de polymère diminuant ainsi la croissance et l'agglomération des cristaux.

La poudre d'origine et la poudre recristallisé sans additifs étaient fortement hydrophobe ($\theta > 132$ °) (Tableau 2). Cette caractéristique de surface reste pratiquement inchangée après recristallisation en présence de la

plupart des additifs testés. Il est observé que la poudre produite en présence de Chitosane possède un angle de contact supérieur à l'angle de contact pour de la poudre originale (θ = 140,9 ° ± 0,4). Dans ce cas, la mesure est difficile, les surfaces sont très chargées. Des additifs tels que le Tween 20 (0,5% m / m) et le P-407 ont permis de réduire notamment l'angle de contact respectivement à 100 ± 0,2° et 85,3 ± 0,8 ° (P-407 0,5% m / m).

Tableau 2. Propriétés de surface de la poudre sèche obtenue à la fin de la cristallisation par effet anti-solvant.

Essai	Additif	Angle de Contact (°)
Original CRS 74	X	136,4±0,9
1	X	133,5±1,8
2	HPMC (0,5% m/m)	124,5±0,2
3	Tween 20 (0,5% m/m)	100,5±0,2
4	SDS (0,5% m/m)	136,2±1,8
5	Chitosane (0,5% m/m)	140,9±0,4
6	P-407 (0,02% m/m)	85,3±0,8

3.2. Effet de la présence des additifs combinés sur les propriétés physiques et de surface des poudres recristallisées

Des agents stabilisants tels que le polymère et le tensioactif ont été combinés pour améliorer leur effet de stabilisation. La stabilisation globale dépend de la paire de stabilisants utilisés (Thorat et Dalvi, 2012). Par exemple, des effets positifs ont été signalés dans de précédents travaux qui présentaient la combinaison de stabilisants ionique et non ionique (Wu et coll., 2011) ou de polymères neutres (HPMC) et tensio-actif anionique (SDS) (Dalvi et Dave, 2009).

Deux combinaisons ont été testées: P-407/SDS et P-407/Chitosane. Nous avons choisi de conserver le P-407 car il a permis d'obtenir les plus fines particules et de diminuer l'angle de contact. Les particules en sortie de mélangeur présente une taille moyenne de 200 nm avec le système SDS/P-404, et de 600 nm avec le système chitosane/P-407 (Tableau 3). Au-delà de 150 s, les particules sont probablement agglomérées ou ont grossi car elles présentent dans les deux cas une taille près de deux fois supérieure à leur taille initiale (t_0).

Tableau 3. Taille moyenne des particules prélevées en sortie de mélangeurs mesurées par diffusion statique de la lumière, potentiel zêta des cristaux en suspension obtenus et pH de la suspension pour deux combinaisons d'additifs

Essai	Additif	Temps(s)	Taille (nm)	Potentiel Zêta (mV))	pH suspension
1	X	t_0	248	*	*
		t_{150}	417	-2,11± 0,28	3,28
7	P-407(0,02%m/m)+ SDS (0,5% m/m)	t_0	234	*	*
		t_{150}	440	-3,96±0,17	4,27
8	P-407(0,02%m/m) + Chitosane (0,5% m/m)	t_0	596	*	*
		t_{150}	918	+16,33±2,73	4,64

Les particules sèches synthétisées avec ces deux combinaisons présentent des tailles en volume comparables. L'effet du Chitosane sur la taille des particules est différent de celui observé quand il est utilisé seul. La charge de surface des particules reste positive en présence de Chitosane malgré la présence de P-407 (Tableau 3).

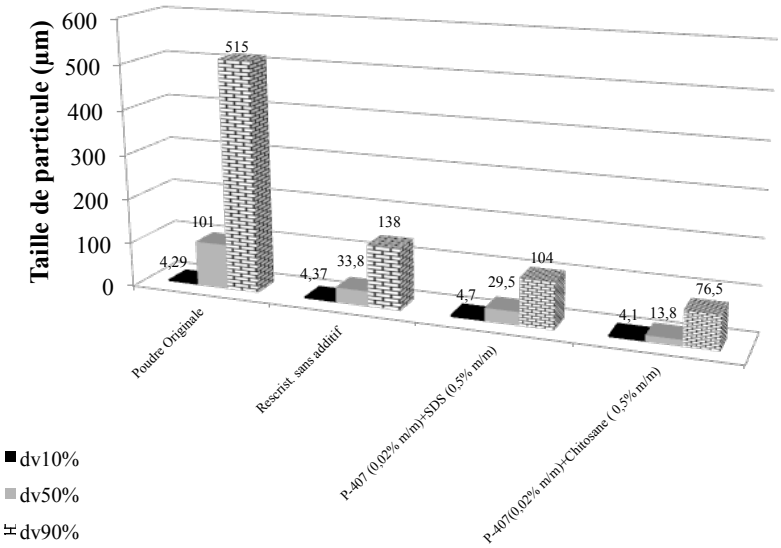

Figure 2. : Diamètres en volume $dv_{10\%}$, $dv_{50\%}$ et $dv_{90\%}$ des particules constituant la poudre sèche en fonction des deux combinaisons d'additifs (mesurés par diffraction à laser).

L'association de deux additifs dans les phases aqueuse et organique a eu un effet positif, en réduisant l'angle de contact de la poudre pharmaceutique avec de l'eau à 94,1 ± 4,3° pour le système P-407/Chitosane et à 74,7 ± 5,0° pour le système P-407/SDS, en comparaison avec le poudre initiale (136,4 ± 0,8 °) et la poudre recristallisée en absence d'additifs (133,5 ± 1,8°).

3.3. Profil de dissolution des poudres recristallisées en présence d'additifs

Dans les sections précédentes, il a été observé des changements sur certaines propriétés des poudres synthétisées, telles que la mouillabilité et la réduction de la taille. Ce changement de propriétés devrait avoir un impact direct sur le profil de dissolution du solide. La Figure 3 montre les profils de dissolution des solides recristallisés en présence d'additifs. Les profils de dissolution du solide initial et de la poudre recristallisée en l'absence d'additifs sont également inclus dans cette figure. En présence d'additifs la dissolution a été améliorée de façon très notable au cours des trois premières heures.

Le pourcentage du principe actif dissous aux premières 20 min a été utilisé pour comparer les taux de dissolution des divers échantillons. Les valeurs sont données dans le Tableau 4. Les données indiquent qu'il y eu une augmentation importante du taux de dissolution du solide recristallisé en présence d'additif par rapport à la poudre originale et celle recristallisée sans additif. La dissolution a été améliorée de façon très notable : à 20 min de dissolution, le pourcentage dissous du principe actif est de 4% avec la poudre initiale et celle recristallisée sans additif et de l'ordre 40% pour la poudre recristallisée en présence de P-407 ou de P-407+Chitosane.

Le profil de dissolution plus rapide, avec P-407, conduit à 80% de principe actif dissous dans les trois premières heures, alors que seulement 20% de la poudre d'origine ou encore de la poudre recristallisée sans additif est dissous.

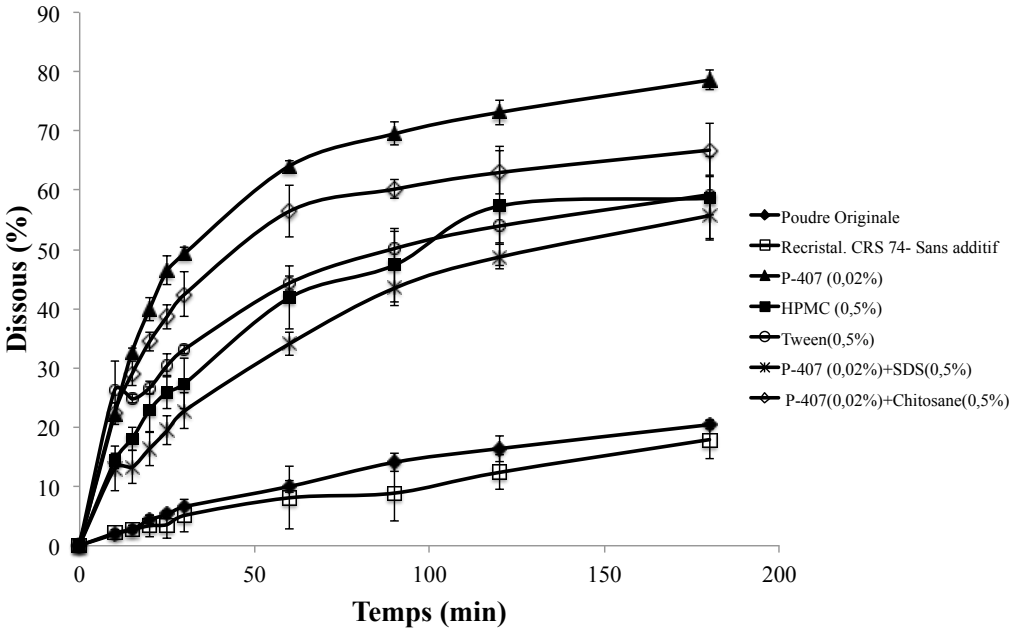

Figure 3. Profils de dissolution en utilisant HCl 0,1 M comme milieu de dissolution à 37 ° C et vitesse d'agitation de 75 rpm.

Tableau 4. Pourcentage de solide dissous après 20 min.

Essai	Additif	Pourcentage dissous en 20 min
Original CRS 74	X	4,36 ± 0,75
1	Sans additif	3,37 ± 1,86
11	P P-407(0,02 m/m)+ SDS (0,5% m/m)	16,40 ± 2,01
2	HPMC (0,5% m/m)	22,92 ± 3,79
6	Tween 20 0(0,5% m/m)	26,66 ± 1,04
13	P-407(0,02 m/m)+ Chitosan (0,5% m/m)	34,46±1,59
9	P-407(0,02 m/m)+	39,96 ± 1,98

4. Conclusion

D'une manière générale, la plupart des cristaux de CRS 74 produits en présence d'additifs ont une taille de particule plus petite par rapport à la poudre d'origine ou recristallisée sans additifs à l'exception de la poudre recristallisée en présence de HPMC, où les agglomérats ou des agrégats ont été formés. Il a été montré que la cristallisation de ce solide donne naissance à des particules de tailles nanométriques en sortie de pré-mélangeur. Cependant ces nanoparticules ont une forte tendance à croître et à s'agglomérer. Afin de limiter la croissance et l'agglomération des cristaux, des additifs ont été sélectionnés et introduits dans les solutions initiales. Chaque additif a montré un comportement différent en empêchant la croissance des cristaux. La combinaison de deux additifs (P-407 et Chitosane) a été la plus efficace : diminution de la croissance des cristaux, amélioration de la mouillabilité des particules formées, modification de la charge de surface de particules (elle devient positive). Cette modification de charge de surface a empêché le colmatage des canaux au cours de la cristallisation (répulsion électrostatique avec les parois de mélangeur). Dans l'ensemble, les résultats ont montré de façon concluante que la technique de cristallisation par effet anti-solvant en présence d'additifs utilisée dans cette étude a produit des microcristaux présentant des profils de dissolution nettement plus rapide que la poudre originale. L'amélioration de la vitesse de dissolution est principalement due à l'amélioration des propriétés de mouillage grâce à des interactions spécifiques entre la poudre et les additifs. Par conséquent, les microcristaux synthétisés ont de meilleures propriétés physico-chimiques. L'utilisation de cette technique serait donc une alternative pour l'obtention d'une poudre avec de meilleures caractéristiques de dissolution et par conséquent une meilleure biodisponibilité. Il serait intéressant d'approfondir la compréhension du mécanisme d'adsorption de l'additif et de déterminer quel est le niveau d'adsorption

nécessaire pour obtenir un effet prononcé sur les propriétés de surface des particules. Pour comprendre cette propriété, une détermination quantitative de l'adsorption de l'excipient devrait être effectuée. Il serait intéressant d'étudier différentes hypothèses d'attachement à l'échelle moléculaire. L'interaction de l'additif sur la surface cristalline pourrait être étudiée par exemple par spectroscopie Raman.

Références

Ali H.S.M., York P., Ali A.M.A., Blagden N, 2011, J. of Controlled Release*, 149,* 175.

Dalvi S.V., Dave R.N., 2009, Ind. Eng. Chem. Res., 48, 7581.

Ghosh I., Bose S., VIppagunta R., Harmon F., 2011, Int. J. Pharm., 409, 260.

Su X.Y., Alkassas R., . Po A.L.W, 1994, *Eur. J. Pharm. Biopharm.,* 40, 73.

Thorat A.A., Dalvi S.V., 2012, Chem. Eng. J., 181, 1.

Wu L, Zhang J, Watanabe W., 2011, Adv. Drug Deliv. Rev , 63, 456..

Study of the liquid anti-solvent crystallization of an active BCS class II in the presence of additives

DE PAIVA LACERDA Suênia[a], ESPITALIER Fabienne[a], RÉ Maria Inês[a*]

[a]Université de Toulouse; Mines Albi; CNRS; Centre RAPSODEE

Campus Jarlard, F-81013 Albi CT cedex 09, France.

Abstract

This study concerns a new active antiretroviral called CRS 74, the class of protease inhibitors of HIV. This molecule has a limited bioavailability due to its low aqueous solubility and hence low dissolution rate. In order to improve its dissolution in aqueous media, CRS 74 was recrystallized using a liquid anti-solvent crystallization in the presence of additives. The effect of additives on the crystal size, the kinetics of dissolution and wettability of the solid synthesized was studied.

Selected additives were introduced into the solvent (ethanol) or in the anti-solvent (water), or in both phases. A nonionic surfactant (Polyoxyethylene sorbitan monooleate - Tween-20), a polymer (HPMC-Hydroxypropylmethylcellulose), a block copolymer (poloxamer 407), one anionic surfactant (Sodium dodecyl sulfate -SDS), and a copolymer (derived glucosamine and N-acetyl glucosamine - Chitosan) were selected in accordance with their pharmaceutical applications. Compared to additives tested, changes in surface properties were observed. A remarkable decrease in the contact angle was observed for both formulations, one with poloxamer 407 and the other with the latter combined with chitosan. In addition, the dissolution was improved very significantly at 20 min of dissolution time; the percentage of dissolved active ingredient is 4% of the original CRS 74 against about 40% for the recrystallized powder with both formulations. Overall, the results showed conclusively that the technique of liquid anti-solvent crystallization in the presence of additives used in this study produced microcrystals with dissolution profiles significantly faster than the original powder. The improvement in dissolution may be attributed to the reduction of the particle size of the drug crystals and to improved wettability properties due to specific interactions between the active ingredient, additives and the aqueous dissolution.

Keywords : antiretroviral drug, bioavailability, additives, dissolution, crystallization.

* maria-ines.re@enstimac.fr