

# Gel topique de Kétamine (2%) - Amitriptyline (1%) : Quelle concentration en Poloxamère 407 (P407) choisir ?

## Introduction

**Contexte** : Demande de formulation d'un gel topique indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques en échec thérapeutique, à conditionner en tube

- Formulation** : chlorhydrate de **kétamine 2% m/V** et chlorhydrate d'**amitriptyline 1% m/V** : actions synergiques, alliant efficacité et tolérance
- Gélifiant retenu** : **Poloxamère P407** (P407), **thermo-gélifiant** (solutions liquides à basse température et gélifiées à température ambiante, **dès 18% de P407**) : permet un conditionnement en tube sous forme liquide (après réfrigération) et une application cutanée sous forme gélifiée (à température ambiante)



**Objectif** : Déterminer une **concentration optimale de P407** pour obtenir une température de gélification (**Tgel**) < 20°C et étudier les **facteurs susceptibles de l'impacter**

## Matériels et méthodes

- Analyse de la variabilité inter-lots de P407** : Formulation de gels à base de **3 lots de P407**
- Analyse de l'impact de la concentration en P407** : Formulation de 3 gels (à partir de 3 lots de P407) à **20%, 22,5% et 25%** de P407 (n=1) **sans PA** et 2 gels **avec PA** à **22,5 % et 25 %** de P407 (2 lots de P407, n=3)
- Analyse de l'impact des principes actifs (PA)** : Comparaison de gels formulés à **22,5% et 25% de P407 + PA** (n=3)
- Analyse de l'impact du procédé de dispersion** : Formulation de **gels à 25% de P407 sans PA (n=1)**, 1<sup>er</sup> gel non homogénéisé, 2<sup>nd</sup> gel homogénéisé à l'UT pendant 1 min (vitesse 2) et 3<sup>ème</sup> gel pendant 5 min (vitesse 3) ; en parallèle, homogénéisation à l'agitateur à pâles pendant 1 min pour un 1<sup>er</sup> gel et 5 min pour le 2<sup>ème</sup>
- Appareillage** : **Rhéomètre RM200 CP-4000 PLUS LAMY RHEOLOGY**, mobile : cône plan, diamètre : 20mm, angle : 1,98°, acquisition des mesures pendant 3min/°C, rampes de températures de 15°C à 25°C

→ **Mesure des viscosités et comparaison des Tgel**

## Résultats

### 1- Impact du lot et de la concentration en P407 ?

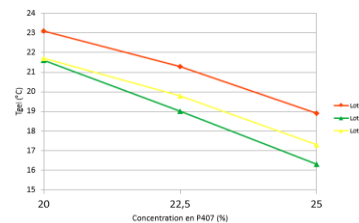


Figure 1 : Graphique représentant la Tgel (°C) en fonction de la concentration en P407 (20%, 22,5% et 25%) pour 3 lots différents de P407

|       | Lot A   | Lot B  | Lot C  |
|-------|---------|--------|--------|
| 20%   | 23,1 °C | 21,6°C | 21,7°C |
| 22,5% | 21,3°C  | 19°C   | 19,8°C |
| 25%   | 18,9°C  | 16,3°C | 17,3°C |

Tableau I : Tgel en fonction du pourcentage de P407 et du lot

| 20%                           | 22,5%                        | 25%                            |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 22,1 +/- 0,8°C<br>(CV = 3,6%) | 20 +/- 1,1 °C<br>(CV = 5,5%) | 17,5 +/- 1,3 °C<br>(CV = 7,6%) |

Tableau II : Moyenne des Tgel des lots utilisés de P407 à 3 concentrations différentes



Figure 2 : Aspects des gels à 20%, 22,5% et 25% de P407 + PA (de gauche à droite)

**Mise en évidence d'un impact du lot et de la concentration en P407 sur la Tgel : plus la concentration augmente plus la Tgel diminue**

### 2- Impact des PA ?

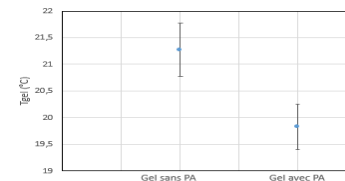


Figure 3 : Graphique représentant les Tgel de gels formulés à 22,5% de P407 +/- PA

Tgel (22,5% P407) = 21,3 +/- 0,5 °C  
Tgel (22,5% P407 + PA) = 19,8 +/- 0,4 °C  
Moyenne des Tgel à 25% de P407 (lot A et B + PA) = 16,9 (+/- 1,7 °C)

**Influence des PA sur la Tgel pour une concentration en P407 à 22,5% : diminution de la Tgel avec l'ajout des PA**

### 3- Procédé de dispersion

#### a) Impact de l'UT ?

|      | Pas d'UT | 1min, V2 | 5min, V3 |
|------|----------|----------|----------|
| 25 % | 18,6 °C  | 18,7°C   | 18,8°C   |

Tableau III : Comparaison des Tgel de 3 gels formulés à 25% de P407 homogénéiser avec ou sans utilisation de l'UT (variation de la durée et de la vitesse)

#### b) Impact de l'agitateur à pâles ?

**Tgel = 18,5 °C** quelque soit la durée d'homogénéisation

**Pas d'influence du procédé d'homogénéisation sur la Tgel, quelque soit la vitesse ou la durée appliquée**

## Discussion - Conclusion

- La Tgel **dépend de la concentration en P407** et semble **diminuée avec l'ajout des PA**
- Mise en évidence d'une **variabilité inter-lots (CV > 5%)**  
→ **pour confirmer ces tendances : répétitions supplémentaires à faire et tests statistiques**
- Formulations à **22,5 % et 25 %** : texture idéale pour une utilisation à 20°C (**Tgel < 20°C**)



A 25 %, la viscosité élevée pourrait complexifier les étapes du procédé ainsi que l'application cutanée



- ❖ Utiliser une **concentration en P407 comprise entre 22,5 et 25%** pour obtenir une Tgel < 20°C
- ❖ **Etude de stabilité et transposition d'échelle pour confirmer la concentration à choisir**
- ❖ **Mesurer la viscosité** de chaque nouveau lot de P407
- ❖ **Sensibiliser les équipes au procédé**