



Nanosuspension-Based Gel of Ketoprofen for Transdermal Delivery: Preparation, *In Vitro* and *In Vivo* Penetration Evaluation

Li LI¹, Yu LIU¹, Lijiang CHEN¹ * Jinghong RONG¹, Yi LI¹, Fang WANG¹, & En LU²

¹ School of Pharmaceutical Sciences, Liaoning University,
66 Chongshan middle Road, Shengyang, Liaoning Province, 110036, China

² Shenyang He Eye Hospital, Shenyang, Liaoning Province, 110000, China

SUMMARY. This study aimed to prepare ketoprofen nanosuspension-based gel and evaluate *in vitro* and *in vivo* penetration compared with general gel. Ketoprofen nanosuspensions were successfully prepared by precipitation combined high pressure homogenization (PCH) method. Central composite experimental design was applied to optimize ketoprofen nanosuspensions prescription. Three formulation variables: content of F68 (X₁), content of soybean lecithin (X₂) and content of ketoprofen (X₃) were included in the design. The systems were evaluated for mean particle size (Y₁) and polydispersity index (Y₂). The optimized ketoprofen nanosuspensions were assessed for particle size, size distribution, morphology and crystallinity. The results demonstrated that ketoprofen nanosuspensions with a mean particle size of 46.71 ± 6.89 nm and a polydispersity index of 0.137 were obtained. The result of differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray powder diffractometry (XRPD) showed that crystalline of ketoprofen was transformed into the amorphous form during the nanosuspension preparation procedure. Compared to ketoprofen gel, the optimized ketoprofen nanosuspension-based gel indicated the higher cumulative amount of permeated through mouse skin and skin retention amount after 24 h *in vitro* penetration experiments. The results from *in vivo* penetration experiments highlighted the nanosuspension capability to favor ketoprofen retention in the skin and muscle while minimizing transdermal delivery of the drug, responsible of its side effects. Overall, this work had attested the high potentiality of nanosuspensions-based gel in dermal drug delivery of ketoprofen.

RESUMEN. Este estudio tuvo como objetivo preparar un gel a base de una nanosuspensión de ketoprofeno y evaluar *in vitro* e *in vivo* su penetración en comparación con el gel usual. Las nanosuspensiones de ketoprofeno se prepararon con éxito por el método de precipitación combinado con homogeneización a alta presión (PCH). El diseño experimental central compuesto se aplicó para optimizar la prescripción de las nanosuspensiones de ketoprofeno, para lo cual se incluyeron en el diseño tres variables de formulación: el contenido del F68 (X₁), el contenido de lecitina de soja (X₂) y el contenido de ketoprofeno (X₃). Los sistemas se evaluaron en cuanto tamaño medio de partícula (Y₁) y el índice de polidispersidad (Y₂). Las nanosuspensiones optimizadas de ketoprofeno fueron evaluadas por el tamaño de partícula, distribución de tamaño, morfología y cristalinidad. Los resultados demostraron que se obtuvieron nanosuspensiones de ketoprofeno con un tamaño de partícula medio de $46,71 \pm 6,89$ nm y un índice de polidispersidad de 0.137. El resultado de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (XRD) mostró que el ketoprofeno cristalino se transformó en la forma amorfa durante el procedimiento de preparación de la nanosuspensión. En comparación con el gel de ketoprofeno, el gel optimizado a base de nanosuspensión de ketoprofeno exhibe una cantidad más alta de permeado a través de piel de ratón y de retención por la piel después de 24 h en experimentos de penetración *in vitro*. Los resultados de los experimentos de penetración *in vivo* pusieron de relieve la capacidad de la nanosuspensión para favorecer la retención de ketoprofeno en la piel y el músculo y reducir al mínimo la administración transdérmica del fármaco, el responsable de sus efectos secundarios. En este trabajo se comprobó la alta potencialidad de gel basado en nanosuspensiones de ketoprofeno para la administración dérmica del fármaco.

KEY WORDS: central composite design, gel, ketoprofen, nanosuspension, penetration.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: cljlnu@163.com