

Development of Ketoprofen Solid Dispersions and Evaluation of Their Protective Effects against DNA Damage and Cytotoxicity Potential

Seda RENÇBER¹, Mine ÖZYAZICI^{1*}, Ezgi TURUNÇ²,
Alev TAŞÇIOĞLU³, Hande GURER ORHAN³ & Ayfer YALÇIN⁴

¹ Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology,

³ Department of Pharmaceutical Toxicology, ⁴ Department of Biochemistry,
35100 Bornova, İzmir, Turkey

² İzmir Katip Celebi University, Faculty of Pharmacy,
Department of Biochemistry, 35620, Cigli, İzmir, Turkey

SUMMARY. The purpose of this study was to prepare solid dispersion formulations (SDs) of ketoprofen (KP) in order to increase solubility and dissolution rate. This approach is important because of the potential usage of these formulations for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. SDs of KP in different ratios as drug-polymer system were prepared using melting method and ideal formulation was selected by *in vitro* and *in situ* studies. *In situ* effects of these developed formulations on DNA damage was determined in rat brain cortex homogenates. Our results showed that SDs helped to improve the dissolution rates of KP. These formulations decreased the levels of DNA damage in rat brain cortex when compared to controls. The selected B3 formulation would have a potential protective effect on neurodegenerative processes including inflammation. In addition, cytotoxic potential and long term effect of B3 formulation on cell survival were evaluated via MTT and colony formation assays, respectively. Tested formulation had no cytotoxic effect and did not decrease the cell survival at its pharmacologically relevant and higher concentrations. Overall, newly developed SD formulation of KP is suggested to be a promising candidate for long term use in neurodegenerative diseases because of its improved solubility and dissolution rates, increased beneficial activity against DNA damage and its short and long term safety in cells.

RESUMEN. El propósito de este estudio fue preparar formulaciones de dispersión sólida (SD) de ketoprofeno (KP) con el fin de aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de las mismas. Este enfoque es importante debido al uso potencial de estas formulaciones para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Se prepararon SD de KP en diferentes proporciones como sistema fármaco-polímero usando el método de fusión y la formulación ideal se seleccionó mediante estudios *in vitro* e *in situ*. Los efectos *in situ* de estas formulaciones desarrolladas sobre el daño del ADN se determinaron en homogenados de corteza cerebral de rata. Nuestros resultados mostraron que las SD ayudaron a mejorar las tasas de disolución de KP. Estas formulaciones disminuyeron los niveles de daño en el ADN en la corteza del cerebro de la rata en comparación con los controles. La formulación B3 seleccionada tendría un potencial efecto protector sobre los procesos neurodegenerativos, incluida la inflamación. Además, el potencial citotóxico y el efecto a largo plazo de la formulación de B3 en la supervivencia celular se evaluaron mediante MTT y ensayos de formación de colonias, respectivamente. La formulación probada no tuvo efecto citotóxico y no disminuyó la supervivencia celular en concentraciones farmacológicamente relevantes y mayores. En general, la formulación SD recientemente desarrollada de ketoprofeno parece ser un candidato prometedor para el uso a largo plazo en enfermedades neurodegenerativas debido a su solubilidad mejorada y velocidades de disolución, la actividad beneficiosa incrementada contra el daño del ADN y su seguridad a corto y largo plazo en las células.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, cytotoxicity, DNA damage, ketoprofen, poorly soluble drug, solid dispersion

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: ozyazicim@gmail.com