

Biorelevant *In Vitro* Dissolution Coupled with n-Octanol Partition Assay to Predict *In Vivo* Absorption of Ketoprofen After Oral Administration

Marianela LORIER¹, Nikoletta FOTAKI², Marta VÁZQUEZ¹ & Pietro FAGIOLINO¹ *

¹ Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Chemistry, and Bioavailability and Bioequivalence
Centre for Medicine Evaluation (<http://www.cebiobe.edu.uy>),
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

² Department of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, Bath, UK

SUMMARY. The purpose of this study is to predict *in vivo* oral absorption of ketoprofen in fasting conditions. *In vitro* dissolutions for an immediate-plus-extended-release bilayer tablet [Bi-Ketofen®, Roemmers (Uruguay)] were performed with USP IV apparatus. Experimental conditions simulated ketoprofen's gastrointestinal release in both sexes, considering women's lower contractile strength and longer gastric emptying. Dissolution media-to-n-octanol distribution was then estimated. Data from a previously published *in vivo* study was used as correlator. Once the immediate-release layer was dissolved, dissolution rates became slower and similar for men and women, reaching practically the same percentage of dissolution. However, because of the higher intestinal pH of women, ketoprofen partitioned into n-octanol was lower than in men. In conclusion, good correlation between the percentage of dose extracted by n-octanol and the percentage of dose absorbed in both sexes was found. Women may not allow the complete absorption of acidic drugs such as ketoprofen, especially for extended-release formulations.

RESUMEN. El propósito de este estudio es predecir la absorción oral *in vivo* de ketoprofeno en condiciones de ayuno. Las disoluciones *in vitro* para una tableta bicapa de liberación inmediata más prolongada [Bi-Ketofen®, Roemmers (Uruguay)] se realizaron con un aparato USP IV. Las condiciones experimentales simulaban la liberación gastrointestinal de ketoprofeno en ambos sexos, teniendo en cuenta la menor fuerza contráctil de las mujeres y el vaciamiento gástrico más prolongado. Luego se estimó la distribución desde el medio de disolución a n-octanol. Los datos de un estudio *in vivo* previamente publicado se utilizaron para correlacionar. Una vez que se disolvió la capa de liberación inmediata, las velocidades de disolución se hicieron más lentas y similares para hombres y mujeres, alcanzando prácticamente el mismo porcentaje de disolución. Sin embargo, debido al mayor pH intestinal de las mujeres, el ketoprofeno repartido a n-octanol fue menor que en los hombres. En conclusión, se encontró una buena correlación entre el porcentaje de dosis extraída por n-octanol y el porcentaje de dosis absorbida en ambos sexos. Las mujeres pueden no permitir la absorción completa de medicamentos ácidos como ketoprofeno, especialmente en el caso de formulaciones de liberación prolongada.

KEY WORDS: *in vivo- in vitro* correlations, ketoprofen, sex-related differences in bioavailability.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: pfagioli@fq.edu.uy