



# ***Maria Teresa Domingues Nabais***

***« High-amylose carboxymethyl starch matrices for oral sustained drug –release: in vitro ans in vivo evaluation»***

**Lundi, 10 mars 2014**

**à 10h00, Pavillon André-Aisenstadt (salle 1177)**

**Université de Montréal**

**2920 Chemin de la Tour, Montréal**

## **Jury de thèse**

**Président-rapporteur : Jeanne Chain-Leblond**

**Directeur : Grégoire Leclair**

**Membre du jury : Xavier Banquy**

**Examineur externe : Mircea-Alexandru Mateescu**

**Représentant du doyen de la FESP : à confirmer**

## Résumé

- Les amidons non modifiés et modifiés représentent un groupe d'excipients biodégradables et abondants particulièrement intéressants. Ils ont été largement utilisés en tant qu'excipients à des fins diverses dans des formulations de comprimés, tels que liants et/ou agents de délitement. Le carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose atomisé (SD HASCA) a été récemment proposé comme un excipient hydrophile à libération prolongée innovant dans les formes posologiques orales solides. Le carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose amorphe (HASCA) a d'abord été produit par l'éthérisation de l'amidon de maïs à haute teneur en amylose avec le chloroacétate. HASCA a été par la suite séché par atomisation pour obtenir le SD HASCA. Ce nouvel excipient a montré des propriétés présentant certains avantages dans la production de formes galéniques à libération prolongée. Les comprimés matriciels produits à partir de SD HASCA sont peu coûteux, simples à formuler et faciles à produire par compression directe.
- Le principal objectif de cette recherche était de poursuivre le développement et l'optimisation des comprimés matriciels utilisant SD HASCA comme excipient pour des formulations orales à libération prolongée. A cet effet, des tests de dissolution simulant les conditions physiologiques du tractus gastro-intestinal les plus pertinentes, en tenant compte de la nature du polymère à l'étude, ont été utilisés pour évaluer les caractéristiques à libération prolongée et démontrer la performance des formulations SD HASCA. Une étude clinique exploratoire a également été réalisée pour évaluer les propriétés de libération prolongée de cette nouvelle forme galénique dans le tractus gastro-intestinal.
- Le premier article présenté dans cette thèse a évalué les propriétés de libération prolongée et l'intégrité physique de formulations contenant un mélange comprimé de principe actif, de chlorure de sodium et de SD HASCA, dans des milieux de dissolution biologiquement pertinentes. L'influence de différentes valeurs de pH acide et de temps de séjour dans le milieu acide a été étudiée. Le profil de libération prolongée du principe actif à partir d'une formulation de SD HASCA optimisée n'a pas été significativement affecté ni par la valeur de pH acide ni par le temps de séjour dans le milieu acide. Ces résultats suggèrent une influence limitée de la variabilité intra et interindividuelle du pH gastrique sur la cinétique de libération à partir de matrices de SD HASCA. De plus, la formulation optimisée a gardé son intégrité pendant toute la durée des tests de dissolution. L'étude *in vivo* exploratoire a démontré une absorption prolongée du principe actif après administration orale des comprimés matriciels de SD HASCA et a montré que les comprimés ne se sont pas désintégrés en passant par l'estomac et qu'ils ont résisté à l'hydrolyse par les  $\alpha$ -amylases dans l'intestin.
- Le deuxième article présente le développement de comprimés SD HASCA pour une administration orale une fois par jour et deux fois par jour contenant du chlorhydrate de tramadol (100 mg et 200 mg). Ces formulations à libération prolongée ont présenté des valeurs de dureté élevées sans nécessiter l'ajout de liants, ce qui facilite la production et la manipulation des comprimés au niveau industriel. La force de compression appliquée pour produire les comprimés n'a pas d'incidence significative sur les profils de libération du principe actif. Le temps de libération totale à partir de comprimés SD HASCA a augmenté de manière significative avec le poids du comprimé et peut, de ce fait, être utilisé pour moduler le temps de libération à partir de ces formulations. Lorsque les comprimés ont été exposés à un gradient de pH et à un milieu à 40% d'éthanol, un gel très rigide s'est formé progressivement sur leur surface amenant à la libération prolongée du principe actif. Ces propriétés ont indiqué que SD HASCA est un excipient robuste pour la production de formes galéniques orales à libération prolongée, pouvant réduire la probabilité d'une libération massive de principe actif et, en conséquence, des effets secondaires, même dans le cas de co-administration avec une forte dose d'alcool.
- Le troisième article a étudié l'effet de  $\alpha$ -amylase sur la libération de principe actif à partir de comprimés SD HASCA contenant de l'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol qui ont été développés dans les premières étapes de cette recherche (Acétaminophène SR et Tramadol SR). La modélisation mathématique a montré qu'une augmentation de la concentration d' $\alpha$ -amylase a entraîné une augmentation de l'érosion de polymère par rapport à la diffusion de principe actif comme étant le principal mécanisme contrôlant la libération de principe actif, pour les deux formulations et les deux temps de résidence en milieu acide. Cependant, même si le mécanisme de libération peut être affecté, des concentrations d' $\alpha$ -amylase allant de 0 UI/L à 20000 UI/L n'ont pas eu d'incidence significative sur les profils de libération prolongée à partir de comprimés SD HASCA, indépendamment de la durée de séjour en milieu acide, le principe actif utilisé, la teneur en polymère et la différente composition de chaque formulation.
- Le travail présenté dans cette thèse démontre clairement l'utilité de SD HASCA en tant qu'un excipient à libération prolongée efficace.

## Publications durant le doctorat :

Nabais, T., Brouillet F., et al. (2007). "High-amylose carboxymethyl starch matrices for oral sustained drug-release: In vitro and in vivo evaluation." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **65**(3): 371-378.

Nabais T., Leclair G. High-amylose carboxymethyl starch matrices: development and characterization of tramadol hydrochloride sustained-release tablets for oral administration. Cet article a été soumis à *ISRN Pharmaceutics* le January 22, 2014.

Nabais T., Leclair G. Spray-dried high-amylose sodium carboxymethyl starch: impact of  $\alpha$ -amylase on drug-release profile. Cet article a été soumis à *ISRN Pharmaceutics* le January 22, 2014.