

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 20 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Zoé SENTA-LOYS**

Titre de la thèse : « Films orodispersibles de Tétrabénazine pour l'administration pédiatrique. »

### Résumé de thèse :

Lors de cette dernière décennie, le développement de formes pharmaceutiques innovantes permettant d'améliorer l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité des médicaments pédiatriques est en pleine croissance. Les films orodispersibles (ODF) appartiennent à ces nouvelles formes galéniques améliorant la compliance des patients. Ils sont constitués d'une matrice de polymère hydrophile dans laquelle un ou des principe(s) actif(s) (PA) sont dissous ou dispersés. Après dépôt de l'ODF sur la langue ou dans la cavité buccale, la matrice se désagrége libérant le PA pour une action locale ou systémique. Dans cette étude, la mise au point d'ODF, par la méthode de coulée/évaporation de solvant a été explorée afin d'administrer un PA d'intérêt en pédiatrie, la tétrabénazine (TBZ). Les caractérisations physicochimiques et biopharmaceutiques des ODF ont mis en évidence une augmentation de la vitesse et du taux de dissolution de la TBZ induit par son état amorphe. Le système constitué d'un support polymère et d'un PA sous forme amorphe peut être assimilé aux dispersions solides amorphes (SD). Les études réalisées démontrent l'importance de la nature du polymère utilisé pour maintenir les propriétés initiales du système dans le temps. La formation de liaisons hydrogène entre la PA étudié et le polymère est un facteur essentiel pour assurer la stabilité des SD. De plus, l'incorporation de cyclodextrines (CD) prolonge l'état amorphe du PA en générant des liaisons hydrogène avec la TBZ et en l'entourant d'une barrière chimique. Cette association favorise la libération du PA par effet synergique améliorant la biodisponibilité. Cette forme innovante représente un intérêt majeur dans l'amélioration de l'observance dans le cadre d'un traitement pédiatrique.

**Mots clés** : Formes pédiatriques ; Film orodispersible ; Tétrabénazine ; Hydroxypropylméthylcellulose ; Polyvinylpyrrolidone ; Pullulan ; Hydroxyéthylcellulose ; Dispersions solides amorphes ; Cyclodextrines.

### ABSTRACT

During the last decade, various strategies to develop innovating oral dosage forms for pediatric population were investigated in order to improve treatment efficiency, safety and acceptability. Among these new delivery systems, orodispersible films (ODF) present a great potential to enhance patient compliance. In ODF, drug is dissolved or dispersed in a hydrophilic film-forming polymer. Once the ODF is in the mouth, polymeric matrix disintegrates releasing the drug for local or systemic action. In this study, ODF, produced with

the solvent casting/evaporation method, were developed to administer a drug of interest for pediatric population, the tetrabenzazine (TBZ). Physicochemical and biopharmaceutic characterizations showed that ODF allowed a major improvement of TBZ dissolution profile in simulated saliva, mainly due to the amorphous state of the drug in ODF. ODF were identified as amorphous solid dispersion (SD) composed of both amorphous TBZ and polymer matrix. We demonstrated that the choice of the polymer plays an important role to maintain initial properties of the system and amorphous state stability over the time. H-bonding formation between TBZ and polymer is essential to assure the preservation of TBZ amorphous state. Moreover, the incorporation of cyclodextrins (CD), by generating H-bonding with TBZ, has extended its stability. By synergic effect, this association produces an improvement of drug release leading to promote bioavailability. As they are easy to swallow and allow enhancing treatment efficiency, ODF appear as suitable delivery forms for pediatric patients.

Key words: Pediatric oral dosage forms; Orodispersible films; Tetrabenzazine; Hydroxypropylmethylcellulose; Polyvinylpyrrolidone; Pullulan; Amorphous solid dispersions; Cyclodextrins.