

Les galéniques des ARV « Long Acting » (action ou libération prolongée)



Les ARV long acting

Introduction

~~Le pourquoi~~



le comment

Formes à action prolongée

Formes galéniques visant à délivrer un ou plusieurs principes actifs sur une période **entre plusieurs jours et plusieurs mois**

	VO LP	Injectable	Transdermique	Implants
Forme	cp	Solutions, PEG	Timbre, Patch	Dispositif méd.
Auto administration	Oui	SC=oui, IM=non	Oui	Chirurgie
Confort	Observance	Douleurs , RPI	+++ mais visible	Taille
Durée	1 jour	Plusieurs semaines	Plusieurs semaines	Plusieurs mois



Les ARV ne sont en majorité pas bien adaptés au développement conventionnel de formes LA :

- puissance relativement faible
- propriétés physico-chimiques inadéquates

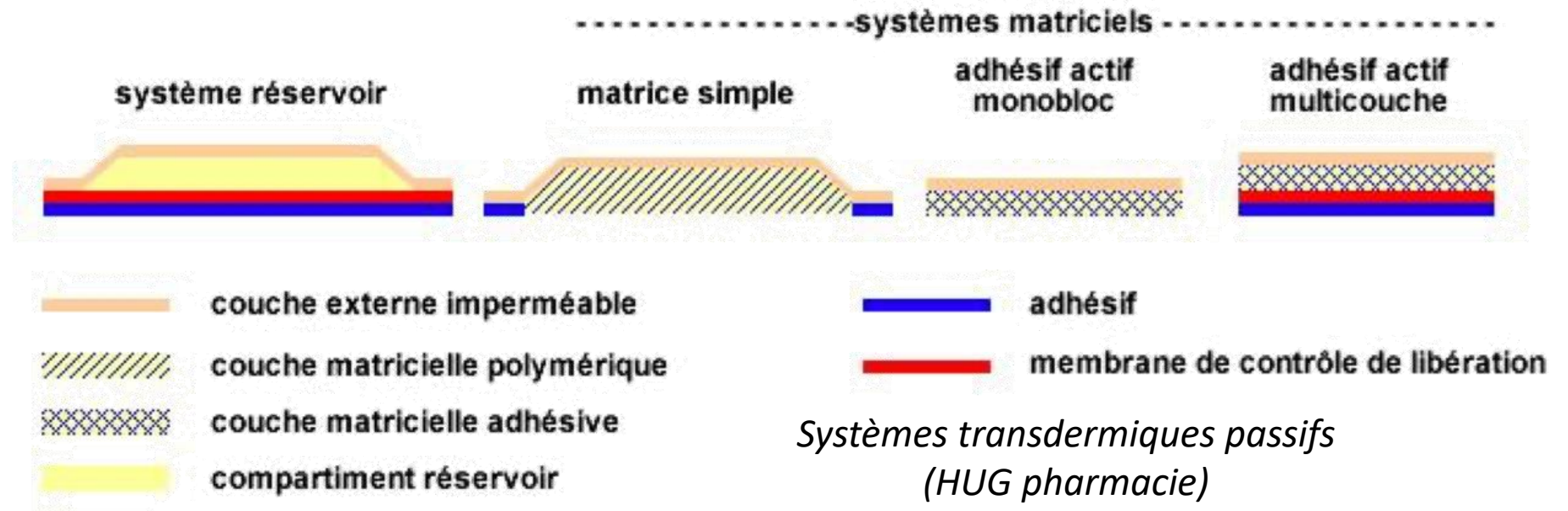
Dispositifs transdermiques classiques

Système Réservoir

- Substance active sous forme liquide => ne peuvent pas être découpés
- Cinétique de libération du PA linéaire
- Vitesse de libération régulée par membrane semi-perméable

Système Matriciel

- Substance active dissoute dans un polymère solide
- Cinétique de libération du PA **non** linéaire sauf pour multicouches



Faible cout de production et facilité d'application

Dispositifs transdermiques et ARV ?

Caractère sélectif de la barrière cutanée : Nombreuses contraintes de formulation, stabilité et conception

Le médicament doit :

- Être libéré de manière contrôlée à la surface de la peau
- Traverser la couche cornée
- Traverser la couche dermique
- Diffuser dans la microcirculation et le compartiment systémique

ARV

PM mini (INTI) = 200-300 g/mol

$\log P > 4$

Dose > 10 mg

Prérequis physico-chimiques pour une forme transdermique :

- un poids moléculaire faible, < **500 daltons** (1 Da = 1 g/mol)
- un coefficient de partage (liposolubilité) modéré : $P = 10$ à $10\,000$, soit **$\log P = 1$ à 3**
⇔ assez lipophile pour passer facilement à travers la peau, mais pas trop pour ne pas y rester prisonniers
 $\log P > 3 \Rightarrow$ répartition élevée dans la couche cornée, mais mauvais passage dans la circulation systémique
- une **dose journalière < 10 mg** et/ou activité importante à faible concentration plasmatique

Implants non résorbables

Largement utilisés en contraception hormonale à action prolongée

- Diffusion du PA ajustable et prévisible, mieux que les injections intramusculaires
- Propriétés du PA non altérées

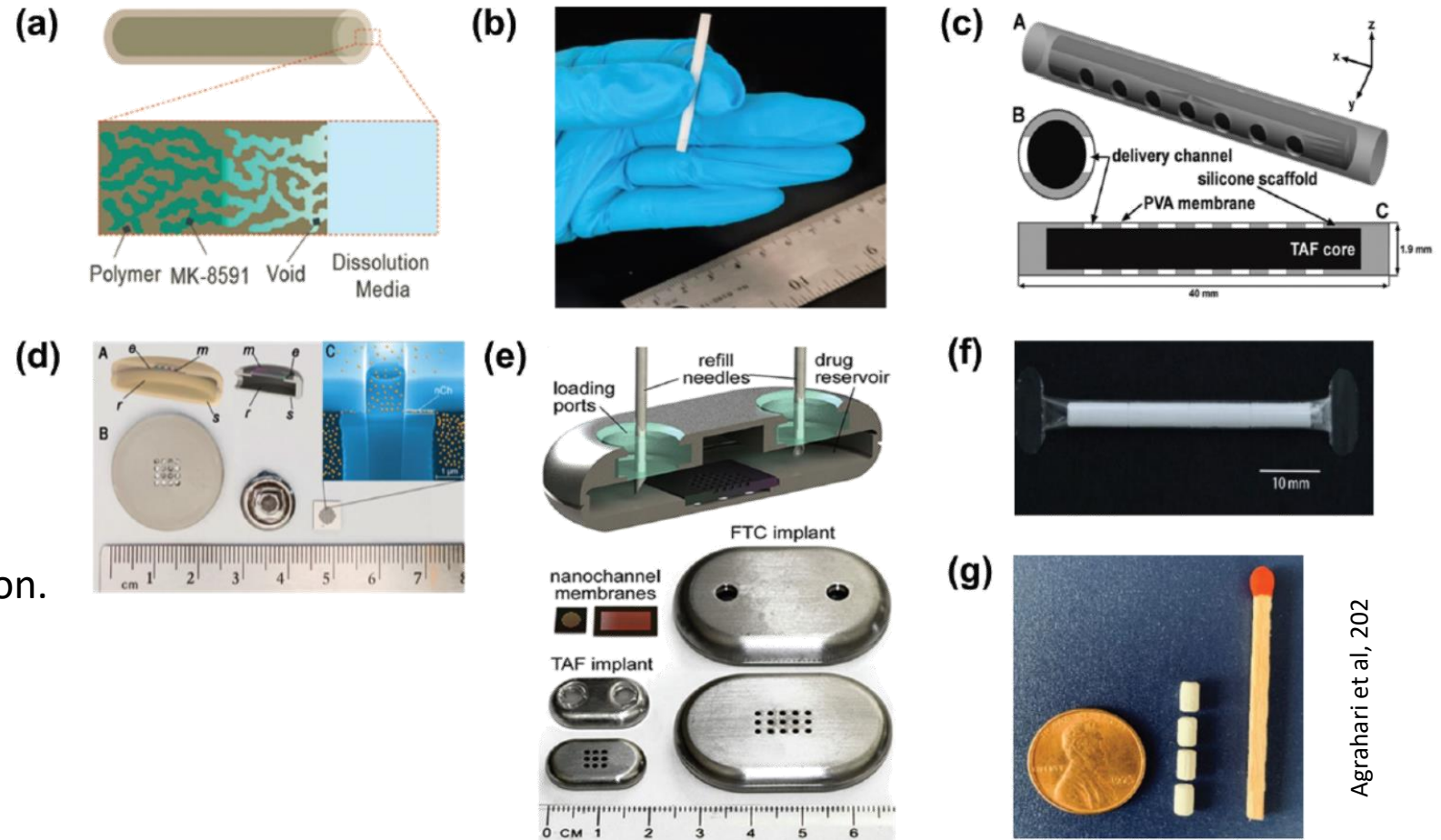
- Généralement bien tolérés (quoique)

- Peu onéreux, utilisation 3 à 5 ans

- Radio-opaque : visibles en cas de migration.
Retrait rapide et facile si besoin

- **Limités aux molécules très puissantes à faibles doses** car difficile d'intégrer de grandes quantités de PA dans un implant

- PA hydrosolubles pour passer dans le sang



(a) EFdA implant, (b) thin film TAF implant, (c) TAF subdermal implant, (d) nanofluidic refillable CAB implant, (e) refillable TAF/FTC implant, (f) CAB PU reservoir implant, (g) subdermal biodegradable CAB pellet implant

Heureusement...

Polyméthyl-méthacrylate

acide polylactique-co-glycolique

Hydrogels

Polyalcool vinylique (PVA)

Microaiguilles

Polyvinylpyrrolidone (PVP)

Nanocanaux

Nanocristaux

N-méthyl-2-pyrrolidone

Polyisobutylène

Copolymère d'éther méthyl vinylique et
d'acide maléique (PMVE / MA)

Pompe osmotique

... La nanotechnologie

La réduction de taille des particules **améliore la dissolution et l'absorption**

Nanoparticule : les 3 dimensions sont à l'échelle nanométrique (< 100 nm)

Les nanoformulations de médicament

- peuvent maintenir les PA à l'état cristallin et permettent d'incorporer une quantité médicamenteuse plus élevée
- améliorent la stabilité et la biodisponibilité
- peuvent cibler des cellules et des tissus spécifiques
- peuvent être séquestrées dans les lymphocytes ou les macrophages, formant ainsi un dépôt secondaire

Types de nanoformulations : **nanocristaux, nanoparticules solides, nanoparticules lipidiques, nanoparticules polymères...**

Noyes-Whitney equation:-

$$\frac{dm}{dt} = A \cdot \left[\frac{D}{h} \right] \cdot (C_s - C)$$

where m = mass (mol), t = time (s), C = concentration of solute dissolved at a particular time ($\text{mol}\cdot\text{cm}^{-3}$), C_s = equilibrium solubility ($\text{mol}\cdot\text{cm}^{-3}$), D = diffusivity ($\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$), h = apparent thickness (cm) of the aqueous boundary layer (depends on rate of stirring and the temperature), and A = surface area available for dissolution (cm^2).

Small particle size - greater surface area



Fast rate of dissolution

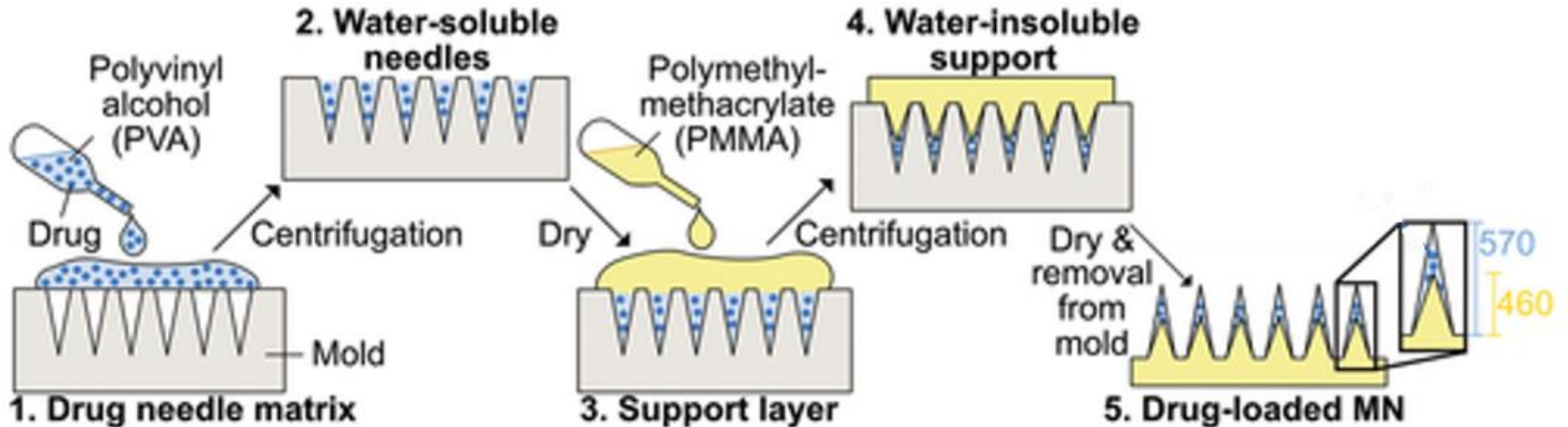


Rapid drug absorption

Patch à micro-aiguilles (microneedle/microarray patch : MAP)

Micro-aiguilles

- Longueur de 1 mm, indolores.
- Pénètrent dans la couche cornée et libèrent leur contenu dans les couches cutanées



Microaiguilles à dissolution

se dégradent ou se dissolvent après l'insertion dans la peau, entraînant le dépôt du médicament encapsulé au site d'application

Microaiguilles résorbables

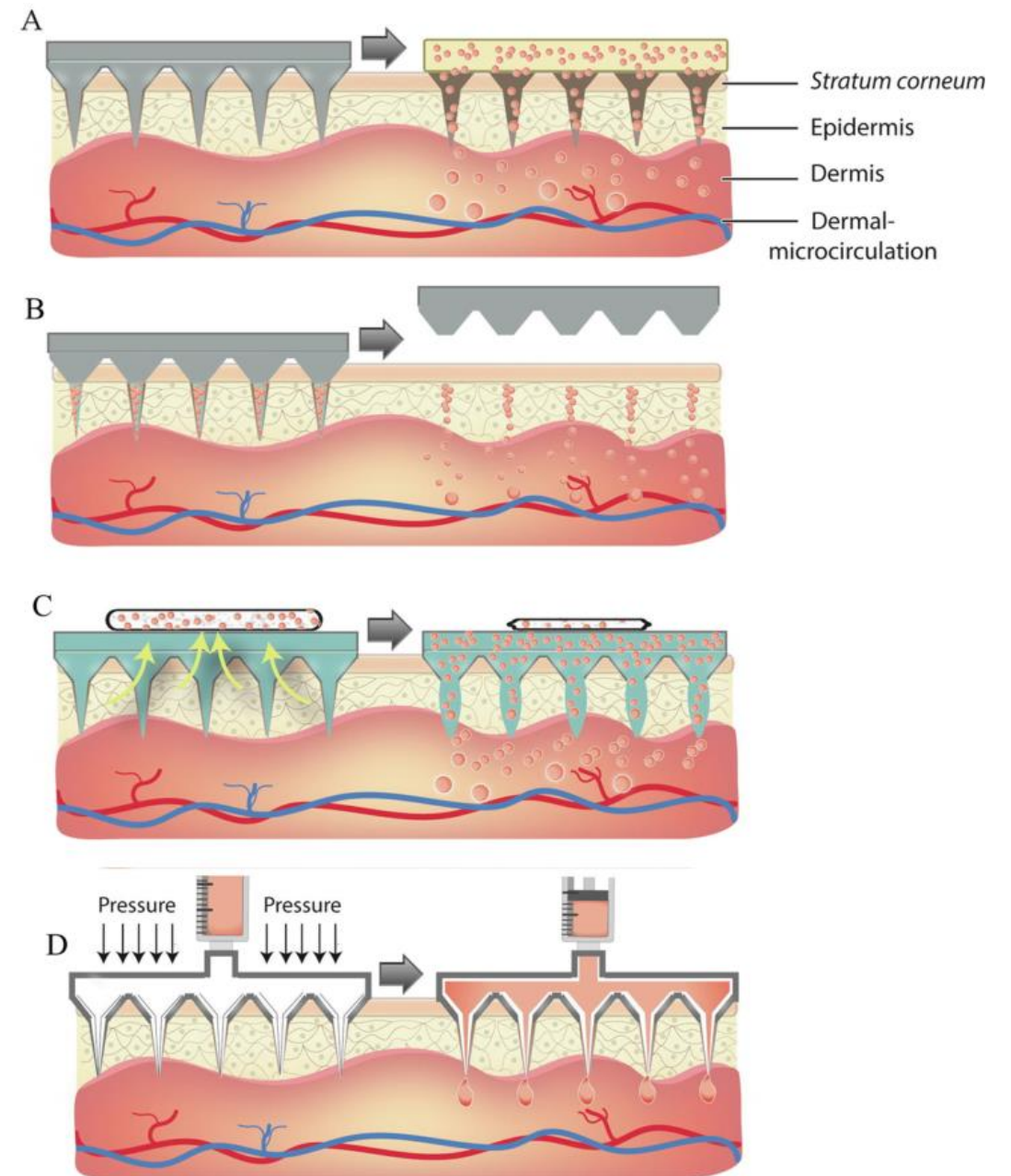
sont libérées par le timbre et forment un réservoir sous-cutané qui libère le médicament pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après le retrait du timbre.

Microaiguilles formant un hydrogel

structure d'hydrogel réticulée qui peut collecter le liquide interstitiel après application cutanée. Le HF-MN gonfle, formant un hydrogel in situ.

Microaiguilles creuses

Chaque aiguille comprend une cavité creuse à l'intérieur et un alésage sur les pointes de l'aiguille. Il est possible d'injecter de petits volumes de solutions médicamenteuses dans la peau.



A- dissolving, B- fast separable, C- hydrogel-forming and D- hollow

Formes injectables LA : Implants à formation in-situ, nanocristaux, nano...

Approche prédominante, systèmes « d'implant » à formation in situ

La **formulation liquide** est injectée en IM ou SC et se fige en formant in situ un « **implant** » **résorbable solide** (pâte thermoplastique, précipitation polymères, gel thermiquement induit, organogel)

=> **Libération lente du PA sur plusieurs semaines/mois**

La libération du médicament à partir du dépôt est influencée par :

- la taille et la forme des nanoparticules,
- les propriétés physicochimiques des ARV.
- la voie d'administration : pour libération et absorption sanguine, **voie IM plus rapide que SC**

Évite les incisions nécessaires à l'insertion d'un implant non résorbable

En 2023 : CAB, RPV, LEN, mais intérêt croissant pour la formulation d'implants résorbables d'ARV déjà utilisés en VO.

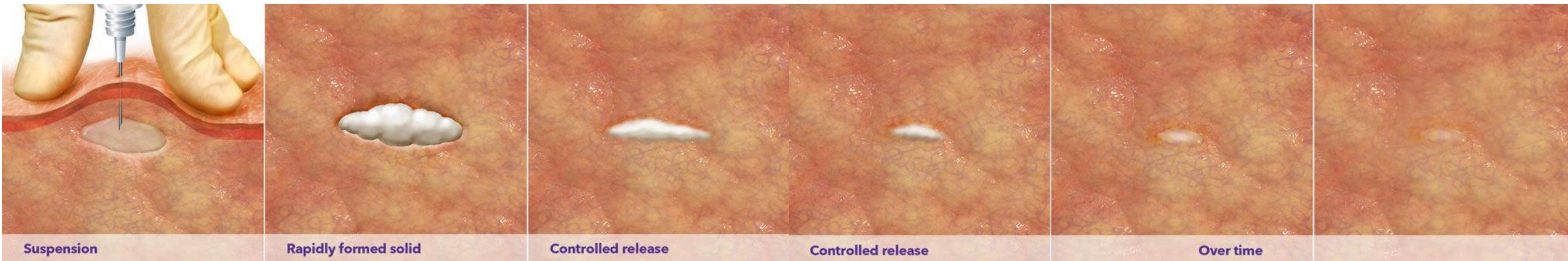
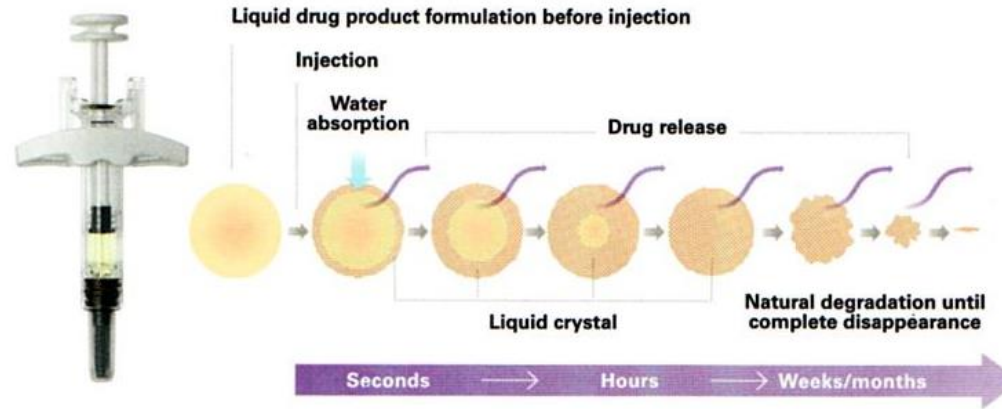
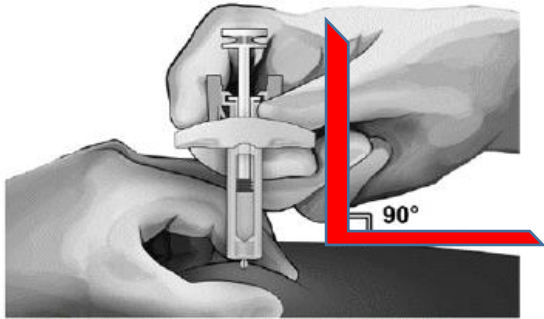
Permettrait d'administrer d'autres médicaments de la même manière

Lead-in oral ou pas ?

Sécurité mais pas indispensable de disposer d'un produit oral avant de développer un ARV injectable ou implantable LA et, dans certains cas, il peut même ne pas être possible de fabriquer un produit oral.

Ex : buprénorphine (Buvidal®)

Après **injection SC**, la formulation FluidCrystal® **absorbe le fluide corporel aqueux interstitiel et se transforme in situ** : liquide => cristaux liquides très visqueux (de type gel), qui encapsulent la SA => libération lente et constante



Pas d'autoinjection de Buprénorphine malgré administration SC classique

Risque **grave ou vital par voie IV, IM ou ID** car forme localement une masse solide entraînant potentiellement une **lésion** ou une **occlusion** des vaisseaux sanguins ou des **événements thromboemboliques**.

Formes injectables LA : des inconvénients quand même...

PK tail (trainée PK) : Selon l'élution du dépôt, les médicaments peuvent persister dans l'organisme à une concentration sous-thérapeutique pendant une longue période après l'arrêt du traitement (1 an ou plus)

=> **risque de résistances et échec virologique**

Durée de la PK tail et concentration du médicament dans cette phase sont **très variables selon sexe et/ou BMI**

- CAB LA serait détectable après la dernière dose injectée pendant au moins 3 ans chez l'homme et 4 ans chez la femme (*Scarsi et al, Lancet 2020*). Les CDC recommandent de continuer à prendre un traitement par CAB oral ou PrEP pendant au moins 1 an après arrêt du CAB LA.
- Dolutégravir LA serait détectable jusqu'à 9 mois après la dernière dose

Tous les volumes d'injection sont > 3 ml => **douleurs** liées à l'injection et **réactions locales** temporaires.

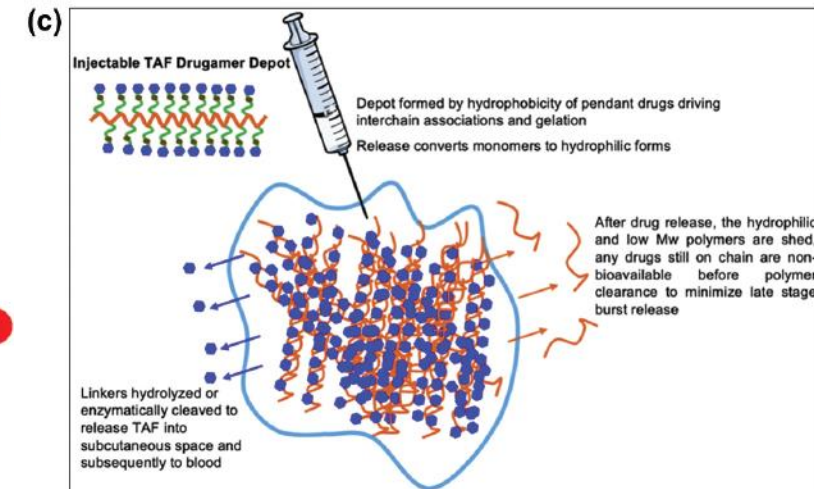
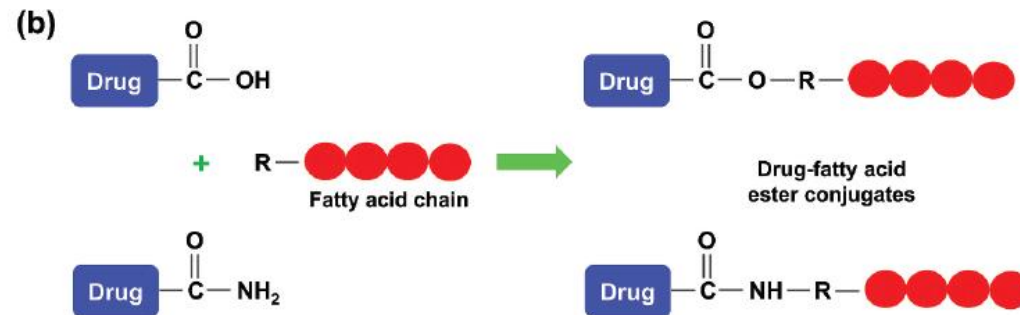
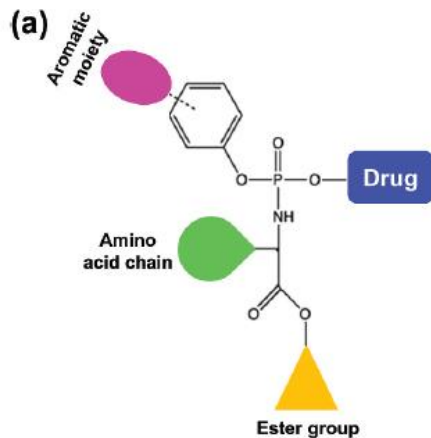
Impossible de retirer « l'implant » en cas d'EI

Après les injections SC de LEN, présence maintenue de nodules reflétant ses propriétés de dépôt

Transformation en promédicaments

Promédicaments ne possèdent pas d'activité biologique intrinsèque mais sont conçus pour être transformé in vivo en médicament actif.

Pas de la galénique au sens propre mais sont reliées : **promédicament + galénique long acting = durée d'action ++++**



(a) ProTide prodrug concept; masquage du groupe phosphate des INTI avec un ester d'acide aminé et un fragment aryle.

TAF, FTC,3TC, GS-9148,

(b) Fatty acid ester prodrug conjugates; médicaments liés à des acides gras. FTC,3TC,CAB, DTG, EVG

(c) Drugamer-based prodrug approach for TAF; conjuguer un médicament pour produire un vinyle promédicament monomère ensuite polymérisé en dépôts injectables

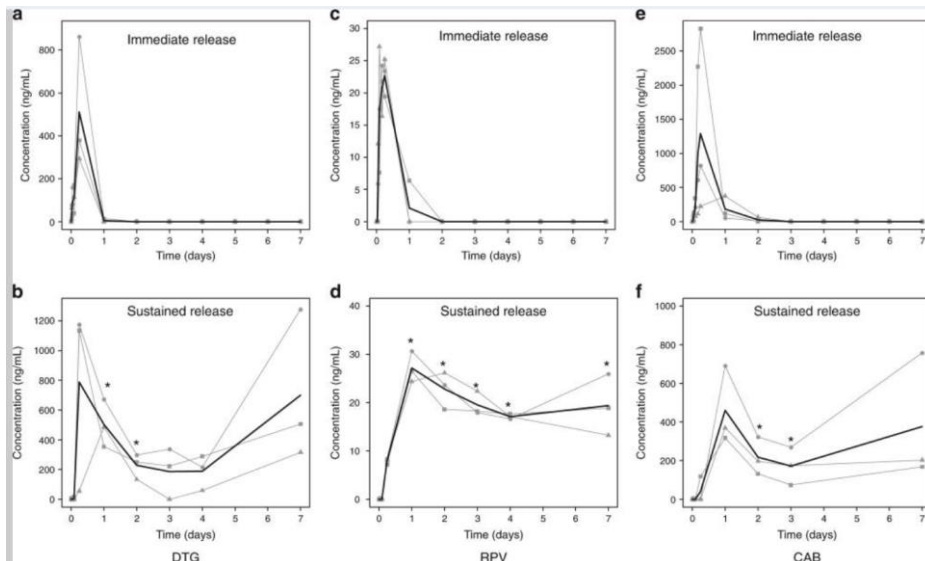
La forme VO LP évolue aussi

Comprimés par **impression 3D**, etc.

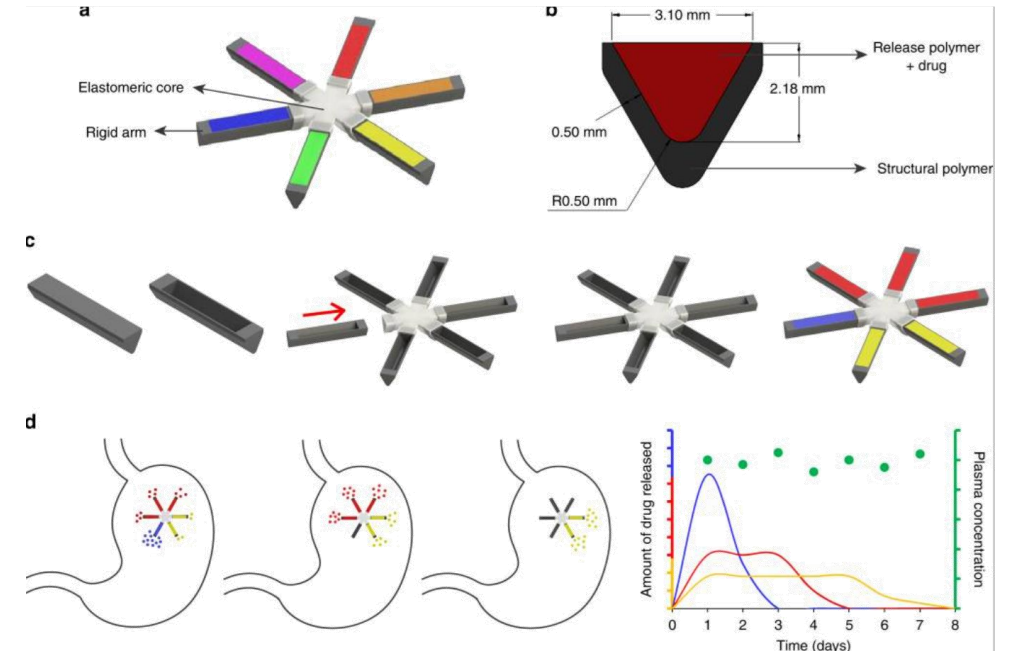
Comprimé modulaire à résidence gastrique

- Système d'administration qui se plie et conserve son intégrité dans l'estomac pour un séjour prolongé
- Chargé avec jusqu'à **6 formulations différentes** pour atteindre la pharmacocinétique souhaitée

Système capable d'administrer, sur un modèle porcin, une combinaison orale de dolutégravir, cabotégravir ou rilpivirine pendant une semaine après une dose unique.



Manchon rempli d'une matrice médicament-polymère libérant le médicament à la vitesse souhaitée



Encore en développement, de nombreuses inconnues car modèle porcin

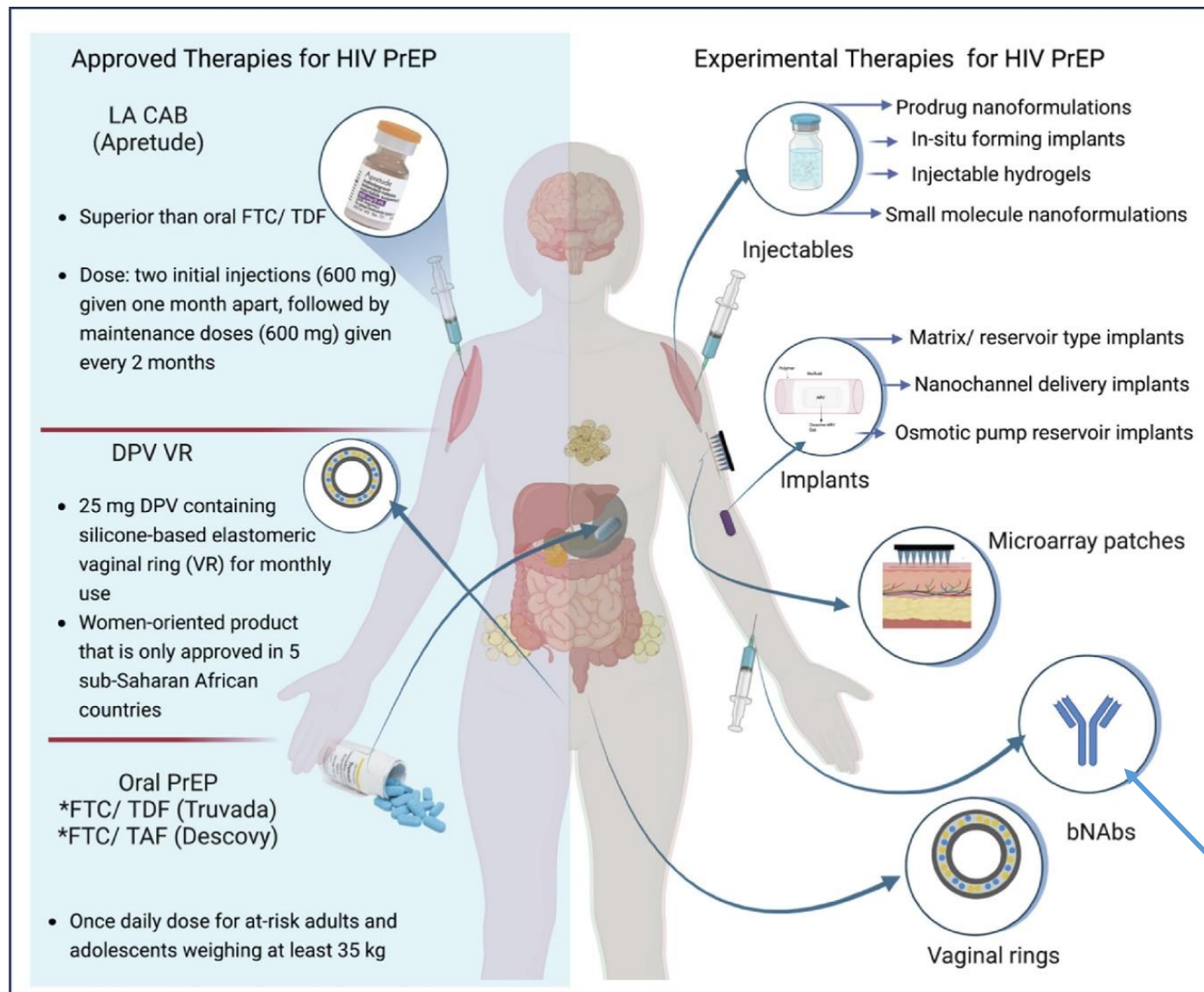
- le temps de transit gastro-intestinal est plus lent chez le porc que chez l'homme
- Impact de certains régimes sur la résidence gastrique de la forme galénique

Applications : Traitement et PrEP

Limite d'un ARV long acting :
Trouver le(s) partenaire(s) pour
s'associer en LA ...

Pas assez de possibilités à ce
jour sauf CAB/RPV

**Que fait un ARV LA tout seul ?
... de la PreP !**



nécessitera une
combinaison
d'au moins 2,
voire 3 bnAbs

Table 2. Long-acting (LA) HIV PrEP formulations (other than reservoir or matrix-type implants) in clinical and preclinical phases.

Dosage form	Developer	Administration route	Drug	Targeted duration	Development phase	Ref
Injectable suspension	ViiV Healthcare	Intramuscular (IM)	CAB (nanosized)	2 months	FDA approved [26]	[25]
	Viriom Inc. Gilead Sciences	IM Subcutaneous (SC)	VM-1500A (nanosized) LEN	1-2 months 6 months	Phase 2 Phase 3	[117] [80]
Injectable nanocrystal	University of Nebraska Medical Center	IM	CAB prodrug (nanosized) DTG prodrug (nanosized)	12 months	Advanced preclinical	[119,120] [71,72]
Injectable nanoparticles	Creighton University	SC	BIC/TAF	Monthly	Early preclinical	[114,115]
Injectable in-situ forming implant	University of North Carolina at Chapel Hill (UNC) UNC	SC	DTG	12 months	Preclinical	[105]
		SC	CAB DTG and RPV alone or in combination	12 months	Preclinical Early preclinical	[107] [109]
Injectable silica matrix hydrogel depot	CONRAD/DelsiTech, Inc.	SC	CAB	3-6 months	Preclinical	-
Tablet	Merck & Co., Inc.	Oral	EFdA	Weekly/ Monthly	Currently on clinical hold [34]	[121]
Capsule	Massachusetts Institute of Technology	Oral	DTG, RPV, CAB	Weekly	Preclinical	[122]
Suspension patch	CONRAD/Mercer University	Transdermal (TD)	TAF	Weekly	Preclinical	[123,126]
Microarray patch	PATH/Queens University	TD	RPV	Weekly	Preclinical	[129]
			CAB	Monthly	Early preclinical	[130]
			TAF	TBD	Early preclinical	[131]

BIC: bicitegravir; CAB: cabotegravir; DTG: dolutegravir; EFdA: 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine; LEN: lenacapavir; RPV: rilpivirine; TAF: tenofovir alafenamide fumarate; TBD: to be determined

Relevé non exhaustif de résultats **précliniques et in vitro** **Tolérances variables; Extrapolations limitées chez l'humain.**

ARV	Forme	Durée action	Comm.
cabotégravir	Implant de prodrogue en nanocristaux	12 mois	Injection < 1 mL
dolutégravir	implant résorbable, prodrogue	9 mois	Préclinique, non poursuivi
islatravir	Implant non résorbable	100 jours	induration et érythème au site d'insertion pendant au moins 30 jours après la mise en place. En modélisation, la fréquence de pose des implants serait de 12 mois
maraviroc	Nanodispersion		In vitro, AUC x4 vs solution aqueuse
rilpivirine	Patch micro-aiguilles et nanoparticules 28 cm ²	28 jours (rat)	Extrapolation 1 sem chez l'homme
TAF	Implant résorbable avec réservoir ou pastilles de TAF pressées	180 jours	Certains implants => toxicité locale importante, nécrose des tissus à proximité de l'implant
TAF	Implant tube en silicone microperforé durci au platine chargé de poudre de TAF pur	6 semaines	Bonne tolérance (chien) => la toxicité locale des implants TAF dépend du type de distribution locale et de sa vitesse
TAF	patch matriciel 50 cm ² (5x10cn)	1 semaine	Bonne tolérance (peau humaine in vitro)
TAF + FTC	Implant rechargeable	70 j TAF, 28 j FTC	mauvaise tolérance au site d'administration
Entécavir (VHB)	Implant polymère	> 6 mois	mauvaise tolérance au site d'administration, ulcération, adhésion tissulaire à l'implant, gravité corrélée au taux d'administration de médicaments

Les ARV à action prolongée

Certainement les options thérapeutiques **standard** dans un futur proche

Les formulations de prodrogues en nanocristaux pourraient constituer un médicament **idéal en l'absence de vaccin** contre le VIH (*Soriano et al, Nature materials 2020*)

Les défis : comment gérer

- les effets secondaires
- les interactions médicamenteuses potentielles
- le PK tail des formes non retirables :
 - métabolisation très lente => « queue » pharmacologique (persistance à faible dose, 1 an ou plus)
=> risque de développement de souches résistantes et échec virologique chez les PDV
 - grossesse (exposition embryofœtale)

Mais les solutions techniques évoluent encore et pourraient réduire ces contraintes

