

Les systèmes à libération prolongée

Florence Agnely

M2 Pharmacotechnie et biopharmacie
2024

Chapitre 1 : Introduction sur les systèmes à libération prolongée

Définitions

Systèmes permettant de stocker une quantité importante de principe actif dont la délivrance est prolongée dans le temps, selon une cinétique bien caractérisée essentiellement contrôlée par le système lui-même

Développement en pharmacie, en cosmétique, en agronomie, en alimentaire...

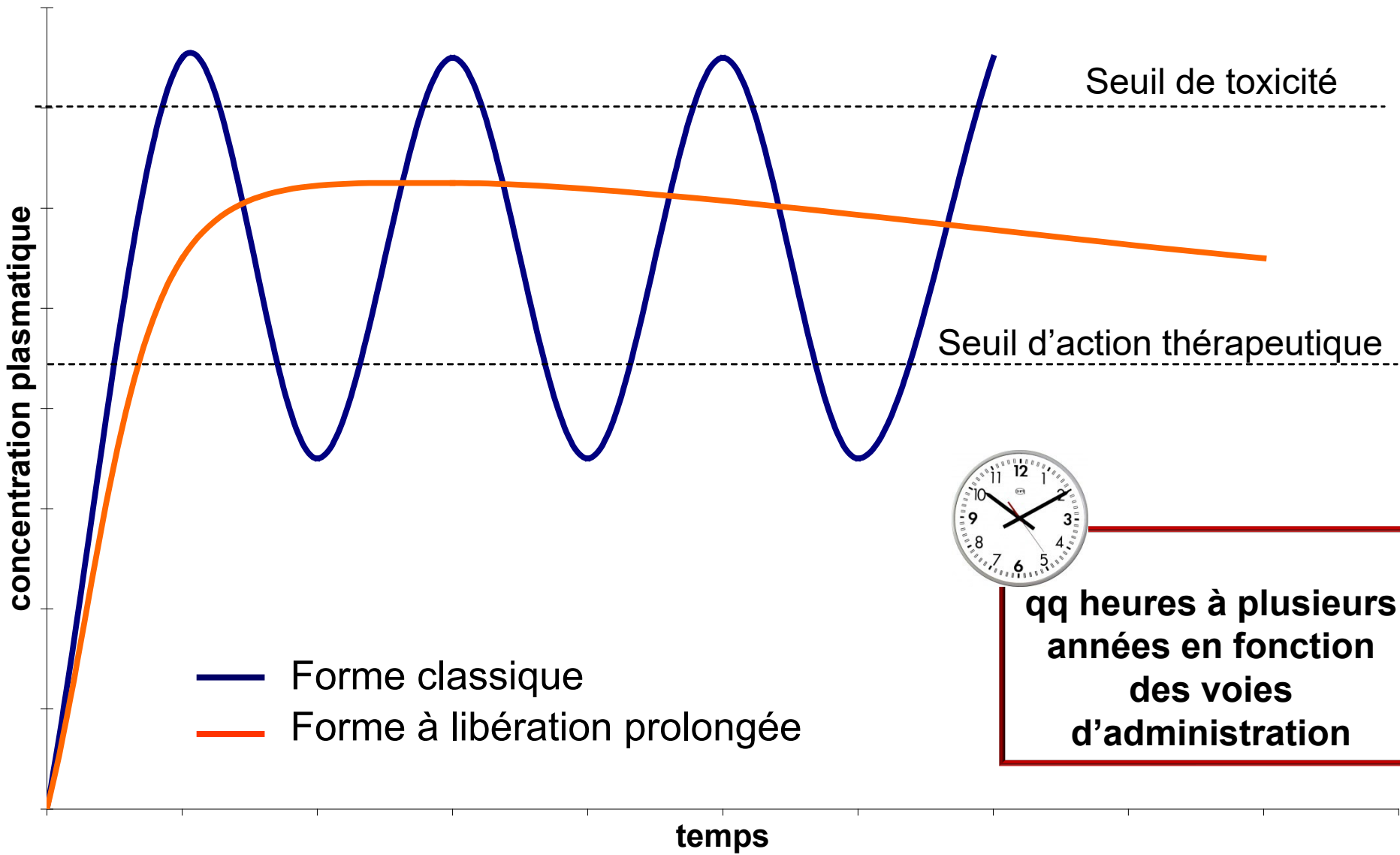
Selon le glossaire de la Pharmacopée Européenne

Forme à libération prolongée :

Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération de la (ou les) substances(s) active(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial.

Pour la pharmacie :

- systèmes pour la voie orale
- implants externes (systèmes transdermiques ou bioadhésifs)
- implants internes (sous cutanés ou implantés)

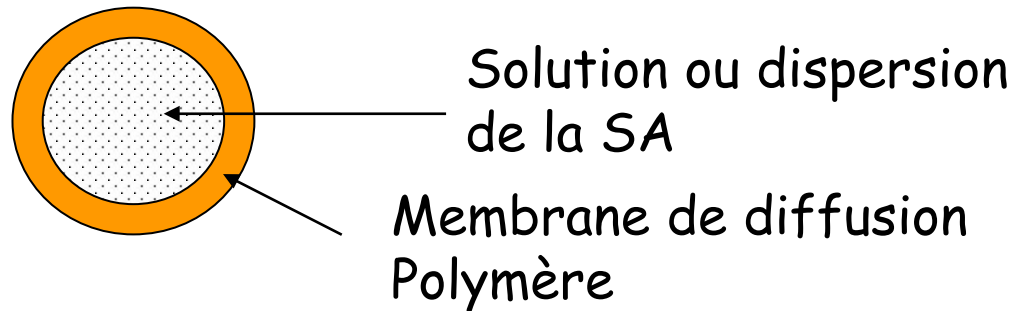


qq heures à plusieurs années en fonction des voies d'administration

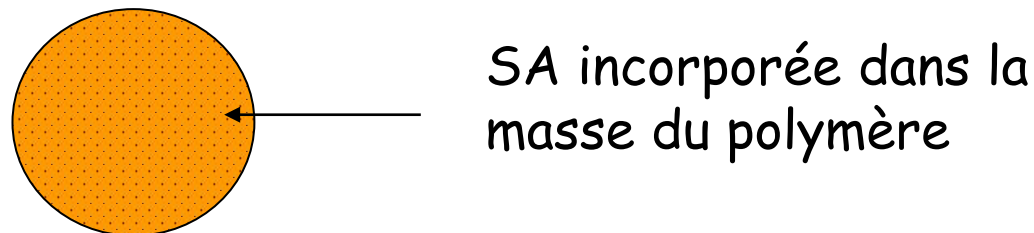
Les différents systèmes à libération prolongée

➤ Les systèmes diffusionnels

-systèmes réservoirs

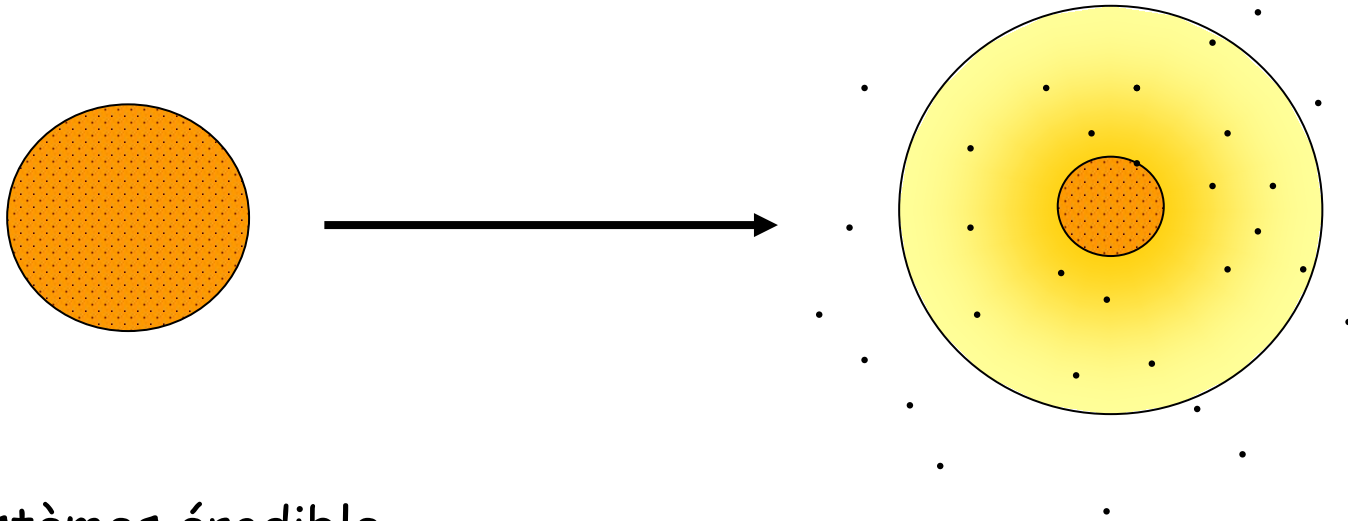


-systèmes matriciels

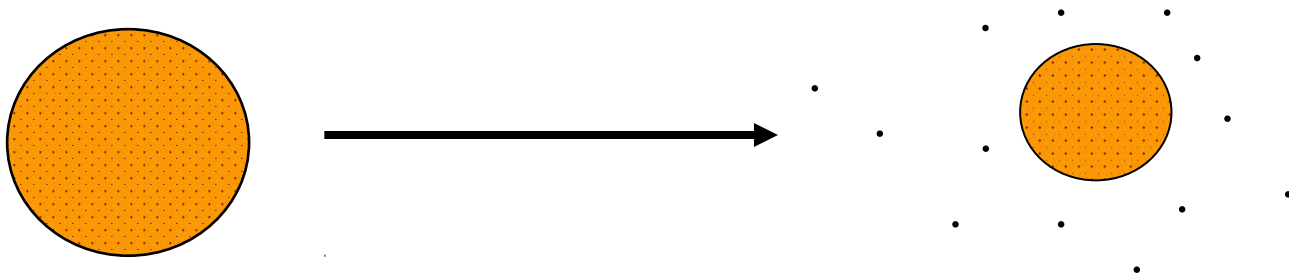


➤ Les systèmes à libération contrôlée par activation du solvant

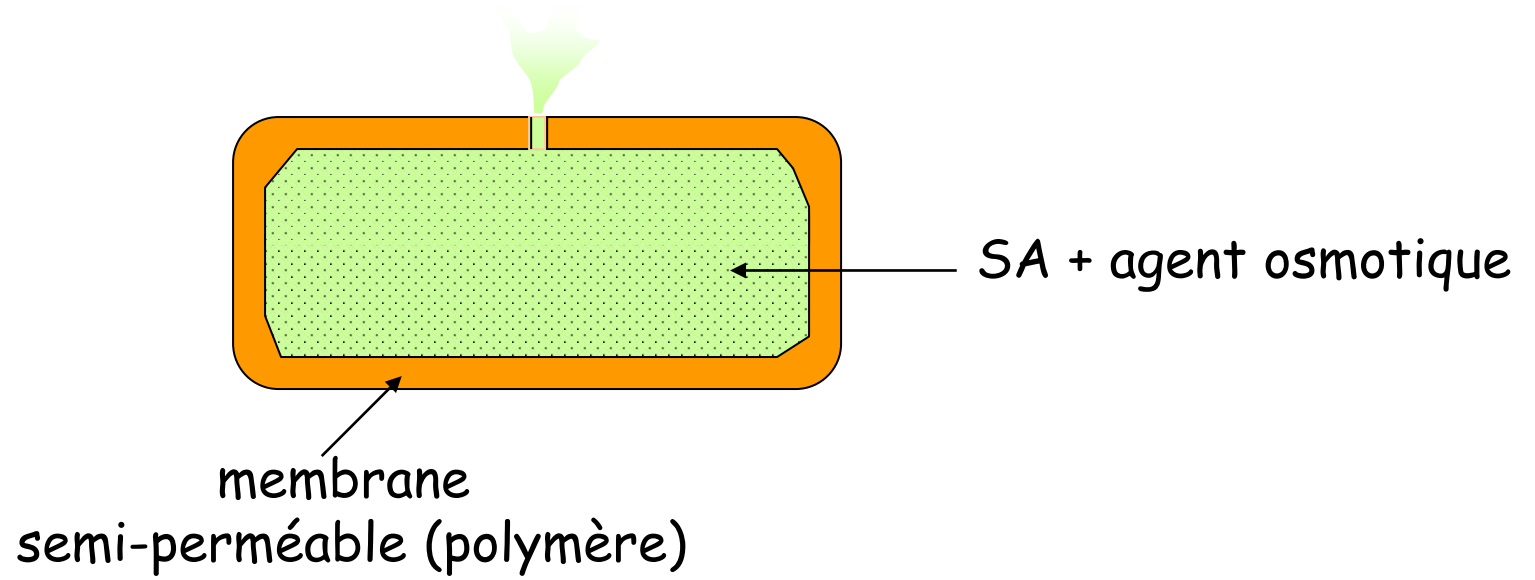
-systèmes gonflants



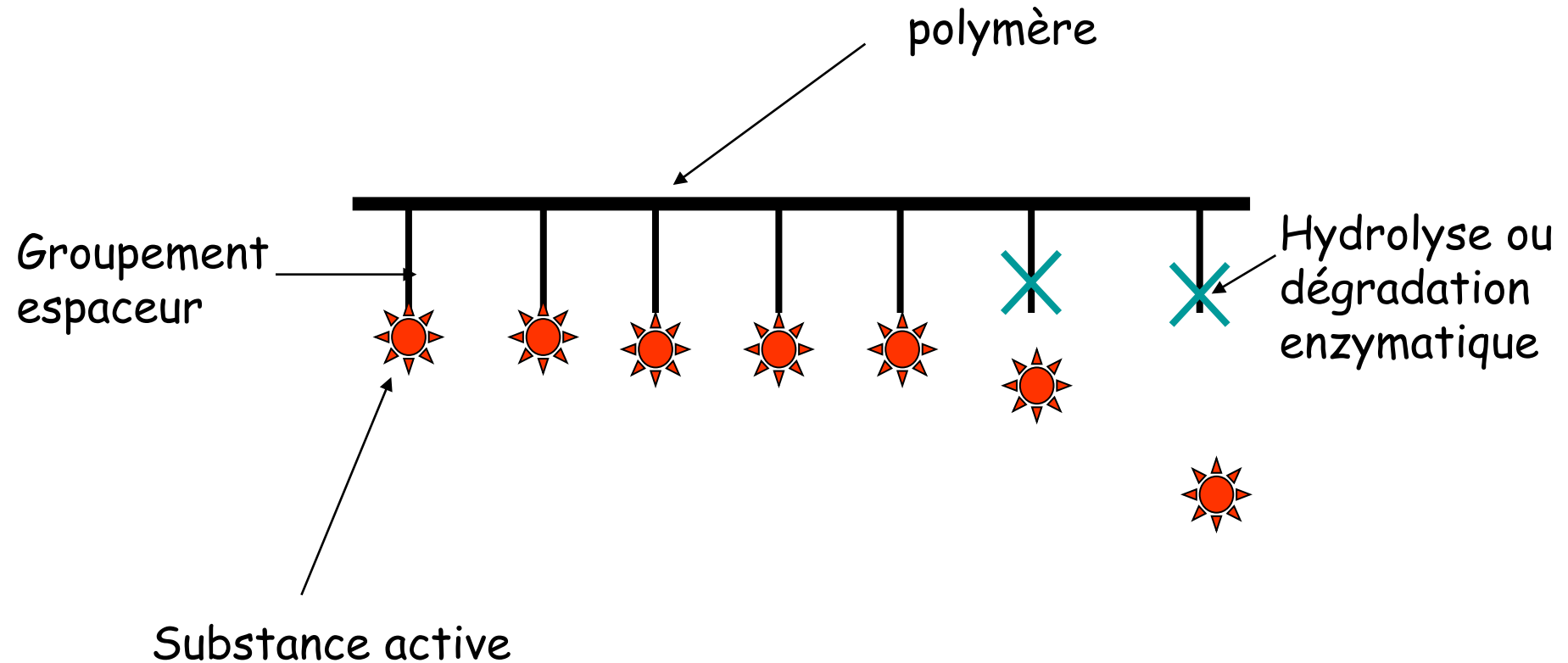
-systèmes érodible



-systèmes osmotiques



➤ Les systèmes contrôlés chimiquement



➤ Autres systèmes

Exemple : Systèmes iontophorétiques : diffusion forcée de la SA à travers la peau sous l'action d'un champ électrique

Formes galéniques variées

- Unitaire : comprimé, implant, insert, anneau
- Divisée : sphéroïdes

2 types de système

- Matrice
- Réservoir

Excipient principal

- Polymère +++
- Lipide
- Minéral

Formes solides à libération prolongée

Voies d'administration

- Orale
- Parentérale
- Buccale
- Cutanée
- Oculaire
- Vaginale

Action

- Locale
- Systémique

Durée d'action

quelques heures à plusieurs années



Intérêt des systèmes à libération prolongée

- Libération pouvant s'étendre de quelques heures à plusieurs mois voire années
- Diminution du nombre de prises
- Limitation des fluctuations intra et inter-individuelles
- Limitation des effets secondaires
- Amélioration de l'observance du patient en limitant le nombre de prises
- Extension de gamme, stratégie brevets (ex : comprimés Voltarène LP)

• • •

Inconvénients des systèmes à libération prolongée

- Difficulté pour arrêter le traitement en cas d'allergie ou de toxicité
- Contraintes technologiques
- Coût de développement
- Respect du bon usage (attention pour les formes réservoirs qui ne doivent en aucun cas être broyées)
- Ne s'applique pas à toutes les substances actives





Importance des polymères pour les systèmes
à libération prolongée...

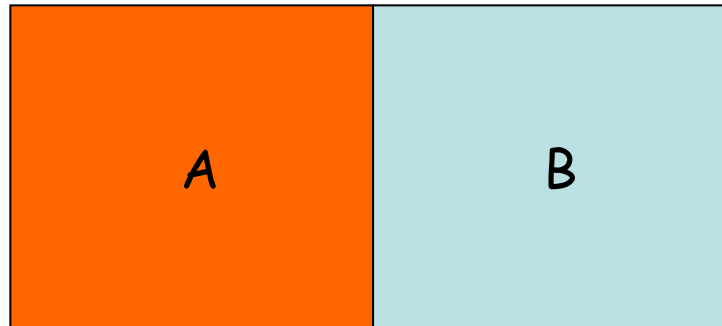
Plan du cours

- ☆ Chapitre 1 : Introduction sur les systèmes à libération prolongée
- ☆ Chapitre 2 : Partage, diffusion, solubilisation
- ☆ Chapitre 3 : Modèles physiques de la diffusion dans les systèmes polymères (solutions, gels, solides)
- ☆ Chapitre 4 : Les différents systèmes à libération contrôlée : modélisation des cinétiques de libération
- ☆ Chapitre 5 : Méthodes expérimentales d'étude de la diffusion
- ☆ Chapitre 6 : Formes à libération prolongée : aspects de formulation

Chapitre 2 : Partage, diffusion, solubilisation

Le partage

Le partage gouverne les conditions de passage d'un soluté aux interfaces entre 2 milieux



$$a_A = \gamma_A c_A \quad a_B = \gamma_B c_B$$

A l'interface il y a continuité de l'activité thermodynamique :
 $a_A = a_B$ ce qui entraîne une discontinuité de la concentration.

On définit le coefficient de partage K :

$$K = \frac{C_B}{C_A}$$

$K >$ ou < 1

Plus K est élevé plus la quantité de soluté libérée dans le milieu B sera importante

La diffusion

Définition

La diffusion : mécanisme responsable du transfert de matière d'une partie du système à une autre, sous l'effet des mouvements moléculaires aléatoires (activation thermique).

Ordre de grandeur des coefficients de diffusion

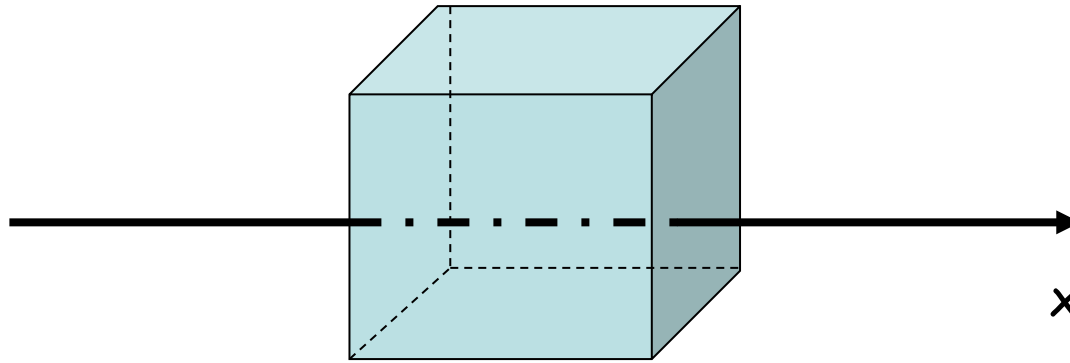
- gaz-gaz : $D \sim 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{s}$
- gaz-liquide : $D \sim 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{s}$
- macromolécule-liquide : $D \sim 10^{-5}-10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$
- petite molécule jusqu'à protéine dans un polymère caoutchoutique : $D \sim 10^{-6}-10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$
- petite molécule-polymère vitreux : $D \sim 10^{-12} \text{ cm}^2/\text{s}$
- gaz-cristal : $D \sim 0 \text{ cm}^2/\text{s}$

La diffusion fickienne

- La modélisation de la diffusion est inspirée de la conduction thermique
- Le gradient de concentration est le moteur de la diffusion
- Le milieu de diffusion est supposé non évolutif

La première équation de Fick

➤ En symétrie plane :



x $x+dx$
 $c(x,t)$ $c(x+dx,t)$

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x}$$

J : flux de soluté (quantité de soluté traversant une surface unité par unité de temps)

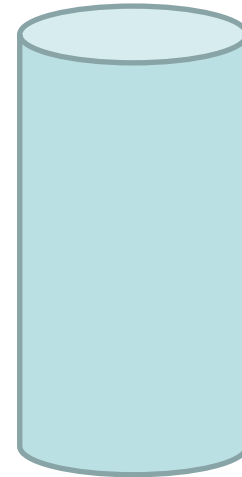
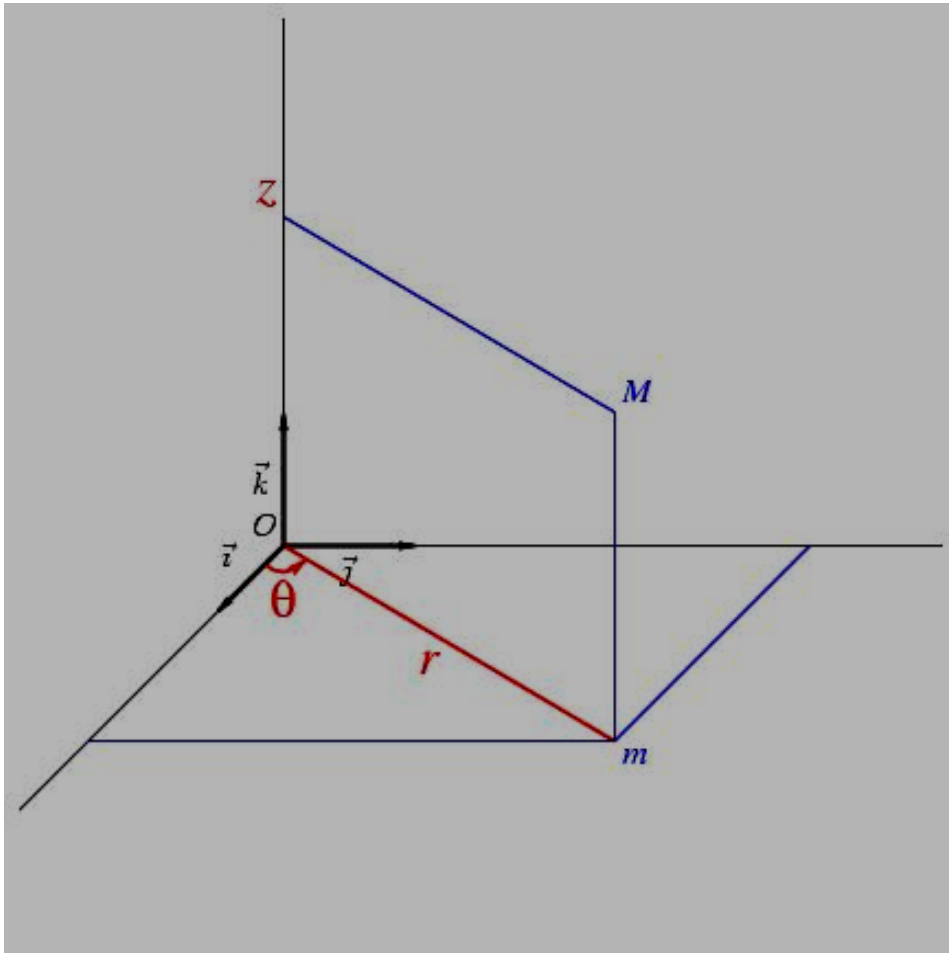
Dimension : $M.L^{-2}.T^{-1}$

D : coefficient de diffusion du soluté dans le milieu

Dimension : $L^2.T^{-1}$

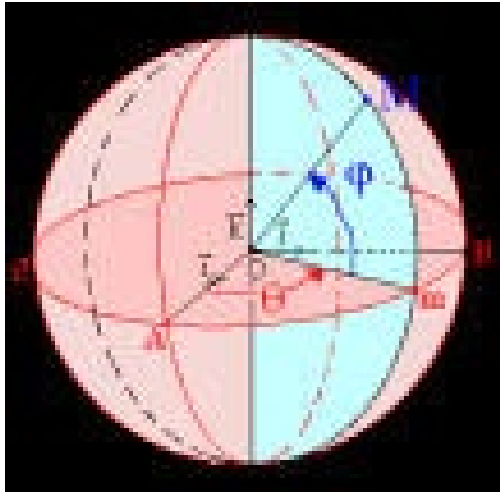
Unité : m^2/s ou cm^2/s

➤ En symétrie cylindrique :

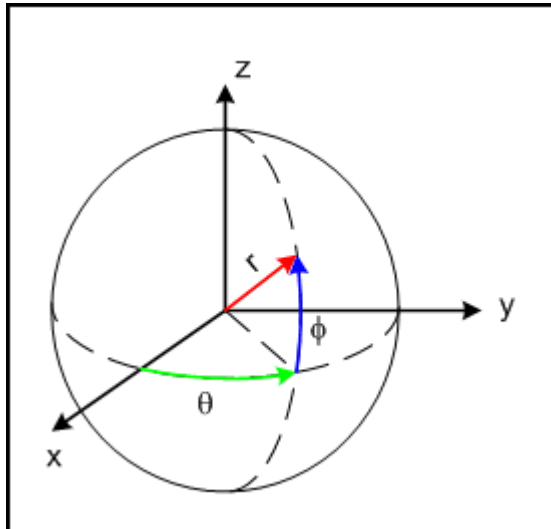


$$J = -D \frac{\partial c}{\partial r}$$

➤ En symétrie sphérique :

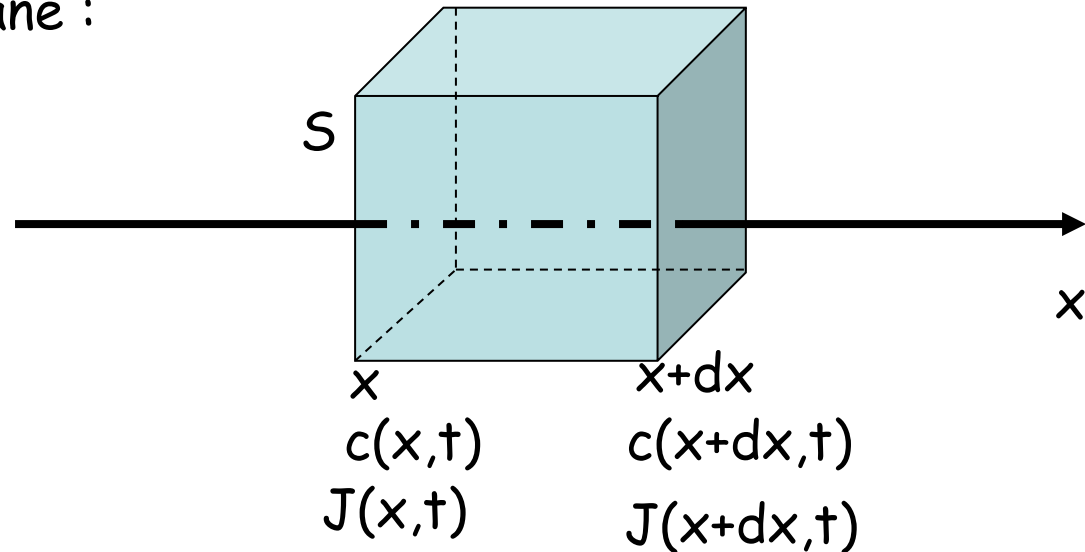


$$J = -D \frac{\partial c}{\partial r}$$



La deuxième équation de Fick

➤ En symétrie plane :



Variation de masse dm de soluté dans le volume $S \cdot dx$ pendant le temps dt :

$$dm = [J(x) - J(x + dx)] \cdot S \cdot dt = S \cdot dx \cdot dc$$

$$-\frac{J(x + dx) - J(x)}{dx} = \frac{\partial c}{\partial t} \quad \text{d'où} \quad -\frac{\partial J}{\partial x} = \frac{\partial c}{\partial t}$$

Avec la première équation de Fick :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D \frac{\partial c}{\partial x} \right]$$

Si D est constant :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left[\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right]$$

➤ A 3 dimensions dans un milieu isotrope :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left[\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right]$$

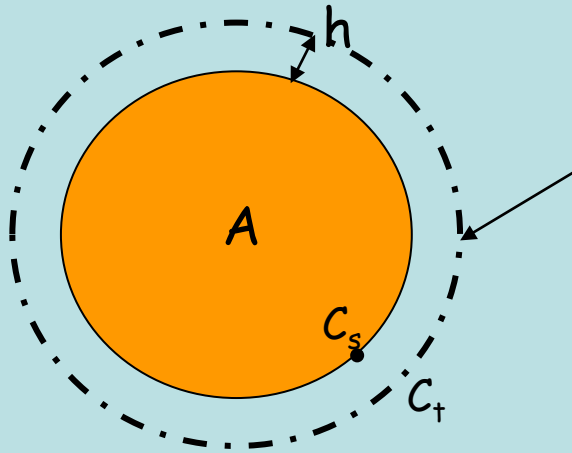
➤ En symétrie cylindrique dans un milieu isotrope :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[r \frac{\partial c}{\partial r} \right]$$

➤ En symétrie sphérique dans un milieu isotrope:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right]$$

Cinétique de solubilisation des petites molécules



Couche limite
de diffusion

C_s : concentration à saturation du produit à
dissoudre A

C_t : concentration de la solution à l'instant t

Loi de Noyes et Whitney

$$\frac{dM}{dt} = \frac{SD}{h} (C_s - C_t)$$

D : coefficient de diffusion de A dans le
solvant

h : épaisseur de la couche de diffusion

M : masse de A dissoute

S : surface de contact particule/solvant

Comment augmenter la vitesse de dissolution ?

-Diviser le système $\Rightarrow S \nearrow$

-agiter $\Rightarrow h \searrow$

-Diminuer la viscosité du solvant $\Rightarrow D \nearrow$

-Augmenter $T \Rightarrow D \nearrow$ et $C_s \nearrow$

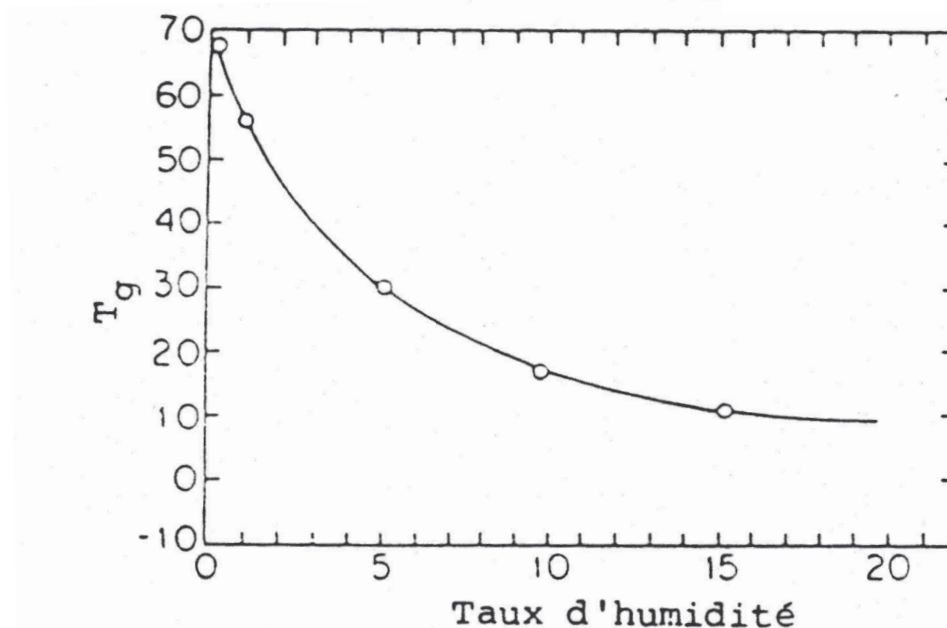
Cinétique de solubilisation des macromolécules

Processus beaucoup plus complexe que pour les petites molécules.

Plusieurs étapes :

➤ Diffusion du solvant au sein des chaînes de polymère

Gonflement qui s'accompagne de la relaxation des chaînes macromoléculaires. Le solvant joue le rôle de plastifiant.



T_g du PVA en fonction du taux d'humidité

➤ Dispersion des chaînes à l'échelle moléculaire

Cinétique d'absorption du solvant

$$Q_t = kt^n$$

Q_t : quantité de solvant absorbé au temps t

k : constante cinétique

n : exposant caractéristique du type de transport

Pour une pénétration unidirectionnelle du solvant

Mode de transport	valeur de l'exposant n
Transport fickien	$n = 0,5$
Transport anomal	$0,5 < n < 1,0$
Transport de type cas II	$n = 1,0$
Transport super cas II	$n > 1$

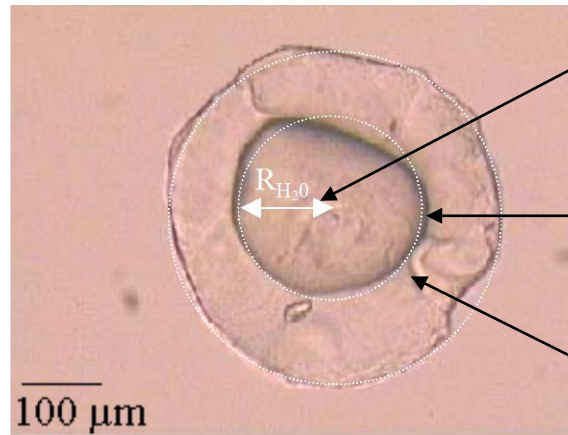
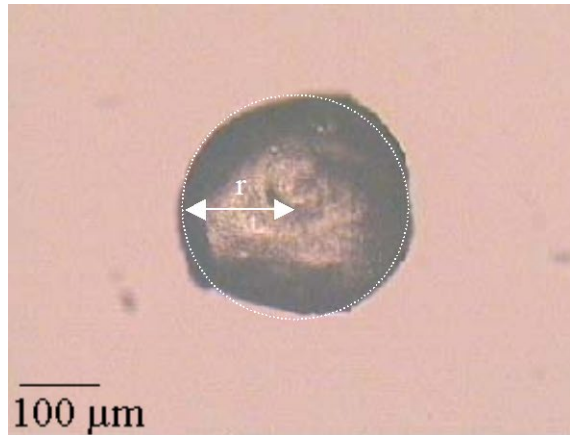
Les phénomènes de transport non fickien peuvent être observés pour les polymères à l'état vitreux

$T > T_g$ comportement fickien

$T < T_g$ possibilité d'avoir un mode de transport non fickien

Mécanismes de transport du solvant

Exemple : gonflement en milieu aqueux de billes de chitosane réticulé



Polymère à l'état vitreux

Front de pénétration du solvant

Relaxation des chaînes macromoléculaires

Partie gélifiée :
État caoutchoutique

D'après thèse L. Martinez

Dans l'état caoutchoutique : transport du solvant de type fickien caractérisé par D

Dans la partie centrale vitreuse : pénétration du solvant fonction de la relaxation des chaînes macromoléculaires

↳ Le mode transport (n) dépend de l'importance relative de ces deux phénomènes

Chapitre 3 : Modèles physiques de la diffusion dans les systèmes polymères (solutions, gels et solides)

La diffusion dans les systèmes polymères est complexe et est intermédiaire entre la diffusion dans les liquides et celles dans les solides

Coefficient de diffusion dans les liquides simples

équation d'Einstein :

$$D = \frac{k_B T}{f}$$

f : coefficient de frottement

➤ Pour les solutés de grande taille par rapport au solvant

équation de Stokes-Einstein :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R}$$

η : viscosité du solvant pur
R : rayon du diffusant assimilé à une sphère

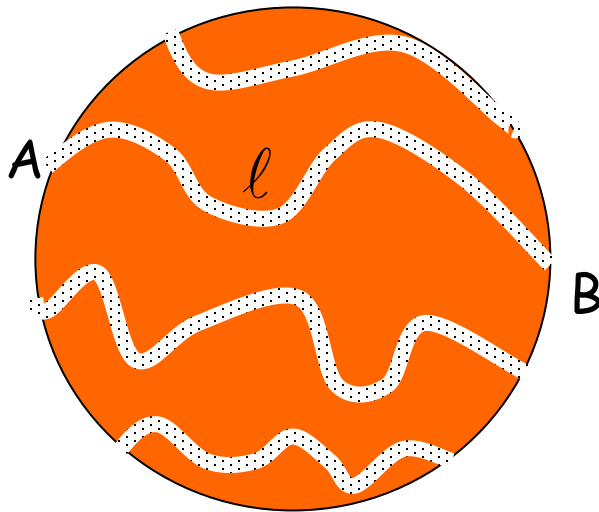
➤ Pour les solutés de taille comparable au solvant

$$D = \frac{k_B T}{4\pi\eta R}$$

Coefficient de diffusion dans les systèmes poreux

Transport dans le liquide des pores :

- Par diffusion (systèmes microporeux : pores 10-50 nm)
- Par diffusion + convection (systèmes macroporeux : pores 0,1-1 μm)



D : coefficient de diffusion dans le système poreux

D_0 : coefficient de diffusion dans le solvant

K_{rs} : facteur de réduction stérique

$K_{rs} = 1$ pour les systèmes macroporeux

K : coefficient de partage entre le solvant et le polymère

ε : porosité (fraction volumique des pores)

τ : tortuosité

$$\tau = \frac{l}{AB}$$

$$D = D_0 K K_{rs} \frac{\varepsilon}{\tau}$$

Influence des différents paramètres physico-chimiques sur la diffusion dans les systèmes polymères

➤ Influence de l'état physique du polymère

Etat vitreux : $D \sim 10^{-12} \text{ cm}^2/\text{s}$

Etat caoutchoutique : $D \sim 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$

La diffusion implique des mouvements coopératifs des chaînes (cf théorie du volume libre)

A T donnée, D est d'autant plus grand que T_g est faible

Possibilité d'ajouter des plastifiants pour augmenter D



L'eau joue souvent le rôle de plastifiant

Le diffusant lui-même peut avoir un rôle de plastifiant

➤ Influence de la température

Dans le cas général, $D \nearrow$ très fortement quand $T \nearrow$ (diffusion : phénomène activé par la température)

Loi d'Arrhénius :

$$D = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$$

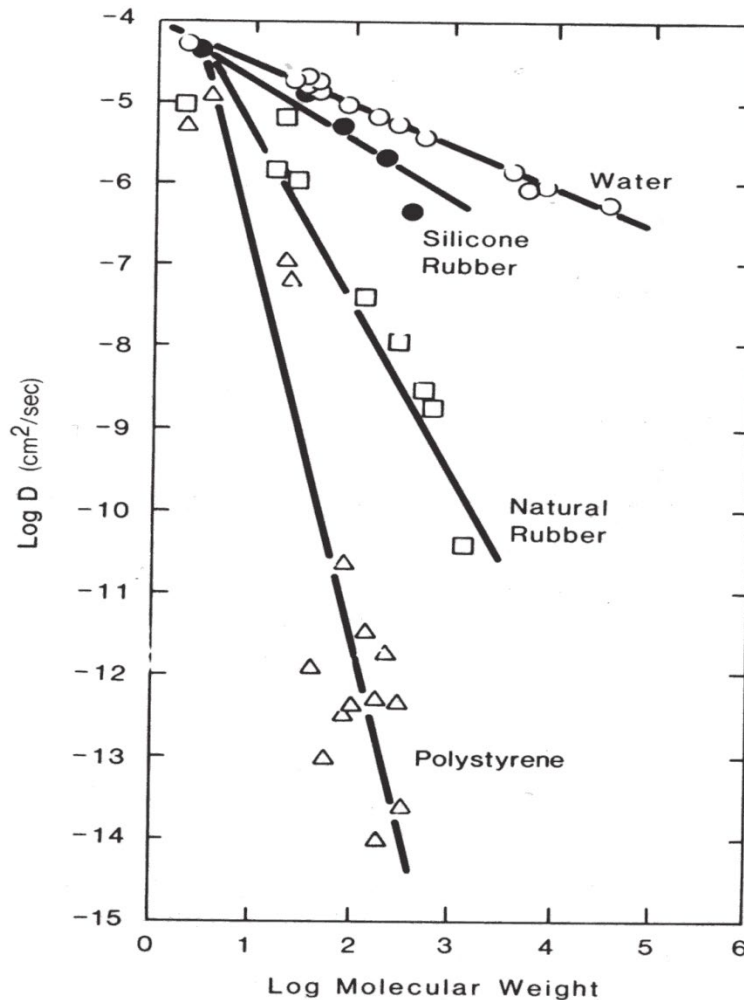
E_a : énergie d'activation : énergie nécessaire au diffusant pour faire un saut entre la position actuelle et la nouvelle.

Dans les polymères, phénomènes souvent plus complexes : le processus de diffusion est limité par les mouvements moléculaires du polymère

T modifie de façon importante l'état du polymère.

➤ Influence de la taille du diffusant

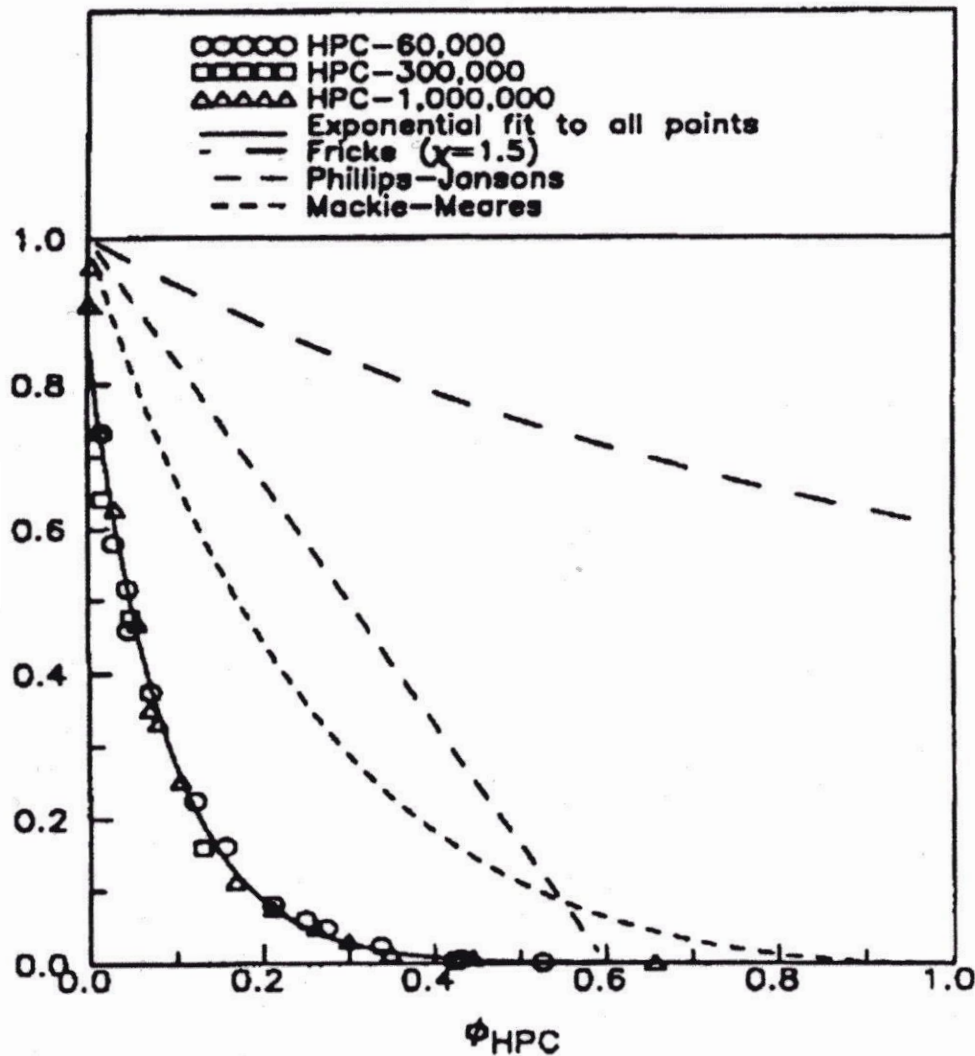
$D \searrow$ quand la taille du diffusant \nearrow



D'après Baker et Lonsdale

➤ Influence de la concentration en polymère

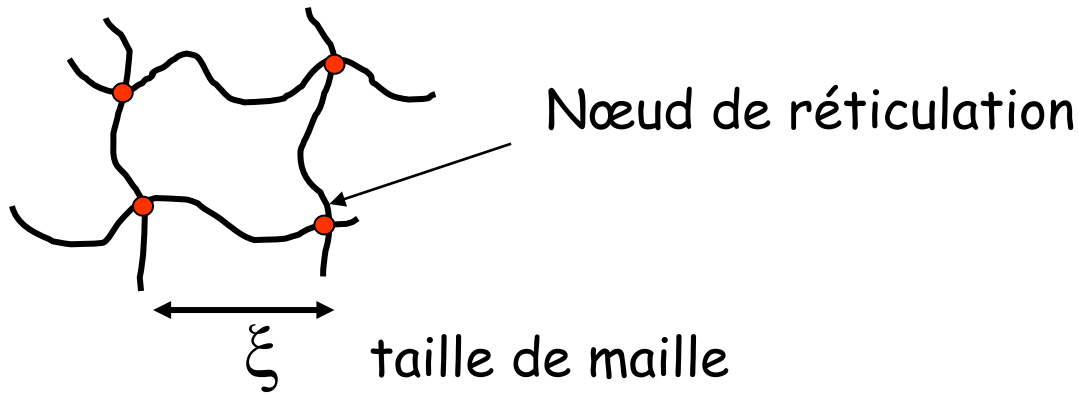
$D \searrow$ quand la concentration en polymère $c \nearrow$



Coefficient de diffusion de la fluorescéine en fonction de la fraction volumique en polymère

*D'après Mustafa et al.
Macromolecules*

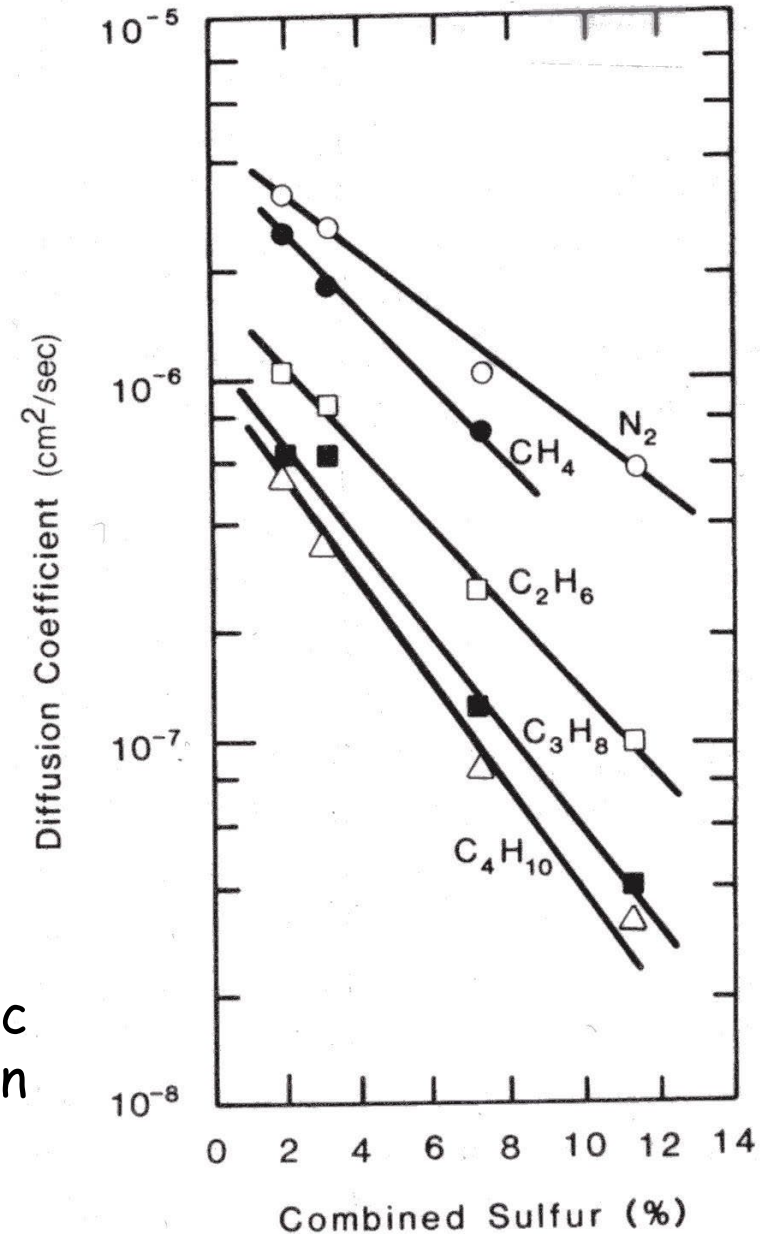
➤ Influence de la réticulation



$D \searrow$ quand la réticulation \nearrow ($\xi \searrow$)

Effet de la vulcanisation du caoutchouc naturel sur le coefficient de diffusion de différents gaz à 60°C.

D'après Barrer et Skirrow

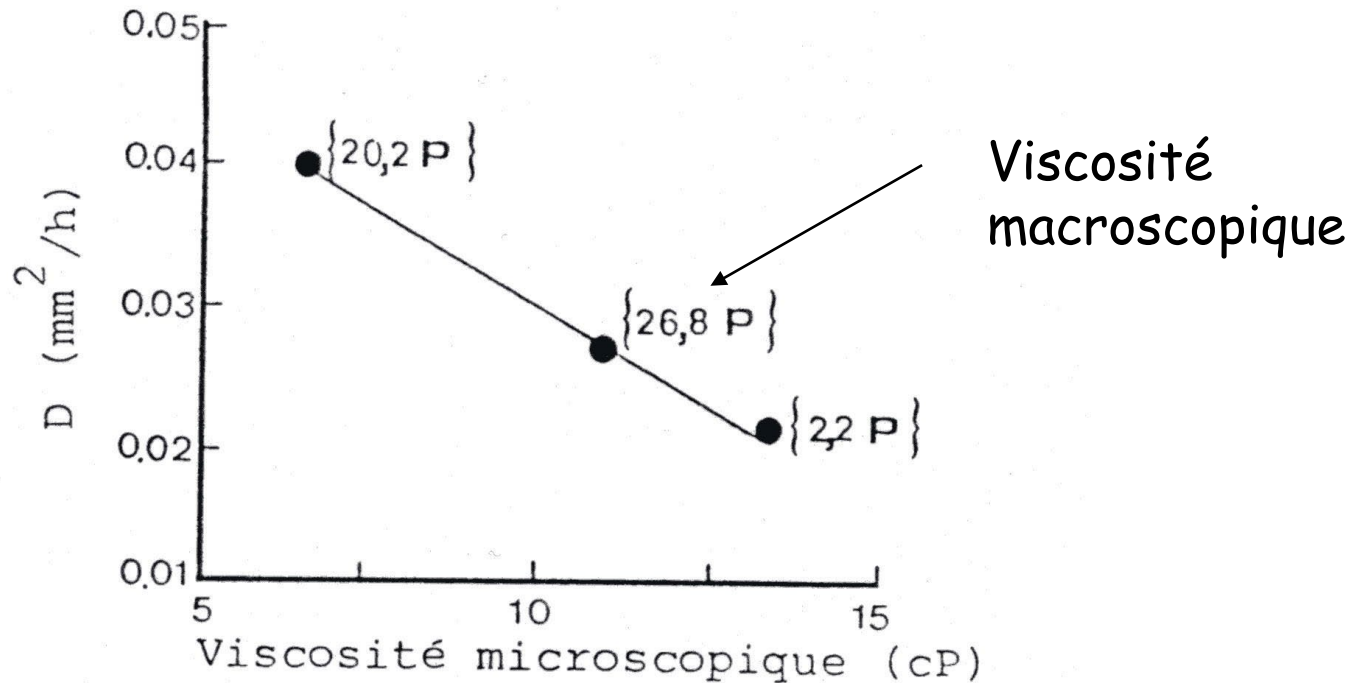


➤ Influence de la viscosité

Inadéquation de la loi de Stokes-Einstein faisant intervenir la viscosité macroscopique du système

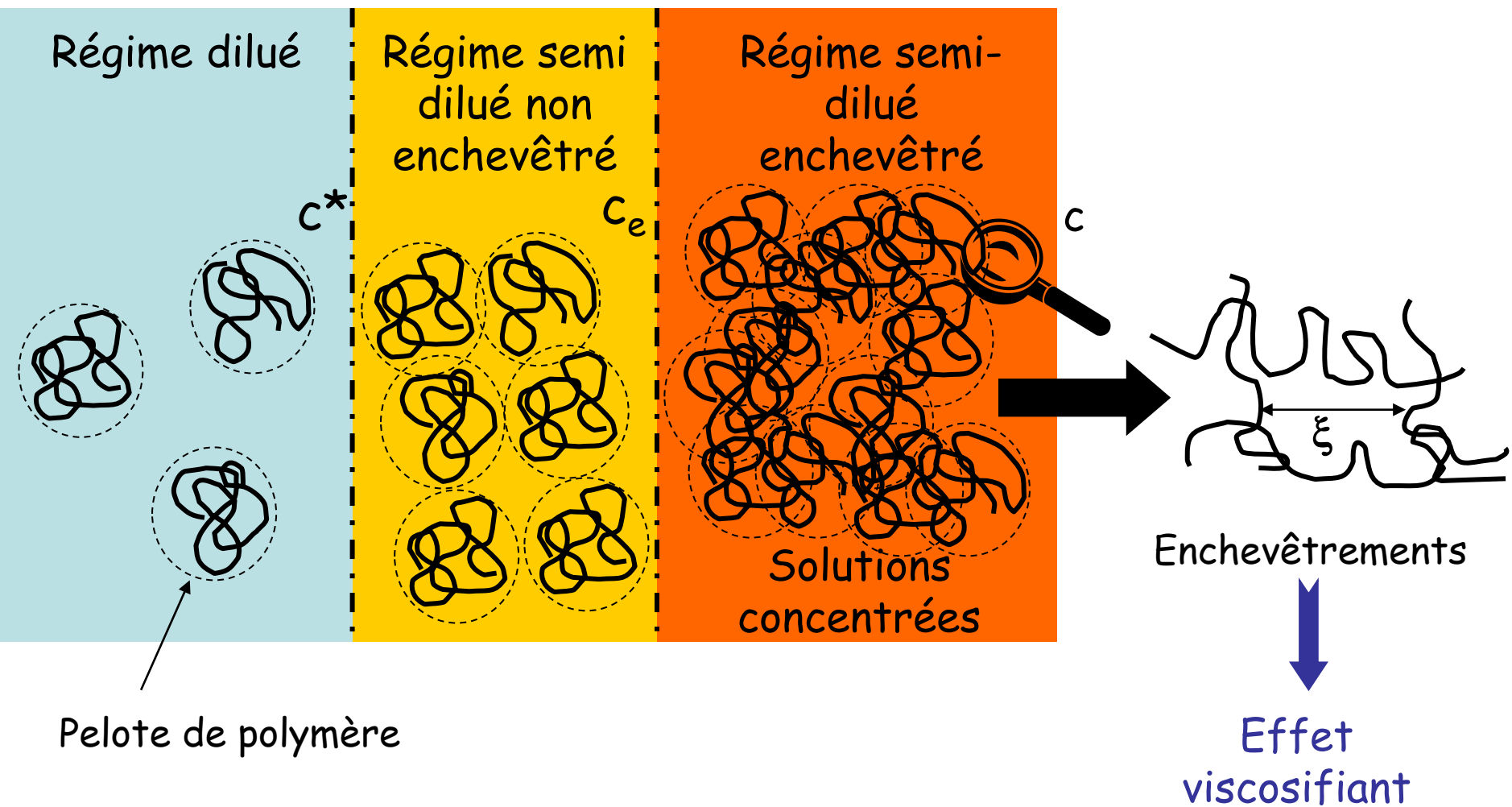
↪ Certains auteurs préconisent de faire intervenir la microviscosité

Relation entre le coefficient de diffusion de l'acide 4-hydroxybenzoïque et la microviscosité de trois gels



↪ Nombreuses modélisations pour décrire l'influence de ces différents paramètres

Les différents régimes de concentration pour les solutions de polymères



Fondu de polymère : polymère sans solvant dans l'état fondu

Les modèles basés sur les effets d'obstruction

Hypothèses :

- Les chaînes de polymères sont considérées comme immobiles ($D_{\text{polymère}} \ll D_{\text{diffusant}}$).
- Les chaînes de polymère sont représentées comme des segments impénétrables immergés dans une solution : obstacles que le diffusant doit contourner.
- La présence des chaînes de polymère immobiles augmente la longueur moyenne du chemin diffusionnel du diffusant entre 2 points du système.

➤ Le modèle de Maxwell-Fricke

$$\frac{D(1 - \phi)}{D_0} = \frac{1 - \phi'}{1 + \phi' / \chi}$$

D : coefficient de diffusion du diffusant dans le système polymère

D_0 : coefficient de diffusion du diffusant dans le solvant pur

ϕ : fraction volumique du polymère

ϕ' : fraction volumique du polymère plus les molécules de solvant liées au polymère

χ : facteur dépendant de la forme du solvant

Bons résultats pour $\left\{ \begin{array}{l} \text{diffusants : petites molécules} \\ \text{systèmes : solutions de polymère très diluées} \end{array} \right.$

➤ Le modèle de Wang

$$\frac{D}{D_0} = 1 - \alpha\phi$$

D : coefficient de diffusion du diffusant dans le système polymère

D_0 : coefficient de diffusion du diffusant dans le solvant pur

ϕ : fraction volumique du polymère

α : paramètre dépendant de la géométrie du diffusant

Bons résultats pour $\left\{ \begin{array}{l} \text{diffusants : petites molécules} \\ \text{systèmes : solutions de polymère diluées} \end{array} \right.$

➤ Le modèle de Mackie et Meares

$$\frac{D}{D_0} = \left[\frac{1 - \phi}{1 + \phi} \right]^2$$

D : coefficient de diffusion du diffusant dans le système polymère

D_0 : coefficient de diffusion du diffusant dans le solvant pur

ϕ : fraction volumique du polymère

Bons résultats pour $\left\{ \begin{array}{l} \text{diffusants : petites molécules} \\ \text{systèmes : solutions de polymère semi-diluées} \end{array} \right.$

Les modèles hydrodynamiques

Hypothèses :

Ces théories prennent en compte les interactions hydrodynamiques :

- Frictions entre
- le diffusant et le polymère
 - le diffusant et le solvant
 - le solvant et le polymère

➤ Le modèle de Cuckier

$$\frac{D}{D_0} = \exp(-\kappa R_h)$$

Les chaînes de polymères sont considérées comme immobiles

D : coefficient de diffusion du diffusant dans le système polymère

D_0 : coefficient de diffusion du diffusant dans le solvant pur

κ : paramètre caractéristique des interactions hydrodynamiques entre le polymère et le diffusant dans une solution de polymère semi-diluée.

R_h : rayon hydrodynamique du diffusant

Bons résultats pour $\left\{ \begin{array}{l} \text{diffusant : petites molécules} \\ \text{systèmes : solutions de polymère semi-diluées} \end{array} \right.$

➤ Le modèle de Phillies

$$\frac{D}{D_0} = \exp(-\alpha c^v)$$

Les chaînes de polymères sont considérées comme mobiles

D : coefficient de diffusion du diffusant dans le système polymère

D_0 : coefficient de diffusion du diffusant dans le solvant pur

c : concentration en polymère

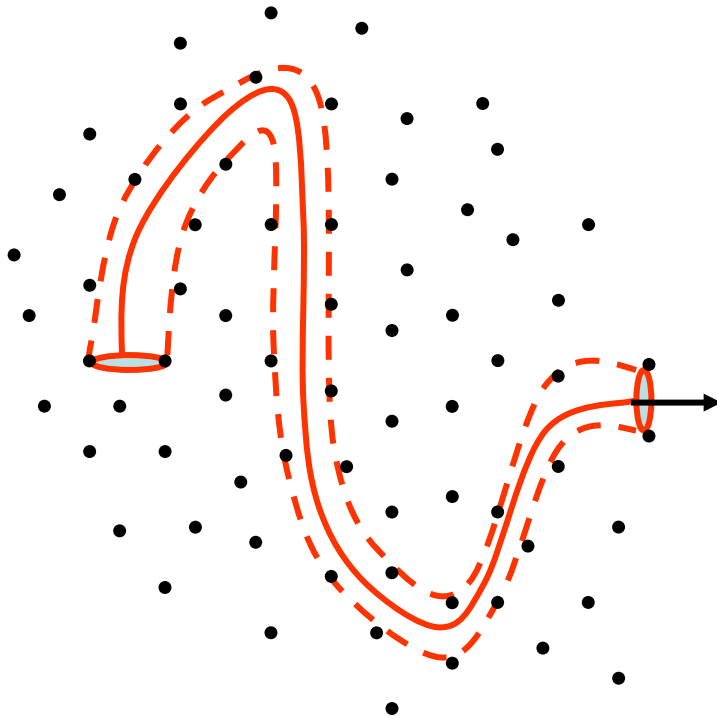
α et v : paramètres d'échelles dépendant de la masse molaire du diffusant

Bons résultats pour $\left\{ \begin{array}{l} \text{diffusants : petites molécules et macromolécules} \\ \text{ systèmes : les différents régimes des solutions de} \\ \text{ polymère} \end{array} \right.$

➤ Les modèles de reptation et de lois d'échelle

Introduit par De Gennes

Description de la diffusion d'une macromolécule dans un réseau de chaînes de polymère



A cause des contraintes topologiques dues aux autres chaînes, une chaîne est contrainte de se déplacer dans un tube

Chaîne \Leftrightarrow « serpent se déplaçant dans un champ de bambous »



$$D \propto M^{-2} c^{(2-\nu)/(1-3\nu)}$$

D : coefficient de diffusion du diffusant dans le système polymère

M : masse molaire du diffusant

c : concentration en polymère

ν : exposant qui intervient dans

$$R_g \propto M^\nu$$

En régime semi-dilué, en bon solvant $\nu = \frac{3}{5}$

$$D \propto M^{-2} c^{-1,75}$$

En régime semi-dilué, en solvant θ $\nu = \frac{1}{2}$

$$D \propto M^{-2} c^{-3}$$

Bons résultats pour $\left\{ \begin{array}{l} \text{diffusants : macromolécules} \\ \text{ systèmes : solutions de polymère concentrées et} \\ \text{ les fondus} \end{array} \right.$

Les modèles basés sur la théorie du volume libre

Le volume libre est le volume qui n'est pas occupé par la matière.

Le réarrangement du volume libre crée des trous qui permettent le passage du diffusant : la création d'un trou de diffusion nécessite la « rencontre » de plusieurs volumes libres.

Toutes les espèces (solvant, diffusant, polymère) peuvent contribuer au volume libre.

➤ Modèle de Cohen et Turnbull et Modèle de Fujita

Probabilité P de trouver un trou de volume v^* :

$$P(v^*) \propto \exp\left(-\frac{bv^*}{v_f}\right)$$

b : facteur numérique de l'ordre de l'unité

$bv^* = v_d$: volume minimal nécessaire pour le déplacement du diffusant

v_f : volume libre moyen élémentaire

Le coefficient de diffusion, D , suit le même genre de relation :

$$D = A \exp\left(-\frac{v_d}{v_f}\right)$$

Bons résultats pour $\left\{ \begin{array}{l} \text{diffusants : petites molécules} \\ \text{ systèmes : solutions semi-diluées de polymère} \end{array} \right.$ ⁵⁰

➤ Modèle de Peppas et Reinhart

Adaptation de la théorie du volume libre pour les **polymères réticulés**.

Le coefficient de diffusion du diffusant est proportionnel à la probabilité de passer à travers le gel de maille ξ et à la probabilité de trouver le volume libre requis.

$$\frac{D}{D_0} = k_1 \frac{M_c - M_c^*}{M_n - M_c^*} \exp\left(-\frac{k_2 R_h^2}{Q - 1}\right)$$

D : coefficient de diffusion du diffusant dans le système polymère

D_0 : coefficient de diffusion dans le solvant pur

M_n : masse molaire moyenne en nombre du polymère non réticulé

M_c : masse molaire moyenne entre 2 points de réticulation

M_c^* : masse molaire moyenne entre 2 points de réticulation critique permettant la diffusion

Q : taux de gonflement du gel

R_h : rayon hydrodynamique du diffusant

k_1 : paramètre structural du système polymère-eau

k_2 : paramètre structural du système polymère-eau

↪ Effet tamis de la maille

Bons résultats pour

- { diffusants : taille inférieure à la taille de maille du réseau
- { systèmes : gels réticulés chimiquement

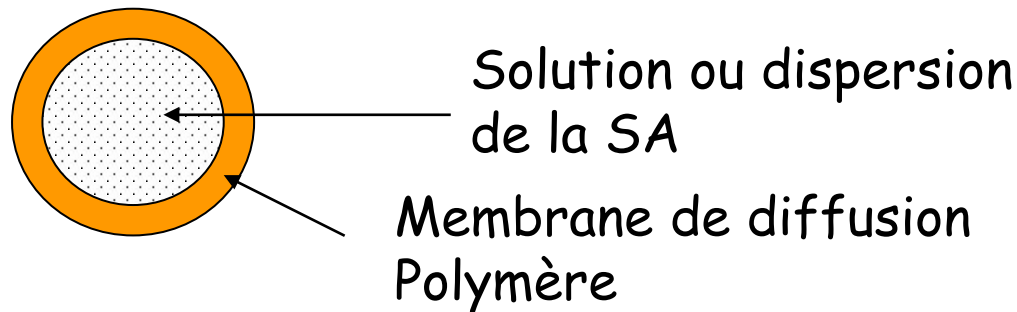
Conclusion

- Diffusion dans les systèmes polymères : processus complexe
- Dépend des propriétés du diffusant, du système polymère, du solvant
- Nombreux modèles applicables dans des conditions bien déterminées
- Prédiction de la valeur d'un coefficient de diffusion quasiment impossible
- Importance pour les applications pharmaceutiques d'être capable d'établir des corrélations entre le coefficient de diffusion dans des conditions d'équilibre et la diffusion dans des conditions dynamiques de non équilibre (par ex : gonflement et dissolution simultanés de la matrice polymère).
- Importance des déterminations expérimentales de D .
Développement récent de nouvelles techniques de mesure de D

Chapitre 4 : Les différents systèmes à libération prolongée : modélisation des cinétiques de libération

Cinétiques de libération des systèmes diffusionnels

I. Les systèmes réservoirs



On distingue :

➤ **Systemes réservoirs à activité constante**

Excès de SA sous forme solide dans la phase réservoir : la concentration en molécules diffusantes dissoutes reste égale à la concentration de saturation de la SA au cours du temps.

➤ **Systemes réservoirs à activité non constante**

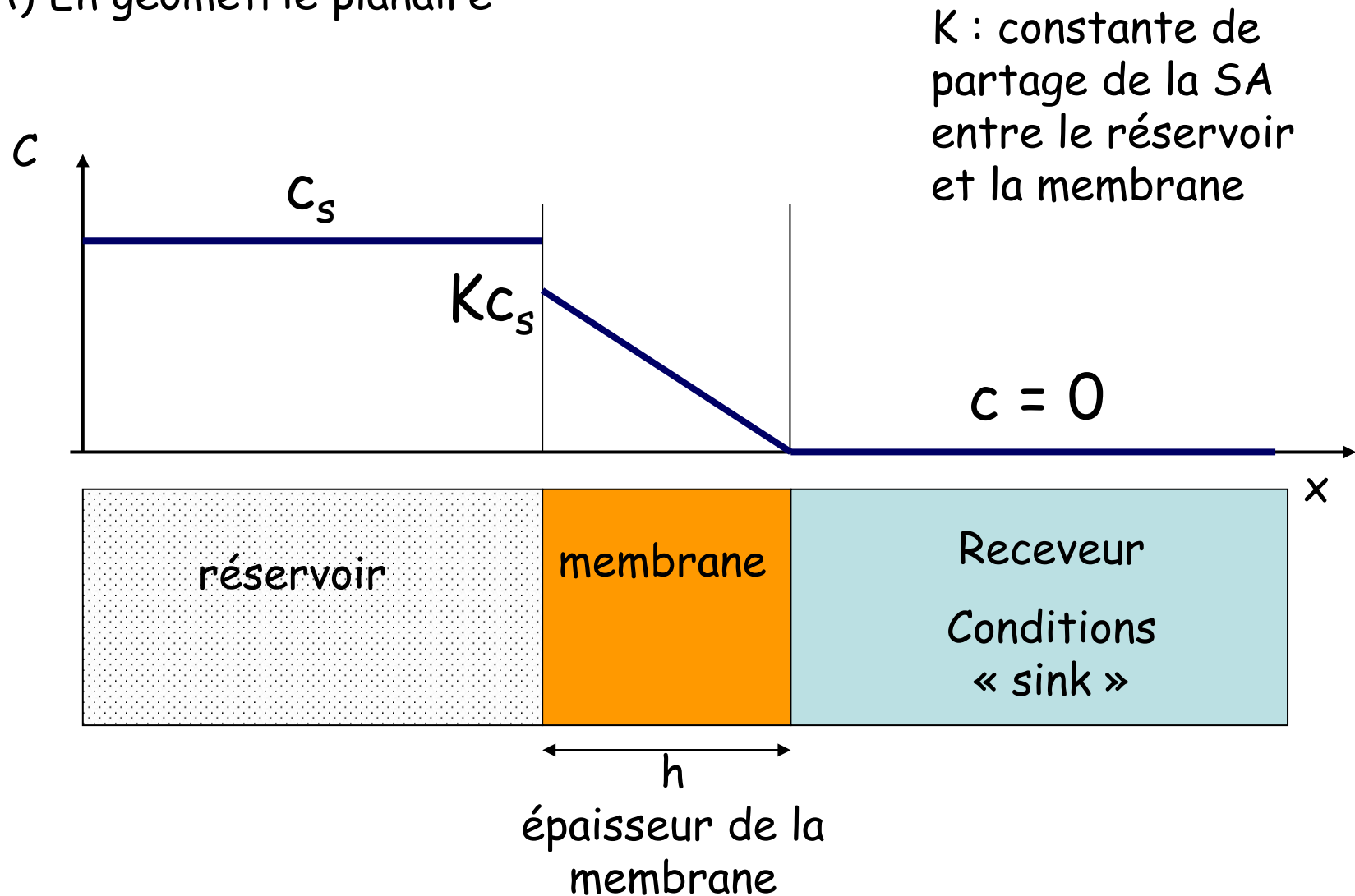
La SA est initialement complètement dissoute dans le compartiment réservoir : la concentration en SA dans le compartiment réservoir va décroître au cours du temps.

↪ **Cinétiques de libérations différentes**

➤ Les systèmes réservoirs à activité constante

En régime permanent

A) En géométrie planaire



2^{ème} équation de Fick

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left[\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right] = 0$$

⇒

$$\frac{\partial c}{\partial x} = \text{cste} = -\frac{Kc_s}{h}$$

1^{ère} équation de Fick

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x}$$

⇒

$$\frac{1}{S} \frac{dM_t}{dt} = \frac{DKc_s}{h}$$

⇒

$$M_t = \frac{DSKc_s}{h} t$$

Cinétique d'ordre 0

M_t : masse de SA libérée dans le milieu receveur

S : surface de libération du système

D : coefficient de diffusion de la SA dans la membrane

On peut définir le coefficient de perméation de la membrane

$$p = \frac{KD}{h}$$

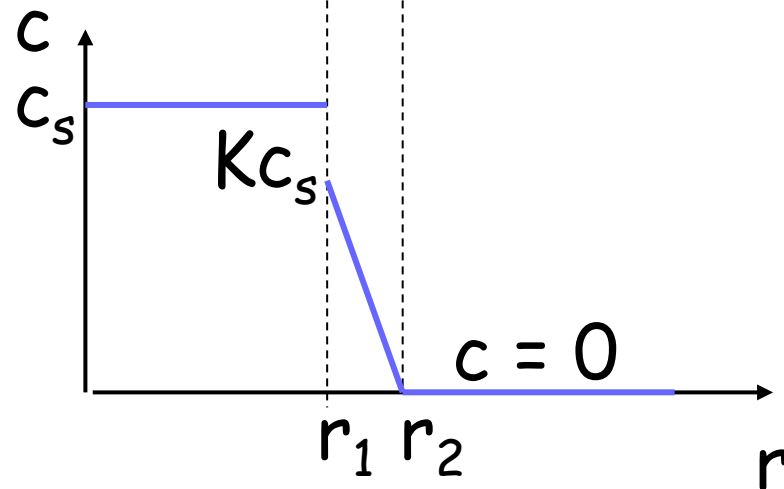
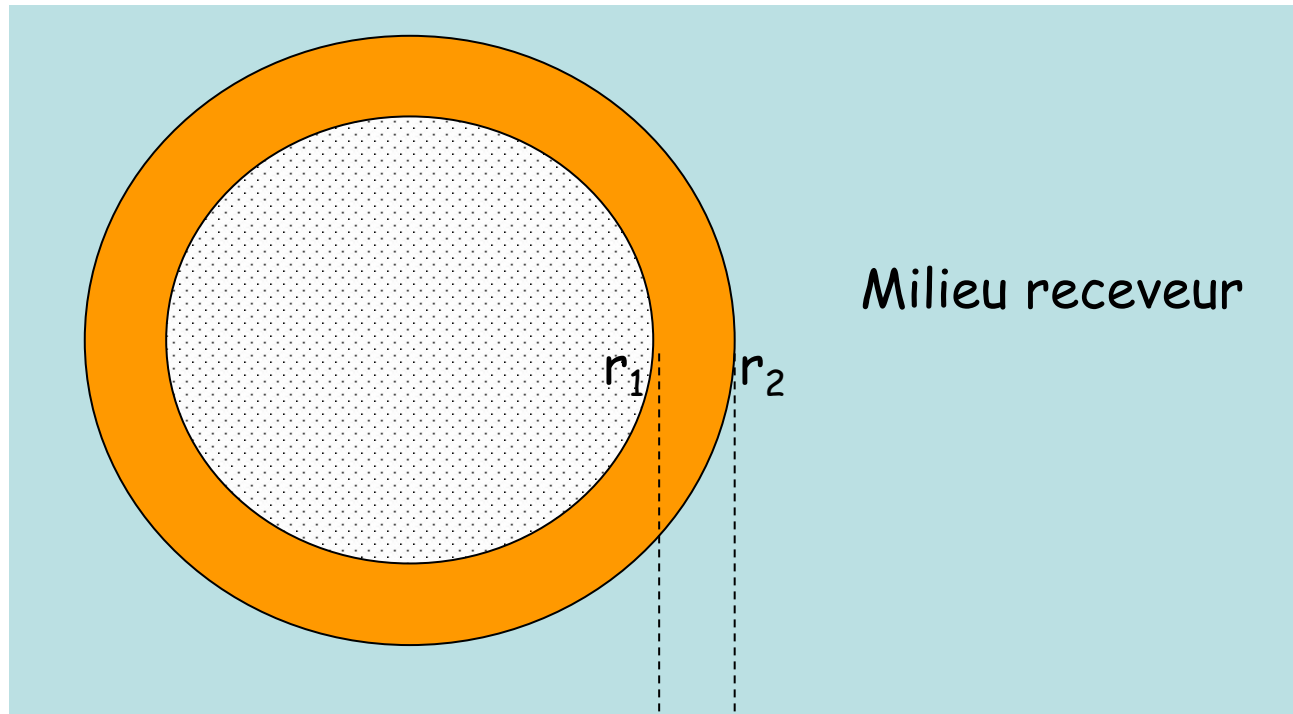
(en cm/s)

Caractéristique de la membrane vis-à-vis de la SA

Expérimentalement on a :

$$p = \frac{J}{c_s}$$

B) En géométrie sphérique



2^{ème} équation de Fick

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right] = 0$$

⇒

$$r^2 \frac{\partial c}{\partial r} = \text{cste} = A$$

Par intégration entre r_1 et r_2

$$A = Kc_s \frac{r_1 r_2}{r_1 - r_2}$$

1^{ère} équation de Fick

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial r}$$

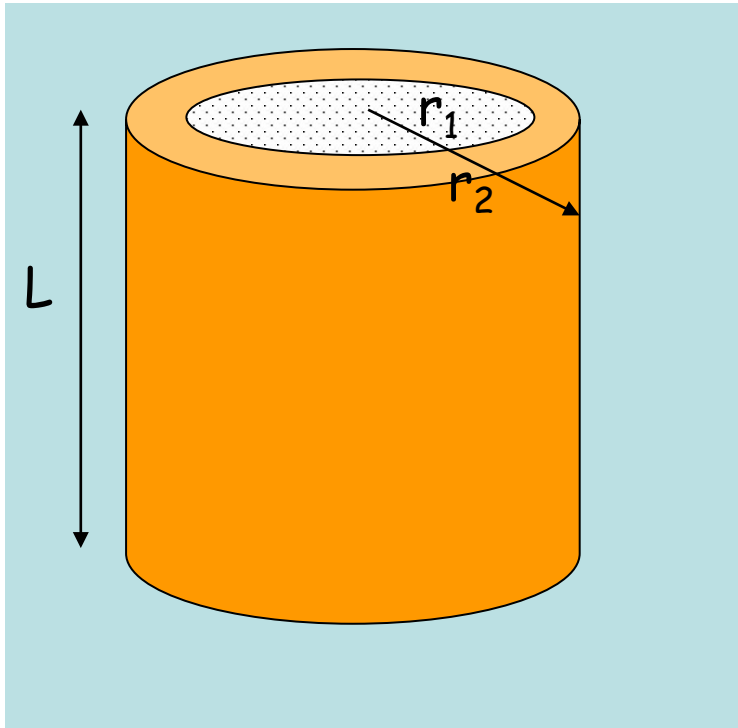
Pour $r = r_2$

$$J(r_2) = -\frac{AD}{r_2^2}$$

$$M_+ = \int_0^+ 4\pi r_2^2 J(r_2) dt = 4\pi D K c_s \frac{r_1 r_2}{r_2 - r_1} t$$

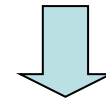
Cinétique d'ordre zéro

C) En géométrie cylindrique



2^{ème} équation de Fick :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[r \frac{\partial c}{\partial r} \right] = 0$$



$$r \frac{\partial c}{\partial r} = \text{cste} = A$$

Par intégration entre r_1 et r_2

$$A = \frac{Kc_s}{\ln r_1 / r_2}$$

1^{ère} équation de Fick

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial r}$$

Pour $r = r_2$

$$J(r_2) = -\frac{AD}{r_2}$$

$$M_+ = \int_0^t 2\pi r_2 L J(r_2) dt = 2\pi D K c_s \frac{L}{\ln(r_2/r_1)} t$$

Cinétique d'ordre zéro

Pour une même surface S et une même épaisseur h de membrane

En géométrie plane

$$M_{\dagger} = \frac{DSKc_s}{h} \dagger$$

En géométrie sphérique

$$M_{\dagger} = 4\pi DKc_s \frac{r_1 r_2}{r_2 - r_1} \dagger = \frac{SDKc_s}{h} \frac{r_1}{r_2} \dagger$$

En géométrie cylindrique

$$M_{\dagger} = 2\pi DKc_s \frac{L}{\ln(r_2/r_1)} \dagger \approx \frac{SDKc_s}{h} \frac{r_1}{r_2} \dagger$$

Pour une épaisseur de membrane faible

- A S et h identiques, la géométrie plane libère davantage que les géométries sphériques et cylindriques.
- Quand h devient très faible, tous les systèmes peuvent être modélisés par la géométrie plane.

Aux temps courts, les systèmes réservoirs à activité constante n'ont pas une cinétique d'ordre 0 \Rightarrow temps d'établissement du régime permanent

2 cas suivant l'histoire du système

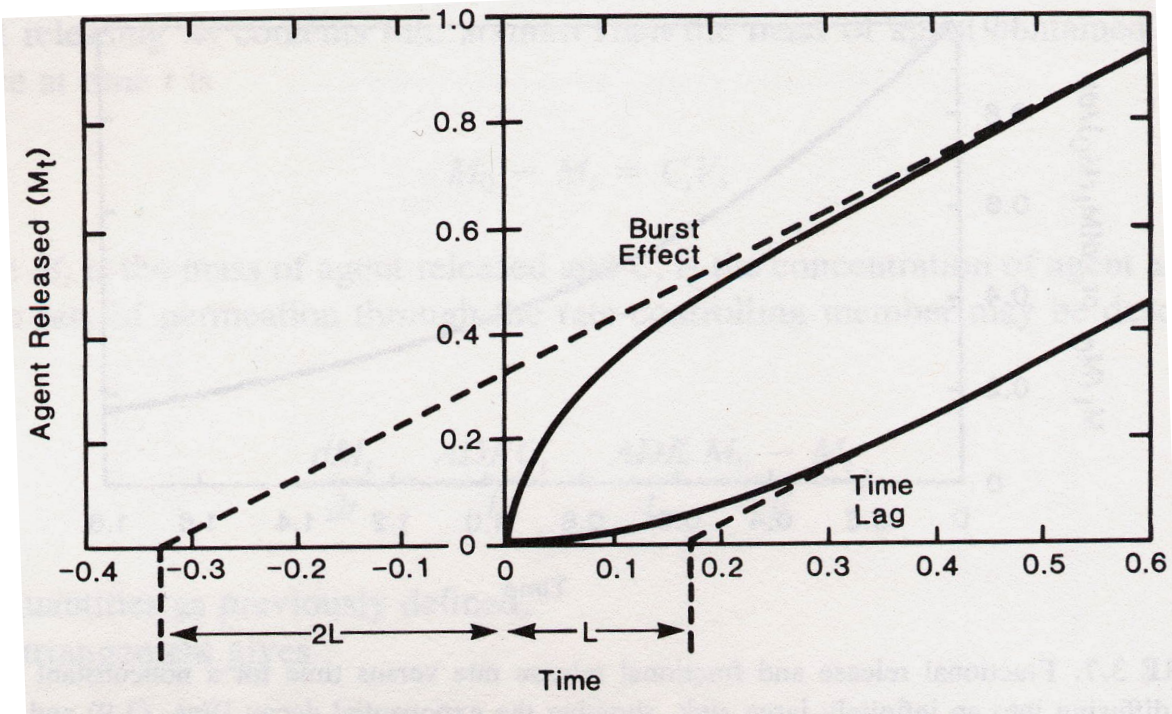


Le système est utilisé peu de temps après sa fabrication

Le système est utilisé longtemps après sa fabrication

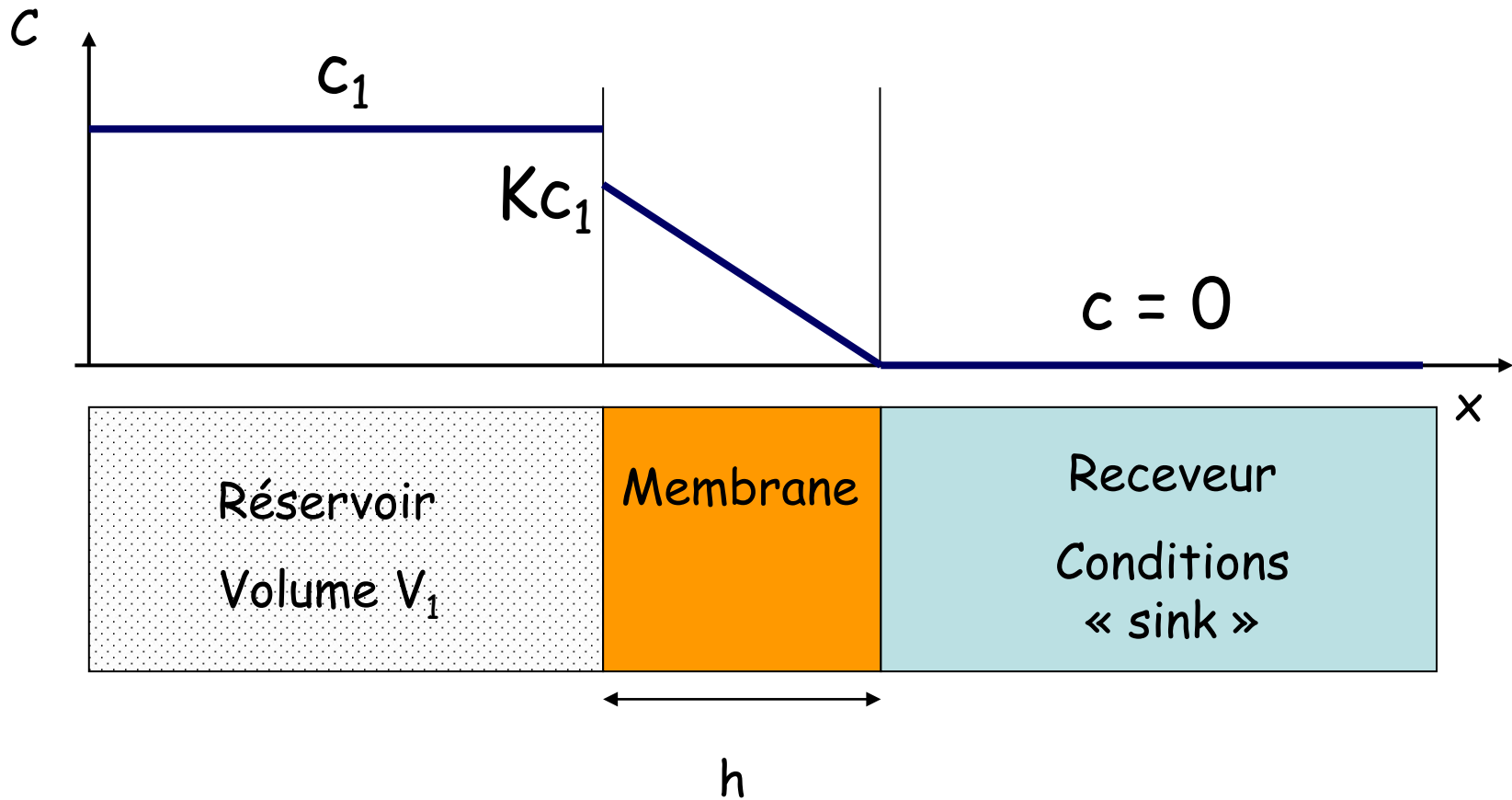
Temps de latence

« burst effect »



D'après Baker et Lonsdale, 1974

➤ Les systèmes réservoirs à activité non constante



La concentration c_1 dans le réservoir diminue continuellement au cours du temps \Rightarrow le flux de libération diminue continuellement

Pour la géométrie planaire

$$\frac{dM_t}{dt} = -\frac{dM_1}{dt}$$

1^{ère} loi de Fick :

$$\frac{1}{S} \frac{dM_1}{dt} = -\frac{DKc_1}{h}$$

avec

$$c_1 = \frac{M_1}{V_1}$$

$$\frac{dM_1}{M_1} = -\frac{SDK}{hV_1} dt$$

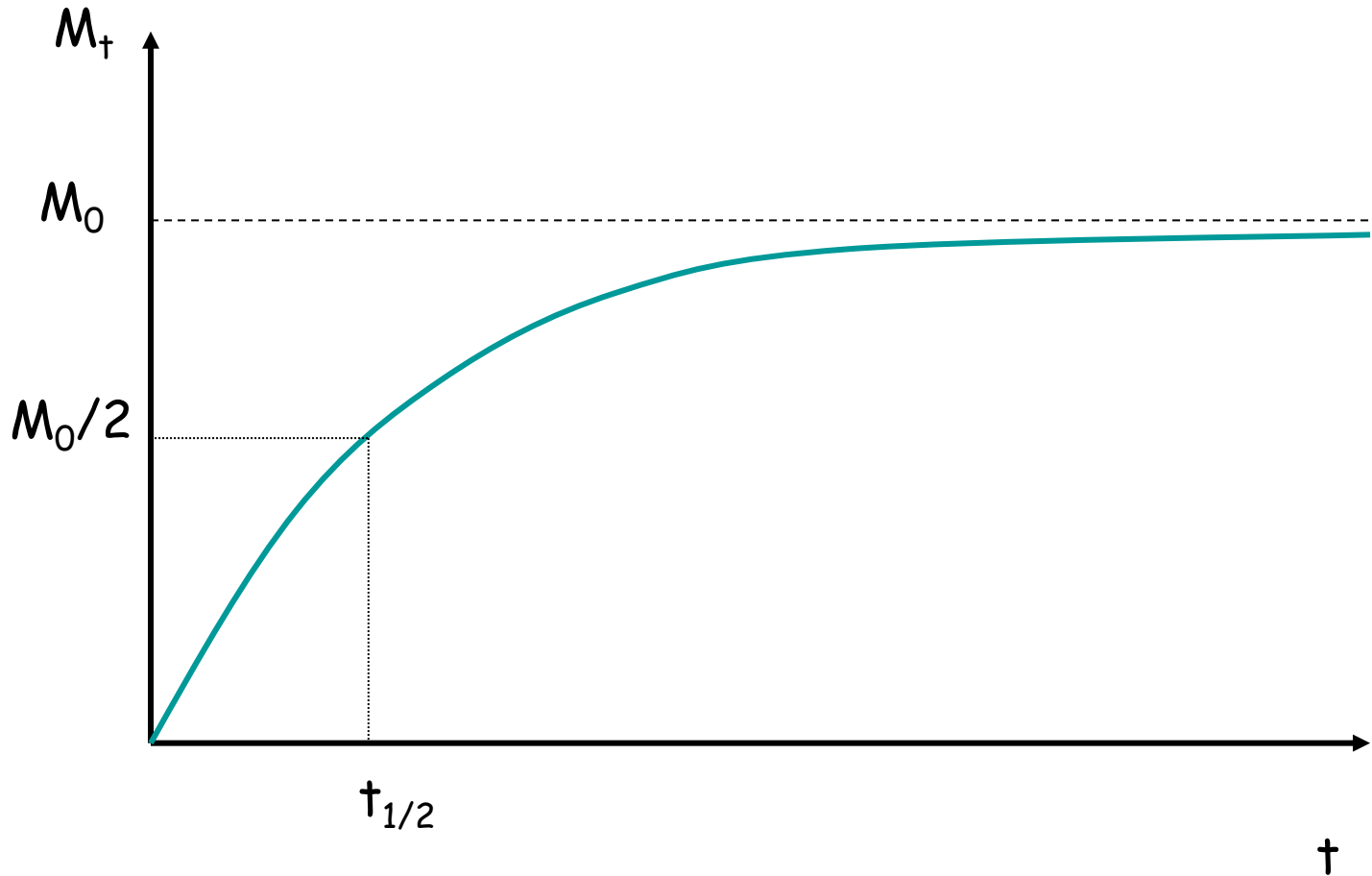
$$M_1 = M_0 \exp\left(-\frac{SDK}{hV_1} t\right)$$

Quantité libérée

$$M_t = M_0 \left[1 - \exp\left(-\frac{SDK}{hV_1} t\right) \right]$$

Cinétique d'ordre 1

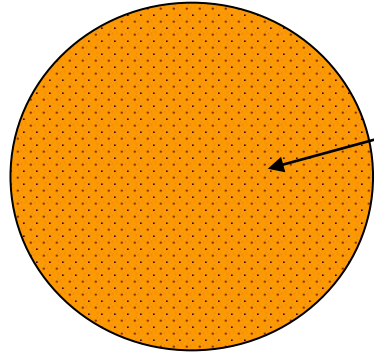
Cinétique de libération d'ordre 1



Temps de demi-libération :

$$t_{1/2} = \frac{(\ln 2)V_1 h}{SDK}$$

II. Les systèmes matriciels

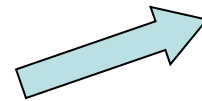


SA en solution ou en dispersion dans le polymère

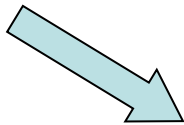
Le système n'est pas dans un état stationnaire de diffusion

↳ résolution des équations de Fick compliquée

2 cas



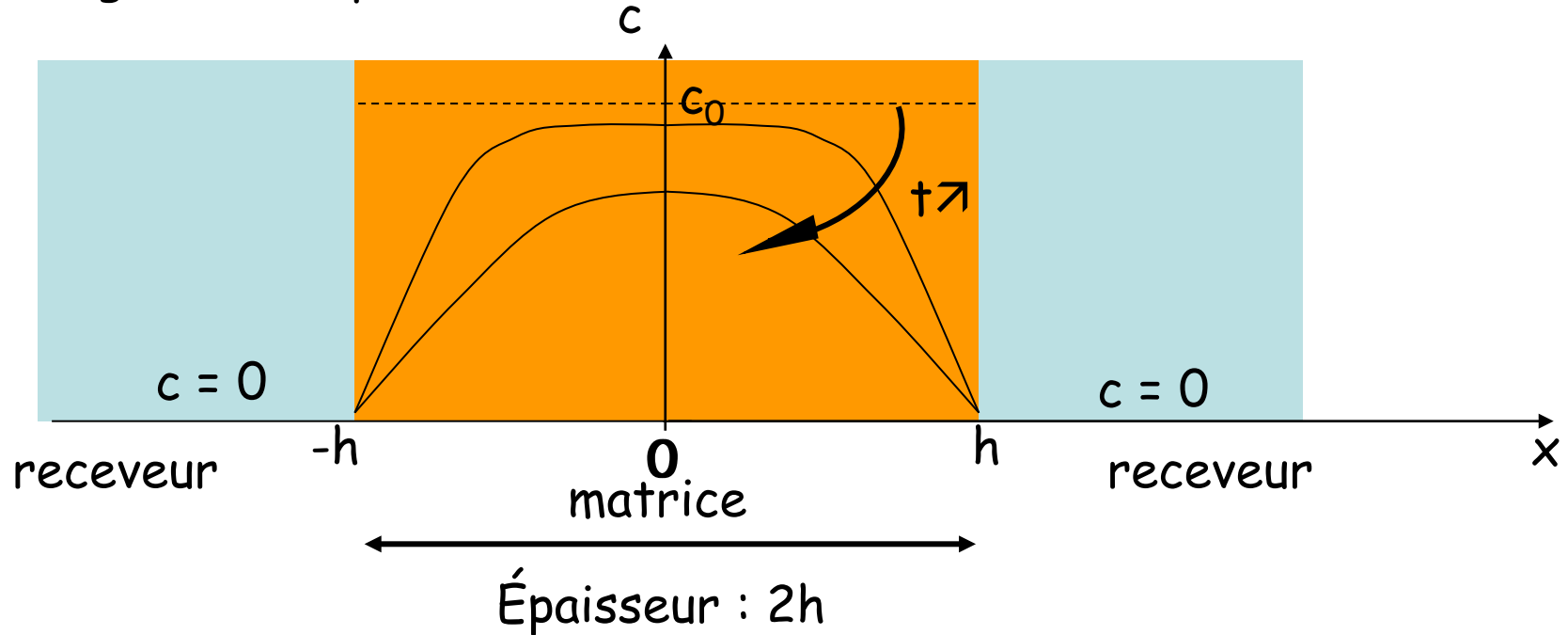
$$C_0 < C_s$$



$$C_0 > C_s$$

➤ Les systèmes matriciels non saturés $c_0 < c_s$

A) En géométrie planaire (film mince)



- 1) Résolution de la 2^{ème} équation de Fick \Rightarrow équation des profils de concentration
- 2) Calcul du flux à travers les plans $x = \pm h$ avec la 1^{ère} loi de Fick
- 3) Intégration par rapport au temps pour obtenir la quantité libérée

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \exp\left(-\frac{D(2n+1)^2 \pi^2}{4h^2} t\right) \Rightarrow \text{Expression compliquée}$$

➤ Approximation aux temps courts $0 \leq \frac{M_t}{M_0} \leq 0,6$

$$\frac{M_t}{M_0} = 2 \frac{\sqrt{Dt}}{h\sqrt{\pi}}$$

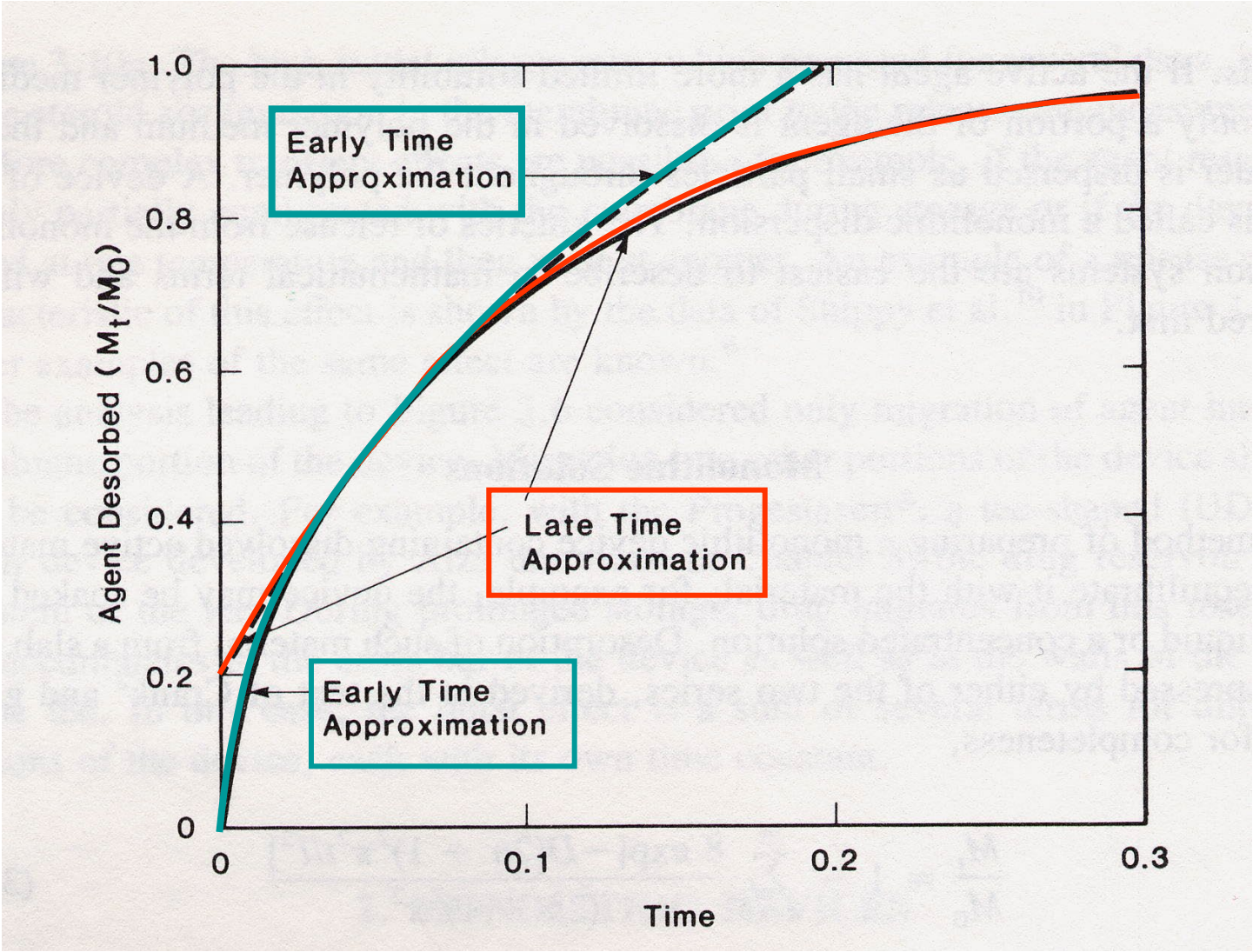
Cinétique en \sqrt{t}

➤ Approximation aux temps longs $0,4 \leq \frac{M_t}{M_0} \leq 1$

Seule la 1^{ère} exponentielle de la série est non négligeable

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left(-\frac{D\pi^2}{4h^2} t\right)$$

Cinétique d'ordre 1



D'après Baker et Lonsdale, 1974

B) En géométrie sphérique

Expression exacte de la cinétique :

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{r^2}\right)$$

➤ Approximation aux temps courts

$$\frac{M_t}{M_0} = 6 \frac{\sqrt{Dt}}{\sqrt{\pi r^2}} - \frac{3Dt}{r^2}$$

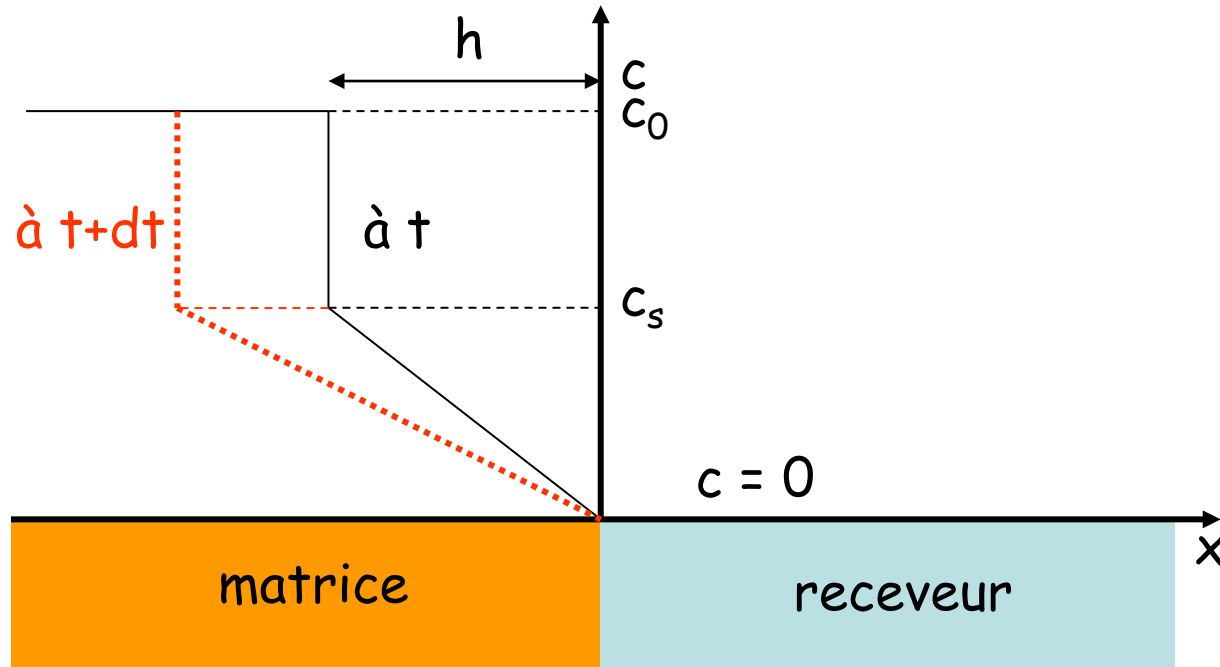
➤ Approximation aux temps longs

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-\frac{D\pi^2 t}{r^2}\right)$$

Cinétique d'ordre 1

➤ Les systèmes matriciels saturés $c_0 > c_s$

Géométrie plane : modélisation d'Iguchi



- Il y a recul du front de solubilité au cours du temps par déplétion
- Seule la SA solubilisée peut diffuser
- Hypothèse d'Iguchi : dans la région de diffusion le profil de concentration est linéaire

$$M_t = c_0 Sh - \frac{c_s}{2} Sh = \frac{Sh}{2} (2c_0 - c_s)$$

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S}{2} \frac{dh}{dt} (2c_0 - c_s)$$

D'après la 1ère loi de Fick : $J = -D \frac{\partial c}{\partial x}$ donc $\frac{1}{S} \frac{dM_t}{dt} = D \frac{c_s}{h}$

$$hdh = \frac{2Dc_s}{2c_0 - c_s} dt$$

après intégration

$$h = \sqrt{\frac{4Dc_s}{2c_0 - c_s} t}$$

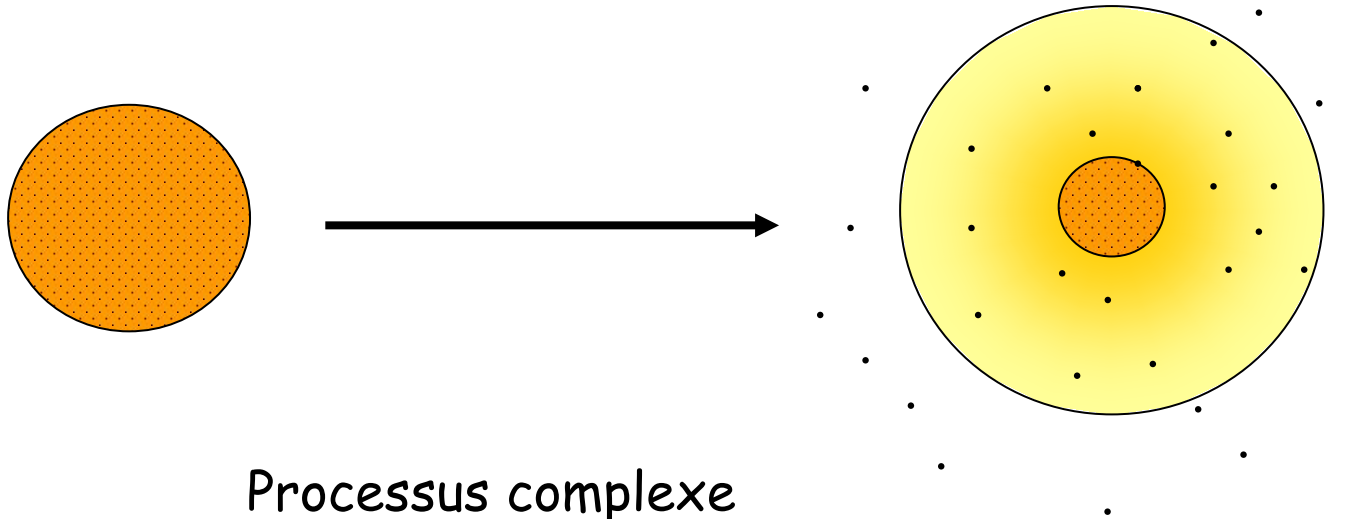
$$\Rightarrow M_t = S \sqrt{(2c_0 - c_s) D c_s t}$$

! Modèle d'Iguchi valable si $c_0 \gg c_s$

Modèle plus compliqué en géométrie sphérique

Cinétiques de libération des systèmes contrôlés par activation du solvant

I. Les systèmes gonflants



- diffusion du solvant dans le polymère
- relaxation des chaînes macromoléculaires
- diffusion de la SA dans la phase gélifiée

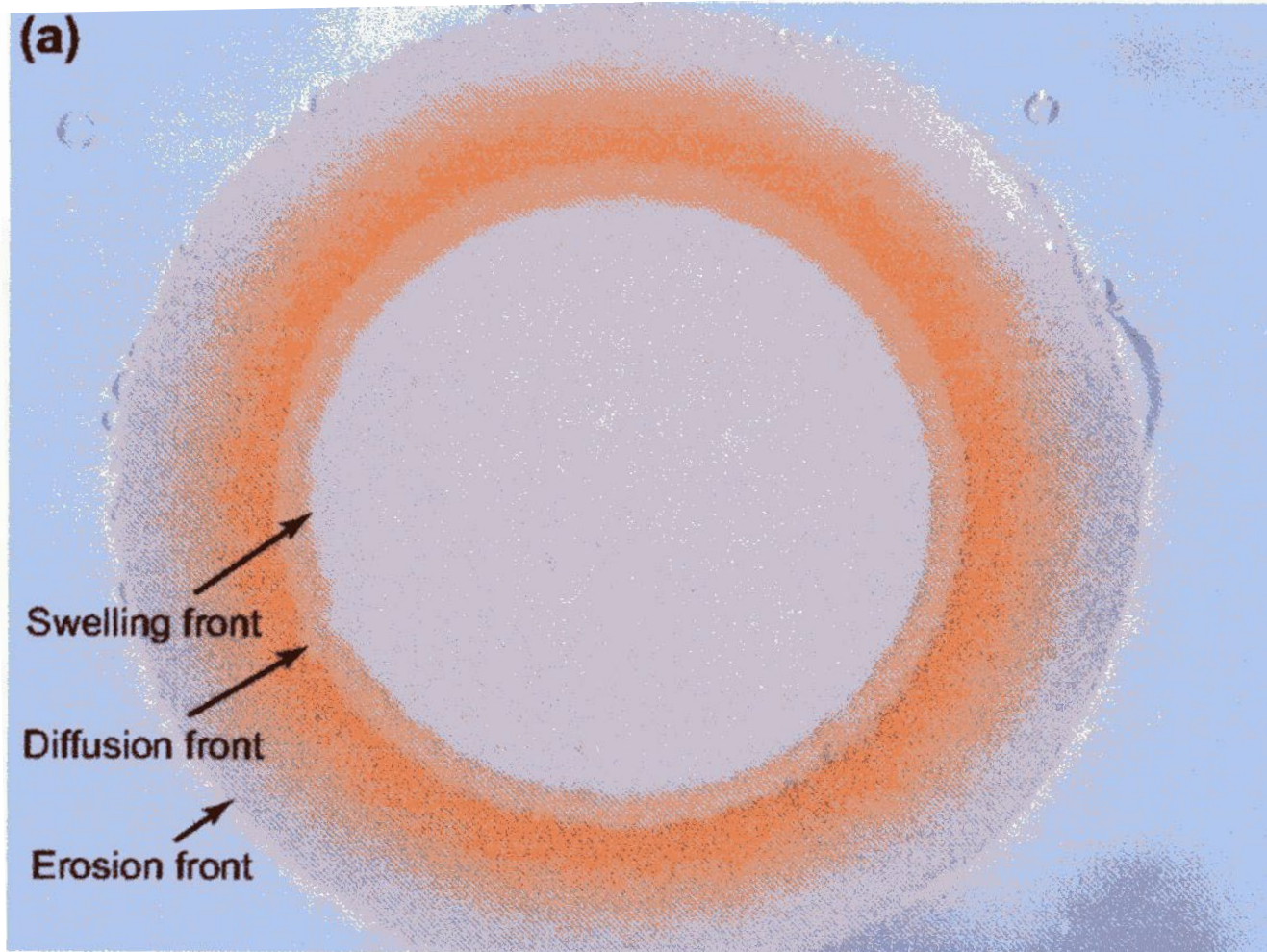
Loi semi-empirique de Peppas (1985)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

L'exposant n dépend de la géométrie et caractérise le type de libération

	Film	Cylindre	Sphère
Diff. fickienne	0,5	0,45	0,43
Transp. Anomal	$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$
Transp. « cas II »	1	0,89	0,85

Les différents fronts mouvants

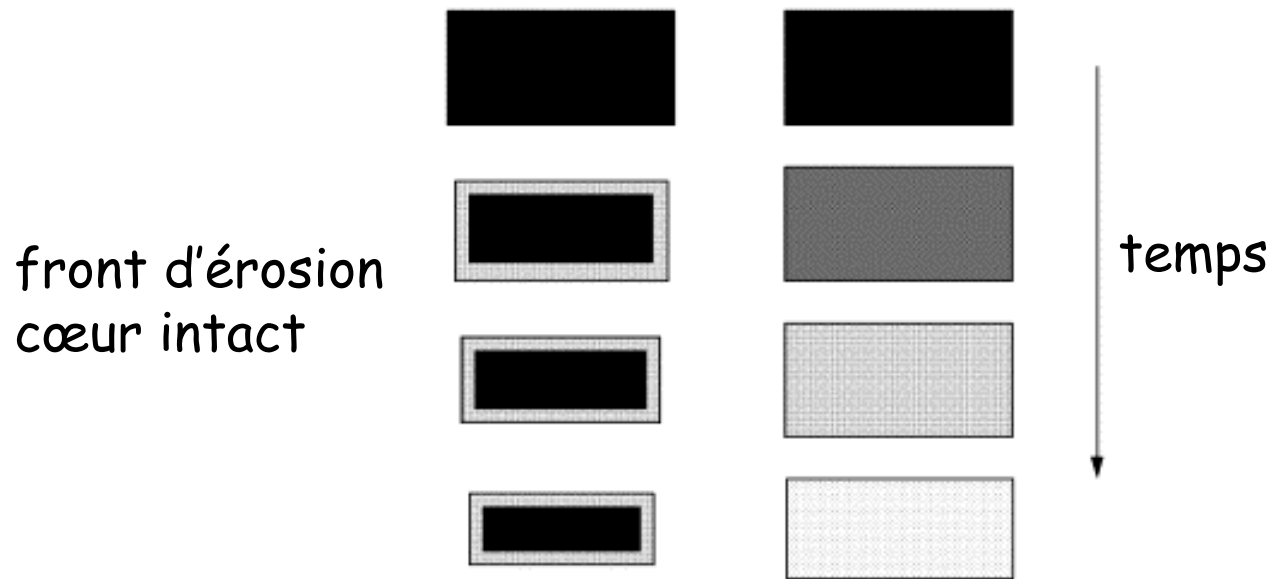


Matrice d'HPMC contenant 60% de phosphate de buflomédilpyridoxal

D'après Colombo et al. 2000

II. Les systèmes érodibles

- solubilisation du polymère formant la matrice
- hydrolyse des liaisons de pontage d'un polymère réticulé
- dégradation du polymère et formation d'oligomères qui se solubilisent



hétérogène
en surface

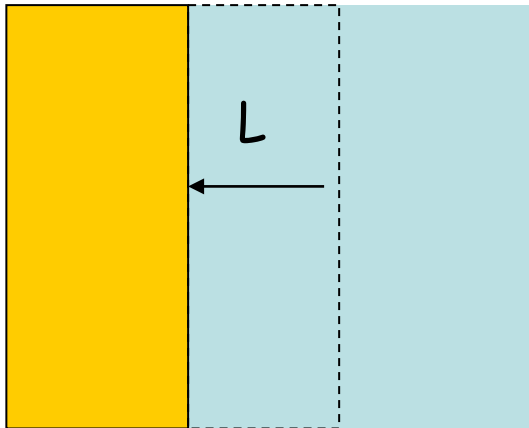
homogène
dans tout
le volume

polyanhydride

polyester

Modélisation de l'érosion hétérogène (diffusion négligeable)

➤ Géométrie plane



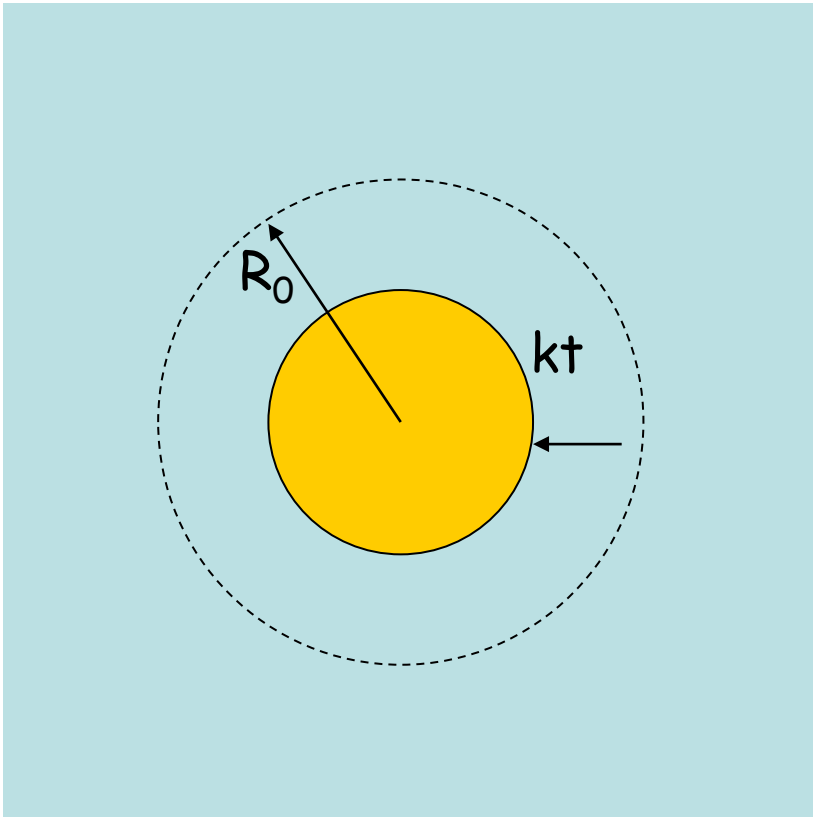
k : vitesse d'avancement du front d'érosion

$$k = \frac{L}{t}$$

$$M_t = Sc_0 k t$$

Cinétique d'ordre 0

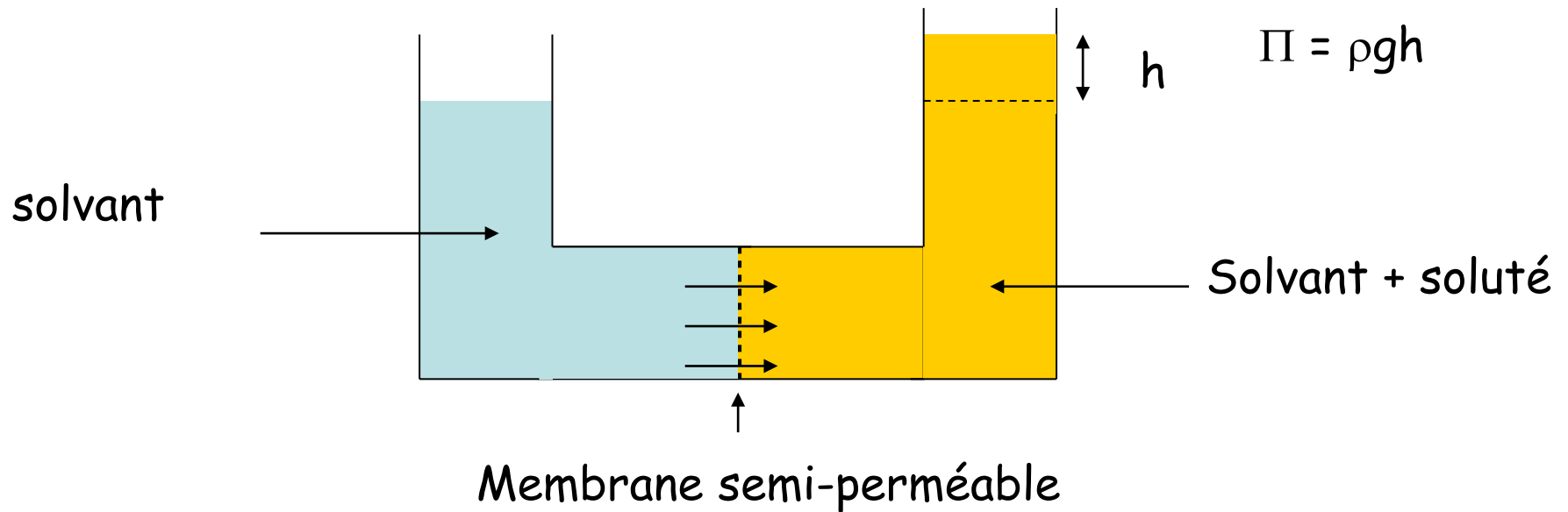
➤ Géométrie sphérique



$$M_t = M_0 - \frac{4}{3} \pi (R_0 - kt)^3 c_0$$

III. Les systèmes osmotiques

➤ Rappels sur la notion de pression osmotique



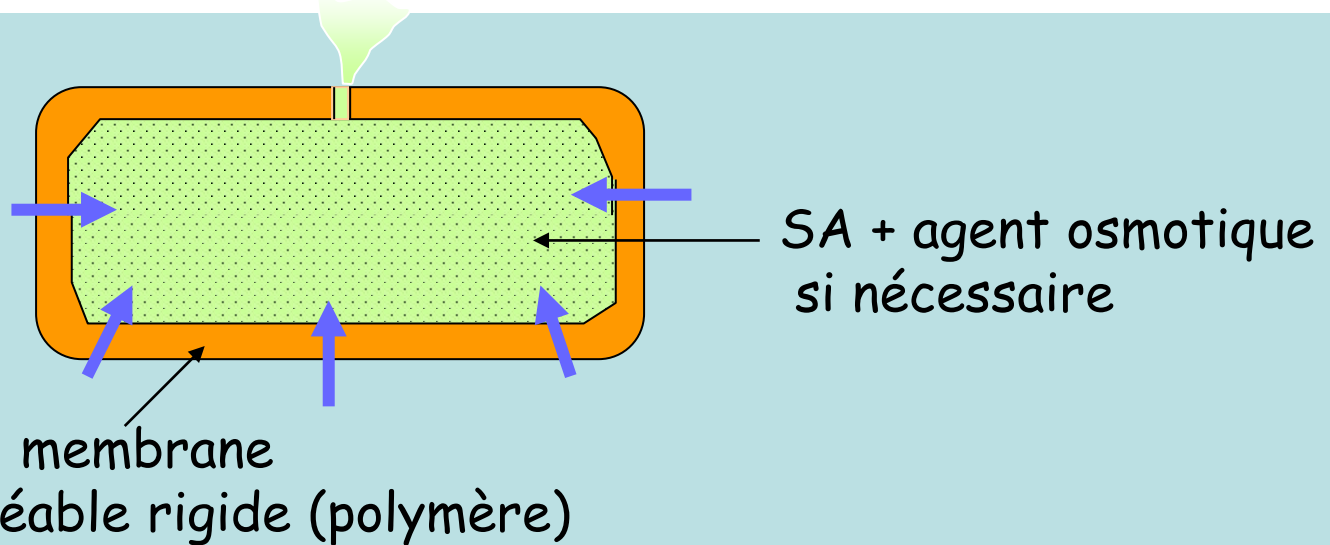
Au 1^{er} ordre en concentration :

$$\Pi = RT \frac{c}{M}$$

c : concentration massique du soluté

M : masse molaire du soluté

➤ Les comprimés osmotiques simples (Oros®)



Ex d'agents osmotiques :

-sels minéraux : sulfate de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de magnésium...

-sels organiques : tartrates

-hydrates de carbone (sucrose, fructose...)

Ex de polymères pour les membranes : dérivés de la cellulose
(ex : acétate de cellulose)

Utilisation pour les SA solubles dans le fluide GI

Modélisation de la cinétique de libération

L'eau qui pénètre dans le noyau du comprimé dissout les solutés (SA + agent osmotique) \Rightarrow formation d'une solution saturée.

La pression osmotique générée est d'autant plus grande qu'il y a de molécules ou d'ions par unité de volume de la solution.

Débit volumique de l'eau à travers la membrane (en cm^3/h) :

$$\frac{dV}{dt} = \frac{A\Theta\Delta\Pi}{l}$$

A : surface de la membrane en (cm^2)

Θ : perméabilité osmotique de la membrane (en $\text{cm}^3.\text{cm}/\text{cm}^2.\text{h}.\text{atm}$)

$\Delta\Pi$: différence de pression osmotique entre les deux cotés de la membrane (en atm)

l : épaisseur de la membrane (en cm)

Membrane indéformable \Rightarrow flux de solution saturée (concentration c_s)
à travers l'orifice :

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{dV}{dt} \cdot c_s = \frac{A\Theta\Delta\Pi}{l} c_s$$

Cinétique d'ordre 0

La vitesse de libération est constante tant qu'il y a saturation (maintien de $\Delta\Pi$ et c_s) ensuite libération avec une cinétique plus complexe

Calcul de la fraction de SA libérée avec une cinétique d'ordre 0

M_0 : quantité de SA initiale

M_{nz} : quantité de SA qui n'est pas libérée avec une cinétique d'ordre 0

M_z : quantité de SA qui est libérée avec une cinétique d'ordre 0

V_p : volume interne du comprimé

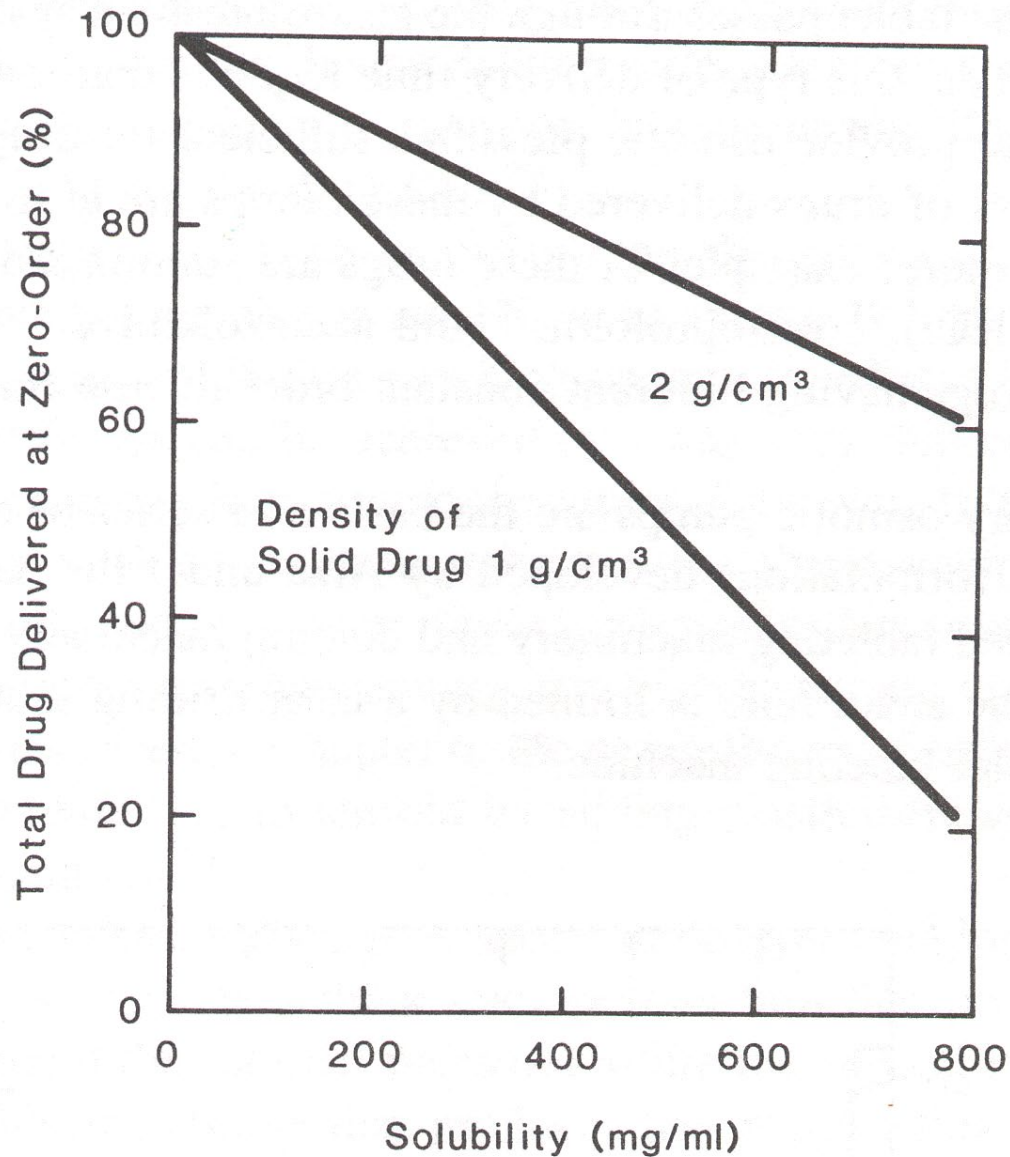
ρ : masse volumique de la poudre de SA dans le comprimé

$$M_0 = \rho V_p$$

$$M_{nz} = c_s V_p = c_s \frac{M_0}{\rho}$$

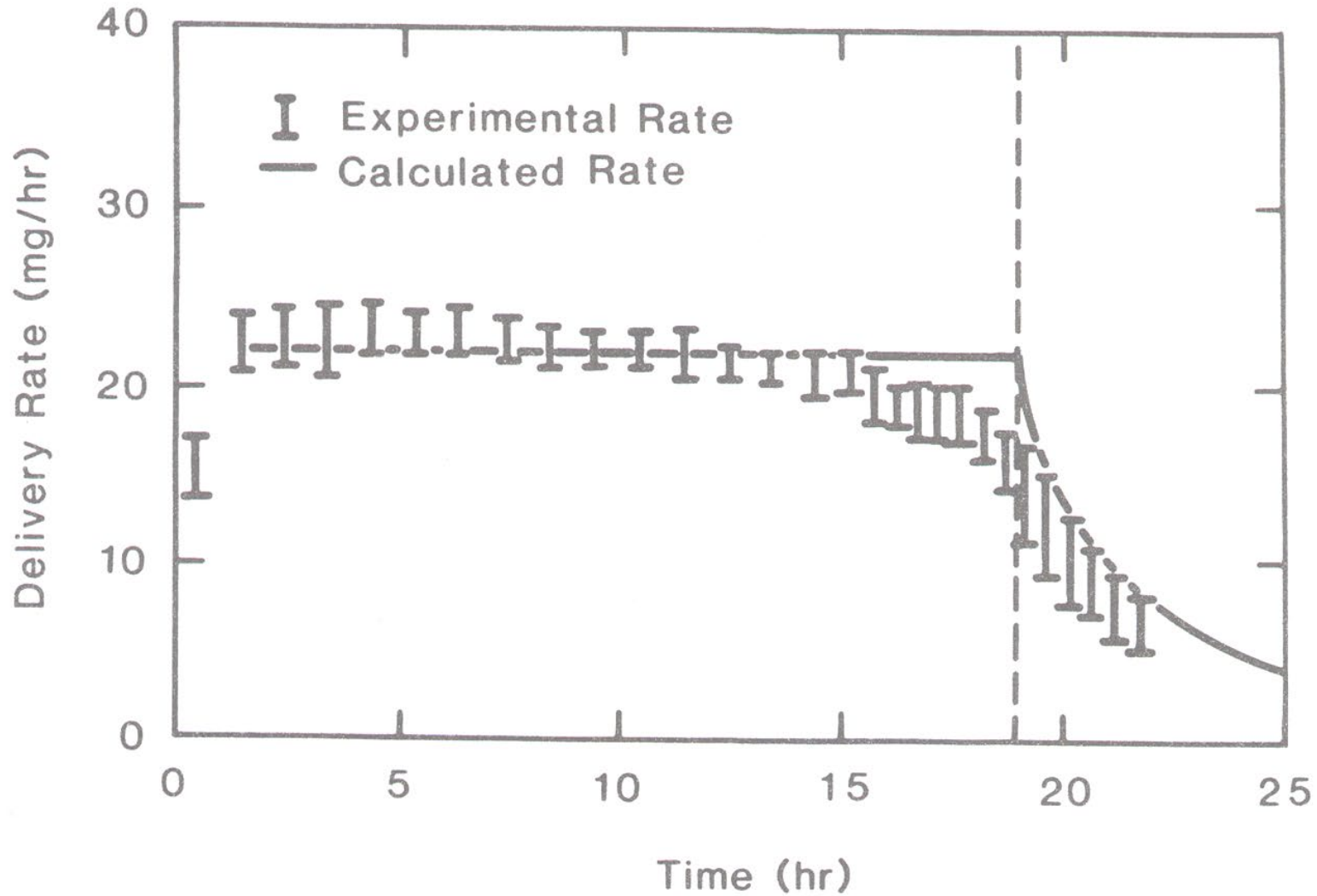
$$\frac{M_z}{M_0} = 1 - \frac{c_s}{\rho}$$

Influence de ρ et c_s sur la fraction de SA délivrée avec une cinétique d'ordre 0



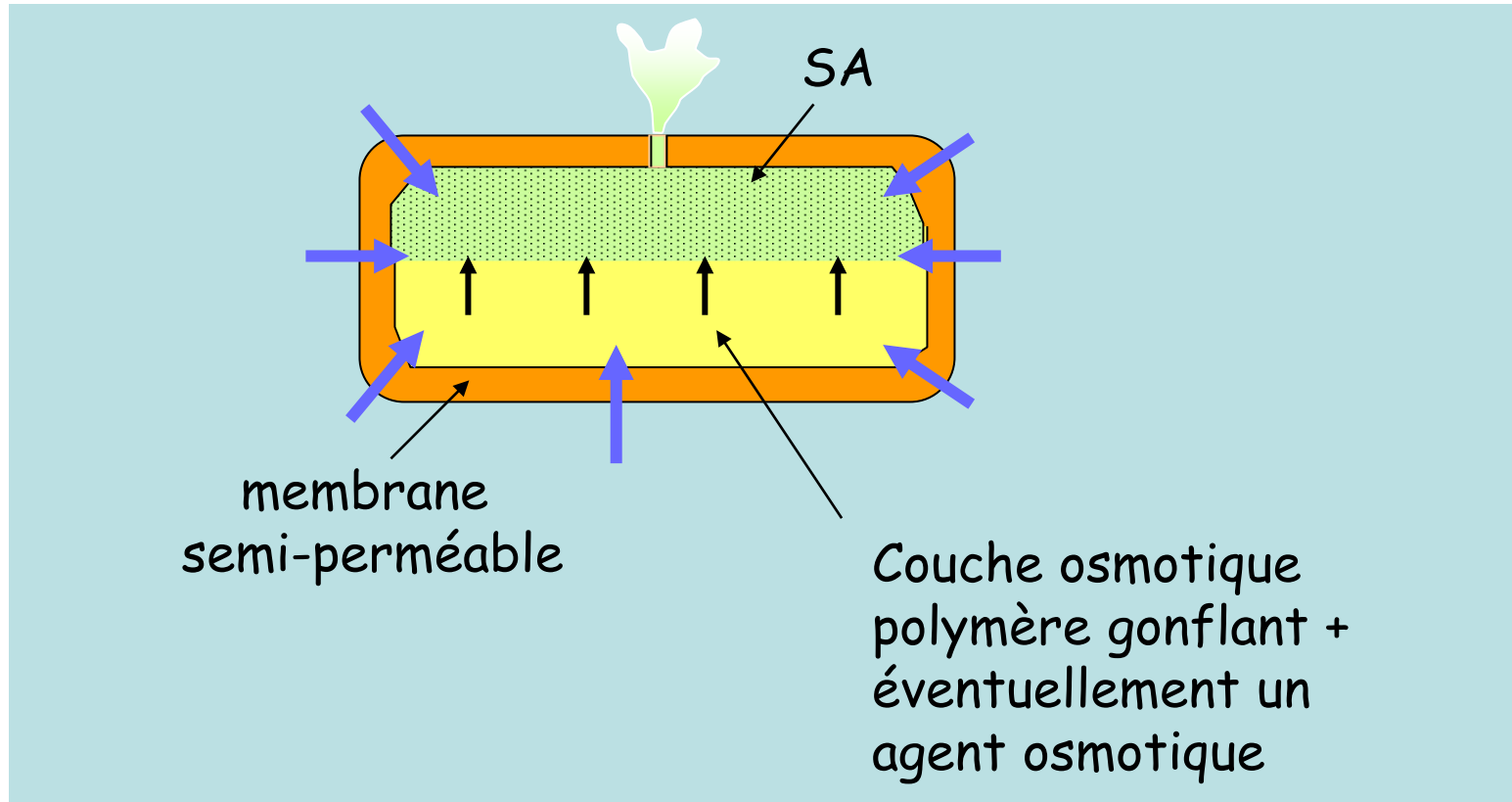
D'après Theeuwes

Cinétique de libération in vitro de KCl à partir d'un comprimé osmotique simple



D'après Theeuwes

➤ Les comprimés osmotiques à double couche (Oros push-pull ®)



Modélisation des cinétiques plus complexe

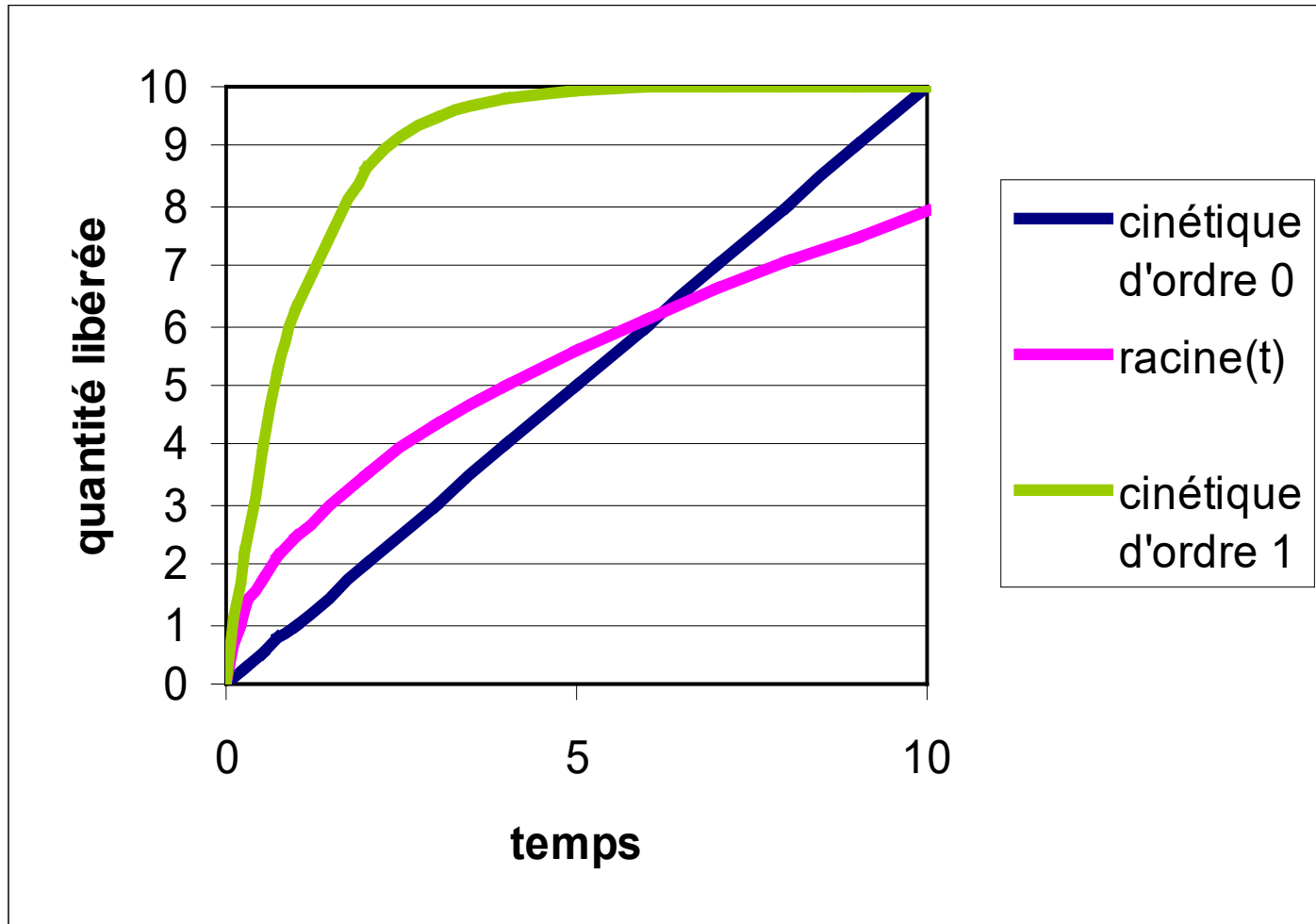
Utilisation avec les SA très solubles ou peu solubles dans le fluide GI

Pour les SA de faible solubilité, la SA est libérée sous forme de suspension

Exemples de comprimés osmotiques : Alpress LP (prazosine, antihypertenseur), Chronodalate LP (nifédipine, vasodilatateur), Zoxan (doxosocine, alphabloquant)

Synthèse

Allure schématique des cinétiques de libération



Synthèse

- $M_+ \sim t$ (cinétique d'ordre 0) :
 - systèmes réservoirs à activité constante
 - systèmes plans à érosion hétérogène
 - comprimés osmotiques simples
- $M_+ \sim \sqrt{t}$:
 - systèmes matriciels non saturés (films minces) aux temps courts
 - systèmes matriciels saturés en géométrie plane (Iguchi)
- $M_+ \sim A - B \exp(-Ct)$ (cinétique d'ordre 1) :
 - systèmes réservoirs à activité non constante en géométrie plane
 - systèmes matriciels sphériques et plans aux temps longs

Chapitre 5 : Méthodes expérimentales d'étude de la diffusion

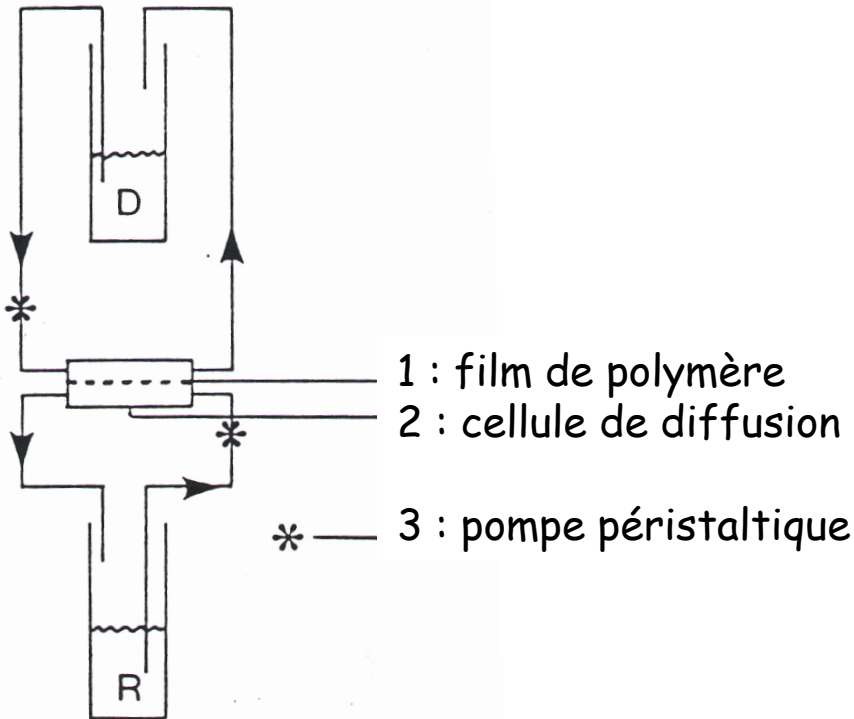
La diffusion dans les polymères et les gels a été étudiée par de nombreuses techniques expérimentales :

- Perméation à travers une membrane
- Modélisation des cinétiques de libération
- Radiotraceurs
- Analyse d'image
- Diffusion quasi-élastique de la lumière
- RMN à gradient de champ pulsé (PGSE NMR)
- Recouvrement de fluorescence après photolyse (FRAP : fluorescence recovery after photobleaching)

Les mesures indirectes de D

I. Mesure de perméation de film

Ex : cellule à flux continu

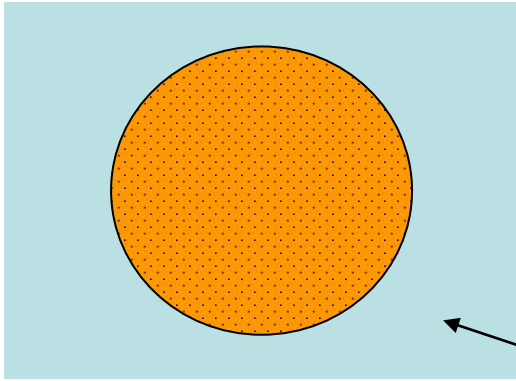


$$M_t = \frac{DSKc_s}{h} t$$

$$p = \frac{KD}{h}$$

⇒ Pour obtenir D, il faut déterminer K

II. Modélisation des cinétiques de libération



Par ex : libération d'une SA à partir de systèmes matriciels sphériques avec $c_0 < c_s$

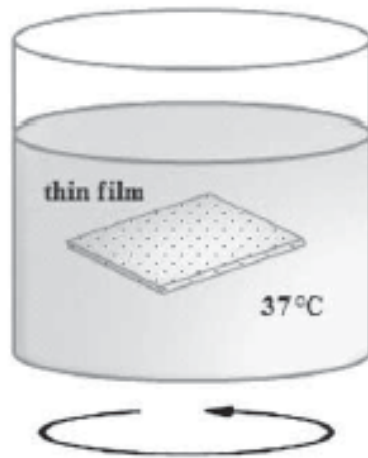
Dosage $M_t = f(t)$

Ajustement des points expérimentaux à l'aide de l'équation :

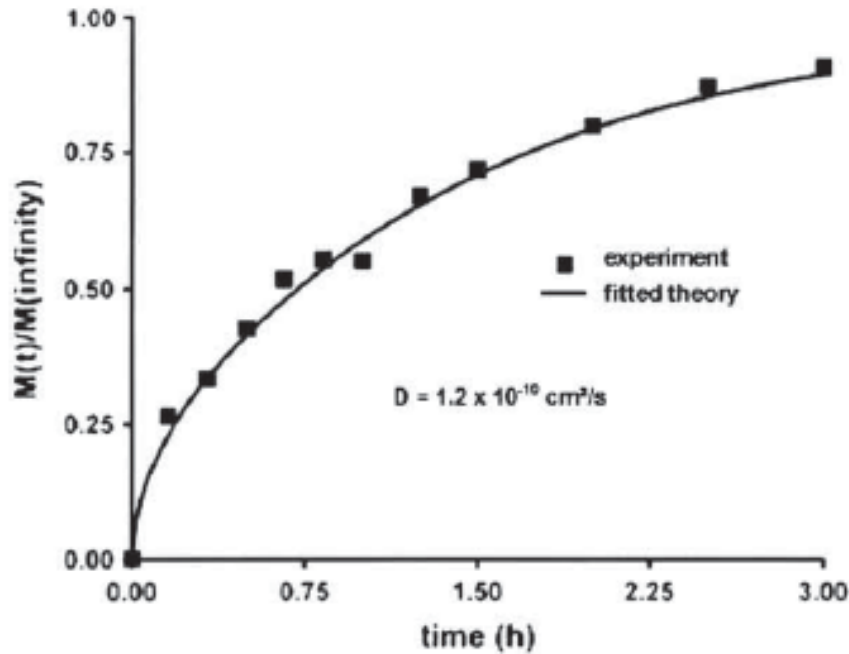
$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2}{r^2} t\right)$$

⇒ Détermination de D

- ! Si l'hypothèse « conditions sink » pas vérifiée ⇒ influence du coefficient de partage



$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\exp\left[-D(2n+1)^2\pi^2 t/L^2\right]}{(2n+1)^2}$$



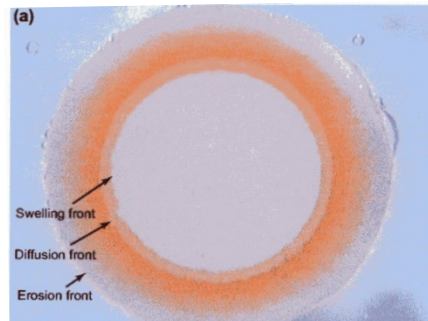
Siepmann J. and Siepmann F,
J. Controlled Release, 2011

Fig. 7. Theophylline release from thin ethylcellulose films (plasticized with 17.5% TEC) in phosphate buffer pH 7.4: experimental results (symbols) and fitted theory (Eq. (13)—valid for monolithic solutions with slab geometry, curve). This type of experiments can be used to experimentally determine the diffusion coefficient of a drug within a polymeric system.

Les mesures de D in-situ

I. Etablissement des profils de concentration dans un gel

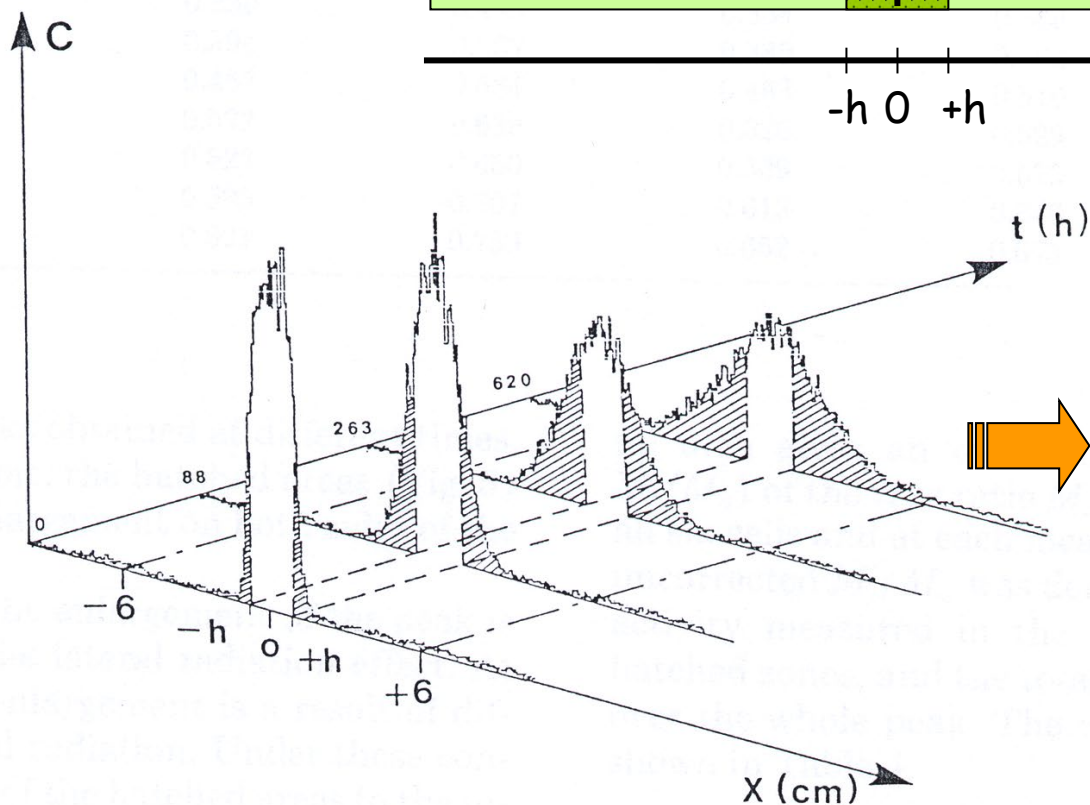
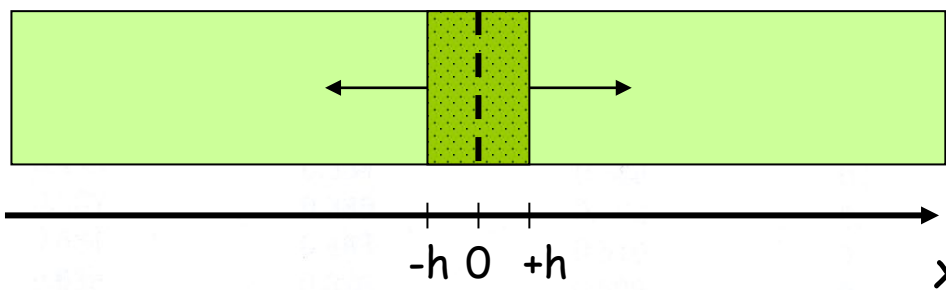
- ou
- Carottage et dosage du PA
 - Utilisation de radiotraceurs \Rightarrow détection avec un compteur de radioactivité
 - Utilisation d'un PA coloré \Rightarrow détection par analyse d'images



D'après Colombo et al, 2000

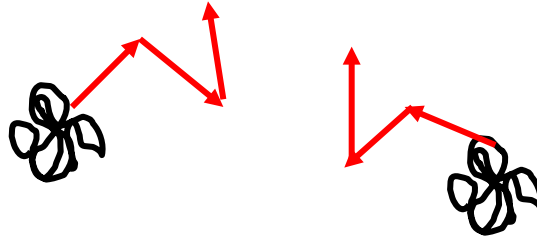
- Obtention des profils de concentration au cours du temps
- Modélisation de ces profils de concentration à l'aide du profil théorique obtenu par la résolution des équations de Fick
- Détermination de D

Exemple : détermination du coefficient de diffusion de la testostérone dans un gel de propylène glycol dipélarionate à l'aide d'un radiotraceur



$D = 9,0 \cdot 10^{-7} \pm 0,8 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$

II. Diffusion quasi-élastique de la lumière



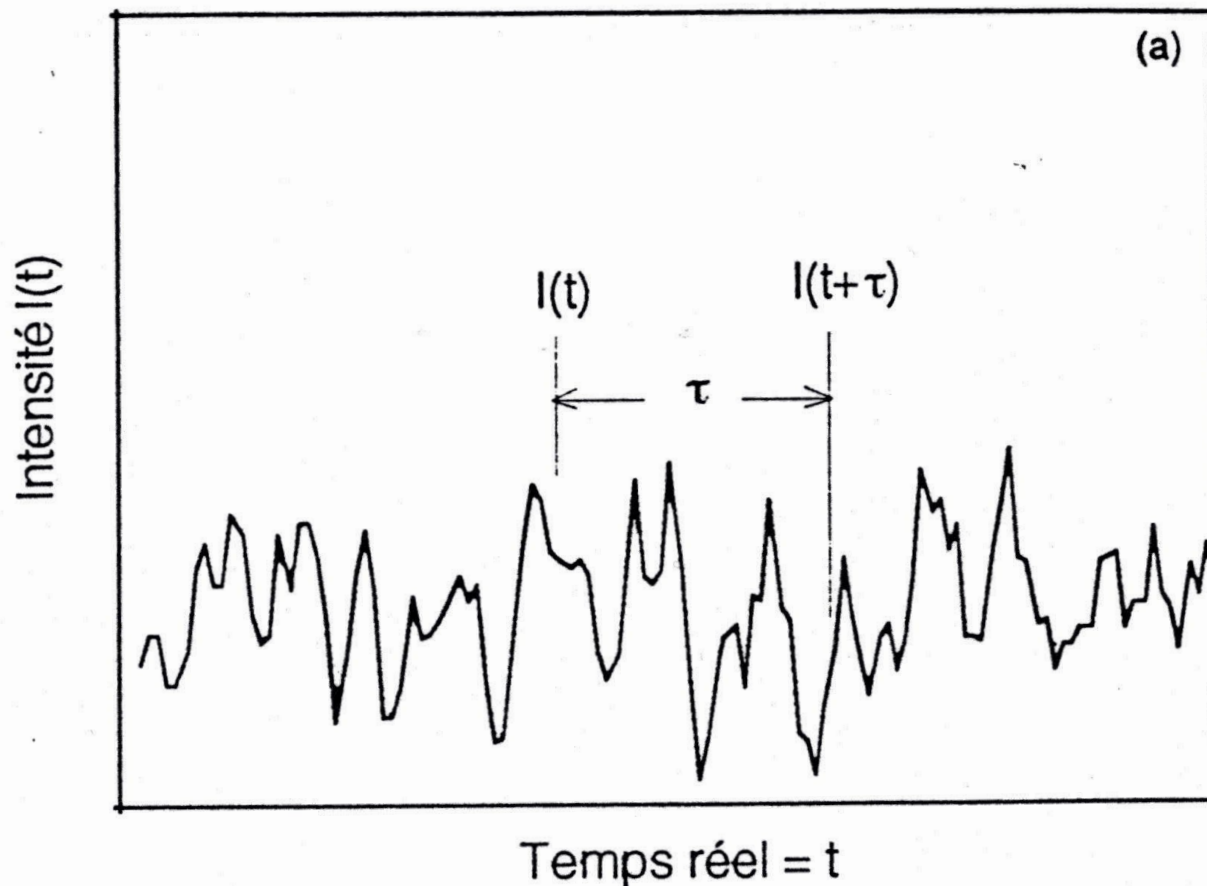
Particules ou macromolécules : mouvement brownien, coefficient de diffusion D

Fluctuation de la lumière diffusée par les particules

Interférences constructives si Δx est multiple de λ .

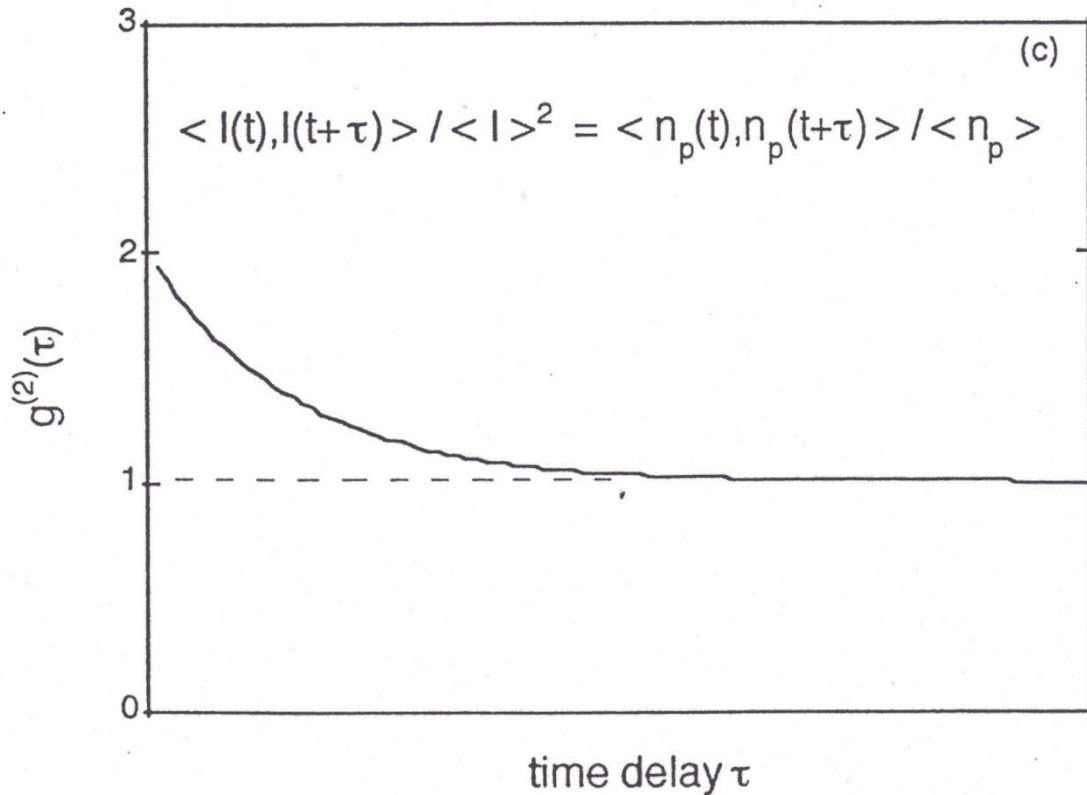
$$(\Delta x)^2 = 2D\tau$$

Mesure des fluctuations de l'intensité diffusée au cours du temps



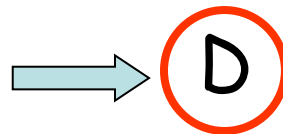
Objectif : extraire la périodicité τ des fluctuations

Utilisation de la fonction de corrélation $G(\tau)$



$$G(\tau) = \frac{\overline{I(t) \cdot I(t + \tau)}}{I_0^2}$$

$$G(\tau) = 1 + \exp(-2DK^2\tau)$$



Loi de Stokes-Einstein

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_h}$$



Etude de la diffusion de systèmes de taille de l'ordre d'une dizaine de nm à quelques μm

III. Etude de la diffusion par FRAP

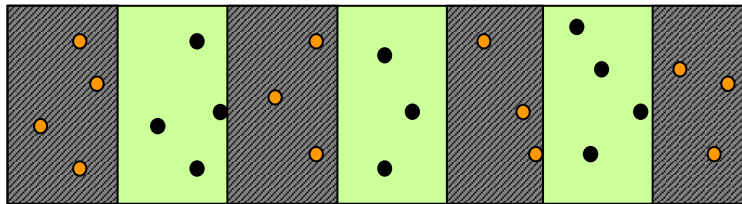
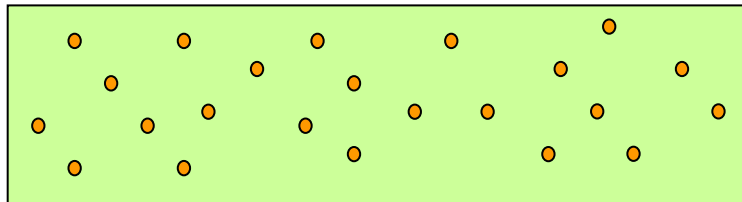
fluorescence recovery after photobleaching
recouvrement de fluorescence après photolyse

Etude de la diffusion de macromolécules sondes marquées avec des groupements fluorescents et photolysables (par ex dextran-FITC) dans des systèmes polymères (fondus, gels, solutions)

Principe de la mesure

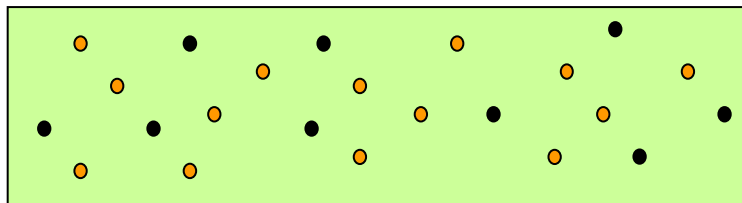
- 1) Création dans l'échantillon d'un réseau de franges d'interférences
- 2) Illumination de forte intensité pendant un court instant

→ Une fraction des molécules fluorescentes dans les zones brillantes est photolysée.

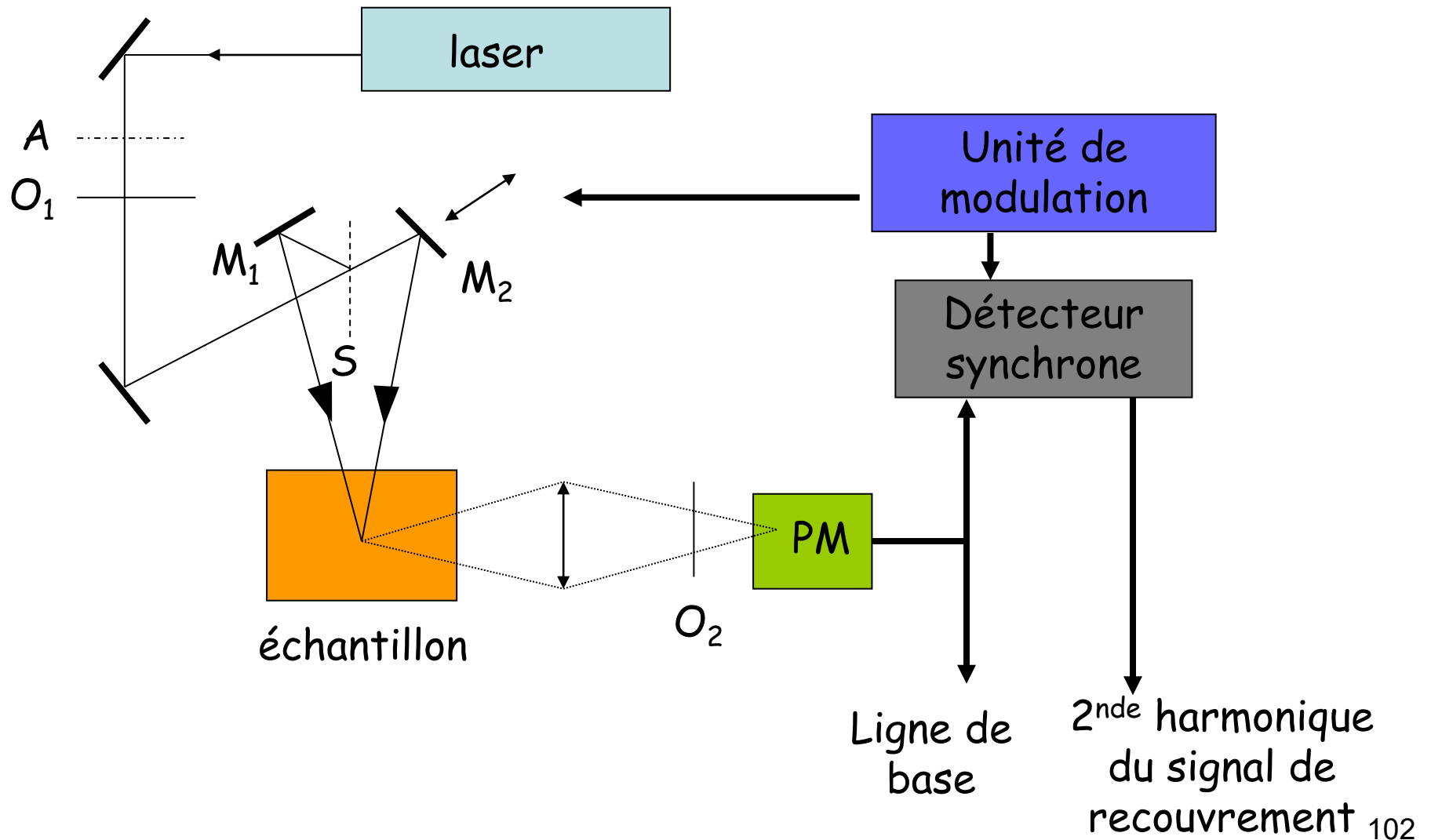


→ Profil sinusoidal de concentration de fluorescence dans l'échantillon

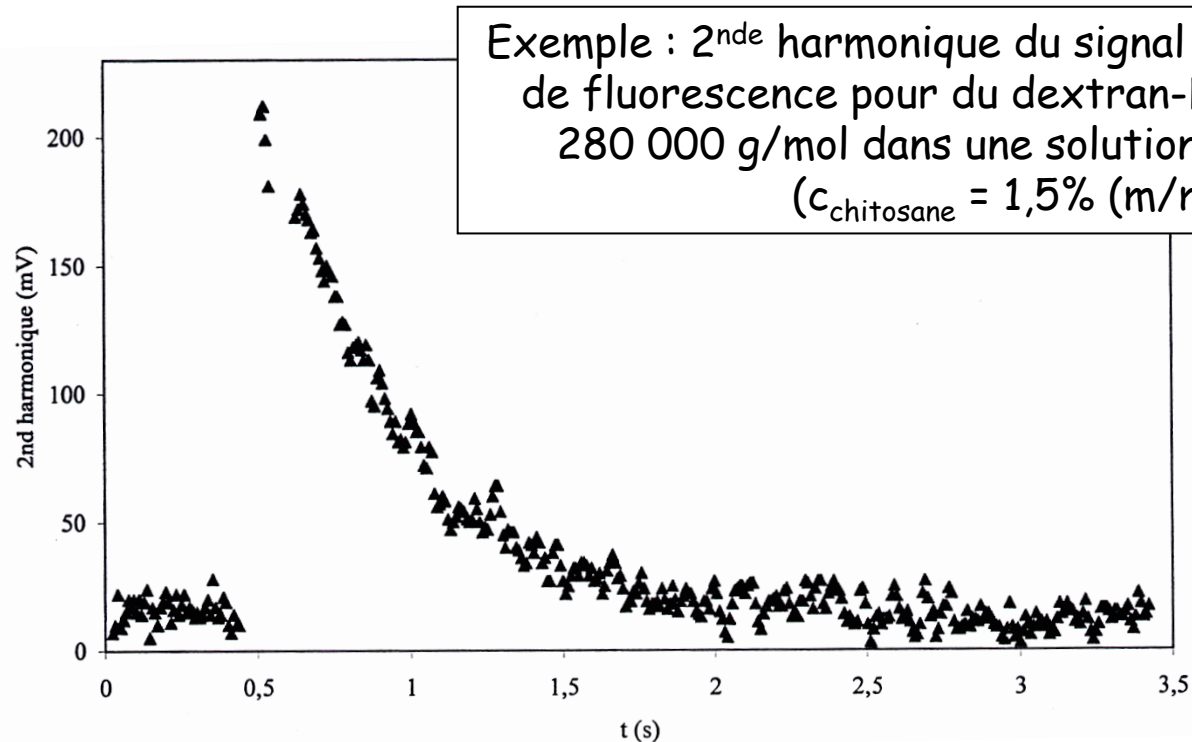
- 3) On enregistre le recouvrement de fluorescence : le profil de concentration s'estompe à cause de la diffusion des molécules sondes



Montage expérimental



L'amplitude de la seconde harmonique du signal de recouvrement décroît de façon monoexponentielle en fonction du temps avec un temps caractéristique τ .



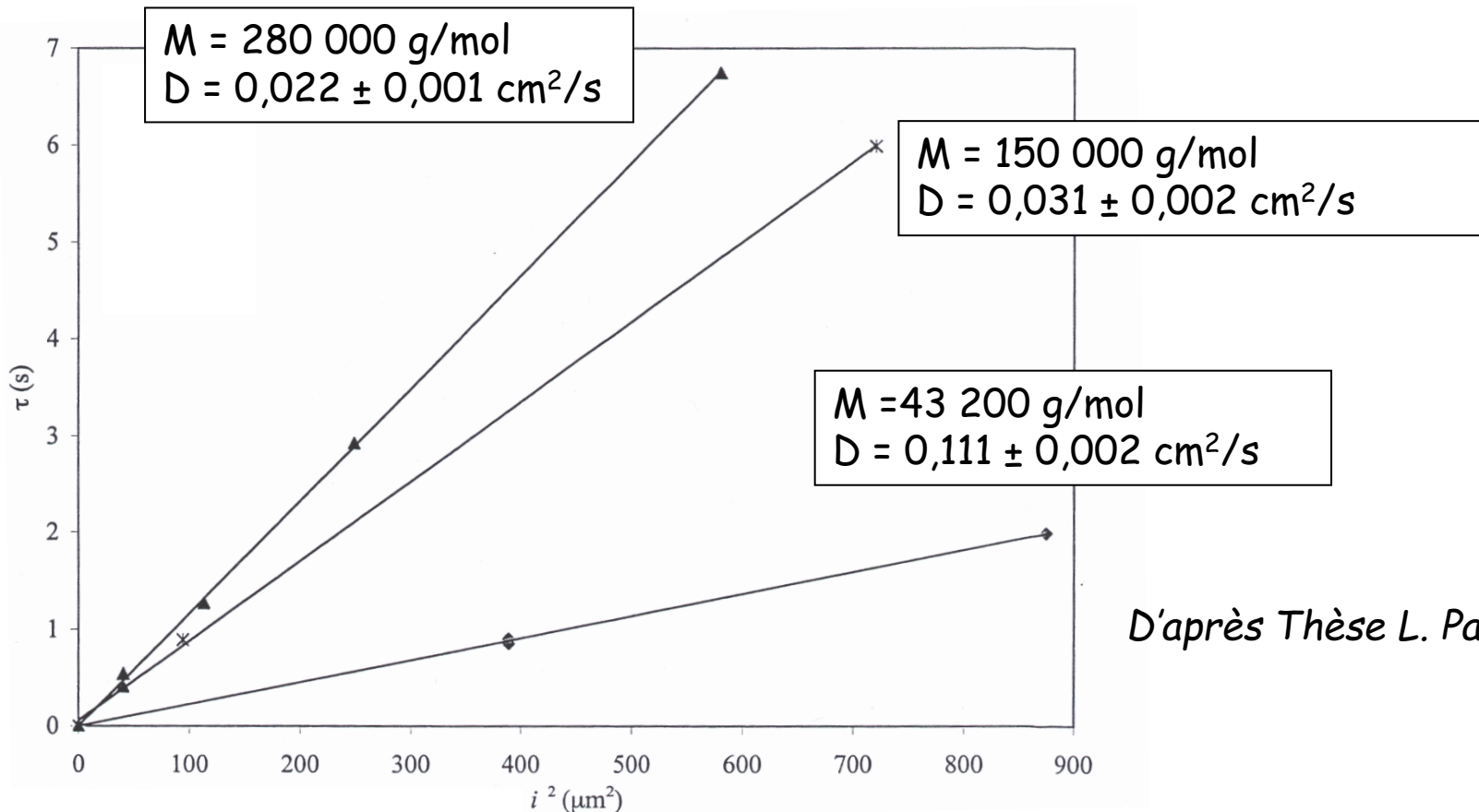
$$D = \frac{i^2}{4\pi^2 \tau}$$

i : interfrange du réseau d'interférences

Exemple d'étude réalisée par FRAP

Détermination des coefficients de diffusion de dextrans-FITC de différentes masses molaires dans des solutions de chitosane

$$C_{\text{chitosane}} = 1,5 \% \text{ (m/m)}$$



D'après Thèse L. Payet, 2005

IV. Etude de la diffusion par RMN à gradient de champ pulsé

PGSE NMR : pulsed gradient spin echo NMR

Rappels sur la RMN

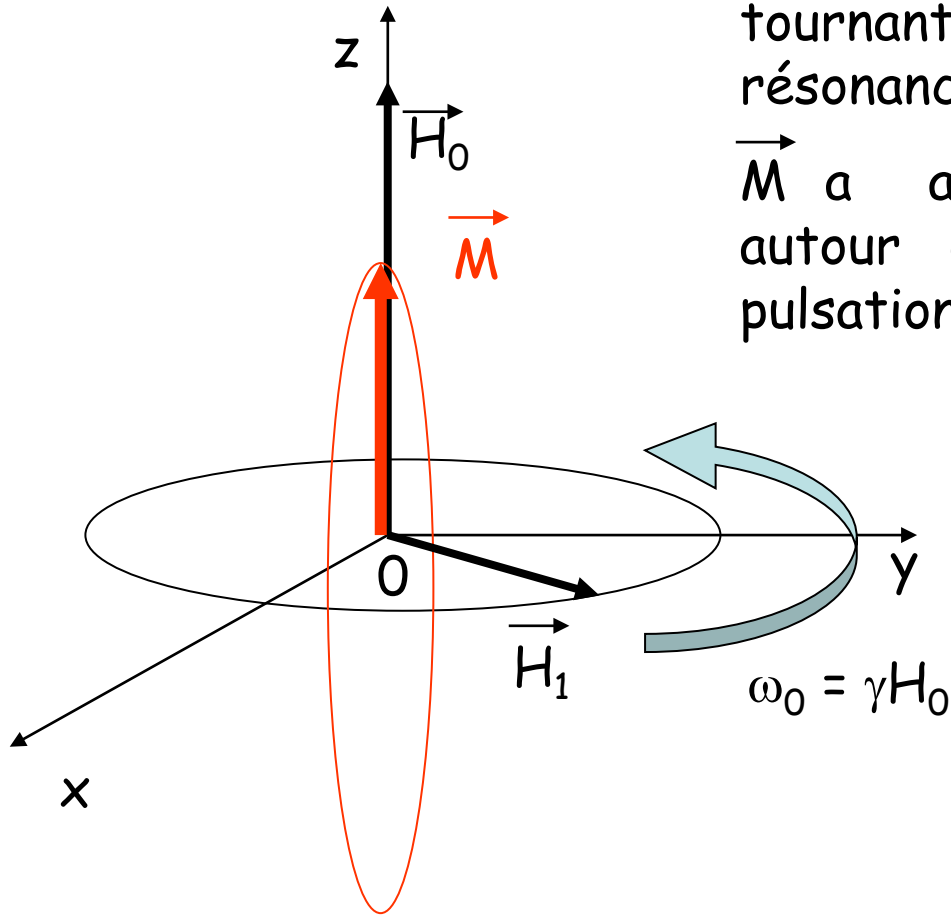
Les noyaux des atomes sont caractérisés par leur nombre quantique de spin I .

Si $I \neq 0$, le noyau possède un moment magnétique.

En présence d'un champ magnétique \vec{H}_0
on a une aimantation macroscopique $\vec{M} = \chi_0 \vec{H}_0$

Par le champ \vec{H}_1 perpendiculaire à \vec{H}_0 et tournant à la pulsation $\omega_0 = \gamma H_0$, on induit la résonance.

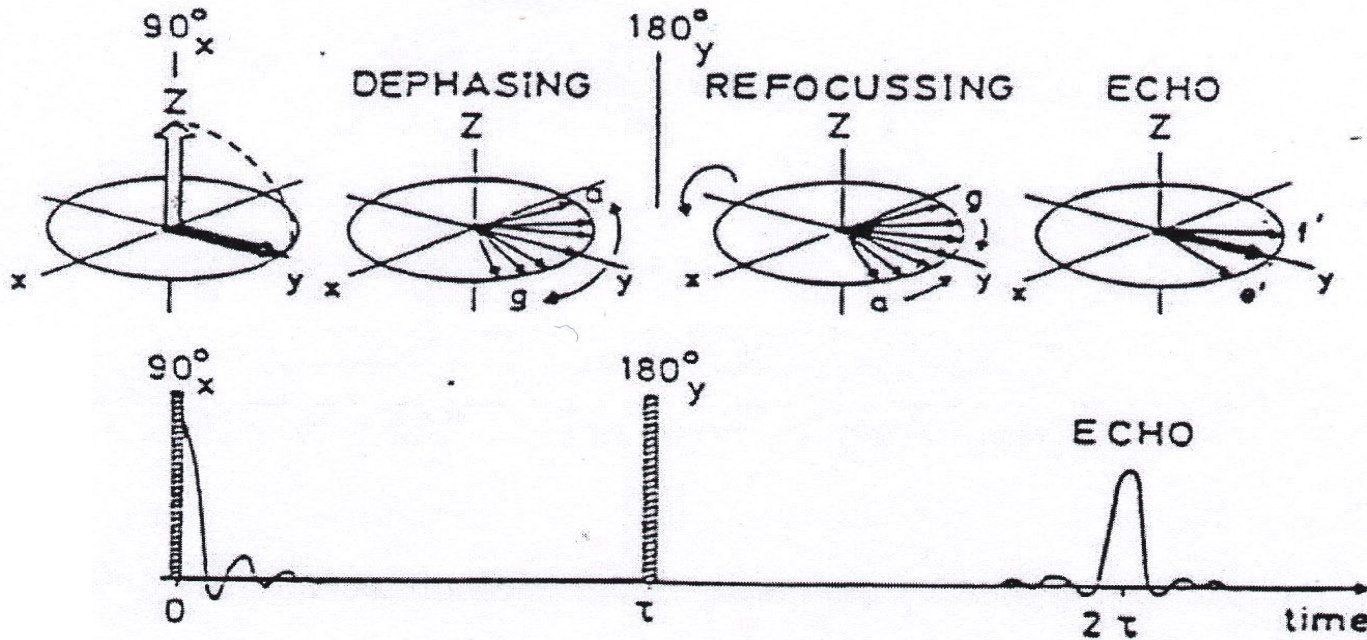
\vec{M} a alors un mouvement de précession autour du champ tournant \vec{H}_1 avec une pulsation $\omega_1 = \gamma H_1$,



γ : rapport gyromagnétique

Avec une impulsion du champ tournant \vec{H}_1 il est possible de faire basculer \vec{M} dans le plan xOy : impulsion à 90° . \vec{M} a ensuite un mouvement de précession autour de \vec{H}_0

Principe de la séquence spin-écho (90° , τ , 180°)



Le champ \vec{H}_0 n'est pas parfaitement uniforme \Rightarrow tous les spins ne vont pas résonner à la même pulsation \Rightarrow déphasage \Rightarrow au bout d'un certain temps, la somme de tous les moments magnétiques s'annule.

Au bout de τ on applique une impulsion de $180^\circ \Rightarrow$ « refocalisation » des moments magnétiques \Rightarrow écho à 2τ

Signal de précession libre (FID)

Initialement aimantation \vec{M}_0 suivant l'axe Oz

impulsion de $\vec{H}_1 \Rightarrow$ on fait basculer cette aimantation dans le plan (xOy). \vec{M} a alors un mouvement de précession autour de \vec{H}_0 .

Agitation thermique et interactions entre noyaux voisins \Rightarrow réorientation progressive de l'aimantation suivant Oz

Retour à l'équilibre suivant une cinétique du 1^{er} ordre :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM_z}{dt} = -\frac{1}{T_1} (M_z - M_0) \\ \frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2} \end{array} \right.$$

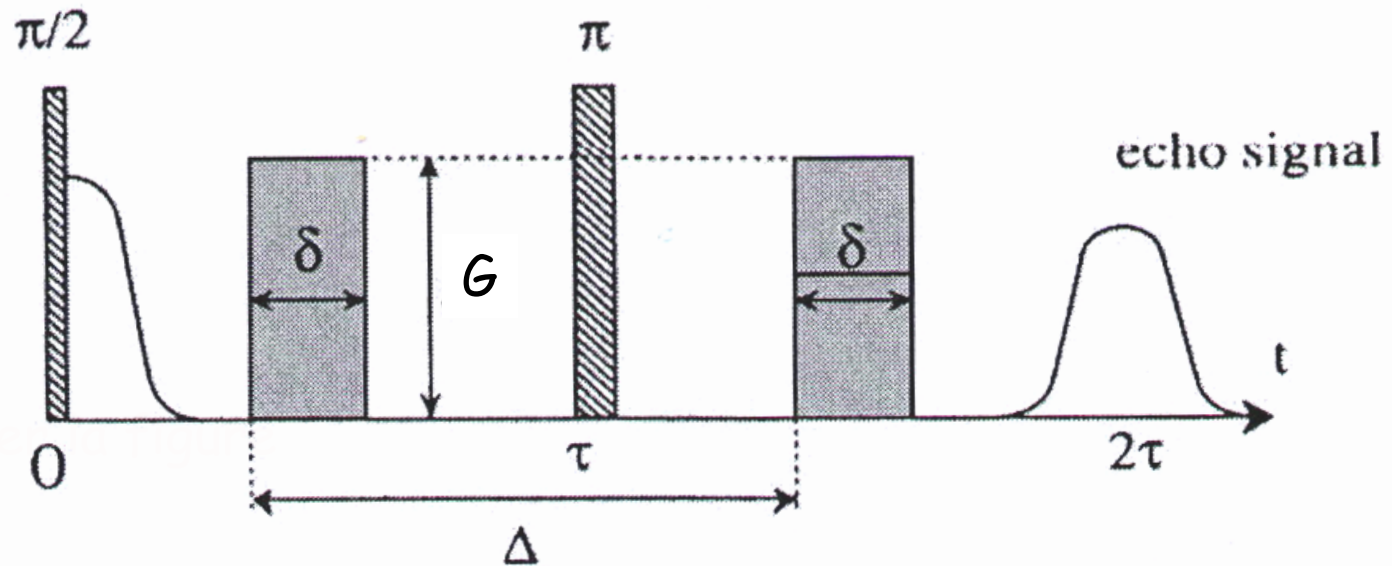
T_1 : temps de relaxation spin-réseau.
Cette relaxation s'accompagne d'échanges d'énergie avec l'extérieur ou réseau

T_2 : temps de relaxation spin-spin
relaxation sans échange d'énergie avec l'extérieur

Etude de la diffusion avec un gradient de champ

En présence d'un champ inhomogène, les spins n'ont pas la même fréquence de résonance d'un point à l'autre de l'échantillon.

Contribution du phénomène de diffusion moléculaire à l'évolution de \vec{M} dans un volume $dV \Rightarrow$ mesure de D



δ : durée de l'impulsion du gradient de champ suivant l'axe Oz

Δ : durée entre deux impulsions

$G = \frac{\partial H}{\partial z}$: gradient de champ constant suivant l'axe Oz

En présence de l'impulsion de gradient de champ, G , constant suivant l'axe Oz

$$M_{xy}(2\tau, G) = M_0 \exp\left(-\frac{2\tau}{T_2}\right) \exp(-\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) D)$$

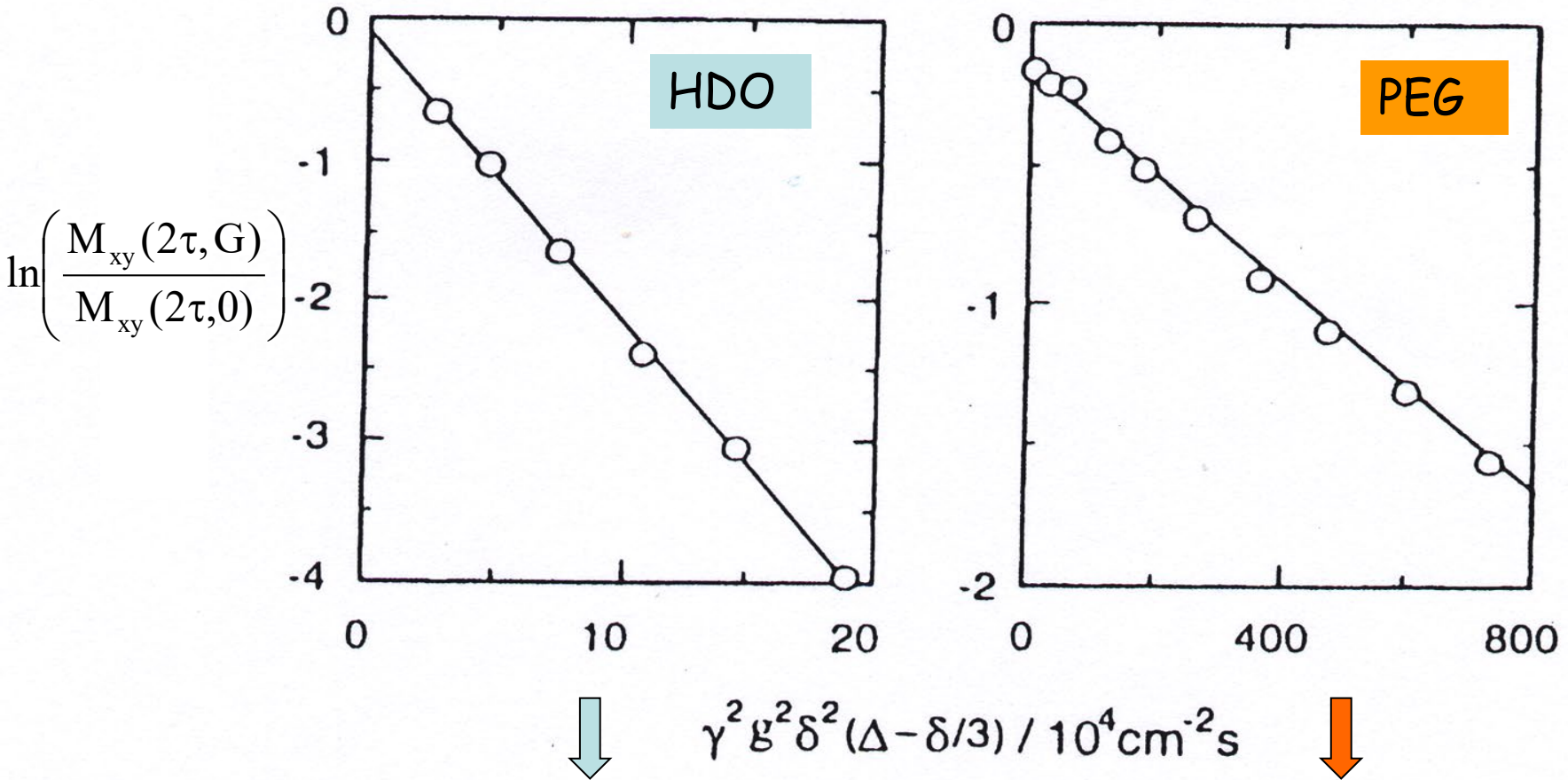
En l'absence du gradient de champ, G

$$M_{xy}(2\tau, G = 0) = M_0 \exp\left(-\frac{2\tau}{T_2}\right)$$

→
$$\ln\left(\frac{M_{xy}(2\tau, G)}{M_{xy}(2\tau, 0)}\right) = -\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) D$$

Tracé de $\ln\left(\frac{M_{xy}(2\tau, G)}{M_{xy}(2\tau, 0)}\right)$ en fonction de $\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$

Exemple : étude de la diffusion par RMN PGSE dans des gels de poly(N,N-diméthylacrylamide)



$$D_{\text{HDO}} = 2,02 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$$

$$D_{\text{PEG}} = 1,96 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$$

La RMN PGSE permet de mesurer des coefficients de diffusion qui vont de $10^{-5}\text{cm}^2/\text{s}$ à $10^{-9}\text{cm}^2/\text{s}$ suivant la valeur de G .

⇒ Bien adaptée pour les mesures de coefficient de diffusion de petites molécules et de macromolécules dans les systèmes polymères (non vitreux).

Chapitre 6 : Formes à libération prolongée : aspects de formulation

Formes solides à libération prolongée pour la voie orale

I. Substance active candidate à une LP

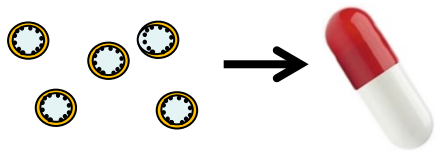
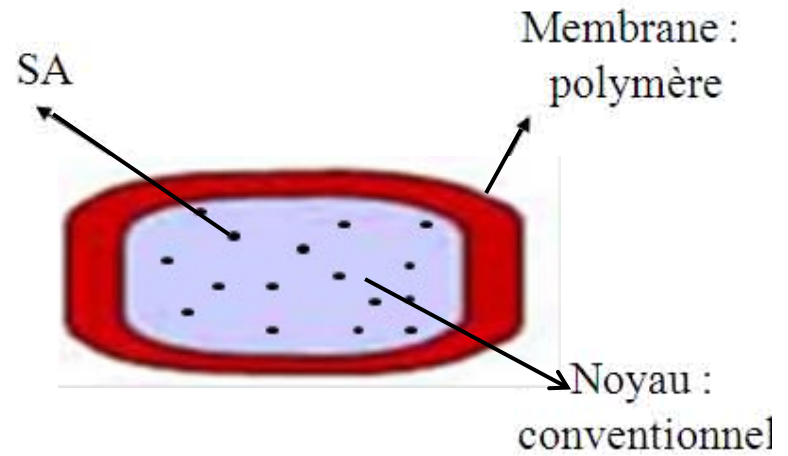
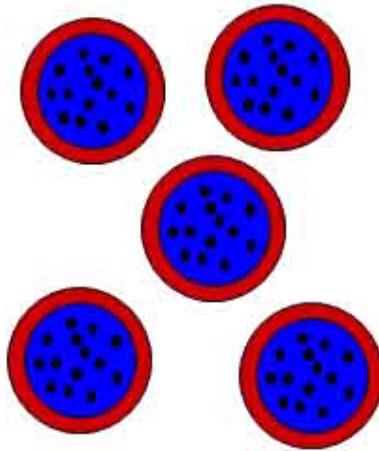
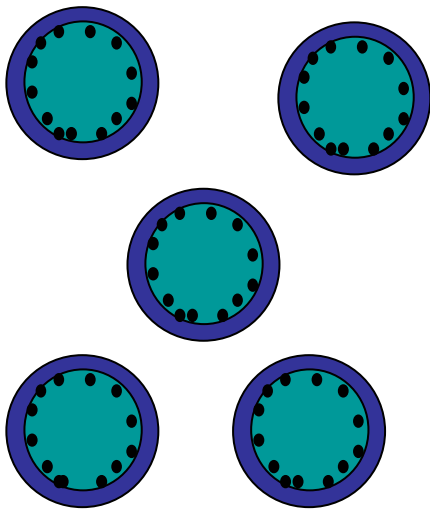
- Dose : 500 mg maximum
- Solubilité dans l'eau : éviter les extrêmes
- Coefficient de partage : éviter les extrêmes
- Stabilité : formulation difficile si SA instable dans l'intestin
- Absorption : vitesse d'absorption ne doit pas être le facteur limitant et ne doit pas être variable
- Demi-vie biologique : une demi-vie trop courte n'est pas adaptée et demi-vie longue = source d'un effet prolongé
- Marge thérapeutique : marge thérapeutique étroite = contrainte

II. Les formes solides à LP

Comprimés, sphéroïdes ou granulés mis en gélule

➤ Comprimés et sphéroïdes enrobés

24 h max
Transit intestinal !



↪ Sphéroïdes

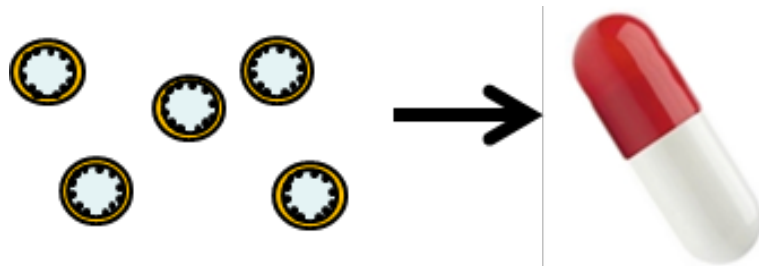
Obtenus par :

- extrusion-sphéronisation (polymères, lipides)
- granulation à chaud par fusion (lipides)
- prilling (lipides)

SA : soit dans le sphéroïde, soit en surface (le plus fréquent)

Pelliculage en LAF

Exemples : Loxen LP (vasodilatateur, traitement de l'hypertension artérielle) : *microgranules neutres de saccharose et d'amidon + nicardipine + Eudragit RL*



↳ Comprimés

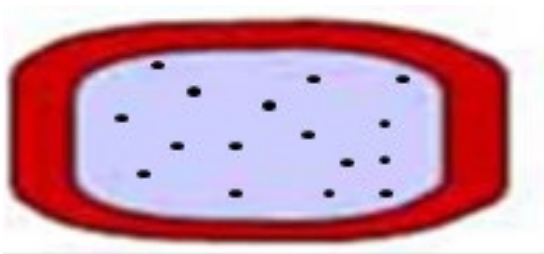
Obtenus par compression directe ou granulation suivie de compression

Pas d'agent délitant

Le noyau des comprimés doit être biconvexe, lisse, sans poussière, très peu friable et posséder une dureté élevée.

Pelliculage en turbine

Cas particulier des comprimés osmotiques (cf chapitre 4)



Attention : les comprimés pelliculés ne doivent en aucun cas être croqués ou broyés : risque de surdosage !

Pour les formes divisées moins de risque si défaut sur 1 granule

↪ Polymères utilisés pour l'enrobage

Polymères insolubles dans les milieux gastro-intestinaux :

Ethylcellulose

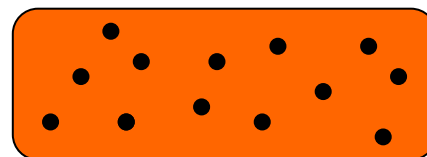
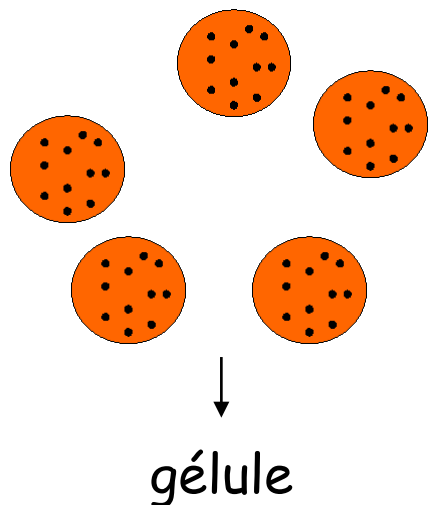
Polymères méthacrylique (Eudragit® RL, RS)

Acétate de polyvinyle

Acétate de cellulose

Ajout d'agents plastifiants (propriétés mécaniques) : *PEG 200 à 6000, triacétine, huile de ricin...*

➤ Comprimés et sphéroïdes matriciels



↪ Matrices inertes

Matrices insolubles : *éthylcellulose, acétate de polyvinyle, acide méthacrylique*

Exemples :

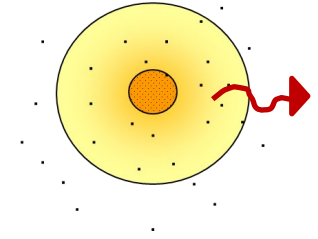
Séloken LP 200 (bétabloquant, traitement de l'hypertension artérielle, troubles cardiaques) : *éthylcellulose*

Tégrétol LP 200 et 400 (anticonvulsivant, antiépileptique, régulateur de l'humeur) : *éthylcellulose*

Dépakine chrono 500 mg (antiépileptique) : *acide méthacrylique*

↪ Matrices hydrophiles gonflantes

HPMC (hypromellose), HPC, MC, Carbomère...



Mélange de 1 ou plusieurs SA avec un agent gélifiant (30 à 70%) et avec les additifs classiques de compression (pas d'agent délitant)

Compression directe ou granulation humide suivie de compression en évitant les solutions aqueuses pour la granulation

Attention à la conservation de ces systèmes : sensibilité à l'humidité

Exemple : THEOSTAT LP (bronchodilatateur, traitement de l'asthme et de la bronchite chronique) : Théophylline 100, 200 et 300 mg, *hypromellose*

↪ Matrices lipidiques (cf cours Vincent Faivre)

Attention : Les formes matricielles pour la voie orale peuvent être coupées mais non croquées !

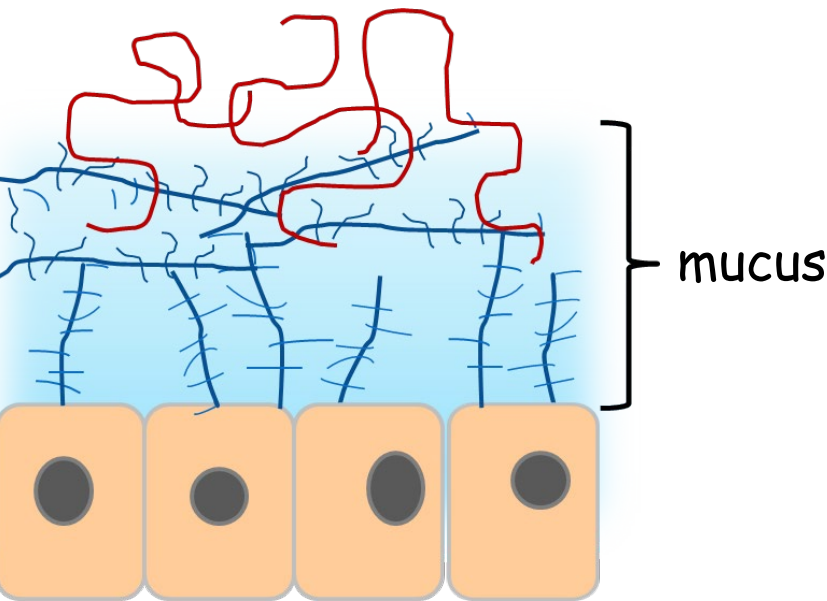
Formes mucoadhésives à libération prolongée (augmentation du temps de résidence)

Comprimés, gels, nanoparticules ...

Voies buccale, vaginale, rectale, oculaire, nasale, pulmonaire

Cf cours de Gilles Ponchel

PAA, PVA, PVP, HPMC, CMC sodique, Chitosane, Xanthane, Gomme gellane...



*Ex : Timoptol® LP
Traitement du
glaucome timolol*



Liquide :
Instillation facile,
Bon étalement

**Gélification
in situ
gomme gellane**

**Gel mucoadhésif et
transparent
Elimination ralentie**

Formes solides à libération prolongée pour la voie parentérale

I. Définition des implants

Pharmacopée européenne :

Les implants sont des préparations solides stériles, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération de la (ou des) substance(s) active(s) sur une longue durée. Chaque dose est conditionnée en récipient stérile.

↳ répondent aux spécificités de la monographie des préparations parentérales.

↳ systèmes réservoirs ou matriciels

II. Applications et intérêt des implants

- Cinétiques de libération sur des périodes allant de quelques semaines à plusieurs années
- Traitement à long terme
ex hormonothérapie et cancérologie
- Administrés le plus souvent en sous-cutanée, aussi en intracavitaire
- Différentes formes et différentes dimensions



Nexplanon®



Gliadel : traitement d'appoint
post-chirurgie du glioblastome

III. Contraintes et limites

- SA candidate : molécule fragile avec des demi-vies biologiques courtes et actives à faible dose
- Nécessitent d'être introduits dans l'organisme par un professionnel de santé
- Coût de développement élevé et temps de développement long

IV. Les types d'implants

➤ Implants biodégradables

PLA, PLGA, Polyanhydrides

Cf cours de Laurence Moine

Intérêts

pas la peine de les retirer

↳ intéressant pour les sites difficiles d'accès

Inconvénients

Pb conservation

Stérilisation : peut affecter la masse molaire du polymère

Contrôle de la libération difficile sur une longue période

Gliadel : carmustine (agent alkylant), Polifeprosan 20 (polymère biodégradable)



3 semaines

➤ Implants non biodégradables

Silicone, copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVAC)

Intérêts

Pour les traitements de longue durée, permettent un très bon contrôle de la libération

Inconvénients

Doivent être retirés

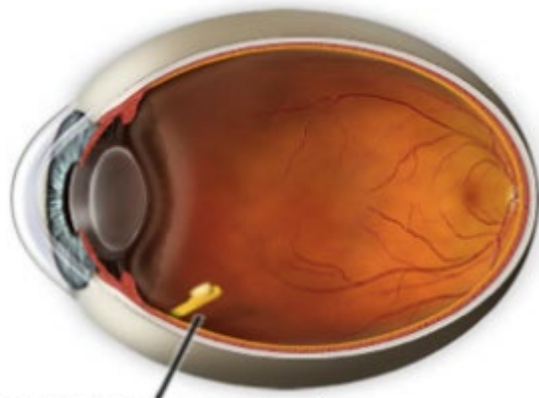
Difficiles à fabriquer



Nexplanon® : Implant contraceptif mis en sous-cutanée
Système à base d'EVAC,



3 ans



RETISERT™ implant

Retisert : Implant intravitréen, acétonide de fluocinolone, uvéite chronique

Système réservoir sous la forme d'un comprimé, membrane en EVAC



30 mois

Formes solides à libération prolongée par la voie cutanée

Action locale ou systémique

Les systèmes transdermiques :

- systèmes réservoirs
- systèmes matriciels



16 heures
à 7 jours

Avantage : le traitement peut être arrêté facilement

Limitations :

- Limité aux molécules candidates au passage transcutané (pb pour SA de haute masse molaire)
- métabolisme enzymatique et bactérien au niveau de la peau
- irritation ou sensibilisation locales ou allergiques dues à l'adhésif
- toxicité systémique des promoteurs d'absorption ?
- prix élevé

➤ Éléments constitutifs des systèmes transdermiques

Air



Feuille protectrice externe
fine, souple et esthétique
(imperméable à l'eau et au système)



Compartiment avec SA
(réservoir ou matrice)



Membrane contrôlant la diffusion
(*facultative si matrice*)

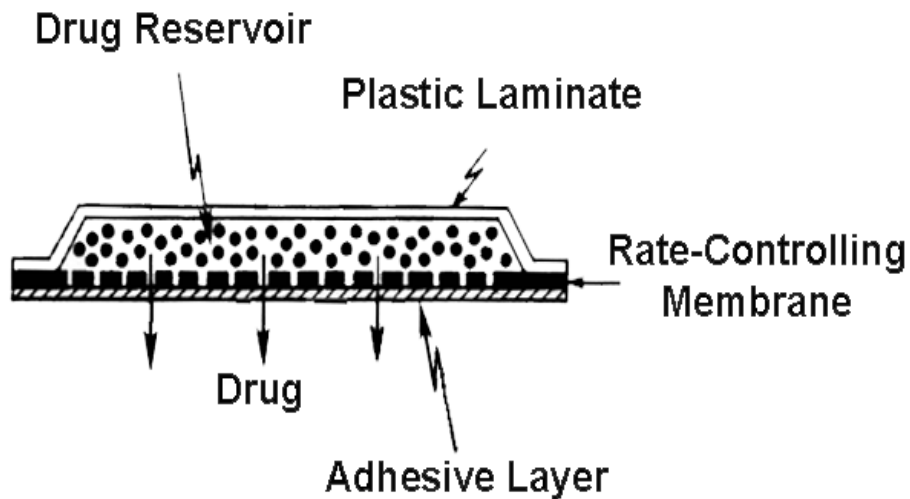


Couche **adhésive** hypoallergénique



Feuille protectrice interne
Protection de la matrice
Adhère à la matrice, mais amovible
(**À retirer avant emploi**)

➤ Les systèmes réservoirs



Réservoir :

SA dispersé dans une **matrice solide polymère** (ex: polyisobutylène)

SA en **suspension** dans un **liquide visqueux** (silicone fluide)

SA en **solution** (éthanol)

Feuille protectrice externe : Polypropylène, polyéthylène, polyuréthane, polyesters, fibres naturelles (coton, soie)

Membrane contrôlant la diffusion : EVAC, polypropylène

Couche adhésive : polyisobutylène, polymères acryliques, silicones

Pellicule protectrice amovible : papier ou polyéthylène siliconé

Exemples : Estraderm (estradiol, traitement hormonal substitutif), Scopoderm (scopolamine, antiémétique, prévention du mal des transports)

➤ Les systèmes matriciels



+++

1. Support externe
2. Matrice adhésive :
Principe actif
+ Polymères matriciels adhésifs
± Promoteur(s) d'absorption
± Plastifiant
± Résine tackifiante
± Agent de réticulation
± Autres additifs
3. Support interne (= film protecteur amovible)

Compromis entre adhésion/diffusion/tolérance

Polyacrylates, Polyisobutylène, Silicones (PDMS)

Exemples : Nicoretteskin (sevrage tabagique), Vivelle (estradiol, traitement hormonal substitutif)



Exelon®
Rivastigmine
Traitement de la maladie d'Alzheimer

Vers des systèmes de délivrance personnalisés apports de l'impression 3D

