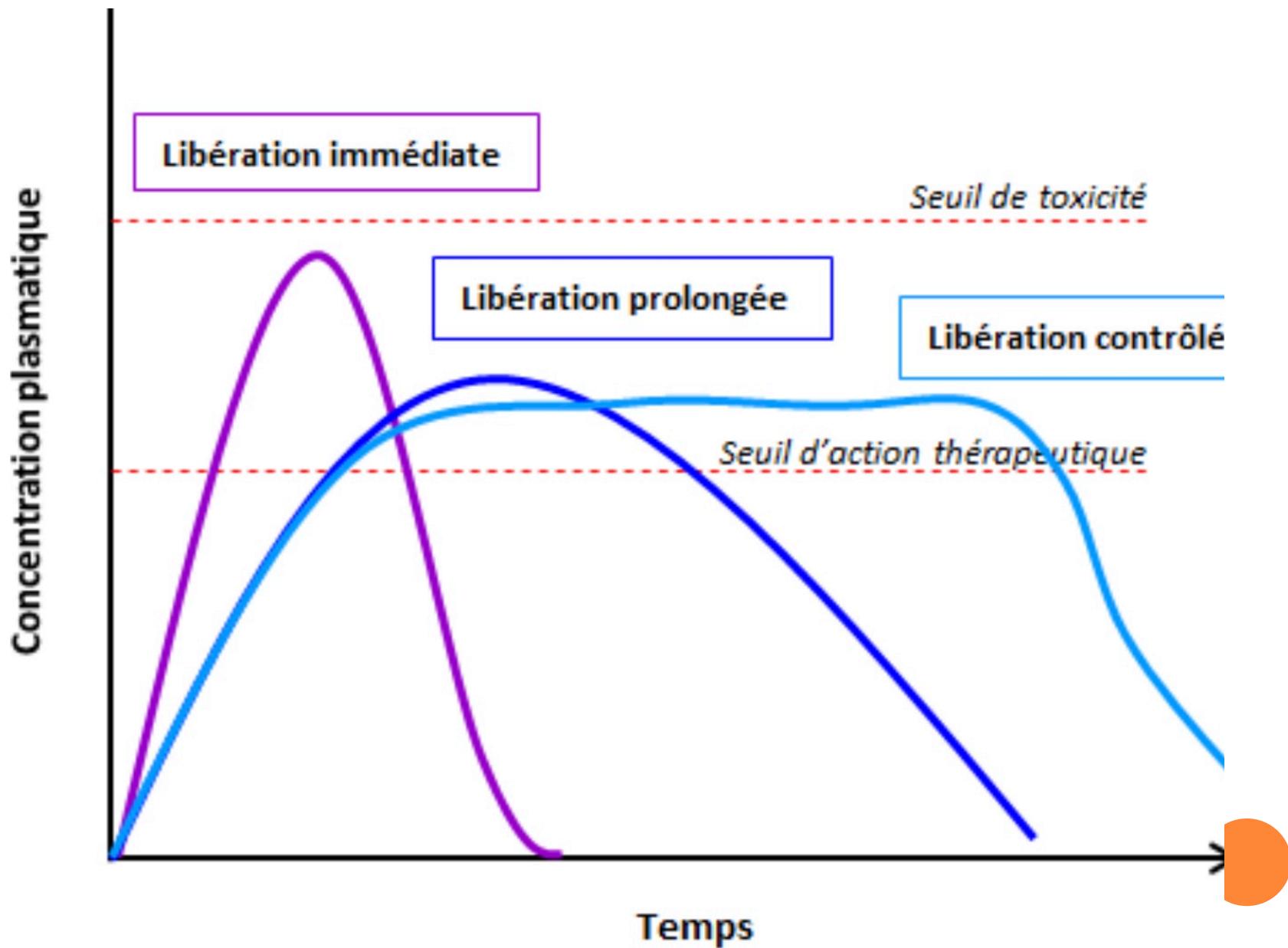


# **LES FORMES NOUVELLES**

**Systemes polymériques à libération contrôlée**



# COMMENT ÉVITER LES PRISES RÉPÉTÉES DE MÉDICAMENT?

- **En ralentissant la vitesse d'absorption:**
  1. Soit en diminuant la vitesse de dissolution;
  2. Soit en diminuant la vitesse de libération du principe actif hors de sa forme pharmaceutique (la libération est l'étape limitant du processus d'absorption);

**Idéalement il suffit que le principe actif provienne dans le plasma à une vitesse égale à sa vitesse d'élimination.**



# AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES FORMES A LIBÉRATION CONTRÔLÉE

## Avantages:

- Simplification de la posologie par diminution des prises quotidiennes, donc confort pour le malade, commodité pour le personnel soignant et diminution des risques d'erreurs ou d'oubli;
- Traitement en continu, étalé sur tout le nycthémère (24h), on évite ainsi la nécessité de prises nocturnes;
- Introduction lente et constante dans l'organisme évitant les pics et vallées des courbes plasmatiques qui entraînent des-à-coups thérapeutiques;
- Diminution ou suppression d'effets secondaires provoqués par la libération rapide d'une forte dose induisant un pic plasmatique élevé;
- Efficacité supérieure car prolongation des taux efficaces pour les principes actifs à temps de demi-vie biologique court (< 6Heures), de plus économie de médicament car il n'est pas nécessaire d'augmenter les doses pour obtenir des taux élevés se prolongeant plus longtemps.

# AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES FORMES A LIBÉRATION CONTRÔLÉE

## **inconvénients:**

- Risque d'accumulation si la vitesse d'élimination est lente et s'il faut maintenir le médicament dans l'organisme 24H/24H;
- Difficulté d'éliminer le médicament rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance;
- Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique selon la vitesse de vidange de l'estomac;
- Modification du schéma de libération lorsque la forme n'est pas avalée entière, mais cassée, écrasée ou mastiquée avec risque de surdosage dangereux si le produit est très actif.



# PROPRIÉTÉS DES POLYMÈRES

1. Il doit présenter certaines caractéristiques de libération en relation avec les propriétés physico-chimiques du principe actif.
1. Il doit posséder une résistance mécanique suffisante pour permettre l'administration de la forme médicamenteuse et le maintien de sa relative intégrité au cours du traitement.
1. Il doit être compatible avec l'organisme.



# CLASSIFICATION DES DIFFÉRENTS POLYMÈRES

1. **Les polymères hydrophobes:** se caractérisent par leur mauvaises mouillabilité. Cependant ils sont très inertes chimiquement et leur lipophilie les rend aptes a solubiliser certains principes actifs. Ethylcellulose.
2. **Les polymères hydrophiles:** polymères réticulés à gonflement limité. Une fois imbibés ils forment des hydrogels. HPMC
3. **Les polymères biodégradables:** sont résorbables, sont capables d'être scindé chimiquement et finalement d'être excrété par les voies habituelles. Polymères de l'acide lactique et de l'acide glycolique.



# CLASSIFICATION DES SYSTÈMES POLYMÉRIQUES À LIBÉRATION CONTRÔLÉE

## 1. **Systèmes à diffusion contrôlée:**

- a) Systèmes réservoirs.
- b) Systèmes matriciels.

## 2. **systèmes chimiquement contrôlés:**

- a) Systèmes biodégradables.
- b) Systèmes à chaînes greffées.

## 3. **Systèmes activés par pénétration de solvant:**

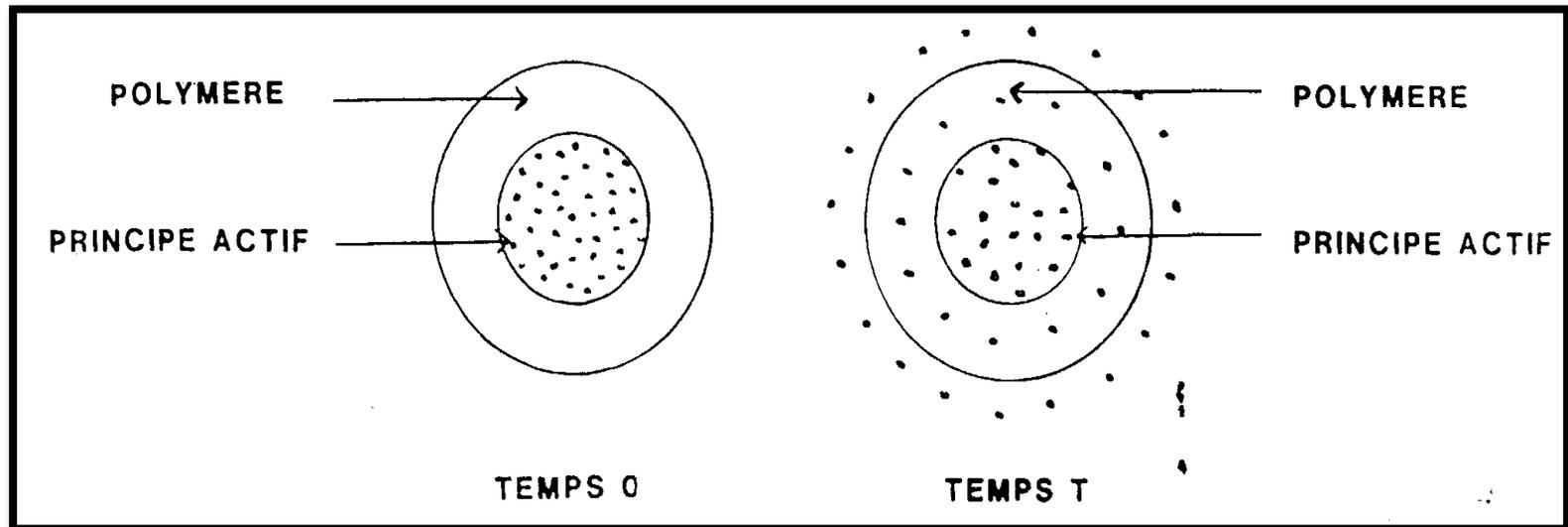
- a) Systèmes gonflants et systèmes à gonflement contrôlé.
- b) Systèmes contrôlés par pression osmotique.

## 4. **Systèmes activés par ondes magnétiques ou ultrasoniques.**

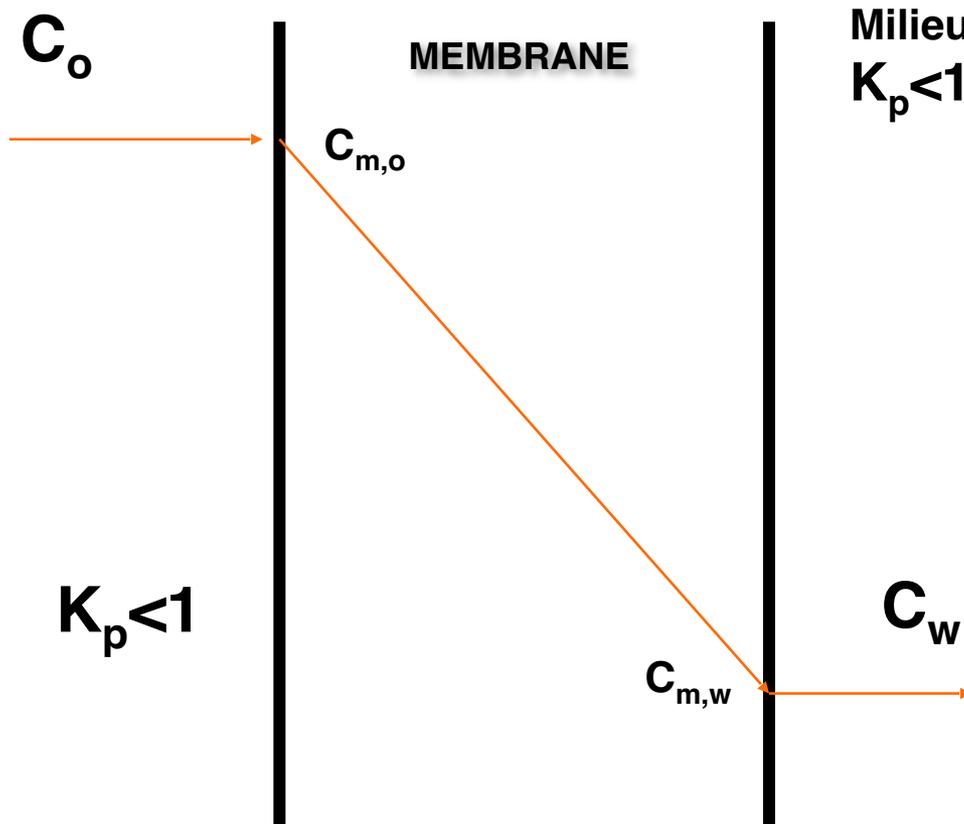


# SYSTÈMES RÉSERVOIRS

- Dans le système réservoir le principe actif est entouré par un film de polymère gonflant ou non gonflant; il peut s'y trouver à l'état solide, en solution ou en suspension concentrée, ou encore mélangé à d'autres excipients solides. C'est la structure de la membrane polymérique qui contrôle la libération.



# TRANSPORT DU PRINCIPE ACTIF A TRAVERS UNE MEMBRANE POLYMÉRIQUE



Milieu externe dilué  
 $K_p < 1$

Le principe actif traverse la membrane qui entoure le réservoir par le procédé dit « dissolution-diffusion ». Il se dissout dans la structure membranaire puis diffuse le long et entre les segments macromoléculaires du polymère. La diffusion dans la membrane est l'étape limitant contrôlant la vitesse de libération. Elle est gouvernée par la première loi de Fick.



$$J = D_p \frac{dc}{dx}$$

$J$ : Le flux

$D_p$ : coefficient de diffusion du soluté dans la membrane.

$$J = D_p \frac{\Delta C_m}{\delta}$$

$\Delta C_m$ : Différence de concentration de part et d'autre de la membrane.

$$\Delta C_m = |C_{m,w} - C_{m,o}|$$

$\delta$ : épaisseur de la membrane.



$$J = D_p \frac{K_p \Delta C}{\delta}$$

$K_p$ : Coefficient de partage.

Le flux est lié à la vitesse de libération.

$$J = \frac{dM_t}{Ad_t}$$

A: surface totale de diffusion.

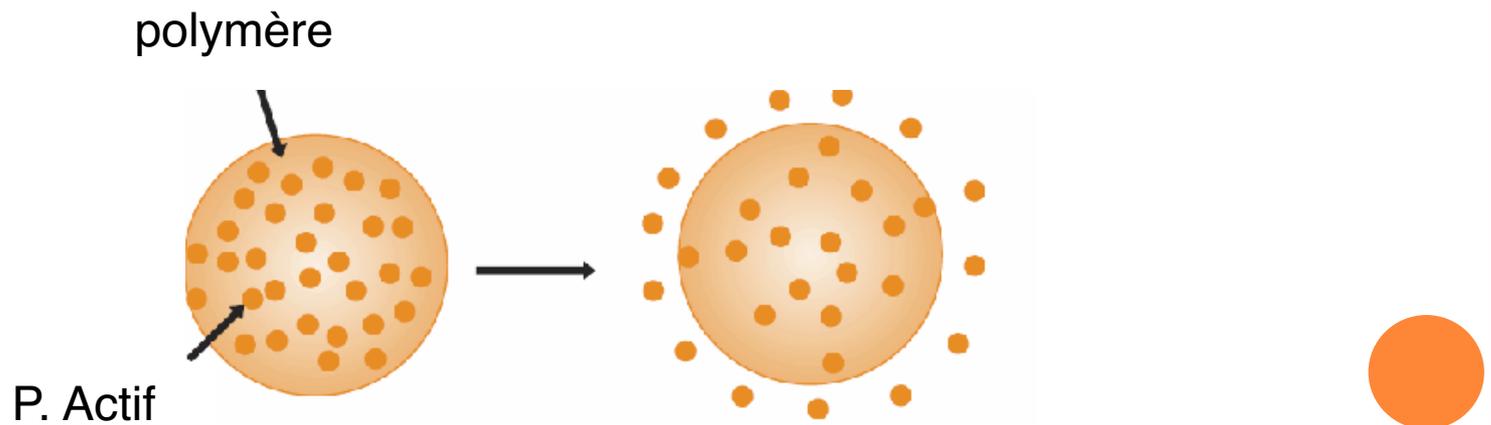
$$\frac{dM_t}{d_t} = D_p A \frac{K_p \Delta C}{\delta}$$

$$M_t = D_p A \frac{K_p \Delta C}{\delta} t$$

Avec une valeur de  $\Delta C$  maintenue constante, la valeur de «  $J$  » reste constante et nous obtenons une cinétique de libération d'ordre zéro. Cette condition est réalisable si on introduit un taux élevé en principe actif à l'intérieur du réservoir (sous forme solide), de telle sorte que sa charge soit toujours supérieure à la concentration limite de saturation dans le milieu extérieur.

# LES SYSTÈMES MATRICIELS

- Dans les systèmes matriciels le principe actif est reparti uniformément dans un polymère solide. Le solvant d'éluion, pénétrant dans le système, dissout progressivement la substance médicamenteuse qui va alors diffuser vers l'extérieur soit par le réseau poreux, soit à travers les espaces intermoléculaires. Le facteur limitant la vitesse de libération est toujours la diffusion du principe actif à travers le polymère.



# CLASSIFICATION DES SYSTÈMES MATRICIELS

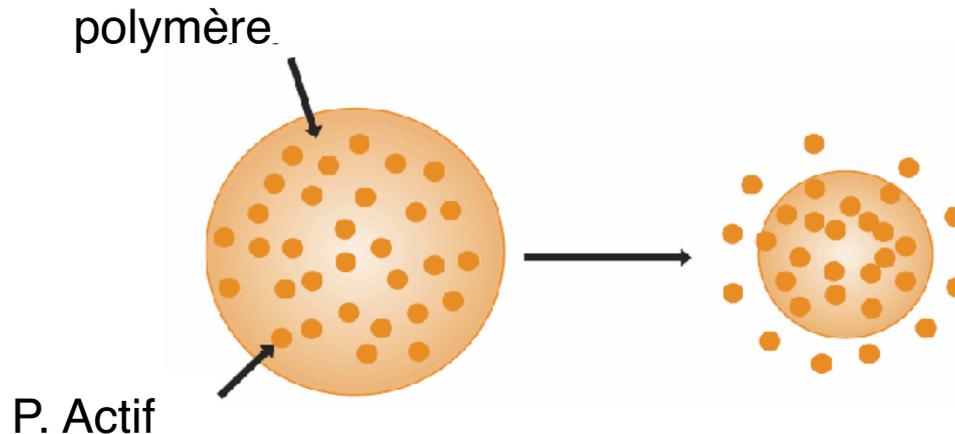
- Principe actif dissous dans une matrice non poreuse;
- Principe actif dispersé dans une matrice non poreuse;
- Principe actif dissous dans une matrice poreuse;
- Principe actif dispersé dans une matrice poreuse;



# LES SYSTÈMES CHIMIQUEMENT CONTRÔLÉS

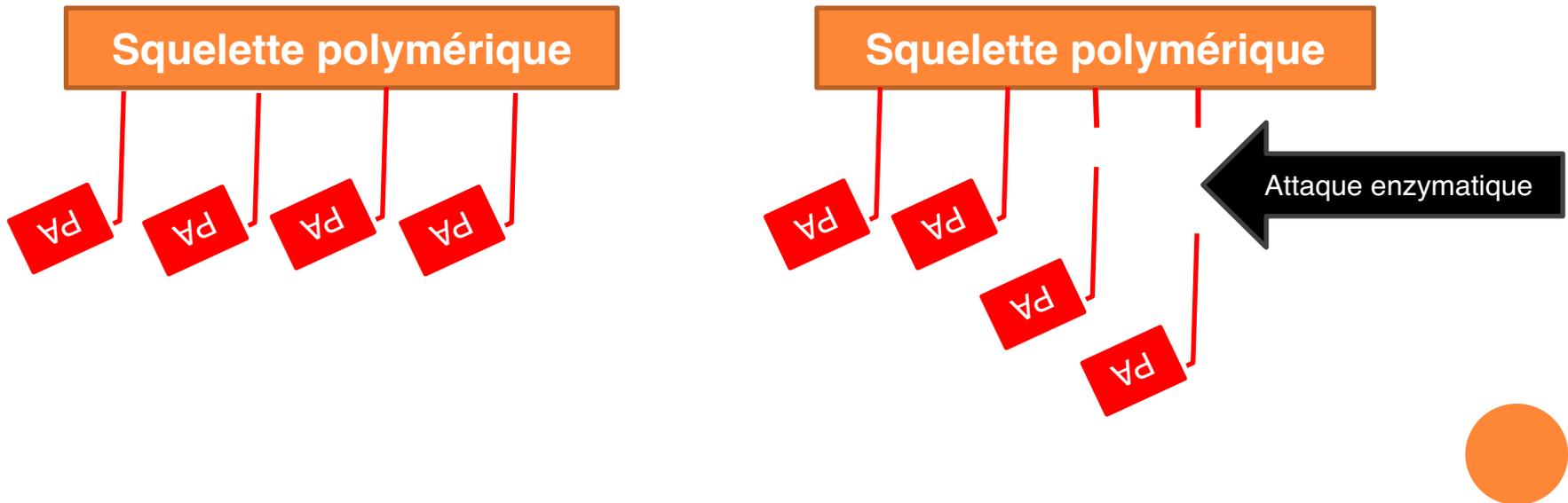
- **Systemes biodégradables:**

Ils utilisent la technologie matricielle. Le système s'érode au cours du temps libérant au fur et à mesure la substance qu'il renferme. (implants)



# LES SYSTÈMES A CHAINES GREFFÉES

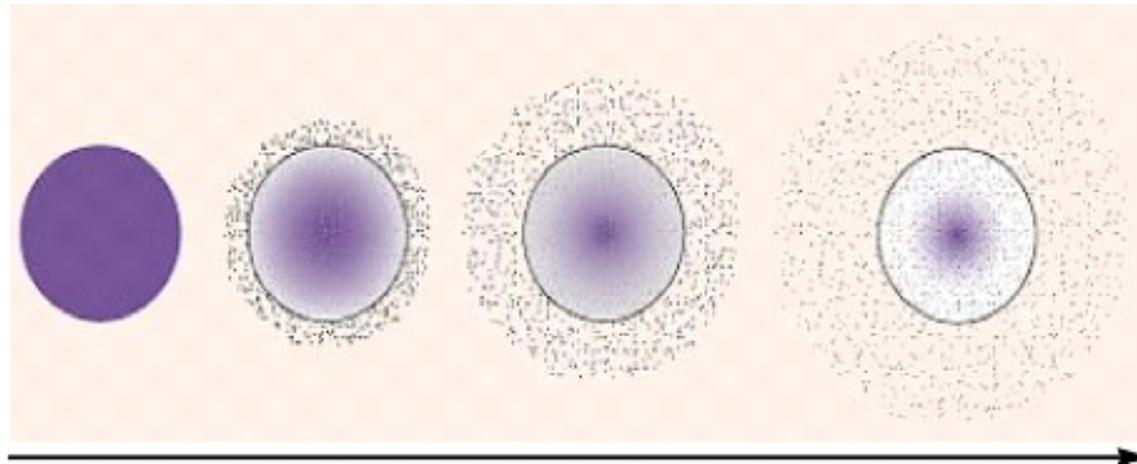
- Le principe actif fixé chimiquement sur un squelette polymérique est libéré par clivage enzymatique ou hydrolytique. Le squelette lui-même peut être biodégradable ou non. L'avantage principal est l'importante proportion de substance médicamenteuse que l'on peut y incorporer (jusqu'à 80%). On peut donc envisager une action thérapeutique à très long terme.



# SYSTÈMES ACTIVÉS PAR PÉNÉTRATION DE SOLVANT

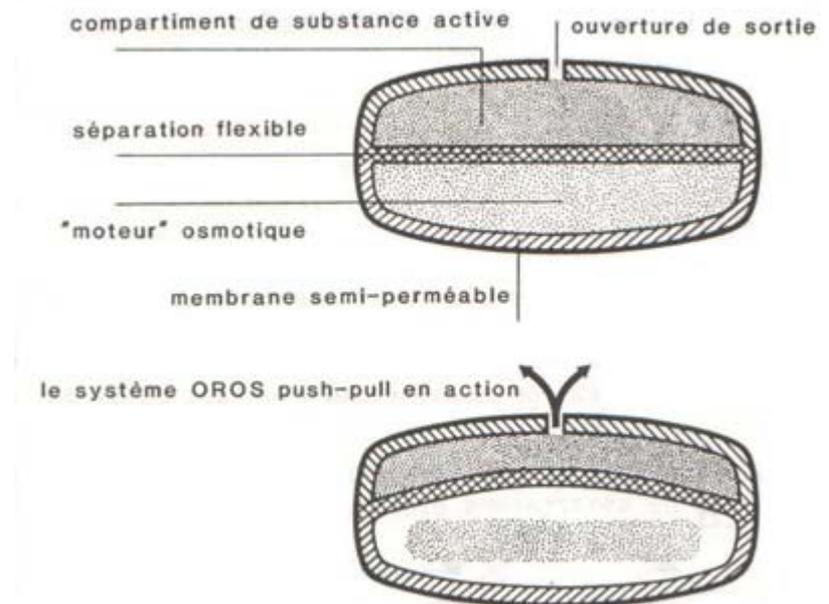
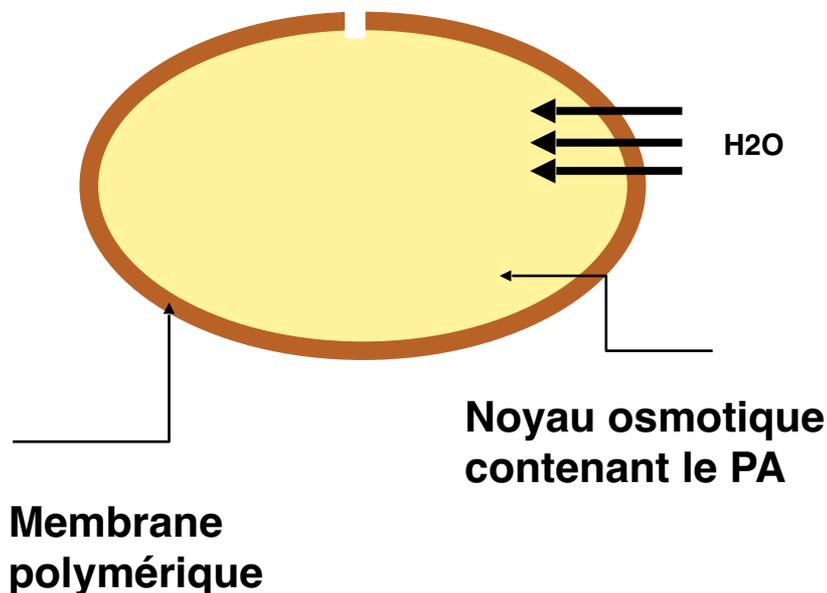
- **Systemes gonflants et systemes a gonflement contrôlé:**

Dans ces systemes le principe actif est dissous ou dispersé dans une matrice polymérique initialement a l'état vitreux. Aucune diffusion n'est possible dans cet état car le coefficient de diffusion du PA dans le polymère est très bas. Au fur et a mesure que l'eau pénètre, le polymère gonfle, sa température de transition vitreuse est abaissée sous 37°C et on observe alors le passage du polymère à l'état caoutchoutique à partir duquel la diffusion du principe actif est alors possible.



# SYSTÈME CONTRÔLÉ PAR PRESSION OSMOTIQUE

- Le système est constitué d'un noyau solide contenant le PA souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl, KCl) et d'une membrane polymérique semi-perméable entourant l'ensemble. Cette dernière présente un petit orifice percé au laser destiné au passage du produit dans le milieu extérieur. (pompe osmotique élémentaire breveté par Alza corp sous le nom d'OROS).
- L'eau pénètre à travers la membrane par simple appel osmotique. Cet apport de solvant augmente la pression et assure la libération d'un volume égal de solution saturée de principe actif à travers l'orifice.
- La vitesse de libération est contrôlée par les propriétés osmotiques du noyau, la surface de la membrane, son épaisseur et sa perméabilité à l'eau.



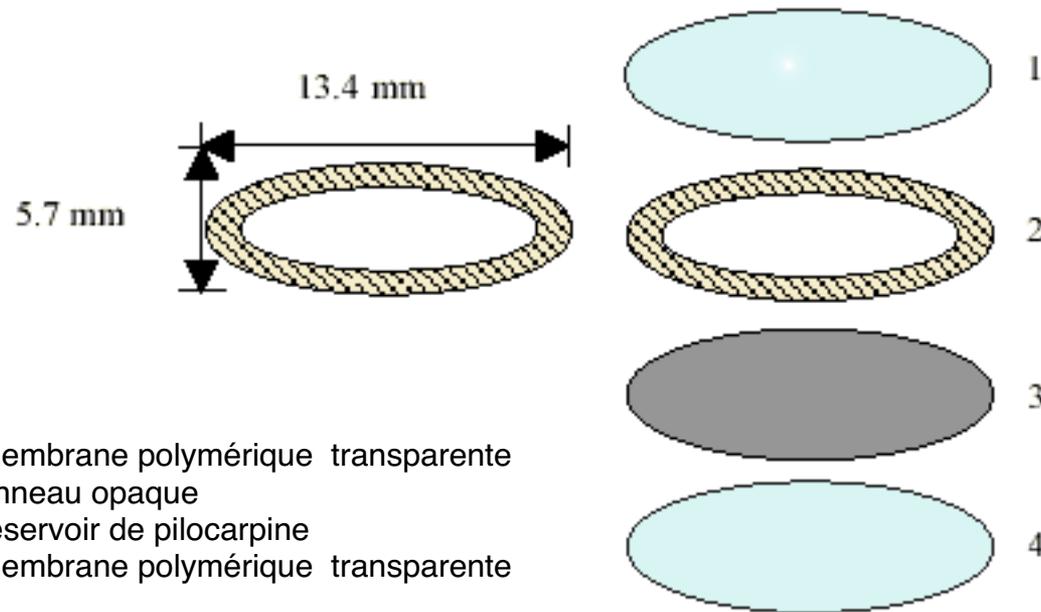
# SYSTÈMES ACTIVÉS PAR LES ONDES MAGNÉTIQUES

- Le principe actif et de petites billes magnétiques sont dispersés uniformément dans une matrice polymérique. placé dans un milieu aqueux et exposé à un champ magnétique oscillant, le principe actif est libéré beaucoup plus rapidement. Ce phénomène peut être expliqué par une éventuelle augmentation du diamètre des canalicules poreux dues à l'attraction et a la répulsion alternative des billes les unes vers les autres. Cette agitation subie par le système permettrait une meilleure évacuation du principe actif dans le milieu de dissolution.



# SYSTÈME THÉRAPEUTIQUE OCUSERT

- Après insertion sous les paupières, ces systèmes polymériques assureront une libération constante du principe actif dans le liquide lacrymal.



# SYSTÈMES THÉRAPEUTIQUES TRANSDERMIQUES

- Les systèmes thérapeutiques transdermiques sont des articles médicamenteux destinés à être appliqués sur la peau, sur un site délimité. Ils servent de support ou de véhicules à un ou plusieurs principes actifs destinés à exercer une action générale après libération et passage à travers la peau.

