

## I/ FORMES A LIBERATION MODIFIEE

Ce sont des formes n'ayant pas de libération immédiate (30-45 min) :

- Formes à libération accélérée
- Formes à libération différée ou retardée
- Formes à libération prolongée

### 1) Libération accélérée en voie orale

- **Dissolution de la forme pharmaceutique plus rapide**, grâce à la formulation :
  - **Modification du pH** pour augmenter la vitesse de dissolution de la SA
  - **Comprimés effervescents**
  - **Lyophilisats**
- **Désagrégation de la forme pharmaceutique plus rapide** :
  - **Délitant spécifique** = désagrégation flash (comprimé orodispersible, avec le contact de la salive le PA est disponible plus rapidement)

### 2) Libération différée, libération prolongée

- **Diminuer la vitesse de dissolution de la SA**

*Exemple* : suspension d'insuline pour voie parentérale ( $\neq$  solution d'insuline)

- **Excipients** contrôlant la libération de la SA pour **formes parentérales**

*Exemple* : solvant huileux pour une forme injectable IM ( $\neq$  solvant aqueux)

- **Excipients** contrôlant la libération de la SA pour **formes orales** (et parentérales)
  - Par diffusion contrôlée
  - Par libération pulsée (*formes comprimées coloniques*)

### 3) Libération prolongée

- **Formes enrobées** = constituées d'une membrane poreuse ou non poreuse entourant une forme à libération immédiate
- **Formes matricielles** contiennent des polymères
  - **Hydrophile** (gonflement au contact de l'eau et forme un gel, dissolution par diffusion à travers le polymère)
  - **Minéral**
  - **Lipidique** (inerte) : dissolution par érosion du polymère

- **Système Oros** : réservoir contenant le SA + compartiment polymérique  
Le compartiment polymérique gonfle et pousse le PA pour qu'il quitte la préparation.

*Exemple* : le Melperone, il est composé de :

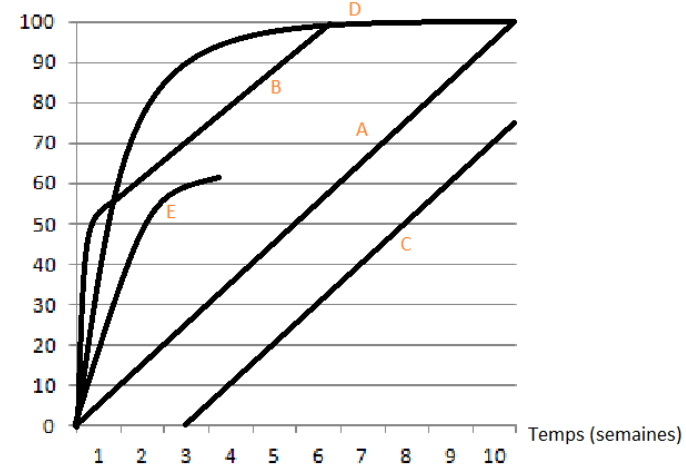
- Noyau interne contenant le PA
- Enrobage alcalin pour modifier la libération du PA
- Enrobage retard pour la libération prolongée

Il existe sous forme des micro-granules dispersées, ou bien placées dans des gélules.

**Plus on met d'enrobage, plus la dissolution sera longue.**

Les microcapsules contiennent du liquide, les microsphères une particule solide.

Pourcentage de matière active libérée



- A** : cas témoin
- B** : dissolution très rapide puis lente
- C** : microcapsule avec tps de latence
- D** : dissolution rapide puis plus lente
- E** : microsphère avec dissolution qui ne libère pas tout le PA

Il existe donc **pour un même PA des modes de libération différents** en fonction de la forme pharmaceutique du médicament.

*Autres exemples* :

- **Insert ophtalmique** : Lacrisert  
Matrice hydrophobe (hydroxypropylcellulose) = dissolution lente → reconstitution du film lacrymal (*indiqué dans la reconstitution du film lacrymal*)
- **Dispositif transdermique** pour nicotine, trinitrine, scopolamine, estradiol, fentanyl

## II/ FORMES A DISTRIBUTION MODULEE

- **Voie parentérale** surtout
- **Distribution préférentielle dans le site d'action** : organe, cellule... → distribution ciblée
- **Vectorisation de la SA** dans l'organisme grâce à :
  - Microparticules (10 et 100µm) : microsphères, microcapsules, liposomes
  - Nanoparticules (10 et 100nm) : nanosphères, nanocapsules, liposomes

### ➔ Liposomes :

C'est la forme de vecteur la plus utilisée

- **Phospholipides** dans eau s'organisant en double membrane
- Pour des SA **hydrophiles** (surface) ou **lipophiles** (membrane)

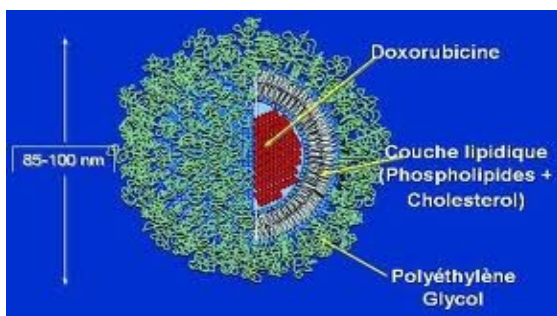
On distingue les SUV, MLV, LUV :

- Small Unilamellar Vesicles : < 100 nm
- Large Unilamellar Vesicles : > 100 nm
- MultiLamellar Vesicles : plusieurs membranes concentriques, taille entre 100 et 1000 nm

Les liposomes sont de différents types :

- **Liposomes cationiques** (*charge qui les attire à certains endroits*)
- **Liposomes furtifs** (*se dirigent vers un organe mais doivent en éviter un autre*)
- **Liposomes avec des anticorps** (*permettant la reconnaissance*)

Exemple de la Doxorubicine : médicament anticancéreux



Il cible les cellules cancéreuses de l'organisme et évite les organes potentiellement dommageables (foie, ...).

### ➔ Systèmes sophistiqués :

**Vecteurs de récepteurs cellulaires** : fixation d'un **anticorps spécifique** sur le vecteur, permet l'accrochage sur la membrane de la cellule cible.

## COMPARAISON FORMES LP / VECTEURS (++)

Intérêts formes LP	Intérêts vecteurs
- Diminution du nombre de prises : <b>meilleure observance</b>	- <b>Ciblage</b> : toxicité plus faible (moins d'effets secondaires) et <b>efficacité thérapeutique supérieure</b>
- Concentration plasmatique thérapeutique constante : <b>pas d'effet toxique</b>	- <b>Protection de la SA</b> entre administration et site d'action