

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 (≠ solution d'insuline)

- Excipients contrôlant la libération de la SA pour formes parentérales

Exemple : solvant huileux pour une forme injectable IM (≠ solvant aqueux)

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

3) Libération prolongée

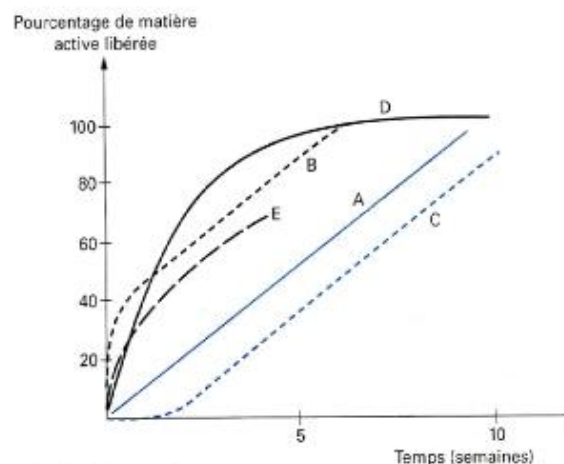
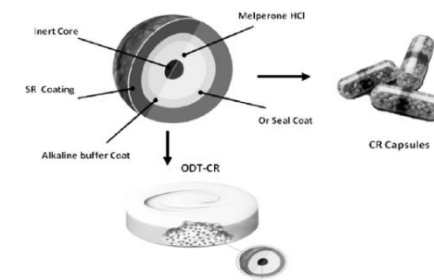
- Formes enrobées = constituées d'une membrane poreuse ou non poreuse entourant une forme à libération immédiate (comprimés...)
- Formes matricielles contiennent des polymères de ≠ natures
 - Hydrophile (gonflement au contact de l'eau et forme un gel, dissolution par diffusion à travers le polymère)
 - 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.



A et D : microcapsule
 B : microcapsule présentant un effet de burst
 C : microcapsule présentant un temps de latence
 E : microsphère

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

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

Test de dissolution : % de qté de PA dissoute en fonction du temps

- 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 hydrophile (hydroxypropylcellulose) = dissolution lente → reconstitution du film lacrymal (*indiqué dans la reconstitution du film lacrymal*)
- **Dispositif transdermique** pour nicotine, trinitrine, scopolamine, estradiol, fentanyl

CONTROLES DES FORMES A LIBERATION MODIFIEE

- Dissolution de la SA en fonction du temps
- Dosage de la SA dans le produit fini

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)

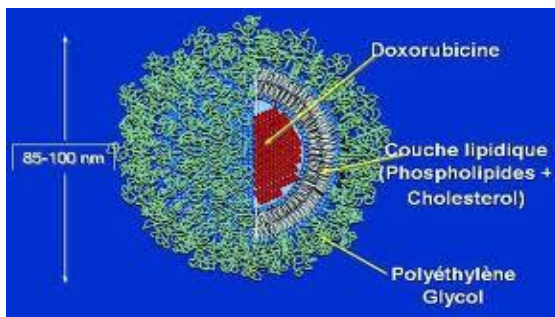
On distingue les SUV, MLV, LUV :

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

Les liposomes sont de différents types :

- **Liposomes conventionnels**
- **Liposomes cationiques** (*charge négative qui attire les liposomes à certains endroits ciblés, cibles cancéreuses notamment*)
- **Liposomes furtifs** (*se dirigent vers un organe et en évitent un autre*)
- **Liposomes ciblés, 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, ...).
Relativement hydrophile, il fait une taille d'environ 100 nm.

➔ Systèmes sophistiqués :

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

CONTROLES DES FORMES A LIBERATION MODULEE

- **Dissolution de la SA** en fonction du temps
- **Dosage** : % de SA encapsulée
- **Stérilité**

COMPARAISON FORMES LP / VECTEURS (++)

| Intérêts formes LP | Intérêts vecteurs |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Diminution du nombre de prises : meilleure observance - Concentration plasmatique thérapeutique constante : pas d'effet toxique | <ul style="list-style-type: none"> - Ciblage : toxicité plus faible (moins d'effets secondaires) et efficacité thérapeutique supérieure - Protection de la SA entre administration et site d'action |