

Les nouvelles formes galéniques

ALBERTO FRIGERIO • FRANCESCA BODEGA

De nouvelles façons d'administrer les médicaments prolongent leur action et permettent de diminuer les doses.

Pour nous soigner lorsque nous sommes malades, nous avalons généralement des comprimés, des poudres, des gélules ou des liquides, à intervalles réguliers. Toutefois, avant d'atteindre les organes visés par le traitement, les principes actifs ingérés sont partiellement dégradés dans le système gastro-intestinal : une partie seulement parvient dans le sang, qui la dilue et la transporte

alors dans tout le corps. Dans le cas où le traitement vise un organe particulier, celui-ci n'est atteint que par une petite partie du principe actif absorbé.

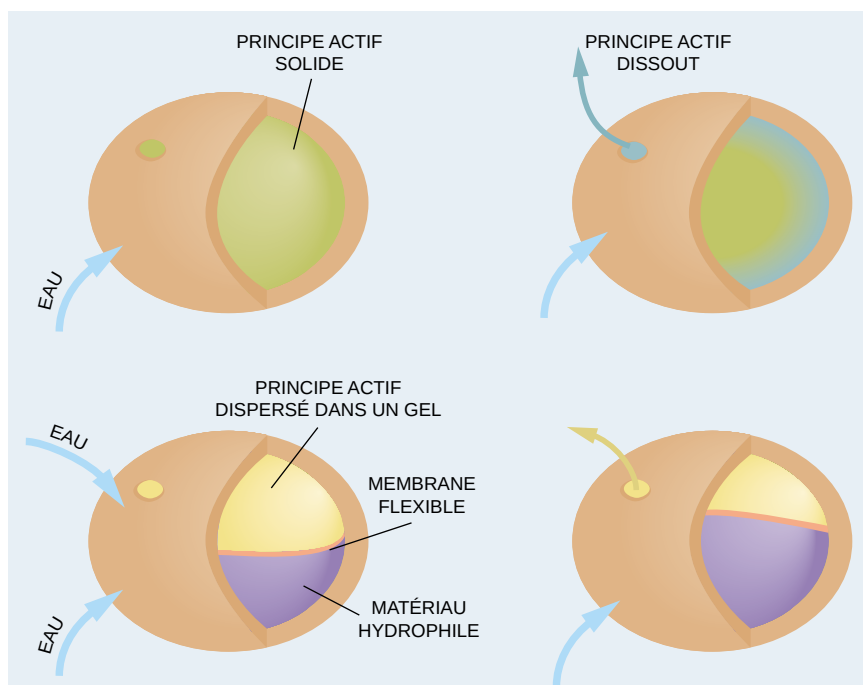
Le métabolisme des médicaments dans le système digestif limite les doses de principe actif effectivement disponibles pour le traitement et, parfois, l'efficacité de celui-ci. Or on ne peut augmenter les doses administrées sans augmenter aussi les quantités méta-

bolisées dans le système digestif, ce qui accroît parfois des effets secondaires déjà indésirables.

À l'inverse, si l'on réduisait la proportion de molécules actives dégradées ou si on les délivrait précisément dans l'organe à traiter, on pourrait diminuer les doses administrées. Les traitements seraient plus efficaces et les effets secondaires moindres.

Par ailleurs, la concentration en principe actif dans le sang suit le cycle de la digestion : elle augmente après l'absorption du médicament, puis diminue à mesure que les molécules sont dégradées dans l'organisme. Pour les traitements où cette concentration doit rester constamment à des valeurs élevées, des prises fréquentes de médicaments sont nécessaires.

Comment délivrer plus durablement et plus efficacement les médicaments ? Les différents types de médicaments à libération modifiée qu'étudient aujourd'hui les pharmaciens assurent une concentration constante en principe actif dans le sang, retardent ou accélèrent la libération du principe actif, ou encore diminuent le nombre de prises quotidiennes pour la même action thérapeutique. D'autres procédés optimisent l'administration de médicaments à travers les muqueuses buccales ou nasales, voire directement à travers la peau. Ces nouveaux systèmes d'administration facilitent la prise des médicaments par les malades (ils pallient les oublis) et en augmentent l'efficacité. Comme ils réduisent la quantité totale de principe actif utilisée, ils contribuent à rendre les traitements moins coûteux.



1. LES COMPRIMÉS OSMOTIQUES sont constitués d'un noyau de principe actif et d'une enveloppe semi-perméable (*en haut*). Seules les molécules d'eau du milieu environnant traversent la membrane (*flèches bleues*), par osmose, et pénètrent dans le noyau, dissolvant le principe actif. L'augmentation de la pression interne provoque la sortie du principe actif dissous dans l'eau, par un orifice préalablement percé dans la membrane. Certains comprimés osmotiques contiennent deux compartiments (*en bas*), séparés par une membrane déformable. L'augmentation de la pression consécutive à l'entrée d'eau dans l'un des compartiments chasse le principe actif contenu dans l'autre compartiment (sous forme d'une dispersion dans un gel).

Des comprimés étanches

Lorsque nous avalons un comprimé ou une gélule classiques, le contenu est dissous en une seule fois dans le tube digestif : toutes les molécules actives sont libérées en même temps dans l'organisme. Au contraire, les comprimés à libération modifiée retiennent plus longtemps le principe actif, à l'intérieur d'une membrane pour les comprimés osmotiques, mélangé à un polymère pour les comprimés à matrice hydrophile.

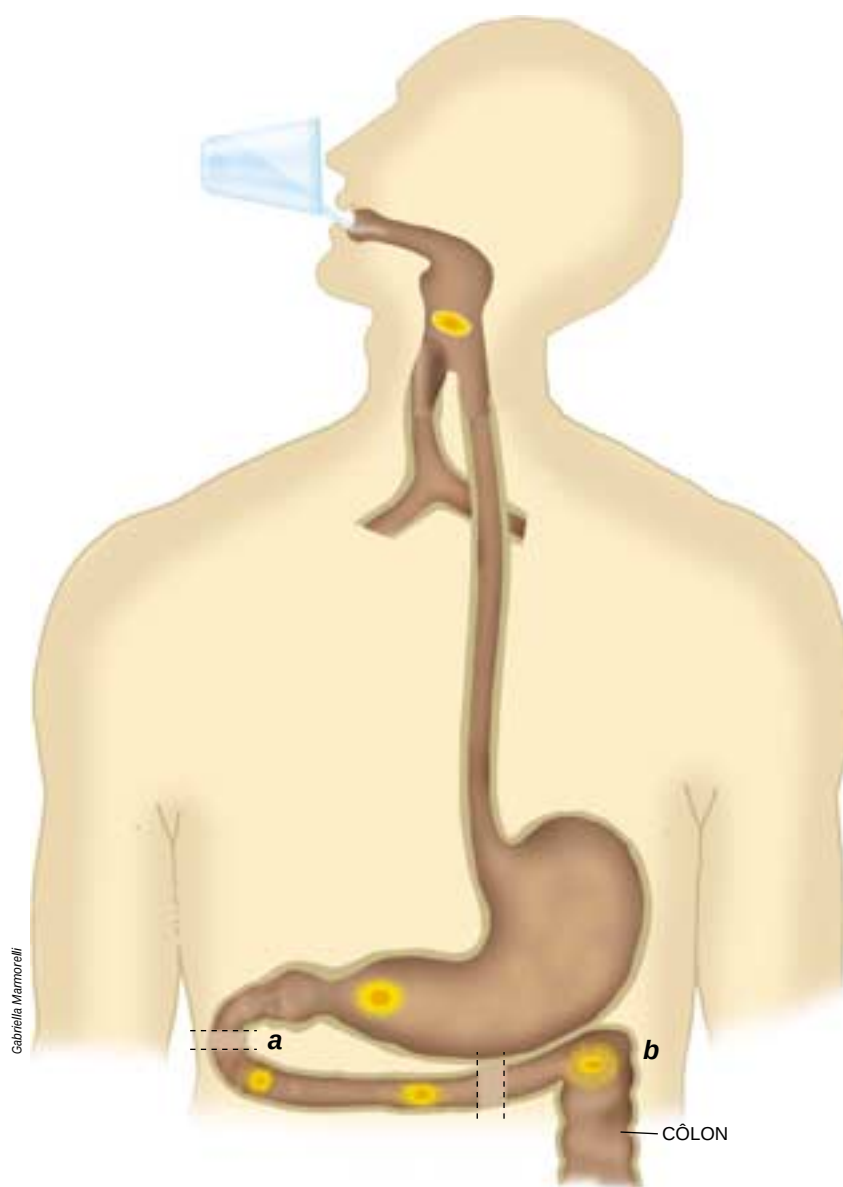
Dans les comprimés osmotiques, un noyau qui contient le principe actif est enveloppé par une membrane semi-perméable rigide, que seules les molécules d'eau peuvent traverser. Dans l'organisme, la différence de concentration en eau entre l'intérieur du comprimé et le milieu environnant provoque, par osmose, l'entrée de molécules d'eau dans le noyau. Cette eau dissout progressivement le principe actif. La membrane étant rigide, l'augmentation de la pression à l'intérieur du comprimé provoque la sortie d'une solution saturée en principe actif, à travers un trou préalablement percé à cet effet dans la membrane. Ce procédé a été utilisé pour la première fois avec l'indométacine, un anti-inflammatoire. Il est aujourd'hui employé pour l'administration de nombreux médicaments, dont la nifédipine (un hypotenseur), la phénylpropanolamine (un excitant) et le salbutamol (un bronchodilatateur).

Lorsque le principe actif est peu soluble dans l'eau, on facilite l'entrée de celle-ci dans le comprimé en amincissant la membrane semi-perméable. La résistance mécanique de l'enveloppe est assurée par une membrane micro-poreuse, entièrement perméable, placée sous la membrane semi-perméable. On empêche aussi la précipitation du principe actif peu soluble, qui pourrait obstruer l'orifice pré-percé par lequel la solution traverse la membrane, en lui ajoutant des carbonates ou des bicarbonates, qui produisent des bulles lors de leur dissolution dans l'eau, agitant ainsi le milieu. Enfin, lorsque la solubilité du principe actif dépend de l'acidité, on ajoute des molécules qui fixent celle-ci à la valeur voulue.

D'autres comprimés osmotiques ont deux compartiments, séparés par une paroi élastique ou mobile. Un compartiment contient le principe actif, finement dispersé dans un gel qui se fluidifie au contact de l'eau et peut ainsi s'échapper facilement par le trou de sortie. Le contenu de l'autre compartiment crée un afflux de molécules d'eau, par osmose : la forte pression qui résulte de l'entrée de l'eau dans ce compartiment pousse la membrane qui sépare les deux compartiments, ce qui expulse le principe actif, dissous. Dans certains comprimés osmotiques à deux compartiments, le

principe actif est dilué avant son expulsion. On utilise aussi de tels dispositifs pour libérer simultanément deux principes actifs, en les plaçant chacun dans un compartiment.

L'une des principales difficultés dans la fabrication des comprimés osmotiques est le percement d'un trou dans la membrane semi-perméable. Généralement, on perce ce trou à l'aide d'un laser, mais on peut aussi inclure des particules solubles dans l'eau (ou à une certaine acidité) dans la membrane semi-perméable : lorsque le comprimé est dans l'organisme, la dissolution de ces particules



2. LA LIBÉRATION DIFFÉRÉE d'un principe actif permet son transport, sans dégradation à travers l'estomac et l'intestin, jusque dans le côlon. L'enveloppe du comprimé ne se dissout que dans l'intestin, moins acide que l'estomac (a). Là, la matrice hydrophile du comprimé commence à s'hydrater, et la libération du principe actif est maximale dans le côlon (b).

laisse de minuscules orifices dans la membrane.

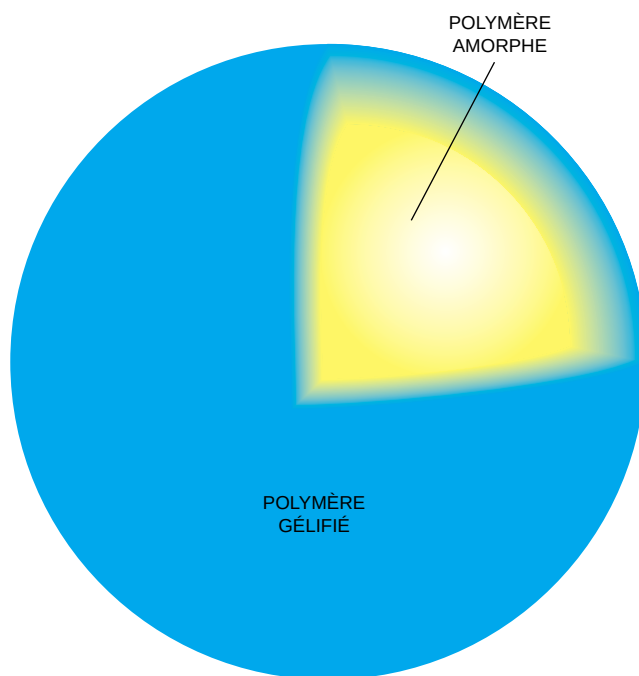
La gélification libératrice

Une autre façon de délivrer progressivement un principe actif consiste à le mélanger à une matrice polymère hydrophile (qui se lie facilement avec les molécules d'eau) : dans l'organisme, les molécules de polymère situées à la surface du comprimé se lient à des molécules d'eau et forment un gel, perméable au principe actif. La vitesse de libération du principe actif dépend de l'épaisseur de la couche de gel, elle même réglée par trois phénomènes : la vitesse de gélification, la dilatation du gel par rapport à la forme non hydratée et la désagrégation du gel à mesure qu'il s'hydrate.

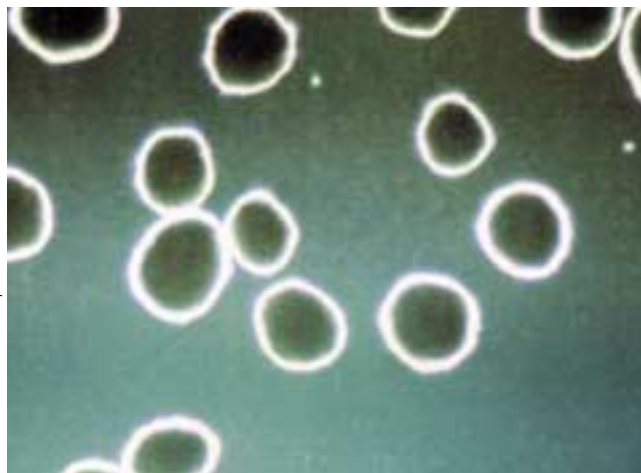
En pratique, ces paramètres dépendent de la composition et de la structure de la matrice polymérique, qui peut contenir des molécules de différents longueurs du même polymère, ou des polymères de formule chimique différente. On limite aussi la dilatation de la matrice en la fabriquant par couches : on comprime d'abord un noyau, puis on l'enveloppe d'une ou de plusieurs autres couches de polymère. Dans le système Pulsincap de la Société américaine Scherer DDS Ltd., le comprimé est enveloppé d'un matériau insoluble et percé d'un trou fermé par un bouchon, lui-même recouvert de gélatine. Au contact de l'eau, la gélatine se dissout, puis le bouchon se transforme en gel, se dilate et quitte le comprimé en libérant tout le principe actif.

Les comprimés osmotiques ou à matrice hydrophile ne conviennent pas à tous les traitements : pour certains types de patients, tels les enfants et les personnes âgées, on préfère les formes liquides, plus faciles à avaler et à doser. Quand

les principes actifs sont insolubles, on les met en suspension dans des microgranules. Dans un microgranule, un noyau de principe actif est recouvert d'un polymère dont la structure ne dépend pas de l'acidité, puis enrobé de couches alternativement hydrophobes et hydrophiles qui assurent, outre la modulation de la vitesse de diffusion du principe actif, la stabilité des suspensions.



3. DANS UN COMPRIMÉ À MATRICE HYDROPHILE, le principe actif est mélangé à un polymère (en jaune). Au contact de l'eau, le polymère situé en surface gélifie (en bleu) et libère le médicament. La vitesse de gélification, à l'intérieur du comprimé, et la libération du principe actif sont déterminées par la nature et par la structure du polymère.



4. DES MICROGRANULES de 200 à 300 micromètres de diamètre sont mis en suspension pour l'administration de médicaments à libération modifiée sous forme liquide. Le revêtement externe (couche claire), dont la structure ressemble à une membrane cellulaire, stabilise la suspension et protège le principe actif de la dégradation.

La libération différée des principes actifs augmente leur durée de présence dans les organes à traiter. Elle évite aussi parfois la dégradation dans l'estomac et dans le foie. Ainsi, Andrea Gazzaniga et ses collègues de l'Université de Milan ont mis au point un procédé pour libérer un principe actif dans le côlon. Un noyau, qui contient le principe actif, est recouvert d'un polymère hydrophile, puis d'une seconde enveloppe qui ne se dissout qu'en milieu peu acide. Cette enveloppe reste intacte lors de sa traversée dans l'estomac, qui est acide, et ne commence à se désagréger qu'à son entrée dans l'intestin : le comprimé devient alors un comprimé à matrice hydrophile. En ajustant la nature et la structure du polymère, on règle la vitesse de formation du gel en surface, de sorte que le médicament soit libéré à l'endroit souhaité dans le côlon (on connaît le temps de transit du comprimé dans l'intestin).

Des médicaments qui adhèrent

Le principe actif est également peu dégradé dans le tube digestif quand il traverse rapidement la muqueuse gastro-intestinale. On favorise ce transfert par des matrices bioadhésives, qui accroissent la durée de contact entre le médicament et la muqueuse. Dans une nouvelle formulation, la dégradation gastrique des molécules actives est encore réduite par l'association d'un inhibiteur de la pepsine (une enzyme digestive) à une matrice bioadhésive. On peut alors administrer par voie orale des médicaments dont la cible est la muqueuse gastrique, tel le facteur de croissance épidermique utilisé dans le traitement de l'ulcère.

Les matrices bioadhésives les plus couramment utilisées aujourd'hui sont en polymères, tels la carboxyméthylcellulose et les méthac-

crylates, et se présentent sous la forme de particules qui se décomposent au contact des liquides de l'organisme et des enzymes. De nouveaux systèmes ont une bioadhérence encore supérieure : on expérimente aujourd'hui une suspension lipidique de particules de polymère bioadhésif formées de plusieurs couches ; la désagrégation progressive de ces couches allonge la durée de l'action pharmacologique.

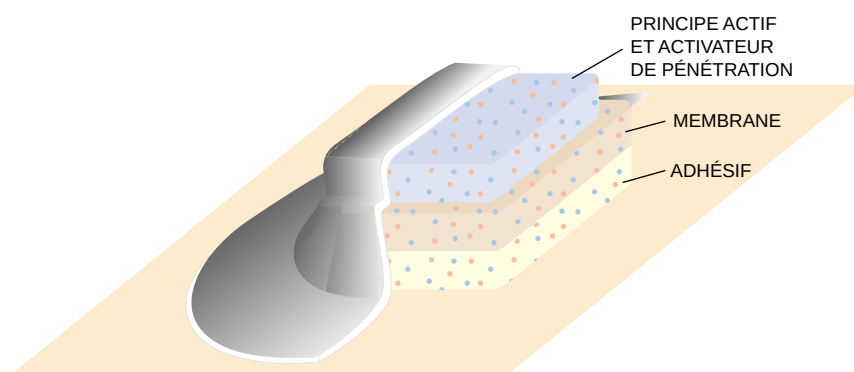
Des matrices bioadhésives sont aussi utilisées pour l'administration de médicaments à travers la muqueuse buccale. Celle-ci absorbe en effet les principes actifs aussi bien que la muqueuse gastro-intestinale, grâce à sa bonne perméabilité et à sa forte vascularisation. En outre, elle est plus accessible que la muqueuse intestinale, et la dégradation par la digestion n'y a pas lieu. Elle a malheureusement un inconvénient... de taille : sa faible superficie.

L'administration transdermique de médicaments offre des avantages similaires à ceux de l'administration par la muqueuse buccale. Les premiers timbres contenant de la scopolamine (un inhibiteur de la sécrétion gastrique) et de la nitroglycérine (un hypotenseur) ont eu un grand succès commercial. Aujourd'hui, plus de 20 types de timbres sont commercialisés ; ils contiennent du dinitrate d'isosorbide (un vasodilatateur), de l'estradiol (un œstrogène), du fentanyl (un analgésique) ou de la nicotine. Un nouveau timbre est destiné à lutter contre l'ostéoporose, tandis qu'un autre, contenant une molécule qui lutte contre la maladie de Parkinson, est en phase d'expérimentation.

Une pénétration plus facile

Comment accroître la pénétration du médicament à travers la couche supérieure de l'épiderme, la couche cornée de la peau, sans déclencher d'irritations ni de changements irréversibles de la structure cutanée ? Les méthodes chimiques les plus courantes utilisent des activateurs (alcools, acides aminés, acides gras) qui favorisent la pénétration de la matrice lipidique de la couche cornée.

Plus récemment, l'attention des chercheurs s'est focalisée sur les liposomes, pour transporter des



5. LES TIMBRES d'administration transdermique contiennent souvent des activateurs de pénétration, qui facilitent le passage du principe actif à travers la peau. Pour éviter une absorption excessive de l'activateur (qui pénètre souvent plus rapidement que le principe actif) et l'apparition d'effets secondaires, on interpose, entre le mélange et la peau, une membrane plus perméable au principe actif qu'à l'activateur.

L'importance des excipients

On distinguait traditionnellement, dans la composition d'un médicament, le principe actif, responsable de l'action thérapeutique, et l'excipient, dont la fonction unique était « d'emballer » le principe actif et d'en faciliter l'administration (éventuellement de faciliter le suivi du traitement par les malades). L'excipient n'avait en principe aucune action sur l'organisme. Ce n'était, en pratique, pas toujours vrai : en 1937 et 1938, l'utilisation d'éthylène glycol comme solvant dans un sirop de sulfamides provoqua la mort de 200 personnes.

Aujourd'hui, les excipients sont considérés comme des composants à part entière du médicament. Outre l'amélioration de ses caractéristiques organoleptiques, de la stabilité, de la précision et de la justesse du

dosage, l'excipient joue un rôle important dans la détermination de l'activité thérapeutique du produit final. Des préparations différentes du même médicament ne sont donc pas équivalentes.

Le choix d'un excipient est une étape essentielle de la formulation d'un produit pharmaceutique. La connaissance des propriétés physico-chimiques de la substance est insuffisante : il faut aussi connaître les interactions entre le principe actif et l'excipient, ainsi que toutes les incompatibilités possibles, qui pourraient réduire la stabilité du médicament et compromettre sa conservation. Des études préliminaires sont désormais réalisées systématiquement à cette fin avant la formulation des médicaments.

