

laisse de minuscules orifices dans la membrane.

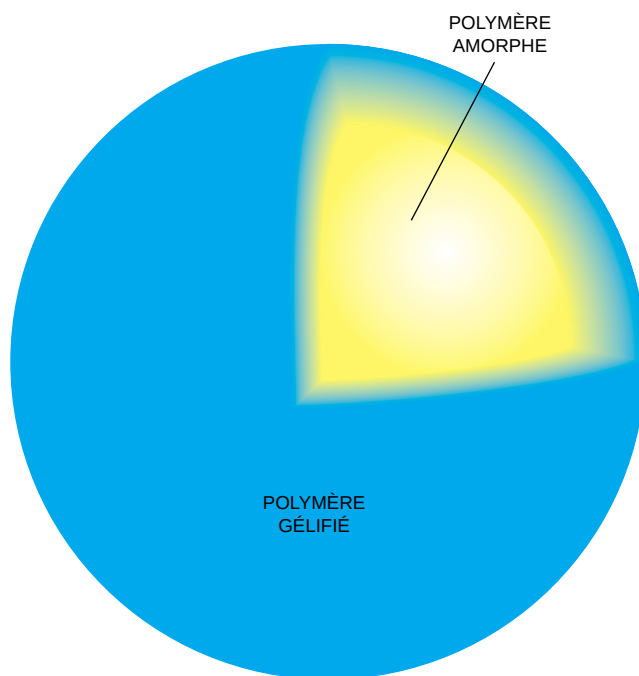
La gélification libératrice

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.

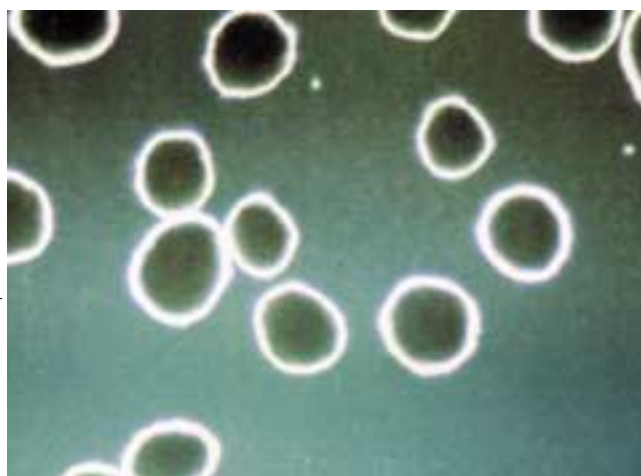
En pratique, ces paramètres dépendent de la composition et de la structure de la matrice polymérique, qui peut contenir des molécules de différentes longueurs du même polymère, ou des polymères de formule chimique différente. On limite aussi la dilatation de la matrice en la fabriquant par couches : 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.

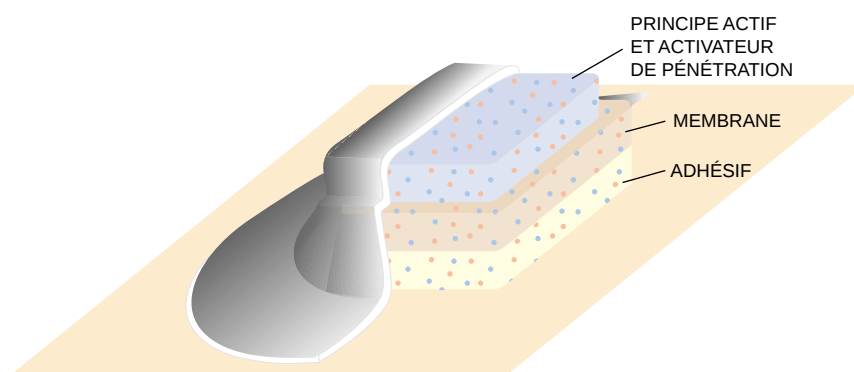
Des matrices bioadhésives sont aussi utilisées pour l'administration de médicaments à travers la muqueuse buccale. Celle-ci absorbe en effet les principes actifs aussi bien que la muqueuse gastro-intestinale, grâce à sa bonne perméabilité et à sa forte vascularisation. En outre, elle est plus accessible 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.



médicaments qui ne traversent pas la peau à l'état moléculaire libre. Les liposomes sont des vésicules dont la membrane ressemble à celle des cellules : elle est formée de deux couches de molécules dont une extrémité est hydrophile et l'autre extrémité hydrophobe. Les liposomes protègent le principe actif de la dégradation métabolique et sont biocompatibles et biodégradables. Leur grande durée de vie dans le sang leur permet de jouer le rôle de réservoirs du principe actif, en protégeant ce dernier des dégradations. S.N. Tuzel-Kox et ses collègues de l'Université von Humboldt de Berlin ont montré l'efficacité des liposomes dans le transport de médicaments à travers le placenta : cette efficacité invite même à la prudence

dans le traitement de femmes enceintes avec des liposomes, afin de ne pas causer de dommages au fœtus.

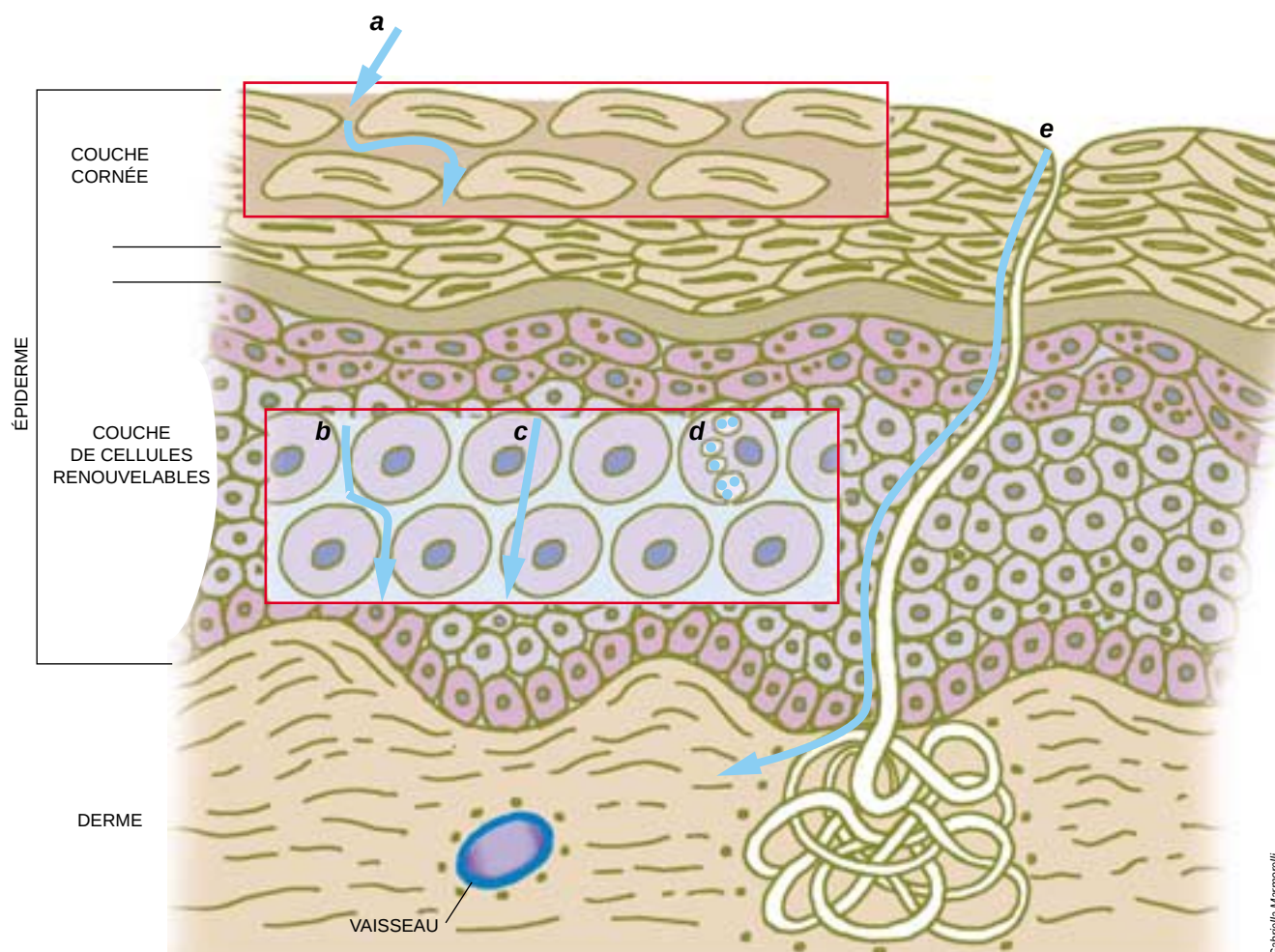
Les liposomes peuvent être orientés vers des cibles particulières, telles que des cellules tumorales : on greffe à leur surface des molécules qui se lient spécifiquement à ces cellules. Cette technique permet de réduire les effets secondaires de certains agents cytotoxiques employés dans le traitement du cancer. Dans le cas de principes actifs qui se dégradent moins vite, on associe directement la molécule marqueur à la molécule active.

Dans d'autres cas, les molécules de principe actif peuvent être copolymérisées avec des molécules de diverses structures, formant ainsi des nano- ou des microparticules. Ces par-

ticules, en protégeant le principe actif de la dégradation, augmentent sa durée de vie dans le sang et facilitent son entrée dans les cellules.

Électricité et ultrasons

De nouvelles méthodes physiques favorisent la pénétration du médicament à travers la peau : l'emploi de champs électriques, l'ionophorèse, et d'ultrasons, la sonophorèse. Dans l'ionophorèse, si le principe actif est formé de molécules chargées électriquement, il est repoussé vers l'intérieur du corps par une électrode qui porte une charge électrique de même signe. Si les molécules actives ne sont pas chargées, elles sont transportées par le flux «électro-osmotique» de



6. LA PEAU EST COMPOSÉE de trois couches principales : la couche cornée (*en haut*), la couche des cellules épidermiques renouvelables et le derme. Les molécules traversent (*flèches bleues*) la couche cornée à travers un réseau enchevêtré d'interstices entre les cellules (*a*). Cette zone, composée d'une matrice lipidique, est difficile à franchir pour les molécules hydrophiles. La couche épidermique renouvelable, constituée de cellules vivantes, permet aux médicaments de passer de plusieurs façons (*au milieu*) : à travers les espaces entre les cellules qui baignent dans une matrice aqueuse (*b*), facilement traversable par les molécules hydrophiles, mais non

par les molécules lipophiles ; à travers les membranes cellulaires et le cytoplasme des cellules (*c*) ; à travers les cellules, mais transportées par des vésicules qui se forment par invagination de la membrane cellulaire (*d*). Une fois que le derme sous-jacent, riche en vaisseaux sanguins, est atteint, les molécules passent facilement dans le système circulatoire. Pour les molécules de grande dimension, on a en outre proposé l'existence d'une quatrième voie de passage, le long des glandes et des follicules pileux (*e*). Sur les muqueuses, l'absence de couche cornée facilite l'absorption du principe actif.