

Le pelliculage

*C'est plus
qu'une peinture.*

L'enrobage des médicaments est une pratique qui date d'un millier d'années environ : les médecins arabes «peignaient les pilules» à l'aide du mucilage de graines de l'Herbe-aux-puces *Plantago psyllium*. Toutefois, le grand-père des procédés d'enrobage modernes, l'enrobage des dragées dans du sucre, ne s'introduisit en pharmacie qu'au milieu du XIX^e siècle.

Cet enrobage a plusieurs avantages : il améliore l'aspect des médicaments ; il masque leur goût ou leur odeur éventuellement déplaisants ; et il allonge leur conservation. Néanmoins, même quand l'enrobage au sucre était à son apogée, les laboratoires pharmaceutiques en étaient insatisfaits, parce que l'opération était longue : il fallait environ une semaine pour enrober un lot de médicaments.

Au cours des années 1950, les pharmaciens cherchèrent donc une nouvelle façon d'enrober. Le procédé qu'ils ont mis au point est le pelliculage. Bien plus rapide, ce nouveau procédé avait toutefois des inconvénients : notamment les matières formant le film devaient être dissoutes dans des solvants organiques, qui étaient inflammables et parfois toxiques. C'est seulement aujourd'hui que le pelliculage s'impose, pour deux raisons principales : d'une part, les systèmes modernes de pelliculage utilisent de l'eau comme solvant ; d'autre part, des frelatages d'analgésiques vendus sous la forme de capsules, aux États-Unis, dans les années 1980, ont conduit à la promulgation de lois qui imposent le procédé de pelliculage.

Qu'est-ce, au juste, qu'un pelliculage ? C'est une opération qui s'apparente au dépôt de «peinture comestible» sur des comprimés, des capsules, des micro-granules ou même des cristaux. Des agents filmogènes (des polymères celluloseux tels que l'hydroxypropylméthylcellulose ou la méthylcellulose) sont dissous dans l'eau, et pulvérisés par des pistolets à peinture sur des médicaments déposés dans une turbine chauffée ; l'évaporation de

l'eau laisse un film sur les médicaments qui sont brassés par la turbine.

Cette description est toutefois insuffisante, car les pharmaciens ont profité de la présence des films d'enrobage pour améliorer l'efficacité des médicaments : les nouveaux revêtements ralentissent la libération des principes actifs ou minimisent les irritations gastriques par certains médicaments anti-inflammatoires ou anti-épileptiques, par exemple.

Avec les progrès de la galénique, les pharmaciens ont cherché des systèmes d'enrobage qui faciliteraient la prise orale de médicaments qui n'étaient naguère administrés que par des moyens invasifs, tels l'injection parentérale.

Aujourd'hui on explore la libération intestinale, où le pelliculage gastrorésistant (par exemple, du polyacétophthalate de vinyle) n'est dissous que dans les intestins, de sorte que les principes actifs libérés ne sont pas dégradés. Dans la libération «colonique», d'autre part, l'administration de médicaments tels que l'insuline est assistée par les micro-organismes qui colonisent le colon : ils dissocient le film autour des médicaments quand ces derniers se trouvent dans un environnement où les principes actifs sont libérés sans risque de dégradation.

À l'approche du troisième millénaire, la production de médicament devient de plus en plus stricte ; le pelliculage, également, doit s'effectuer dans des conditions de plus en plus propres. On demande aux films d'enrobage des propriétés nouvelles, et les ingénieurs cherchent à rendre rationnel le pelliculage, qui est longtemps resté un art.

Quels objectifs visent-ils ? L'examen des développements passés montre que les progrès ont été lents, jusqu'à ce jour. Naturellement le pelliculage est beaucoup plus efficace que naguère, moins polluant et bien plus automatique. At-on atteint les limites techniques ? Sans doute pas : on recherche notamment des procédés continus (le procédé actuel traite des lots) applicables à de gros tonnages. En outre, alors que le procédé actuel enrobe tous les comprimés d'un lot de la même façon, on cherche à obtenir des enrobages personnalisés pour chaque comprimé, afin de distinguer des comprimés différents commercialisés ensemble, par exemple.

Stuart PORTER,
Société Colorcon



Colorcon

Pour revêtir les médicaments d'un film protecteur ou actif, on pulvérise une solution d'un polymère dans une turbine chauffée où les médicaments sont brassés.

Les médicaments et l'alcool

CATHERINE GIRRE • GUY THOMAS

En présence d'alcool, les effets de certains médicaments sont modifiés : ils deviennent inefficaces, toxiques ou dangereux. Inversement, quelques traitements modifient la concentration de l'alcool dans le sang.

Le vin, la bière, le whisky ont des effets positifs sur la convivialité, mais ils interagissent aussi avec les médicaments. L'une de ces interactions a valu à un ancien secrétaire du président George Bush une transplantation hépatique et une indemnité de quelque 50 mil-

lions de francs. Selon le magazine *Time*, M. Benedi avait l'habitude de consommer du vin au dîner. Victime d'une grippe, il la traita par du paracétamol, aux doses recommandées par la notice, et cessa de boire du vin.

Au bout de quelques jours de ce traitement, M. Benedi souffrait d'une insuffisance hépatique grave et devait subir une greffe de foie. Ses avocats ont attaqué le fabricant du paracétamol pour imprécisions dans la rédaction de la notice d'utilisation du médicament. Le fabricant a soutenu que M. Benedi avait été victime d'une hépatite virale. La bataille juri-

dique déclenchée par cette mésaventure révèle la complexité des interactions entre l'alcool et les médicaments, et nous expliquerons l'origine de ces troubles hépatiques.

L'alcool, ou éthanol, peut modifier l'activité de certains médicaments ou potentialiser leur toxicité ; inversement, certains médicaments peuvent modifier les effets de l'éthanol, ou sa concentration sanguine.

Que devient un médicament, l'alcool ou toute autre substance ingérée ? En général, le principe actif est libéré au contact des sucs gastriques et intestinaux. Puis une fraction diffuse vers le sang à travers la muqueuse digestive (la paroi de l'estomac ou de l'intestin) et gagne le foie, où la molécule active est partiellement dégradée. Enfin, le principe actif atteint la circulation sanguine générale.

Ainsi, l'action d'un médicament dépend de sa vitesse d'absorption et de la quantité qui atteint le sang (plus un médicament est rapidement absorbé, plus vite il agit) et du nombre de récepteurs disponibles. Un médicament agit par l'intermédiaire de récepteurs : quand il agit sur un seul type de récepteurs, il ne déclenche que l'effet recherché.

Cette situation, optimale, est rare, et de nombreux médicaments agissent sur plusieurs types de récepteurs, déclenchant des effets variés, parfois indésirables, que l'on nomme effets latéraux. Or, l'alcool peut perturber tous les paramètres qui déterminent l'action d'un médicament : sa vitesse d'absorption,

sa vitesse de dégradation, la disponibilité de ses récepteurs, etc. Comment détermine-t-on les interactions entre l'alcool et les médicaments ?

Les interactions pharmacologiques entre l'éthanol et un médicament donné sont étudiées chez des volontaires sains auxquels on administre soit le médicament seul, soit de l'éthanol seul, soit le médicament en association avec de l'éthanol ; ces personnes subissent ensuite divers tests qui évaluent la psychomotricité, la vigilance, les performances intellectuelles ou encore l'aptitude à conduire. Simultanément, on prélève du sang, afin de mesurer les concentrations du médicament et de l'alcool. Ensuite, on compare les résultats dans les différentes conditions expérimentales.

Certaines interactions dites pharmacocinétiques, modifient les concentrations sanguines du médicament ou d'un de ses métabolites ; d'autres, dites pharmacodynamiques, en modifient l'activité sans agir sur les concentrations. Il y a interaction quand l'alcool et le médicament ont des cibles communes : quand il s'agit de récepteurs localisés dans le système nerveux central, les interactions sont pharmacodynamiques ; quand il s'agit d'enzymes intervenant dans le métabolisme de l'une ou l'autre des deux substances, les interactions sont pharmacocinétiques. Des phénomènes d'inhibition, de compétition ou de coopération peuvent se produire sur les cibles communes.

Alcool, médicaments et somnolence

Les effets de l'alcool dépendent, d'une part, de la quantité d'éthanol qui passe dans le sang et, d'autre part, de la vitesse de ce passage. Examinons, par exemple, le cas d'une absorption simultanée d'alcool et de certains anxiolytiques, les benzodiazépines.

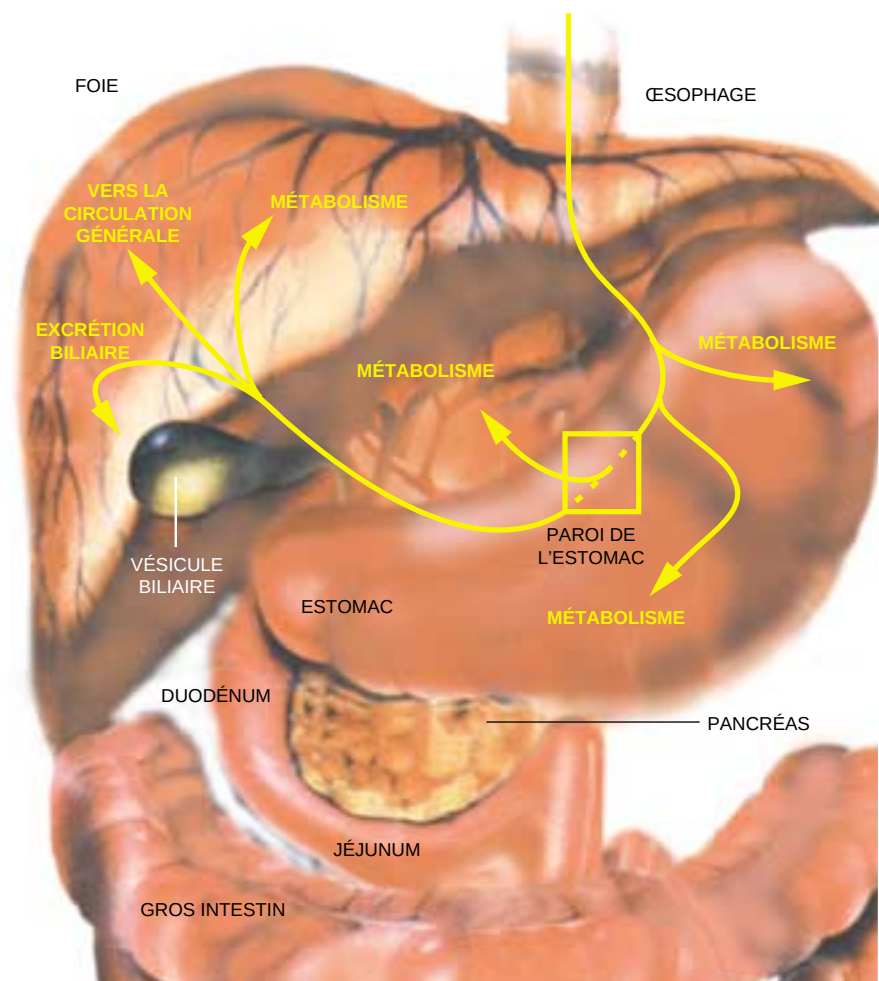
Du point de vue pharmacologique, l'alcool est un déprimeur du système nerveux central : il est responsable de somnolence, de sédation et, à fortes doses, il peut même entraîner un coma. Cette dépression centrale est précédée par une phase d'euphorie et d'excitation psychomotrice : c'est l'ébriété. Beaucoup de médicaments exercent aussi un effet déprimeur sur le système nerveux, que cet effet soit recherché ou indésirable.

L'éthanol et certains médicaments tranquillisants ou sédatifs, tels les benzodiazépines et les barbituriques, agissent sur le système nerveux central par l'intermédiaire d'un neuromédiateur, l'acide gamma-amino-butérique, le GABA. Ce neuromédiateur agit sur un récepteur composé de quatre sous-unités et commandant l'ouverture d'un canal chlore neuronal : parce qu'il contrôle la sortie des ions chlorures des neurones, ce canal régule la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de la membrane des neurones. Or, cette différence de potentiel contrôle les émissions d'influx nerveux : quand la différence de potentiel est élevée, les messages sont bloqués.

On peut comparer cette différence de potentiel à un mur que les messages ne peuvent franchir quand il est trop élevé. Comme les messages nerveux sont bloqués, les neurones sont au

repos : les médicaments qui augmentent la différence de potentiel membranaire ont un effet sédatif.

Les benzodiazépines (ou les barbituriques) et l'alcool ont le même effet déprimeur. Leur utilisation concomitante majore les effets sédatifs des deux produits : quand les doses sont trop élevées, l'inhibition de la transmission des messages nerveux peut atteindre les centres respiratoires : des doses élevées de benzodiazépines et d'alcool entraînent une dépression respiratoire. Même à des doses modérées, on constate des troubles de la vigilance, de l'attention et de la concentration, qui augmentent les risques au cours de la conduite automobile et lors des activités de travail ou de loisir exigeant attention et vigilance. Tous les déprimeurs du système nerveux central – les sédatifs, les tranquillisants, les hypnotiques – présentent



1. L'ALCOOL et les médicaments sont partiellement dégradés dans l'estomac et dans le foie, avant de passer dans le sang. L'administration simultanée d'alcool et de médicaments modifie parfois la proportion d'alcool qui passe dans le sang et celle des substances thérapeutiques qui atteignent les organes cibles à traiter.