

Le principal progrès récent résulte de la constitution de banques de données de structures tridimensionnelles de protéines cibles (récepteurs, enzymes), éventuellement complexées à leur ligand (pour les récepteurs) ou à un inhibiteur (pour les enzymes).

L'approche structurale

Le génie génétique, qui s'est beaucoup développé, a contribué à l'enrichissement rapide de ces banques de données : les méthodes de manipulation de gènes permettent de synthétiser des protéines sur mesure, à partir de

séquences géniques identifiées. Puis les méthodes de cristallographie des protéines donnent la structure des molécules synthétisées.

Ces informations bouleversent la chimie médicinale : alors que le chimiste peinait naguère à obtenir une idée, souvent floue, du site actif, en essayant d'en dresser indirectement la topographie par la synthèse d'un grand nombre de ligands, il dispose de plus en plus fréquemment d'un modèle réaliste de la cible (*voir la figure 1*). C'est comme si quelqu'un venait d'allumer la lumière dans le château de la Belle au bois dormant, jusqu'alors plongé dans l'obscurité.

La mise au point d'inhibiteurs puissants de la protéase du VIH, avec lesquels on traite aujourd'hui les personnes atteintes du SIDA, a largement bénéficié des études cristallographiques de la protéase liée à des inhibiteurs initialement détectés par criblage moléculaire.

Ce procédé de cocrystallisation de protéines et de leurs ligands a même souvent été utilisé de manière itérative au cours de l'optimisation de molécules. Il permet d'améliorer rapidement l'affinité de l'inhibiteur (ou du ligand) pour le site actif ou (ou le récepteur) : connaissant les caractéristiques chimiques des liaisons, on augmente les interactions liantes et l'on réduit les interactions défavorables.

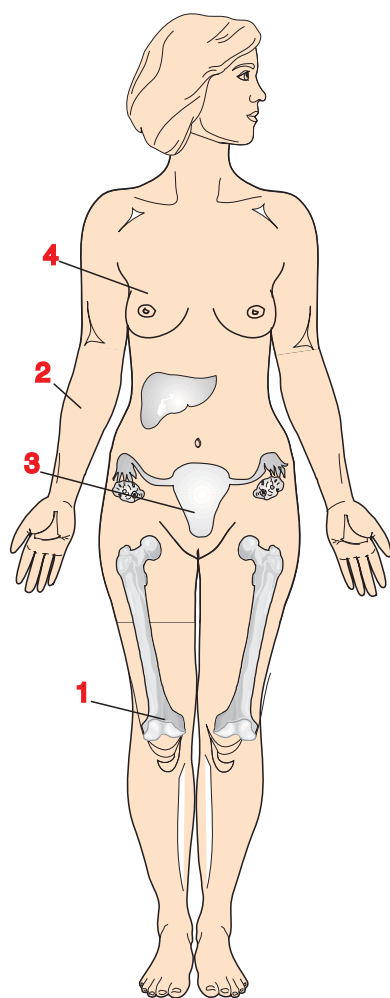
On a même conçu *de novo* des ligands d'enzymes à partir de la seule connaissance de la structure tridimensionnelle du site récepteur. Cette approche se développera rapidement, car les programmes de cartographie du génome humain promettent une explosion du nombre de protéines cibles. La conception de principes actifs ne deviendra pas pour autant une opération banale, car il restera toujours à résoudre les problèmes de pharmacodynamique et d'activité *in vivo*, pour lesquels on n'a pas de solution générale. On peut cependant espérer que l'utilisation extensive de banques de données informatiques sera d'un grand secours pour trouver des solutions par analogie.

De ce fait, on comprend que l'informatique est un des facteurs décisifs dans les progrès fulgurants de la chimie médicinale. Elle permet d'utiliser la modélisation moléculaire et la détermination structurale (rayons X) de manière interactive, les temps

de calcul étant considérablement réduits, mais aussi de cribler rapidement des banques de structures tridimensionnelles à la recherche de pharmacophores potentiels. L'avènement de la chimie combinatoire et des criblages biologiques à haut rendement conduit à un déluge de données qui seraient inexploitable sans moyens informatiques.

Quand on ignore la structure tridimensionnelle d'une protéine, on peut souvent la modéliser à partir de la structure d'une protéine apparentée. La constitution de bibliothèques virtuelles de produits, à l'aide de programmes informatiques, une technique que l'on a nommée *synthèse in silico*, permet d'évaluer un grand nombre de molécules potentielles, de pharmacophores, de conformations ou de caractéristiques calculables *a priori*. Grâce à ces exercices de simulation, la part de l'incertitude et du tâtonnement se réduira progressivement pour faire de la chimie médicinale une science, alors qu'elle s'apparentait plutôt à un art.

Le rêve des gestionnaires de l'industrie pharmaceutique, de pouvoir programmer la mise au point des nouveaux médicaments, n'a jamais été aussi près de se réaliser... mais gageons qu'il reste suffisamment d'inconnues pour laisser aux chimistes médicaux la possibilité d'exercer leur perspicacité et leur créativité.



6. LES MODULATEURS SÉLECTIFS de récepteurs figureront sans doute parmi les médicaments de demain, parce qu'ils peuvent avoir simultanément plusieurs effets bénéfiques. Les plus avancés sont les modulateurs du récepteur des estrogènes, aujourd'hui testés pour la prévention de l'ostéoporose : ils conservent les propriétés bénéfiques des estrogènes sur le maintien de la masse osseuse (1) et la baisse du cholestérol (2), alors qu'ils ont une activité antiestrogénique sur l'utérus (3) et sur les cellules cancéreuses sensibles aux estrogènes (4).

Georges TEUTSCH est responsable du programme Chimie combinatoire au Centre de recherches de la Société Roussel Uclaf.

Camille Georges WERMUTH, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, 1996.

H. SINGH, A. CHAWLA, V. KAPOOR, D. PAUL et R. MALHOTRA, *Medical chemistry of tetrazole*, in *Progress in Medicinal Chemistry*, sous la direction de G. Ellis et G. West, Elsevier, pp 151-183, 1980.

C. WRIGHT, E. MANSELL, J.-C. GAZET et J. COMPSTON, *Effect of long term tamoxifen treatment on bone turnover in women with breast cancer*, in *British Medical Journal*, 1993, vol. 306, pp. 429-430.

T. B. CLARKSON, M. S. ANTHONY et C. L. HUGHES, *Estrogenic soybean isoflavones and chronic disease*, in *Trends Endocrinol. Metab.*, 1995, vol. 6, pp.11-16.

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.

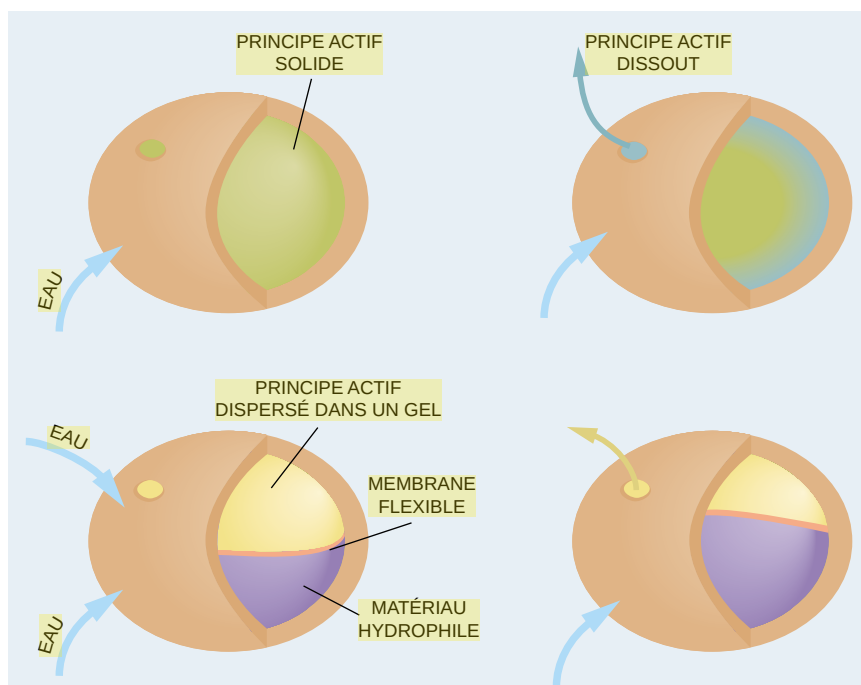
Le métabolisme des médicaments dans le système digestif limite les doses de principe actif effectivement disponibles pour le traitement et, parfois, l'efficacité de celui-ci. Or on ne peut augmenter les doses administrées sans augmenter aussi les quantités méta-

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 dissout 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.

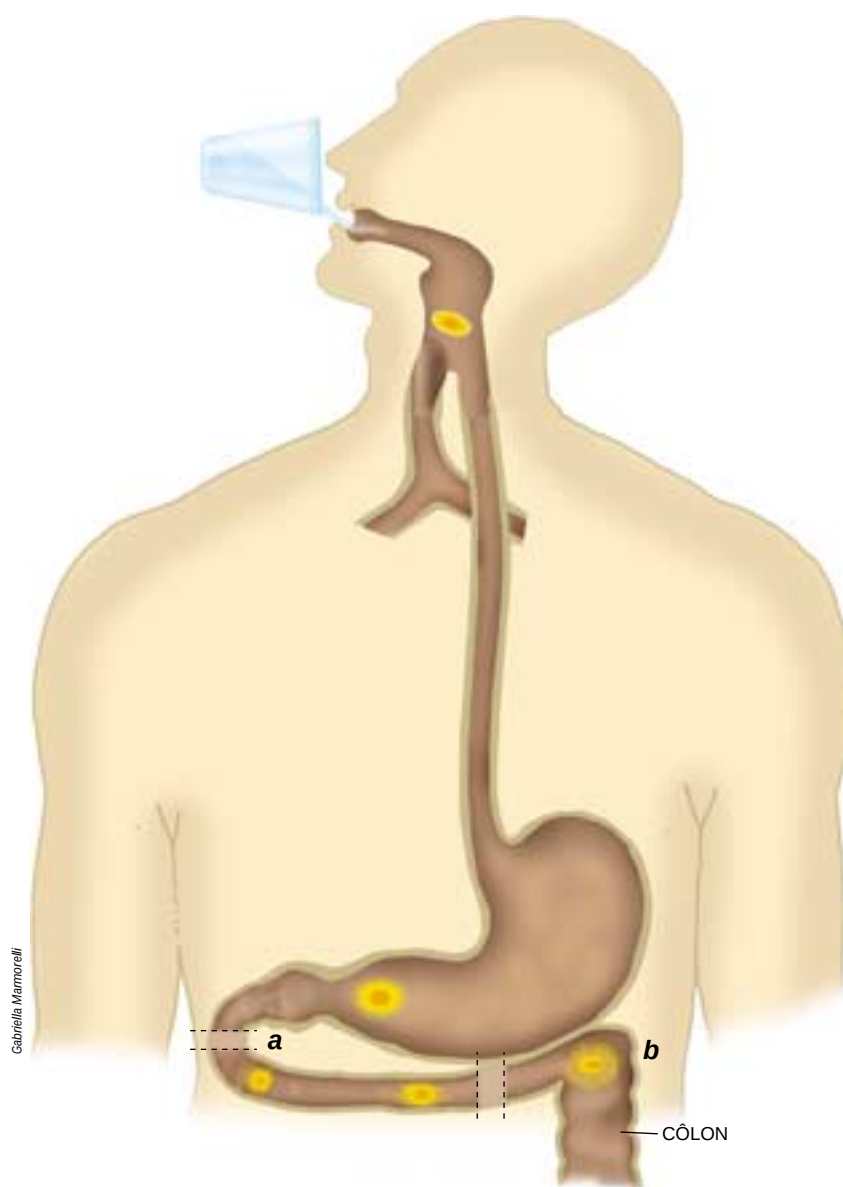
Dans les comprimés osmotiques, un noyau qui contient le principe actif est enveloppé par une membrane semi-perméable rigide, que seules les molécules d'eau peuvent traverser. Dans l'organisme, la différence de concentration en eau entre l'intérieur du comprimé et le milieu environnant provoque, par osmose, 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).