

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.

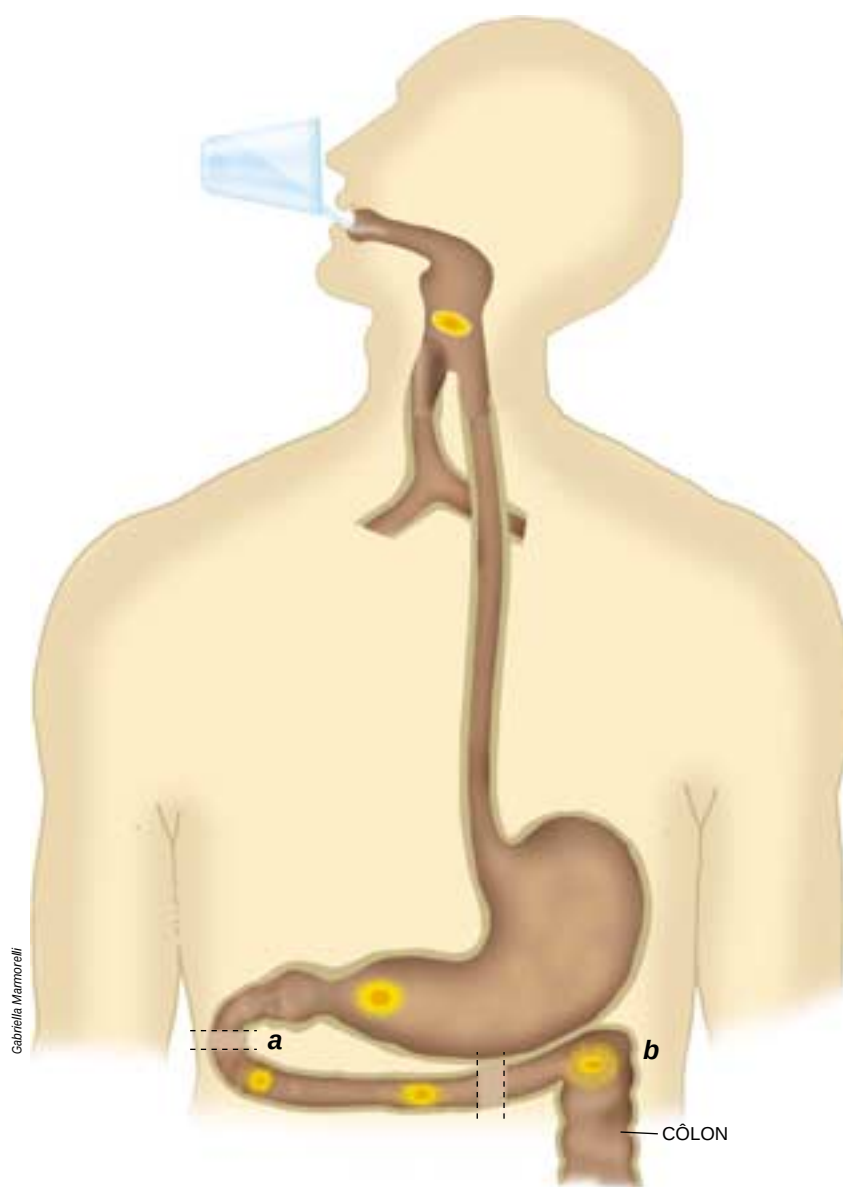
Dans les comprimés osmotiques, un noyau qui contient le principe actif est enveloppé par une membrane semi-perméable rigide, que seules les molécules d'eau peuvent traverser. Dans l'organisme, la différence de concentration en eau entre l'intérieur du comprimé et le milieu environnant provoque, par osmose,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

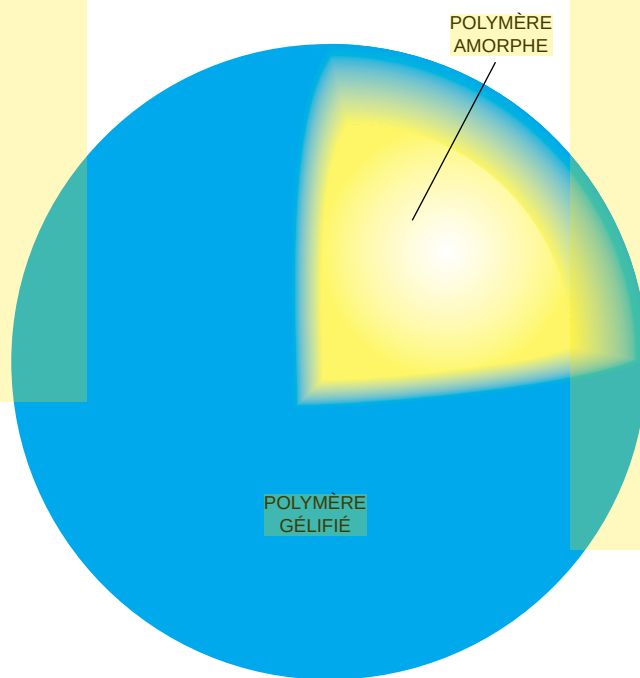
La gélification libératrice

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.

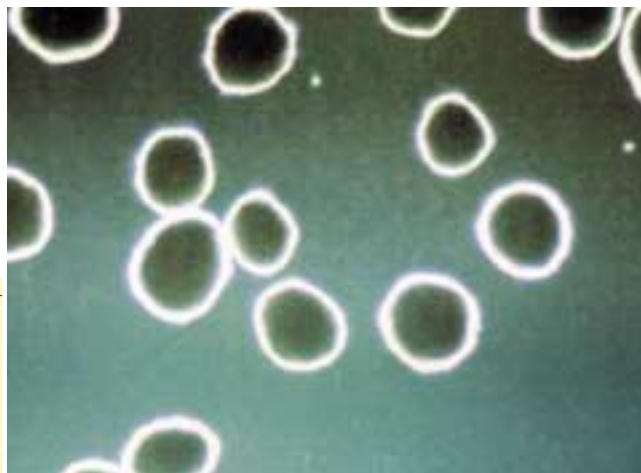
En pratique, ces paramètres dépendent de la composition et de la structure de la matrice polymérique, qui peut contenir des molécules de différentes longueurs du même polymère, ou des polymères de formule chimique différente. On limite aussi la dilatation de la matrice en la fabriquant par couches :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