

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.

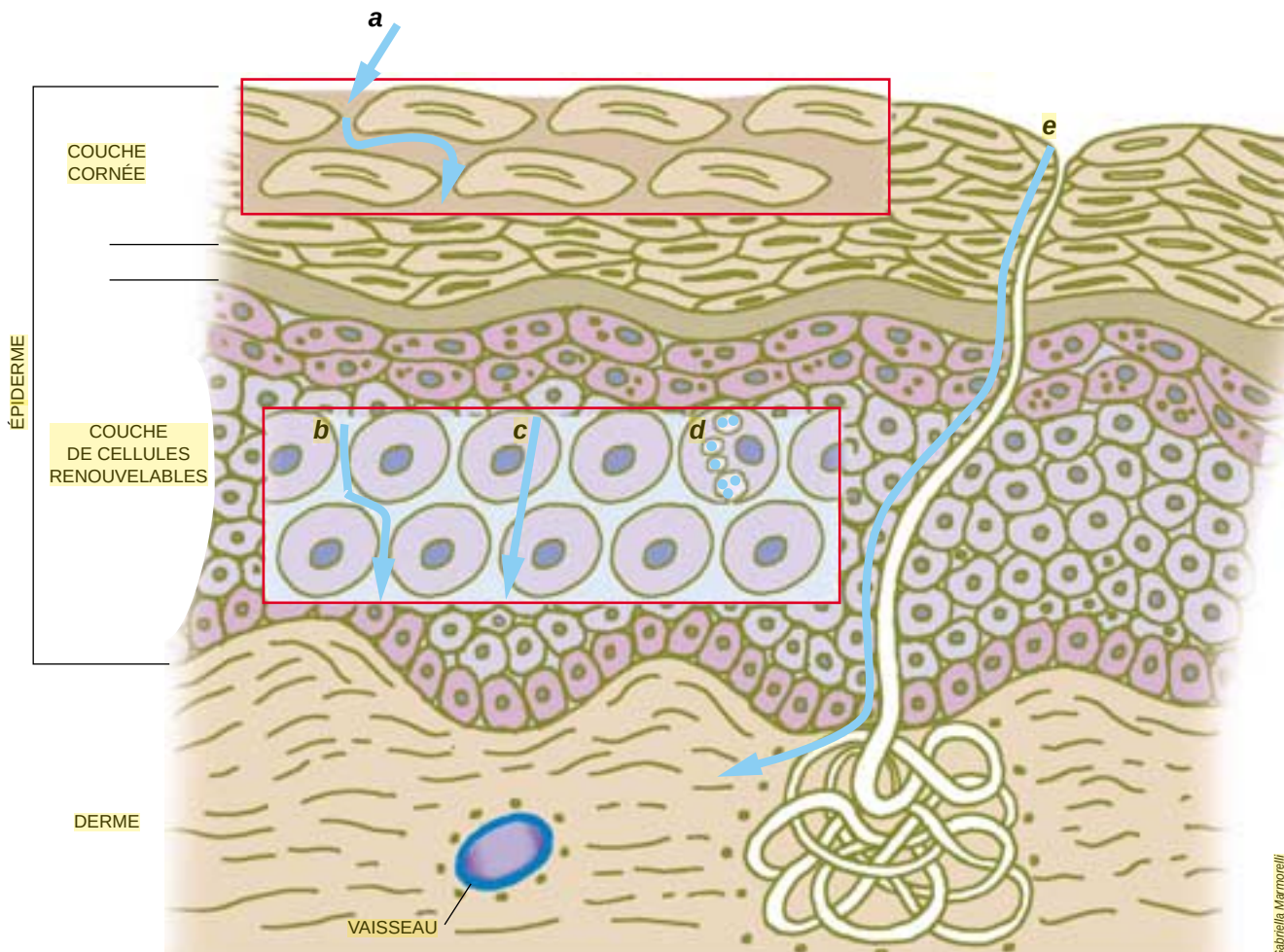
Les liposomes peuvent être orientés vers des cibles particulières, telles que des cellules tumorales : on greffe à leur surface des molécules qui se lient spécifiquement à ces cellules. Cette technique permet de réduire les effets secondaires de certains agents cytotoxiques employés dans le traitement 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.

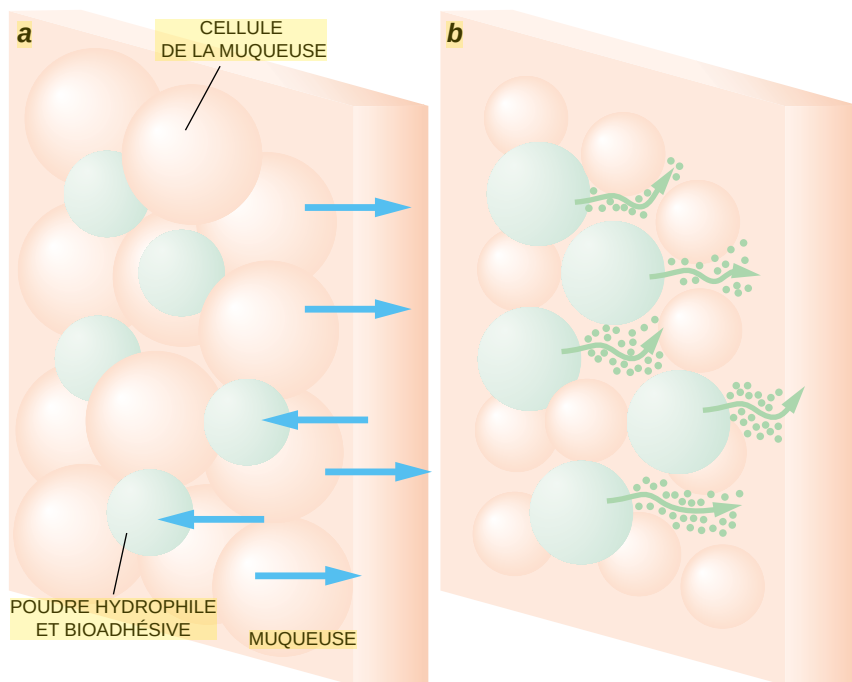
Électricité et ultrasons

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 de 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.



7. LES POUDRES NASALES les plus efficaces sont constituées de matériaux hydrophiles et dilatables (en vert). La poudre, fixée sur la muqueuse, attire l'eau contenue dans celle-ci, qui attire à son tour l'eau contenue dans les cellules (a, flèches bleues). La poudre gélifie et libère le principe actif (b, flèches et points verts). La pénétration de ce dernier est facilitée par l'élargissement des espaces intercellulaires, en raison de l'assèchement des cellules de la muqueuse.

molécules d'eau que crée le champ électrique à travers la peau.

La sonophorèse devrait permettre d'administrer des médicaments peptidiques : cet emploi d'ultrasons à basse fréquence (quelques dizaines de kilohertz) pour l'administration de peptides à haut poids moléculaire est prometteur, car des études récentes ont mis en évidence, à ces fréquences, un accroissement de l'absorption de peptides et de petites pro-

téines telles que l'insuline. Des études préliminaires semblent exclure tout effet secondaire dans l'utilisation de cette technique, mais des analyses ultérieures devront confirmer que les ultrasons n'endommagent pas certaines cellules.

On optimise aussi l'administration de médicaments par voie nasale et pulmonaire. En ce qui concerne la voie nasale, l'administration de poudres s'est révélée optimale, tant

pour le passage du principe actif dans l'organisme que pour la conservation du principe actif.

Ruggero Bettini et ses collègues de l'Université de Parme ont montré l'importance de la dimension et de la forme du nuage de poudre libéré par le pulvérisateur dans l'administration par voie nasale. Les dimensions des particules déterminent la dynamique de libération du principe actif : en ajustant ces dimensions, on cible le médicament sur différentes zones de la cavité nasale ou sur les autres parties du système respiratoire. On met aussi au point des pulvérisateurs et des inhalateurs d'emploi plus facile et qui garantissent une meilleure reproductibilité du dosage.

La synthèse de nouvelles molécules permettra certainement l'évolution des médicaments à libération modifiée, qui deviendront de plus en plus efficaces. Notamment, des biopolymères dont la structure change selon la température, l'acidité ou la force ionique du milieu sont actuellement étudiés. Néanmoins, les pharmaciens s'intéressent de plus en plus aux molécules et aux structures d'origine biologique. Dans un futur proche, il sera possible de soigner certaines pathologies par l'administration d'ADN (en induisant donc nos cellules à produire le principe actif souhaité) ou de cellules vivantes, en mesure de libérer une molécule déterminée pendant un laps de temps fort long. Nos globules rouges, dont le contenu serait remplacé par des principes actifs, seraient ainsi des médicaments très efficaces.

Alberto FRIGERIO est président du Groupe scientifique italien d'études et de recherches à Milan. Francesca BODEGA collabore aux travaux du Groupe scientifique italien d'études et de recherches, et travaille à l'Institut de physiologie humaine de l'Université de Milan.

A. TAJANA, *Pharmacokinetics of Modified Release Forms*, in *Enz. Bull. Drug Res.*, n° 1, supplément 2, pp. 99-104, 1992.

G. SANTUS et P.W. BAKER, *Osmotic Drug Delivery : a Review of the Patent Literature*, in *Journal of Controlled Release*, n° 35, pp. 1-21, 1995.

S. MITRAGOTRI, D. BLANKSCHTEIN et R. LANGER, *Ultrasound Mediated Trans-*

dermal Protein Delivery, in *Science*, n° 229, pp. 850-852, 1995.

S.N. TUZEL-KOX, H.M. PATEL et W.J. KOX, *Uptake of Drug-carrier Liposomes by Placenta : Transplacental Delivery of Drugs and Nutrients*, in *Journal of Pharmac. & Exp. Therapeutics*, vol. 274, n° 1, pp. 104-109, 1995.

A. GAZZANIGA, C. BUSETTI, E. SANGALLI, R. ORLANDI, S. SILINGARDI et F. GIORDANO, *In vitro and in vivo Performance of an Oral Dosage Form Designed for Time and Site specific Delivery in the GI Tract (Chronotopic System)*, 15th Pharmaceutical Technology Conference, Oxford, mars 1996.

P. COLOMBO, R. BETTINI, M.T. PERACCHIA et V. SANTI, *Passato, presente e futuro*

delle forme a rilascio modificato, in *Notiziario Chimico Farmaceutico*, n° 7, pp. 54-58, septembre 1996.

Forme farmaceutiche a rilascio modificato, Rapport du Groupe italien d'études et de recherche, n° 31, octobre 1996, Milan.

N. OKADA, H. MIYAMOTO, Y. CANEDA, Y. YAMAMOTO, A. CATSUME, H. SAITO, K. YOROZU, O. UEDA, Y. TSUTSUMI, S. NAKAGAWA, Y. OHSUGI et T. MAYUMIT, *Medical Applications of Microencapsulating Hybridoma Cells in Agarose Microbeads Cytomedicine : Therapeutic Effect on IGGI Plasmacytosis and Mesangioliferative Glomerulonephritis in the Interleukine 6 Transgenic Mouse*, in *Journal of Controlled Release*, vol. 44, n° 2-3, pp. 195-200, février 1997.