

Zeitschrift: Tracés : bulletin technique de la Suisse romande
Herausgeber: Société suisse des ingénieurs et des architectes
Band: 128 (2002)
Heft: 07

Artikel: Vers des médicaments plus "intelligents"
Autor: Kaestli, Françoise
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-80269>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 22.12.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Vers des médicaments plus «intelligents»

Peut-être est-il encore trop tôt pour parler de médicaments réellement futés. Cependant, au rythme où les formes pharmaceutiques évoluent, on se prend à rêver de capsules dont la tête chercheuse ciblerait directement l'organe malade. Devenus ingénieurs du médicament, les pharmaciens évoquent désormais leurs objectifs en termes de «targeting» (ciblage), de «drug design» et «drug engineering» ou, plus prosaïquement, de systèmes à libération contrôlée. Bien que ne présentant pas encore de systèmes de décision intégrés, les médicaments développés aujourd'hui assurent, outre leurs fonctions thérapeutiques de base, des tâches comme le contrôle de la libération du principe actif et son transport au lieu précis où son action est requise.

Témoin et acteur de cette évolution, le Laboratoire de pharmacie galénique et biopharmacie de l'Université de Genève, placé sous la direction du professeur Robert Gurny, développe une activité intense, tant dans des projets de recherche fondamentale, jalons de développements industriels ultérieurs, que par des travaux en partenariat avec l'industrie pharmaceutique.

Deux axes de recherche

Le Laboratoire de galénique et biopharmacie de l'Université de Genève poursuit, avec une cinquantaine de collaborateurs, deux voies complémentaires de recherche. Le développement de formes médicamenteuses aptes à assurer une disponibilité régulière du principe actif, en même temps qu'une action plus ciblée sur le site à traiter, constitue une première orientation. De nature technologique, elle s'appuie sur la physique des systèmes pulvérulents et la mise au point de polymères biocompatibles et biodégradables, une des applications centrales de ces systèmes étant l'administration de médicaments par voie oculaire.

La seconde préoccupation du laboratoire est de nature biopharmaceutique. Celle-ci est axée sur le développement de systèmes nanoparticulaires, dont l'objectif est d'améliorer la

cinétique des substances médicamenteuses. Les chercheurs étudient ainsi l'emploi de polymères biostables pour la voie orale, ou biodégradables pour l'implantation. Ils explorent également l'administration par voie transdermale au moyen notamment de l'ionophorèse. Cette technique est en passe de déboucher sur des outils de diagnostic ou de traitement plus conviviaux pour les diabétiques, dont un système de surveillance non invasif du taux de glucose, qui est en passe d'arriver sur le marché (voir pp. 14 et 15).

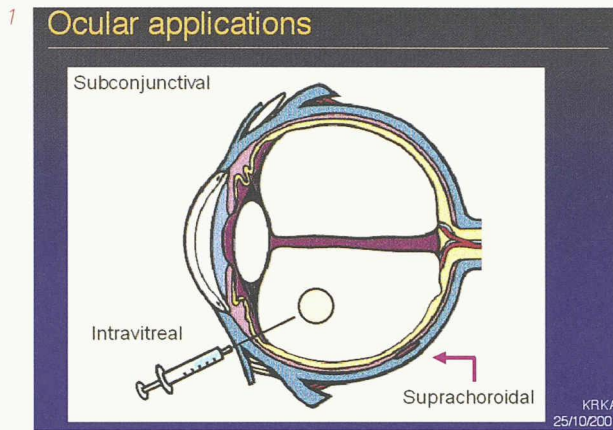
Des systèmes oculaires à plus longue durée d'action

A compter le nombre de préparations oculaires proposées dans les pharmacies, il est difficile de croire que la médication de l'œil demeure un domaine relativement mal connu. Le professeur Robert Gurny a la démonstration facile: «Regardez ce qui reste effectivement dans l'œil deux minutes après une instillation, moins de 10% de la substance initiale: une partie étant éliminée immédiatement avec les larmes, une autre s'écoulant sans retard dans la fosse nasale. Quant au reste (moins de 10%), il doit déjouer la sophistication des systèmes

GALÉNIQUE



©Véronique Botteron



2 Poly(ortho esters) IV 1997

$$\left[\text{R}-\text{O}-\text{O}-\text{X}-\text{O}-\text{O} \right]_n \left[\text{CH}(\text{R}')-\text{C}(\text{O})-\text{O}_2-\text{R} \right]_m$$

(Uni GE - APS)

- **Advantages**
 - Simple, reproducible synthesis
 - Solid / injectable
 - Controlled release
 - Can be sterilized (γ -irradiation)
- **Applications**
 - Antibiotic delivery (periodontal diseases)
 - Protein delivery

KRKA 25/10/2001

3 Mechanisms of degradation IV POE

Hydrophobic polymer

Labile ortho ester linkages

Surface erosion

Zero order kinetics is expected

KRKA 25/10/2001

4 Glaucoma: treatment

1. Eye drops
2. Laser trabeculoplasty
3. Filtering surgery

KRKA 25/10/2001

de défense de la cornée». La seule solution pour pallier cette situation particulière, bien connue des patients, est l'administration fréquente (typiquement deux gouttes toutes les trois à quatre heures). Un schéma thérapeutique que le patient est souvent peu enclin à respecter. Il faut donc, en priorité, trouver un moyen pour augmenter le temps de séjour de la formulation dans l'œil, un sujet sur lequel le laboratoire de galénique se penche depuis de nombreuses années.

Pour le traitement des pathologies oculaires (kératoconjonctivite sèche, conjonctivite, uvéite à cytomegalovirus des patients sidéens, glaucome, notamment), plusieurs approches sont explorées: le développement de systèmes visqueux (hydrogels), d'inserts ou, encore, de méthodes plus invasives telles que des injections et des implants intraoculaires. De cette façon, on prolonge le temps de contact du médicament avec l'œil (donc la durée d'action du principe actif) tout en réduisant les effets secondaires. Cela permet en définitive de diminuer le nombre d'applications et d'assurer une prise de médicament conforme à la prescription; on parle alors de compliance améliorée.

Un axe de recherche a ainsi débouché sur le développement de gels à base de polymères d'origine naturelle (chitosan) capables de rester deux à trois fois plus longtemps qu'un collyre conventionnel à la surface de l'œil. Une percée qui a récemment fait l'objet de brevets.

Pour la médecine vétérinaire, un deuxième concept a été choisi, celui des inserts, d'ailleurs couronné il y a peu par le Prix Merck. Un cylindre de la taille d'une mine de crayon (1 mm de diamètre et 3 mm de long) est introduit sous la paupière inférieure de l'animal. Ce système médicamenteux légèrement adhésif est capable de laisser diffuser une quantité efficace d'antibiotiques pendant plusieurs jours. Les essais cliniques ont confirmé que l'on peut avantageusement remplacer les vingt et une instillations que nécessite un traitement classique d'une semaine avec un collyre, par une seule application lors de la visite chez le vétérinaire. Les effets secondaires que l'on pourrait craindre, tels la gêne provoquée par un corps solide ou le déplacement dans l'œil ont été maîtrisés en optimisant la composition de ces inserts, qui se révèlent parfaitement tolérés par les animaux.

Quant au traitement intraoculaire (fig. 1) en développement (domaine d'une extrême complexité vu la sensibilité de l'œil), il devrait se substituer aux injections fréquentes dans

Fig. 1: De nouvelles voies de traitement de l'œil sont explorées. L'injection unique d'un produit à libération lente reste, pour certaines maladies, la solution la moins traumatisante. De nouveaux polymères se prêtent particulièrement bien aux traitements des uvéites à cytomégalovirus chez les sidéens. (Photo: Laboratoire de galénique et biopharmacie, UNIGE)

Fig. 2: Beaucoup d'espoirs sont mis dans de nouveaux polymères biodégradables appelés poly(ortho-esters) (POE). (Photo: Laboratoire de galénique et biopharmacie, UNIGE)

Fig. 3: Mécanismes de dégradation du POE (Photo: Laboratoire de galénique et biopharmacie, UNIGE)

Fig. 4: Le Laboratoire de galénique propose de substituer aux thérapies actuelles de traitement du glaucome une méthode qui devrait s'avérer plus efficace, grâce à l'emploi de nouveaux polymères. (Photo: Laboratoire de galénique et biopharmacie, UNIGE)

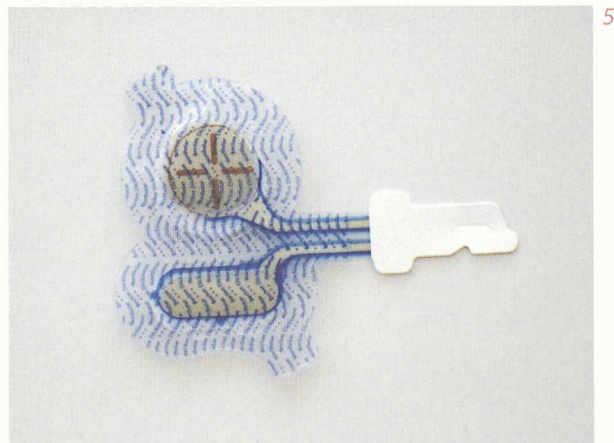
Fig. 5: Un patch utilisé pour l'ionophorèse: grâce aux électrodes reliées à un courant électrique externe, une perméabilité plus grande de la peau est assurée. (Photo: TRACÉS)

cet organe, actuellement inévitables pour le traitement des uvéites à cytomégalovirus chez les sidéens, mais très mal supportées psychologiquement et comportant, de surcroît, des risques d'infections élevés. En collaboration avec l'Inserm à Paris (Dr Behar Cohen), le professeur Gurny a mis au point des biopolymères, appelés poly(ortho-esters) (POE) qui présentent l'avantage d'être un produit visqueux et transparent, parfaitement supporté par l'œil (fig. 2). Après injection sous-rétinienne, le POE comportant souvent un antibiotique, se dégrade lentement, couche après couche comme un oignon (fig. 3), sans laisser de résidus toxiques dans l'œil. Une autre application de ces polymères se dessine dans les cas de glaucomes, maladie de l'œil caractérisée par une augmentation de la pression intraoculaire. Aux thérapies actuelles (fig. 4) appelant parfois une intervention chirurgicale qu'il peut être nécessaire de répéter, le laboratoire propose de substituer une nouvelle technologie: l'injection de polymères auxquels sont incorporées des substances ayant pour rôle d'empêcher le canal de s'obstruer. On espère une durée de vie du système d'une année. Un premier essai a été tenté avec succès dans un hôpital parisien (l'Hôtel-Dieu) et d'autres expériences sont en cours.

Les systèmes transdermiques et l'ionophorèse

Depuis de nombreuses années, le Laboratoire de galénique et biopharmacie explore également des voies autres que les solutions orales et oculaires déjà mentionnées. Dans son antenne d'Archamps, en France, au Centre interuniversitaire de recherche et d'enseignement, l'équipe du professeur Richard Guy s'intéresse aux systèmes transdermiques. Ces derniers constituent une voie d'administration différente bien acceptée par les patients, car ils sont non invasifs et peu agressifs. Disponible en larges surfaces et d'atteinte facile, la peau offre l'avantage d'un passage direct vers le sang, évitant le piège de l'estomac avec ses effets secondaires potentiels. En revanche, cet organe qui a un rôle salutaire de protection contre les agressions extérieures de quelque nature qu'elles soient (eau, virus, etc.) constitue en soi un obstacle de taille. Difficile, en effet, de faire franchir à une molécule cette barrière de protection de 15 microns, constituée de cellules mortes entassées telles des briques et cimentées de lipides, hydrofuges par nature. Les technologies actuelles cherchent des moyens de rendre cette barrière plus perméable.

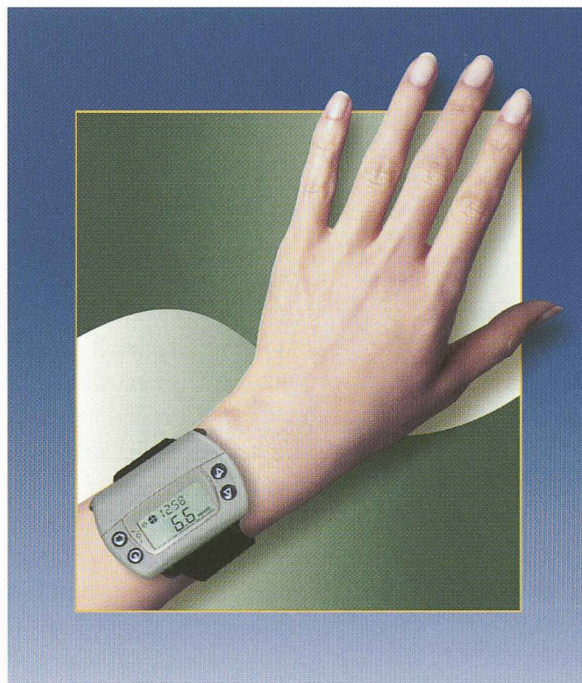
Malgré d'importantes contraintes, la voie transdermique est déjà la route empruntée par de nombreux produits pour la libération contrôlée de médicaments. Parmi les systèmes bien implantés sur le marché, il faut signaler les «patches» apparus depuis les années 80 et notamment utilisés pour l'administration de nicotine (anti-tabagisme), d'éstradiol et de testostérone (substitution hormonale chez les femmes et les hommes, respectivement) ou de nitroglycérine (traitement de l'angine de poitrine). L'emploi de la voie transdermique est toutefois réservée aux molécules lipophiles de faible poids moléculaire et pour lesquelles une absorption rapide est à éviter. De plus, la dose journalière de principe actif doit être inférieure à 50 microgrammes et, même diffusé lentement sur une période longue, l'agent doit demeurer actif contrairement à l'injection ou à l'inhalation. L'attention des chercheurs se porte sur des technologies qui visent à renforcer la pénétration et à augmenter la perméabilité de la peau ainsi qu'à diminuer la réponse inflammatoire de cette dernière qui est proportionnelle à l'agression qu'elle subit. L'ère de la biotechnologie, avec son intérêt pour les petites protéines, les peptides et les oligonucléotides en particulier, remet à l'ordre du jour l'ionophorèse (induction d'un courant ionique continu à travers la surface de la peau) (fig. 5), ainsi que l'électroporation (application d'un champ électrique pulsé, à haut voltage) ou la sonophorèse (utilisation d'ultrasons) pour rendre la peau momentanément plus perméable. De nouvelles formulations sont à l'étude: microémulsions, polymères inédits ou, encore, systèmes de libération à base de liposomes.



Pour stimuler, dynamiser l'échange entre le médicament appliqué et la peau, les chercheurs genevois travaillent sur l'ionophorèse. Un courant est généré comme dans une pile, créant un faible champ électrique à la surface de la peau. A l'un des pôles du circuit, des particules ionisées pénètrent dans le derme, alors que de l'autre côté sortent des ions (fig. 7). Les courants générés se calculent en dixièmes de milliampères par cm^2 , pour des tensions de l'ordre d'un volt appliquées durant une période de quelques minutes à plusieurs heures. La dynamique de la réaction, proportionnelle au courant, est en principe bien contrôlée. Malheureusement pour cette technique, des ions parasites viennent entraver le déroulement optimal de la réaction, ce qui nécessite de poursuivre les développements.

Malgré ces inconvénients, l'ionophorèse est en voie de remplacer une série d'injections inconfortables par un pansement spécial relié pour une brève période à un système électrique. Mais à l'heure actuelle, la technique ne permet pas d'injecter de cette manière l'insuline nécessaire à une personne diabétique parce que les quantités requises sont trop importantes. Cela étant, utilisée comme outil de diagnostic et de suivi de concentration, l'ionophorèse inverse connaît des applications prometteuses dans le diagnostic clinique: il s'agit, dans ce cas, de soutirer de l'information au corps en exploitant les ions qui migrent de la peau vers un capteur.

Des projets financés par le Fonds national suisse de recherche investiguent encore d'autres applications de l'ionophorèse. On peut citer la surveillance de l'ingestion de médicaments et, par exemple, le contrôle de la présence de lithium - une substance difficile à régler - chez un maniaque dépressif ou, encore, le dosage d'autres marqueurs telle la phénylalanine, dont la présence témoigne d'une maladie génétique aux effets désastreux sur le cerveau, que l'on détecte chez les nouveau-nés.



UN SYSTÈME NON INVASIF DE SURVEILLANCE DU TAUX DE GLUCOSE CHEZ LES DIABÉTIQUES

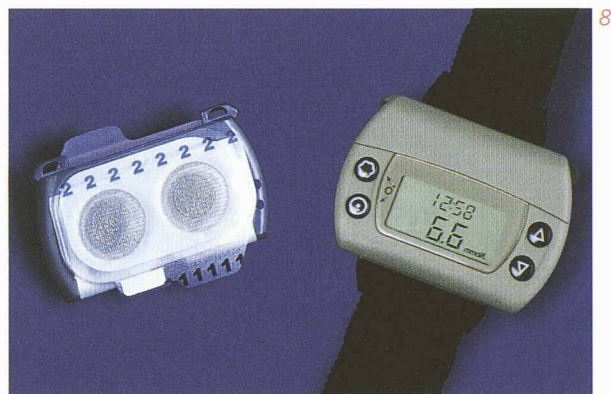
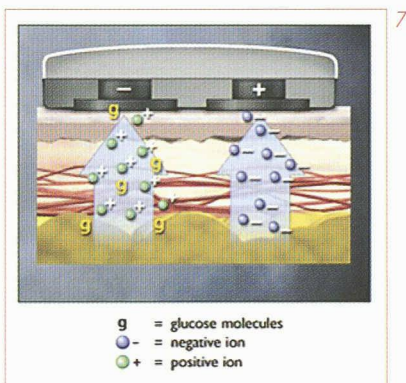
Presque rien ne la distingue d'une montre digitale bon marché que l'on voit fleurir chez les marchands de gadgets ou de ces récepteurs accrochés au poignet des sportifs pour en surveiller la fréquence cardiaque: un affichage simple de l'heure, avec, en dessous, d'autres symboles et signes se référant au taux de glucose, ainsi se présente la *GlucoWatch®Biographer* (fig. 6). Pourtant, elle a l'ambition de soulager les diabétiques voués à un contrôle strict et douloureux (piqûre) de leur taux de glucose.

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par l'incapacité du corps à produire de l'insuline, une hormone nécessaire à la conversion du sucre, de l'amidon et d'autres aliments en énergie disponible pour le corps. Sans surveillance sévère de sa maladie, le diabétique s'expose à de graves problèmes de santé à long terme comme la cécité, les complications rénales, les maladies cardiaques, oculaires ou autres. Des études ont en revanche montré qu'une surveillance régulière du taux de glucose et un ajustement en conséquence de l'insuline réduisaient l'apparition de complications annexes. Les méthodes traditionnelles de contrôle du taux de glucose

Fig. 6: La montre GlucoWatch®Biographer (Photo: Cygnus Inc.)

Fig. 7: Grâce à l'application d'un courant faible, les ions migrent à travers la peau. (Photo: Cygnus Inc.)

Fig. 8: Les deux parties de la montre GlucoWatch®Biographer: à gauche, les capteurs destinés à la prise de mesure, à droite, l'affichage et la mémorisation des données (Photo: Cygnus Inc.)



existent depuis une vingtaine d'années, mais elles sont peu conviviales. Le patient doit interrompre son activité pour se piquer et il ne le fait pas aussi souvent que l'exigeraient les variations de son métabolisme, notamment après les repas ou durant le sommeil.

La *GlucoWatch®Biographer* utilise les principes de l'ionophorèse en exploitant le courant ionique pour attirer le glucose de l'intérieur du corps, à travers la peau, vers le dispositif (**fig. 7**). Contrairement aux systèmes traditionnels, on ne prélève pas de sang. En établissant un calibrage entre la proportion de glucose ainsi libéré et celle que l'on retrouve dans le sang, on obtient des mesures fiables, de manière automatique et non invasive. Le patient dispose ainsi, toutes les vingt minutes, d'un affichage de son taux de glucose. Une alarme peut être déclenchée lorsque ces valeurs outrepassent ses propres limites supérieures et inférieures de tolérance et la fiabilité des données affichées a été prouvée par des mesures comparatives. Actuellement, ce dispositif ne dispense toutefois pas d'une prise de sang quotidienne pour le calibrage, et il provoque également une légère irritation de la peau au-delà de douze heures d'utilisation continue.

Le système se compose de deux parties (**fig. 8**). La première, réutilisable, est le biographe qui se porte au poignet, calcule, affiche et mémorise les informations. La seconde,

active et jetable, comprend les électrodes et le capteur d'une autonomie de douze heures. Elle adhère d'un côté à la peau, de l'autre au biographe.

Les électrodes sont montées sur un pansement à l'allure presque classique. Elles sont reliées à une source électrique, soit une pile rechargeable. Un courant très faible pousse le glucose à travers la peau et ce dernier est collecté dans deux disques enduits de gel où il subit un dosage sur place. L'opération de collecte et mesure prend une dizaine de minutes. Les valeurs sont transmises à un microsystème qui les mémorise et les compare aux valeurs limites du patient. Le système a une autonomie de douze heures et, avec l'«intelligence» qu'elle possède, la montre peut analyser des profils de courbes journaliers et nocturnes permettant un ajustement en finesse du traitement.

Le prix de la montre s'élève à 350 livres sterling et celui des capteurs pour la mesure du glucose est de 50 livres pour un lot de 16 (1 capteur pour une série de 12 heures). Actuellement disponible - pour les adultes - sur le marché anglais, le système est accepté par la FDA¹ et devrait apparaître aux Etats-Unis avant la fin du semestre, moyennant quelques adaptations du dispositif².

¹ Food And Drug Administration (organe américain de contrôle des aliments et médicaments)

² Pour plus d'informations consulter le site <www.glucowatch.com>