

Les dispositifs transdermiques dans l'arsenal thérapeutique

Patchs nicotine et sevrage tabagique

Michel Sournac et Hafid Belhadj-Tahar

Résumé Les patchs sont des dispositifs transdermiques (ou systèmes de délivrance à travers la peau) qui permettent d'administrer localement un certain nombre de principes actifs tout en évitant les inconvénients liés à l'administration par voie orale de ces médicaments. En effet, la voie cutanée évite le tractus digestif et le premier passage hépatique observés lors de l'absorption digestive : elle réduit ainsi au maximum les effets secondaires (irritation digestive par exemple), la métabolisation hépatique (effet de premier passage) et la dégradation intestinale des médicaments en cause. Aujourd'hui, un nombre significatif de patchs sont disponibles pour différents traitements (fentanyl pour la douleur, trinitrine pour l'angine de poitrine...). Dans la plupart des cas, ces dispositifs transdermiques sont de type matriciel ; ils se distinguent par leur finesse, leur souplesse et donc leur élégance par rapport aux patchs réservoirs. Dans cet article, nous décrivons comment cette formulation fonctionne et pourquoi une telle voie d'administration est intéressante mais ne concerne actuellement que quelques molécules seulement. Comme exemple, nous fournissons des détails sur les patchs nicotine. En conclusion, nous indiquerons les axes de recherche et de développement des générations futures de systèmes de délivrance transdermique.

Mots-clés Patch, dispositifs transdermiques, adhésifs, nicotine.

Abstract **Transdermal delivery system in the therapeutic arsenal: nicotine patches used in smoking weaning**
Transdermal patch is a drug delivery system that has been used for many years to overcome some of the drawbacks related to the oral administration of drugs; they can minimize side effects and reduce first-pass metabolism, a rapid degradation route of drugs after oral absorption. Today a significant number of patches are available for various treatments (fentanyl for pain, trinitrine for angina pectoris...). In most cases, patches are designed through a matrix type which is more elegant, more flexible and thinner, compared to the reservoir patches. In this article, we describe how this formulation works, and why such route of administration could be used for selected drugs only. As an example, we provide further details on the nicotine patches. Finally, directions for the development of transdermal delivery systems are thought to show the ability of these new technologies to deliver drugs in the future.

Keywords Patch, transdermal delivery systems, adhesives, nicotine.

Les dispositifs transdermiques – plus simplement appelés patchs – sont une forme galénique permettant d'administrer localement ou de manière systémique, un certain nombre de principes actifs dont les propriétés physico-chimiques sont plus particulièrement favorables à une administration par la voie transcutanée.

Cet article fait le point sur la conception, le mode de fonctionnement et l'emploi des dispositifs transdermiques dans leurs applications médicales ou cosmétiques. De même, nous présentons un panorama de ces patchs en distinguant leurs principales différences.

Une attention toute particulière a été accordée aux patchs à base de nicotine qui sont aujourd'hui promus au titre de méthode efficace de sevrage tabagique. Ceci s'inscrit dans le cadre de la lutte contre le tabac qui est responsable de 60 000 décès par an en France. Il faut aussi signaler les méfaits du tabagisme passif contribuant à la pollution domestique « indoor » et dont les enfants en bas âge sont les premières victimes. Nous pouvons citer à titre d'exemple : infections respiratoires (70 %), otites récidivantes (> 50 % si

les deux parents fument), crises asthmatiques, retard de croissance *in utero*, mort subite chez le nourrisson (risque doublé).

Présentée sous la forme de cahier des charges, cette description permet de comprendre le rôle joué par les principaux éléments constitutifs d'un patch dans ses capacités de distribution locale en fonction des molécules, mais également de proposer une tentative de prospective d'évolution de ces formes galéniques « pas tout à fait comme les autres ».

Historique

Les patchs sont apparus pour la première fois en France dans les années 90. Ils permettaient l'administration contrôlée par voie transcutanée de scopolamine (Scopoderm TTS®), de trinitrine (Nitriderm TTS®) et d'estradiol (Estraderm TTS®) pour les traitements respectifs préventifs des symptômes dus au mal des transports, de la crise d'angor (ou crise cardiaque liée à l'effondrement de la vascularisation

du muscle cardiaque lors de l'effort) et des carences œstrogéniques liées à la ménopause. Dans chacun de ces cas, il s'agissait de patchs réservoirs dont la partie centrale contenait un gel hydroalcoolique renfermant le principe actif. Ils avaient été conçus par la société Alza, pionnière dans le développement de formes pharmaceutiques sophistiquées regroupées sous le terme générique de « drug delivery systems ».

Quelques années après, les premiers patchs nicotine ont fait une apparition marquée par une plus grande diversité des technologies mises en œuvre. Sous forme réservoir (Tabazur®, Nicoderm®) ou matricielle (Nicopatch®), plusieurs produits ont ainsi été proposés pour le sevrage tabagique. A l'image de la technologie Nicopatch®, et de manière progressive, plusieurs autres formes matricielles, le plus souvent de taille réduite, plus esthétiques et aussi efficaces, ont été développées grâce à l'emploi de polymères auto-adhésifs. Ainsi stabilisé, le « marché du patch » reste aujourd'hui essentiellement tourné vers l'administration d'hormones, de nicotine et de trinitrine.

Pour être complet, il est nécessaire de citer l'existence d'une forme patch réservoir contre la douleur à base de fentanyl (Durogésic®), d'un pansement adhésif cutané contenant un mélange de deux anesthésiques (Emla Patch®) et d'une compresse imprégnée de diclofénac épolamine (Flector Tissugel®).

Ce dernier cas nous rapproche de toutes les autres formes de patch développées dans le domaine cosmétique ; en effet, il s'agit le plus souvent de formes hydrogels prêts à l'emploi ou secs car nécessitant alors une hydratation préalable de la peau avant d'être appliqués. De nombreuses indications sont revendiquées : le traitement des imperfections cutanées, l'effacement des rides, l'amélioration des troubles

de la circulation veineuse. Ils contiennent alors des principes actifs antibactériens, antiseptiques, hydratants, raffermissants. Il est difficile de dénombrer les présentations différentes proposées dans ce marché de la beauté ; leur essor ne semble pas s'essouffler. Plus récemment et dans le domaine médical, la commercialisation d'un patch contraceptif hebdomadaire (Evra®) est probablement le signe d'un nouvel intérêt vis-à-vis de l'emploi de cette forme galénique.

A titre d'exemple, le *tableau I* représente les patchs à la nicotine disponibles en France.

Tableau I - Liste de patchs nicotine (avec AMM : autorisation de mise sur le marché) répertoriés en France.

Nom du produit	Laboratoire	Doses délivrées	Indication clinique
Nicopatch® Nicorette® Nicotinnell® Niquitin® Niquitin Clear®	Pierre Fabre Santé Pharmacia Novartis GSK GSK	5 à 21 mg par intervalle de 16 ou 24 heures, selon les produits	Sevrage tabagique

Molécules candidates à l'administration transdermique

Il ressort de l'historique précédent qu'un faible nombre de molécules (environ une douzaine) a pu jusqu'à présent bénéficier de développements de type patch. En fait, les avantages de cette forme galénique ne peuvent pas profiter à toutes les molécules actives, dans la mesure où ces dernières doivent franchir « naturellement » la barrière cutanée, ce qui limite considérablement le nombre de bons candidats. Les caractéristiques du candidat idéal sont généralement reconnues à l'aide des critères physico-chimiques ou pharmacocinétiques suivants :

- masse molaire inférieure à 400 Daltons,
- point de fusion inférieure à 100 °C,
- degré de liposolubilité modérée : coefficient de partage octanol/eau (P) compris entre 10 et 10 000 (soit $1 < \log(P) < 4$),
- polarité moyenne,
- pKa proche du pH cutané (pH ≈ 6) afin de favoriser le passage du principe actif sous forme non ionisée,
- faible biodisponibilité orale et/ou demi-vie d'élimination courte (< 10 h),
- premier passage hépatique important (rétention par le foie d'une proportion de la dose administrée par voie orale),
- tolérance cutanée démontrée,
- dose journalière cible inférieure à 10 mg et/ou activité associée à de faibles concentrations plasmatiques (< 25 ng/mL),
- administration répétée.

Pour illustrer ce cahier des charges, les caractéristiques physico-chimiques et cinétiques des principales molécules administrées sous forme de patch sont rappelées dans les *tableaux II et III*.

On peut également constater que certaines de ces molécules ont été présentées sous forme de patch après avoir été préalablement développées par des approches plus classiques (voie orale le plus souvent). La forme patch est ainsi considérée comme une possibilité de prolonger la durée de vie d'une molécule (« life cycle management »), et n'a pas été, jusqu'à présent, associée au développement d'une nouvelle entité chimique. La seule tentative connue à ce jour concerne le développement de la rotigotine, molécule « spécifiquement » conçue pour être développée sous forme

Glossaire

Biodisponibilité : proportion de la dose totale administrée du médicament qui passe dans l'organisme. Elle dépend des voies d'administration et est optimale pour la voie intraveineuse (100 %). Dans le cas de la prise orale, la molécule subit une hydrolyse *in situ* dans le tractus digestif (sous l'action du pH, des enzymes et des bactéries) et par effet du premier passage hépatique.

Compliance : respect scrupuleux de la posologie du traitement prescrit.

Degré de liposolubilité : caractéristique exprimée par le rapport (coefficient) de partage d'une molécule entre la phase organique (octanol) et la phase aqueuse (après agitation du mélange).
Coefficient de partage (P) = [molécule x]_{octanol}/[molécule x]_{eau}.

Dose filée : ancien terme médical désignant un type de posologie (dose et nombre de prises) ; dose administrée de façon fractionnée (faible) et itérative (répétée) conduisant à une concentration quasiment stable dans le temps se situant dans la « fenêtre thérapeutique ». Cette fenêtre est comprise entre les seuils de concentrations toxiques et infra thérapeutiques qui peuvent être observés respectivement lors du pic plasmatique et de prises trop espacées.

Premier passage hépatique : toute molécule absorbée par voie intestinale doit obligatoirement passer par le filtre hépatique qui est le siège principal de l'inactivation des xénobiotiques (molécules étrangères à l'organisme).

Stratum corneum : couche cornée externe formée de cellules épidermiques mortes anucléées (sans noyaux), qui assure la protection mécanique, chimique, thermique et photonique (principalement rayonnement UV).

Traitement topique : traitement cutané local (ex : gel, crème ou pommade).

Tableau II - Propriétés physico-chimiques des principales molécules administrées sous forme de patch.

	Masse moléculaire	pKa	Point de fusion (°C)	log(P) octanol/eau	Solubilité eau (mg/mL) 30 °C
Clonidine	230	8,2	140	0,83	30
Estradiol	272	-	176	2,49	0,003
Fentanyl base	337	8,4	83	2,93	0,2
Levonorgestrel	312	-	205	-	-
Nicotine	162	6,2-11	76-78	1,17	100
Nitroglycérine	227	-	13,5	2,05	1,3
Oxybutinine	358	-	130	5,2	-
Piroxicam	331	6,3	200	-	0,03
Scopolamine base	303	7,8	59	1,24	75
Testostérone	288	-	153	3,31	0,01

une auto-administration encadrée par les conseils du pharmacien d'officine. Dans les prochains mois, il sera particulièrement intéressant d'analyser comment une nouvelle forme de contraception par patch va prendre sa place sur un marché exclusivement composé de formes orales. Enfin, en ce qui concerne les produits cosmétiques, cette forme patch contribue probablement à la consolidation de certaines gammes de soins, en offrant une alternative supplémentaire, voire un confort d'utilisation différent.

Dans tous les cas, les inconvénients des patchs peuvent être associés à d'éventuels cas d'irritation cutanée liés à la présence de principes actifs ou excipients, comme les promoteurs d'absorption (l'éthanol en particulier). Des allergies à certains constituants des adhésifs sont plus rarement rencontrées. Afin de réduire l'occurrence de ces effets, il est recommandé d'appliquer le patch sur une peau propre et saine, puis d'alterner le site d'application au cours du traitement suivi. Enfin, selon la nature de la peau et les conditions extérieures d'environnement (chaleur), des décollements peuvent se produire ; s'ils sont peu fréquents, il suffit d'appliquer un nouveau patch, mais en cas de survenue plus fréquente, le recours à une forme topique de substitution sera nécessaire.

Tableau III - Paramètres cinétiques des principales molécules administrées sous forme de patch.

	Biodisponibilité voie orale (%)	Demi-vie (heure)	Concentration efficace (ng/mL)	Flux <i>in vivo</i> du patch (µg/cm ² /24 h)
Clonidine	95	6-20	0,2-2	28
Estradiol	-	0,05	0,04-0,06	2,4 à 4,8
Fentanyl base	32	3-12	1	60
Levonorgestrel	-	24-55	-	1
Nicotine	30	2	10-30	720 à 3 100
Nitroglycérine	< 1	0,04	1,2-11	480 à 1 000
Oxybutinine	-	13	-	-
Piroxicam	-	50	-	64
Scopolamine base	27	3	0,04	70
Testostérone	< 1	-	3	100 à 400

de patch dans l'indication de traitement des effets de la maladie de Parkinson. Les résultats d'un essai clinique effectué sur 177 patients semblent très prometteurs avec 48 % de bons répondeurs.

Applications : avantages et inconvénients

En assimilant le patch à une technique d'administration médicamenteuse, il est évident que son principal avantage est de permettre une délivrance régulière et prolongée de principes actifs, à doses filées généralement faibles de quelques µg par heure. Cette administration se déroule généralement sur des périodes comprises entre 1 et 7 jours, intervalle pendant lequel les effets secondaires liés soit à un passage hépatique, soit à des variations brutales de concentration plasmatique, sont évités ou réduits. Ainsi, la voie transcutanée est particulièrement appréciée pour son confort et sa facilité d'administration chez des patients atteints de maladies chroniques et invalidantes (telles que l'insuffisance coronarienne ou la maladie de Parkinson) qui nécessitent un traitement de fond contraignant. Cette combinaison d'avantages conduit le plus souvent à améliorer de manière significative la « compliance » du malade au traitement, mais permet également en cas d'effets secondaires imprévus, d'interrompre rapidement le traitement ; il suffit alors de décoller le patch. Cette « compliance » accrue est probablement l'une des raisons du succès du traitement du sevrage tabagique à l'aide du patch qui, dans cette indication, se prête facilement à

Fonctionnement

Selon la définition de la pharmacopée, les dispositifs transdermiques sont « des articles médicamenteux destinés à être appliqués sur un site déterminé de la peau, qui servent de support ou de véhicule à une ou plusieurs substances actives, destinées à exercer une action générale après libération et passage à travers la barrière cutanée ». Ainsi, l'absorption transcutanée d'une substance appliquée sur la peau correspond le plus souvent à son transport depuis la surface cutanée jusqu'aux capillaires sanguins qui permettront une diffusion systémique (figure A de l'encadré 1). Ce transport équivaut à un mécanisme de diffusion passive décrit par la loi de Fick, dont les caractéristiques sont rappelées dans l'encadré 1.

Un temps de latence est généralement observé avant de pouvoir mettre en évidence l'apparition du principe actif dans la circulation sanguine. Il correspond au délai nécessaire à son passage à travers l'épiderme et le derme. Passé ce temps de latence, la quantité ayant diffusé atteint de manière exponentielle un état d'équilibre constant jusqu'à l'enlèvement du patch. La concentration du principe actif dans le patch et la surface du dispositif sont les deux principaux leviers de formulation qui permettent d'envisager une augmentation du flux. Dans la mesure où, pour des raisons évidentes de confort, la surface maximale d'un patch est proche de 50 ou 60 cm², sa teneur en principe actif reste donc le paramètre clé à optimiser au cours des études de formulation. Quand la solubilité à saturation du principe actif dans le véhicule choisi n'est pas suffisante pour maintenir

Encadré 1

Fonctionnement du patch

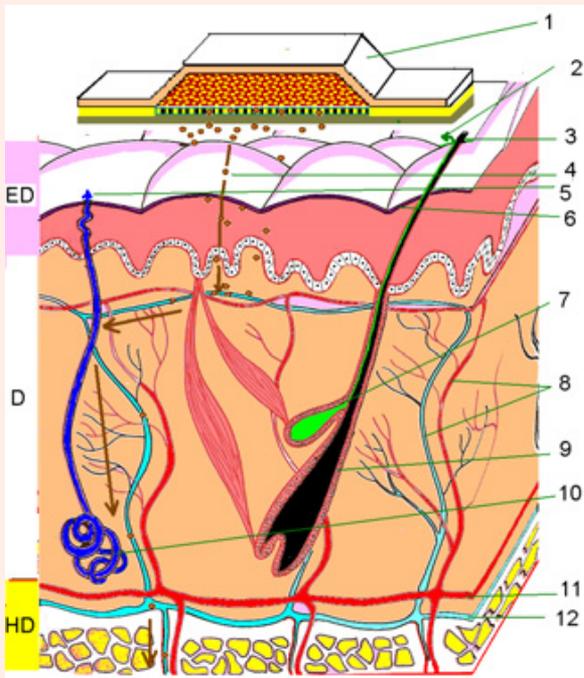


Figure A - Diffusion transcutanée de la nicotine à partir du patch.

ED : épiderme ; D : derme ; HD : hypoderme.

1 : patch nicotine ; 2 : sébum ; 3 : poil ; 4 : nicotine ; 5 : sueur ; 6 : stratum corneum ; 7 : glande sébacée ; 8 : capillaires sanguins ; 9 : follicule pileux ; 10 : glande sudoripare ; 11 : artère ; 12 : veine.

La nicotine contenue dans le patch diffuse passivement à travers les différentes couches cutanées jusqu'aux parois des capillaires sanguins. Il s'établira ainsi un flux nicotinique de transfert allant du patch jusqu'au compartiment vasculaire via le tissu cutané. Le flux sanguin transportera la nicotine jusqu'au compartiment cible qui est représenté principalement par le cerveau.

Cette diffusion passive obéit à la loi de Fick :

$$J = \frac{K_m \times D_m}{E} \times S \times \Delta C$$

avec J : flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$), ΔC : différence de concentration de part et d'autre de la membrane, K_m : coefficient de partage stratum corneum (couche cornée externe)/véhicule, D_m : coefficient de diffusion (cm^2/s), S : surface d'application (cm^2) et E : épaisseur de la couche cornée (μm).

Notons que l'adhérence du patch au stratum corneum est un facteur essentiel pour assurer le bon fonctionnement du dispositif transcutané. Cette adhésion peut être rendue difficile en raison du sébum (film gras sécrété par les glandes sébacées), de la sueur, ainsi que de la présence de poils.

un gradient de concentration pendant la période d'application, il peut alors être nécessaire de s'orienter vers la formulation d'une suspension ou d'une formulation dite « supersaturée ». On notera ici que la proportionnalité entre flux et surface d'application, caractéristique propre aux formes transdermiques, explique la possibilité d'adapter la posologie et de choisir la dose à administrer, en faisant varier le paramètre surface S.

Ces phénomènes sont valables quel que soit le type de patch mis en œuvre, réservoir ou matriciel. Dans le premier cas, il s'agit généralement de gels hydroalcooliques séparés

de l'épiderme par une membrane poreuse faisant office d'élément régulateur de la diffusion de l'actif. Dans le second cas, le principe actif est directement incorporé dans une matrice auto-adhésive, ce qui permet un meilleur contact entre patch et peau ; l'épaisseur de la couche adhésive et le type de polymère employé permettant alors de contrôler la cinétique de diffusion de l'actif. A titre d'exemple, la figure 1 présente une comparaison de trois patches de trinitrine délivrant la même quantité journalière de principe actif (10 mg/24 h). La réduction de la taille et la transparence du patch sont les principaux paramètres visibles sur lesquels des améliorations sensibles ont été apportées ; ils témoignent de l'évolution des techniques de formulation dans ce domaine.

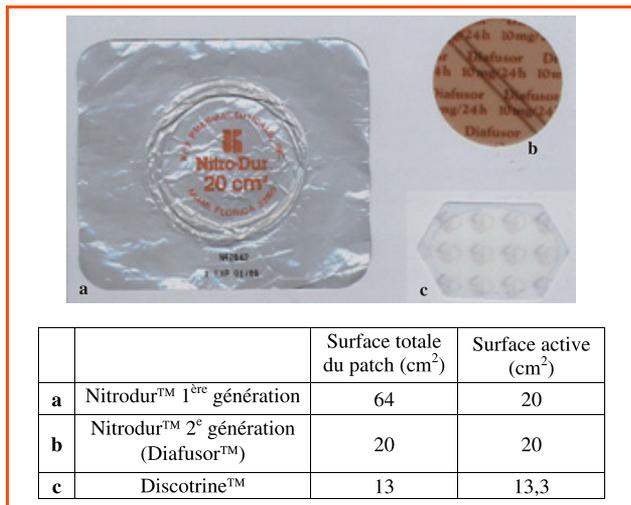


Figure 1 - La réduction de la taille des patches.

Anatomie d'un patch

On distingue grossièrement deux familles de patches (de type réservoir ou de type matriciel) et de manière précise quatre sous-catégories, schématisées dans la figure 2. En règle générale, les patches matriciels sont fins, souples et leur surface de contact à la peau est équivalente à la surface active (1). Dans certains cas, une couronne adhésive périphérique permet de renforcer l'adhésion du dispositif (2). Dans le cas de patches réservoirs, l'épaisseur est généralement plus importante car il s'agit de poches contenant un gel hydroalcoolique (3). Dans certains cas, le réservoir est dit solide (4) et le patch demeure épais et peu souple.

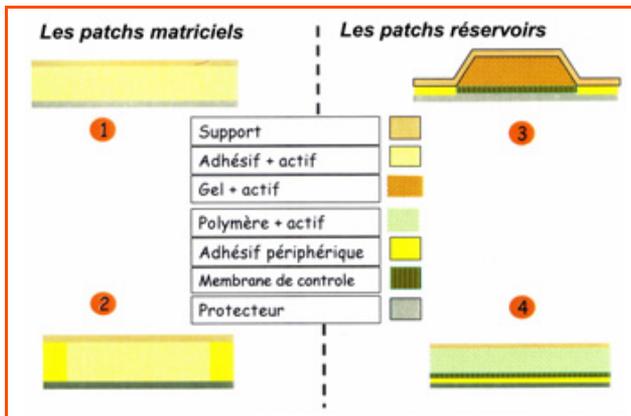


Figure 2 - Schémas anatomiques de patches.

Tableau IV - Cahier des charges des différents composants du patch.

	Patch matriciel « drug in adhesive »	Patch réservoir « drug in an hydroalcoholic gel »
Adhésif	<ul style="list-style-type: none"> - qualité pharmaceutique - compatibilité adhésif et autres composants - propriétés auto-adhésives - concentration à saturation du principe actif dans le polymère adhésif 	<ul style="list-style-type: none"> - qualité pharmaceutique - adhésif périphérique - pas de mélange adhésif et principe actif
Exemples	Les adhésifs les plus souvent mis en œuvre sont de type acrylique : copolymères de divers monomères (butylacrylate – butyméthacrylate – vinylacétate – 2-éthylhexylacrylate...). Ils se présentent sous forme de solutions organiques ou de suspensions aqueuses. Parfois, il s'agit de copolymères éthylène-vinylacétate (EVA) ou de polyisobutylène (PIB).	
Promoteur d'absorption	<ul style="list-style-type: none"> - qualité pharmaceutique et statut « GRAS » (« generally recognized as safe ») - maîtrise des quantités résiduelles après séchage de l'enduction 	<ul style="list-style-type: none"> - qualité pharmaceutique et statut « GRAS » (« generally recognized as safe ») - pas de séchage - forte proportion d'éthanol
Exemples	La présence de promoteurs d'absorption dans des patchs de type réservoir est indissociable de la conception de ce type de patchs utilisant les propriétés de promoteur d'absorption de l'éthanol. Les esters d'acides gras et les dérivés du propylène glycol, et plus spécifiquement les esters de sorbitan, le propylène glycol monolaurate et l'acide oléique, ont démontré leurs capacités à favoriser le passage cutané de certains actifs, sur la base de leurs propriétés hydratantes et/ou émoullissantes.	
Solvants de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> - confèrent au mélange les propriétés idéales pour permettre une enduction - peuvent être aussi co-solvants du polymère adhésif - favorisent l'activité thermodynamique 	- rôle moins important dans le cas d'un patch réservoir
Exemples	Selon le type d'adhésif acrylique employé, ces solvants sont plus ou moins polaires et seront évacués par séchage au cours de la fabrication. Il peut s'agir d'eau, d'acétate d'éthyle, de propylène glycol.	
Films	<ul style="list-style-type: none"> - recherche d'un compromis entre occlusivité et confort - compatibilité films et excipients - qualités esthétiques - propriétés mécaniques du protecteur 	<ul style="list-style-type: none"> - recherche d'un compromis entre occlusivité et confort - compatibilité films et solvants type éthanol - membrane de contrôle de la libération
Exemples	Le compromis confort/occlusivité du support (« backing ») est obtenu par le choix de films simples de type polyester (PET), polyéthylène (Pebd) ou de films multicouches de type EVA. Les films protecteurs (« release liner »), qui sont décollés du patch avant la pose de ce dernier, sont le plus souvent de type PET siliconé.	

Le développement d'une forme patch est avant tout lié à une bonne connaissance des fonctionnalités de chacun de ses composants. Le *tableau IV* présente le cahier des charges techniques de chaque composant constitutif d'un patch matriciel ou réservoir, en distinguant l'adhésif, le promoteur d'absorption, les solvants de fabrication et les films.

Forme pharmaceutique à part entière, le développement d'un patch à visée médicale obéit aux mêmes contraintes réglementaires que les autres formes pharmaceutiques. Cependant, on comprendra que ce développement sera différencié en fonction des objectifs poursuivis : l'administration systémique d'une hormone ou locale d'un anti-inflammatoire conduira à des variations dans la nature des études qui seront mises en place. Les points communs du développement peuvent être résumés comme suit :

- Évaluation de la capacité intrinsèque du principe actif à franchir la peau (modèles théoriques – études *in vitro*) (voir le chapitre « Molécules candidates à l'administration transdermique ») ;
- Études de préformulation et choix entre les options réservoir et matriciel (*tableau IV*) ;
- Études de perméation *in vitro* à partir de prototypes (réalisées sur des modèles de peau) ;
- Études de pré-stabilités et procédé de fabrication ;
- Études précliniques de tolérance cutanée (irritation et sensibilisation) ;
- Choix de la formulation pivot ;

- Études cliniques de phase I/II pour valider la taille du patch et confirmer la possibilité de délivrer une dose thérapeutique ;
- Études cliniques de phase II/III pour confirmer l'efficacité et la tolérance du patch.

Les contrôles d'adhésivité

Parmi les contrôles réalisés au cours de ces études, une attention particulière sera portée sur l'adhésivité du patch ; ce dernier est en effet principalement constitué par un polymère dont les propriétés adhésives (adhésion instantanée-cohésion-pelage) doivent non seulement être peu modifiées par les autres excipients constitutifs du patch, mais aussi être capables de se maintenir aux mêmes niveaux pendant deux à trois ans, durée de péremption usuelle pour ce type de forme pharmaceutique.

En règle générale, ces tests d'adhésion sont conduits *in vitro* selon des référentiels qui permettent de conclure à leur évolution en fonction de certaines contraintes (temps, environnement). Réalisés après avoir collé les patchs sur des surfaces standard verre ou acier inox, ils ne peuvent refléter correctement le niveau d'adhésion qui sera rencontré *in vivo*. Il peut être intéressant dans certains cas de mesurer la force de décollement d'un patch à l'échéance de sa durée d'application chez un sujet. Cette information est accessible grâce au développement d'équipements spécifiques tels que l'appareil de pelage représenté à la *figure 3*. Il s'agit d'un

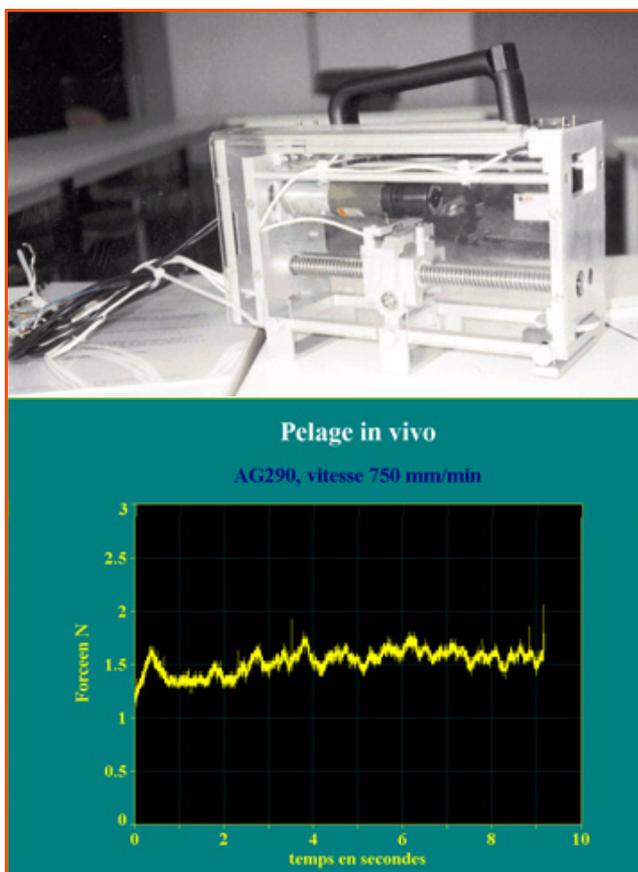


Figure 3 - Le « peel patch tester » et un exemple de courbe de pelage.

dynamomètre portable (brevet Pierre Fabre n° FR 9900281) capable d'enregistrer un signal de force au cours de la dépose du patch et dont l'interprétation sous forme d'énergie (N/cm) permet de renseigner de manière plus rigoureuse le niveau d'adhésion du patch.

Les patches nicotine

Dans le cas particulier de la nicotine dont les caractéristiques physico-chimiques sont idéales vis-à-vis de la perméation cutanée, les patches sont de type réservoir mais reprennent toutes les caractéristiques (finesse, taille, souplesse) des patches matriciels. Ceci explique pourquoi il n'est pas recommandé, sauf cas exceptionnel, de les couper ; cette manipulation conduisant au risque de modification de la cinétique de libération de la nicotine. Ceci étant dit, le *tableau V* reprend les principales caractéristiques des différents patches à base de nicotine disponibles en France. Leur point commun est d'être « device dépendant », c'est-à-dire de pouvoir maîtriser la cinétique de libération intrinsèque de nicotine dans le patch, de manière à éviter tout accident de type « cinétique flash » dont on connaît les risques. Ce résultat a été obtenu, dans chaque cas, en employant une large palette de matériaux et en différenciant les procédés de fabrication.

Après administration unique d'un patch, le taux plasmatique de nicotine est caractérisé par un pic entre 4 et 9 heures, suivi d'une diminution progressive. La concentration maximale est plus faible que celle obtenue après la prise d'une cigarette, et l'effet conjoint d'une lente libération de nicotine à partir du patch et d'un effet de stockage dans le derme explique le devenir de ces taux au cours d'une administration répétée du patch. Ce profil est présenté dans la *figure 4* en comparaison avec ceux obtenus après prise de gomme ou de spray. Le patch est la seule forme galénique qui permet de contrôler de manière « filée » la quantité de nicotine présente dans le sang. De ce fait, elle est plus particulièrement adaptée au traitement de fond du sevrage tabagique, en complément de formes à libération rapide, destinées elles à se substituer momentanément à « l'envie d'une cigarette » (*encadré 2*). Enfin, administré pendant 24 heures, le patch permet de réduire l'envie de la première cigarette du matin et accroît ainsi les chances de succès du sevrage.

Aujourd'hui, les patches constituent la forme galénique de référence pour le sevrage tabagique. Plusieurs études ont

Tableau V - Descriptif des patches nicotine disponibles en France.

	Nicopatch®	Niquitin®	Nicorette®
Surface (cm ²)	10-20-30	7-15-22	10-20-30
Dosage (mg)	7-14-21	7-14-21	5-10-15
% délivré	39	27	60
Quantité de nicotine par patch (mg)	17,5-35-52,5	36-78-114	8,3-16,6-24,9
Quantité de nicotine par cm ² (mg)	1,75	5,18	0,83
Biodisponibilité (% absorbé/quantité libérée)	98	68	95
Application/j	24 h	24 h	16 h
Contrôle de la libération	polymère	membrane	adhésif
Enveloppe externe	film polyester	polyéthylène/aluminium/téréphtalate de polyéthylène	film polyester
Couche matrice ou réservoir/couche adhésive	copolymères méthacryliques et acryliques – esters acide caprique/caprylique	polyisobutylène	polyisobutylène/polybutène
Feuille de protection détachable	polyester aluminé siliconé	polyester siliconé	polyester siliconé
Laboratoire	Pierre Fabre Santé	GSK	Pharmacia

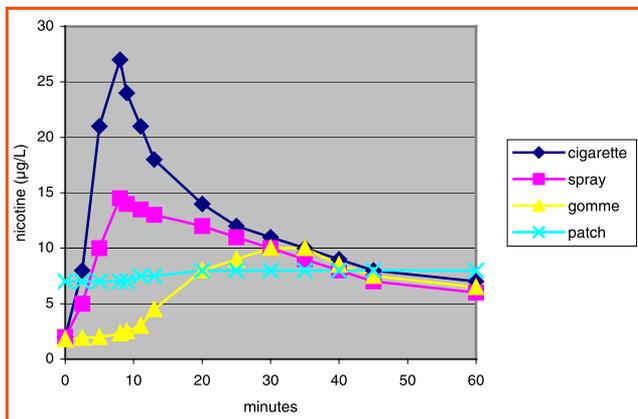


Figure 4 - Comparatif des taux plasmatiques de nicotine obtenus après administration de différentes formes.

démonstré qu'il s'agit d'une méthode :

- efficace : l'usage des patchs multiplie par 2 à 3 le taux de réussite (*Lancet*, 1994, 343, p. 139) ;
- recommandée : 140 000 prescriptions de médecins tabacologues (conférence de consensus 1998) ;
- suivie : 75 % de part de marché (GERS CM 05/02) avec peu de réactions locales (1 à 7 % des patients).

Conclusion et perspectives

Les contraintes spécifiques qui viennent d'être exposées à propos du développement des dispositifs transdermiques expliquent la faible part relative occupée par ces formes pharmaceutiques (marché de l'ordre de 4 milliards de dollars, soit environ 10 % du marché mondial des formes pharmaceutiques « drug delivery »). Historiquement, les patchs ont d'abord concerné les molécules les plus aptes à franchir la peau de par leurs propriétés physico-chimiques. Dès lors, il devint plus difficile de maintenir ce marché avec un niveau de croissance équivalent. Des signes évidents de reprise sont visibles (commercialisation d'un patch contraceptif) et devraient être confirmés par le proche aboutissement de nouveaux patchs à base de méthylphénidate (traitement des troubles de l'attention chez l'enfant), de sélégiline (traitement antidépresseur) et d'oxybutinine (traitement des troubles de l'incontinence urinaire).

D'autres voies de développement sont étroitement liées aux progrès réalisés dans le domaine des adhésifs. La société Noven a récemment développé un patch estradiol de très petite taille (Vivelle.dot®), grâce à la mise au point d'une matrice adhésive innovante associant des polymères acryliques et des silicones. De son côté, la société 3M propose une large gamme de compositions adhésives (concept Latitude™) destinées à trouver le meilleur

Encadré 2

La neurochimie de la dépendance à la nicotine et son traitement substitutif

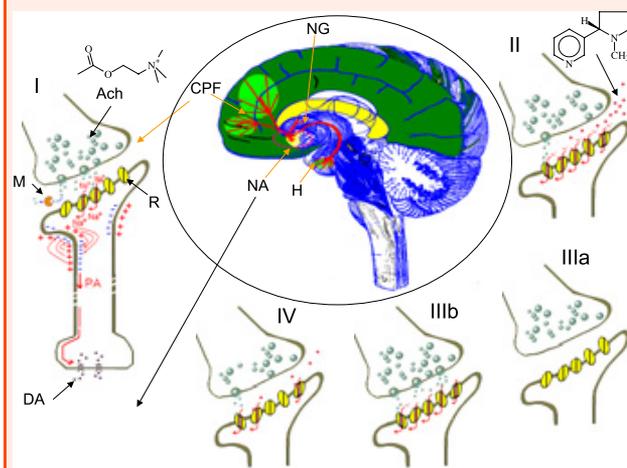


Figure B.

I - État physiologique

- A l'échelle anatomique :

Le noyau accumbens, siège du plaisir et « de la récompense », se trouve au carrefour neurologique du système d'apprentissage. Il implique des projections neuronales venues de différents centres du cerveau : hippocampe (H : la mémoire), cortex préfrontal (CPF : la motricité) et noyaux gris centraux (NG : le contrôle de mouvements). Toutes ces informations sont codées par des neurotransmetteurs chimiques, à savoir l'acétylcholine (Ach) qui active des neurones « dopaminergiques » (ND) du noyau accumbens (NA). Lors de leur stimulation, les ND libèrent à leur tour la dopamine (DA) qui contrôle le plaisir.

- A l'échelle moléculaire :

La stimulation des neurones situés en amont du noyau accumbens provoque la libération de l'acétylcholine (Ach) dans la synapse (jonction interneuronale). L'acétylcholine, tout en se fixant sur un récepteur spécifique (R), induit le changement de sa configuration

moléculaire et provoque l'ouverture d'un canal ionique sodique transmembranaire.

L'entrée du sodium vers le milieu intracellulaire (qui est chargé négativement) a pour conséquence de perturber la différence de potentiel transmembranaire et de générer une dépolarisation (déséquilibre des charges). La valeur de cette dépolarisation est proportionnelle au nombre de canaux ouverts et donc à la quantité de l'acétylcholine déversée au niveau de la synapse. Si cette dépolarisation atteint un seuil critique, un potentiel d'action (PA) est alors propagé le long de tout le neurone pour atteindre la terminaison localisée dans le noyau accumbens (NA). A ce niveau, la membrane devient perméable à la dopamine (DA) qui sera ainsi libérée, d'où la sensation de plaisir.

II - État de dépendance

La nicotine (N) vient exciter massivement les récepteurs de l'acétylcholine (Ach), situés au niveau des neurones dopaminergiques (ND). Cette stimulation va libérer la dopamine (DA) et procurer chez le fumeur un plaisir intense, un apaisement et l'envie de recommencer (dépendance psychique). L'acétylcholine (Ach) subit rapidement une hydrolyse enzymatique *in situ* (dans la synapse) par l'acétylcholine estérase (M), alors que le catabolisme de la nicotine exogène est essentiellement hépatique (d'où sa demi-vie de deux heures).

III - État d'abstinence

a- Après une période d'abstinence, l'organisme élimine la nicotine. Les neurones dopaminergiques ne sont plus sollicités, l'état de manque et de déplaisir s'installe (sevrage). Cette dépendance physique se traduit par un comportement cognitif et émotionnel inadapté chez les personnes dépendantes.

b- Le système en amont « s'emballé » donnant l'excitation motrice, la nervosité et l'anxiété du syndrome de sevrage.

IV - Intérêt du traitement substitutif

Ce traitement permet de maintenir une concentration basale minimale évitant le syndrome de sevrage qui est observé dans les premiers jours du sevrage tabagique.

compromis entre principe actif et adhésif et renforcer ainsi les chances de succès du formulateur. Ces derniers peuvent également mettre en œuvre de nouveaux promoteurs d'absorption tels que ceux proposés par les sociétés Acrux (gamme Across™), Nexmed (NexAct™) ou Bentley (CPE™), pour ne citer que les principales. Préférentiellement utilisés dans des formes topiques type gels ou sprays, ces composés sont de mieux en mieux connus sur le plan de leur tolérance cutanée.

Ainsi, ce double contexte d'émergence de patchs dans de nouveaux domaines thérapeutiques à fort potentiel et de progrès de formulation à proprement parler, laisse entrevoir une progression régulière de cette forme pharmaceutique.

Dans le cas particulier des patchs nicotine, les axes de développement concernent la possibilité d'administrer de plus fortes quantités de nicotine adaptées au traitement des « gros fumeurs », ainsi que la recherche de principes actifs à associer à la nicotine afin de renforcer l'efficacité du patch. Enfin, il n'est pas exclu d'envisager une évolution du design de ces patchs, avec des couleurs ou des formes capables de consolider l'identité de ces produits dans le but de valoriser l'attitude du patient désireux de suivre un tel traitement.

En dehors de ce contexte court ou moyen terme, les autres signes visibles du développement de nouvelles formes de patch concernent toutes les technologies qui visent à améliorer la diffusion transmembranaire par l'iontophorèse, l'électroporation, la sonophorèse ou des microaiguilles. Ces patchs seront destinés à administrer à travers la peau des macromolécules, protéines ou peptides dont la biodisponibilité par voie orale est négligeable. Dans ce contexte, un nombre limité de centres d'expertise se consacrent d'ores et déjà à ces sujets (dans le cadre de programmes de recherche à plus long terme).

Enfin, le développement soutenu de nouveaux principes actifs à visée cosmétique pourrait également profiter d'une forme galénique attractive complémentaire des gammes existantes.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Bernard Frances du Centre de Recherche sur la Cognition Animale et professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse.

Pour en savoir plus

- Asmussen B., *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **1991**, 13 (5), p. 343.
- Bach M., Lippold C., *Europ. Journ. Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, **1998**, 46, p. 1.
- Brown L., Langer R., *Ann. Rev. Med.*, **1988**, 39, p. 221.
- Cantor A.S., Wirtanen D.J., *Pharmaceutical Technology*, **2002**, 26, p. 28.
- Chien Y.W., *STP Pharma Sciences*, **1991**, 1 (1), p. 5.
- Dimas D.A., Paraskevas P.D., Rekkas D.M., Choulis N.H., *Pharm. Sci. Tech.*, **2000**, 1 (2), article 16.
- Gore A.V., Chien Y.W., *Clinics in Dermatology*, **1998**, 16, p. 599.
- Guy R.H., *Pharmaceutical Research*, **1996**, 13 (12), p. 1765.
- Hadgraft J., *Int. Jour. Pharmaceutics*, **1999**, 184, p. 1.
- Jemain A., *L'Usine Nouvelle*, **1998**, 2629, p. 58.
- Kalia Y.N., Merino V., Guy R., *Dermatologic Therapy*, April **1998**, 16 (2), p. 289.
- Laugel C., Marty J.P., *Reprod. Hum. et Hormones*, **1999**, XII (4), p. 1.
- Lewis D., Paulo M., Faustino E., Farinha A., *Int. J. Pharmaceutics*, **1997**, 148, p. 177.
- Machu J., *Le Pharmacien de France*, **2000**, 2, p. 38.
- Pierard G.E., Van Cromphaut I., *Rev. Med. Liège*, **1997**, 52 (9), p. 585.
- Prausnitz M.R., Mitragotri S., Langer R., *Nature Reviews Drug Discovery*, 3 (2), **2004**, p. 115.
- Ranade V., *J. Clin. Pharmacol.*, **1991**, 31, p. 401.
- Segot-Chicq S., Rieg-Falson F., *STP Pharma*, **1987**, 3 (4), p. 319.
- Venkatraman S., Gale R., *Biomaterials*, **1998**, 19, p. 1119.
- www.santé.gouv.fr/html/pointsur/tabac/rapport.pdf
- Watts R., 8th Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, **2004**, Rome (Italie), Transdermal Rotigotine Patch Effective and Safe in Early Idiopathic Parkinson's Disease (www.pslgroup.com/dg/2446f6.htm).



M. Sournac

Michel Sournac

est responsable Formulation dispositifs transdermiques à l'Institut de Recherche Pierre Fabre*.



H. Belhadj-Tahar

Hafid Belhadj-Tahar

est docteur en médecine et en chimie et directeur médical et scientifique du Groupe Santé Recherche**.

* Institut de Recherche Pierre Fabre, Centre de Développement de Labège, 31319 Labège Cedex.

Courriel : michel.sournac@pierre-fabre.com

** Groupe Santé Recherche, 35 rue Bernard de Ventadour, 31300 Toulouse. Courriel : belhadj.h@oreka.com

Comment ça marche ?

La rubrique de L'Actualité Chimique qui répondra à vos questions sur la chimie du quotidien




Elle est présentée sur le site www.sfc.fr,
rubrique L'Actualité Chimique.
Exemples de sujets traités :

Les lessives en poudre :
un siècle d'innovations pour éliminer les taches
(mars 2003)

Les airbags puisent leur énergie
des boosters d'Ariane (juin-juillet 2003)

Les verres optiques :
de la protection à la correction (octobre 2004)

