

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESE 2014 / TOU3 / 2111

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MERGEAY-FABRE MAYKA

DEVELOPPEMENT DES FORMES TRANSDERMIQUES

11 Décembre 2014

Directeur de thèse : Mr Houin Georges

JURY

Président : Mr Houin Georges
1er assesseur : Mr Cussac Daniel
2ème assesseur : Mr Gout Bernard

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse :

Georges Houin, je suis honorée que vous ayez accepté de me superviser pour ce travail. Je vous remercie de m'avoir suggéré ce thème car mes recherches m'ont vraiment captivée et je suis sincèrement ravie des connaissances que ce sujet m'a apporté. Je vous suis également profondément reconnaissante de m'avoir guidée, conseillée et suivi tout au long de ce projet.

Aux autres membres de mon jury de thèse :

Daniel Cussac, je vous remercie d'avoir accepté de bien vouloir juger mon travail et de m'apporter votre expertise, notamment sur la physiologie humaine.

Bernard Gout, je suis heureuse que vous siégiez parmi mon jury et vous remercie de me consacrer du temps pour évaluer ma thèse. Merci pour vos conseils sur ce travail et pour avoir participé activement à ma formation de pharmacien.

A ma famille :

Maman, papa, merci de m'avoir toujours soutenue, motivée et encouragée dans mes études. Je te remercie papa d'avoir donné de ton temps pour la relecture de ma thèse et pour tes conseils. Enfin merci tout simplement à vous deux d'avoir toujours cru en moi.

Adrian, Annie, Dominique, Jérémy, Miette, c'est un réel plaisir de pouvoir partager des bons moments avec chacun de vous et de vous avoir près de moi. Le temps passé en votre compagnie m'a permis de me ressourcer pour mieux étudier par la suite. Adrian, je te remercie spécialement pour toute l'aide informatique que tu m'as apportée.

Rodrigue, merci de m'épauler et de me soutenir inconditionnellement. Ta présence et ton aide me sont très précieuses, particulièrement lors de mes moments de stress. Merci de t'être autant investi pour ma thèse car je sais que ce n'était pas toujours une tâche évidente.

A mes amis :

Camille, Julie, Sarah, vous êtes à vous trois l'une des raisons qui me rend très contente d'avoir choisi de faire des études de Pharmacie sans lesquelles jamais je ne vous aurais rencontrées. Merci pour le soutien que vous m'avez apporté dans mes études et notamment au cours de nos longues heures de révision. Merci aussi pour les moments de rire et pour tout ce que l'on partage ensemble et que l'on continuera d'échanger. Enfin merci à toutes les trois pour votre contribution à ce travail.

Ben, Jérôme, merci pour votre bonne humeur et pour les nombreuses parties de jeu que l'on a pu partager, car les temps de détente sont tout aussi importants que les moments studieux.

Mimie, Micka, Zilie, c'est un réel plaisir de pouvoir vous voir si souvent aujourd'hui, de partager autant de temps ensemble et de complicité. Merci particulièrement à Zilie qui m'a permis de passer chaque année mes vacances au soleil et qui m'a soumis l'idée des études de pharmacie dans lesquelles j'ai trouvé ma voie professionnelle.

Manali, merci d'avoir partagé pratiquement tous les moments de ma vie, les bons comme les mauvais et d'être toujours restée mon amie même dans les périodes où l'on se voyait moins. Enfin merci d'être là quoi qu'il arrive.

Amandine, Anne-Laure, Bastien, Laura, Sophie, je tiens à vous remercier pour tous les moments partagés ensemble tant en TP et en cours qu'en dehors de la fac. Et ce n'est que le début d'une grande amitié...

Merci également à mes professeurs et au personnel administratif de la faculté de pharmacie qui m'ont accordé du temps, prodigué des conseils et qui m'ont aidé dans mes choix professionnels.

Enfin merci à tous ceux que je n'ai pas cités, ma famille, mes amis de longue date et ceux que j'ai rencontrés durant mes études, car vous avez tous participé indirectement à ma réussite...

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	7
TABLE DES ABREVIATIONS.....	8
QUELQUES DEFINITIONS	9
INTRODUCTION.....	12
I. GENERALITE N°1 : LA PEAU.....	15
A. STRUCTURE DE LA PEAU	16
1. <i>L'épiderme</i>	16
2. <i>Le derme</i>	19
3. <i>L'hypoderme</i>	21
B. LE METABOLISME CUTANE.....	21
C. LA PERMEABILITE DE LA PEAU	22
D. LE PASSAGE TRANSDERMIQUE	24
1. <i>Les deux phases du passage transdermique</i>	24
2. <i>Les voies de transport à travers la couche cornée</i>	25
3. <i>Les différents mécanismes de pénétration de la peau</i>	26
4. <i>L'augmentation du passage transdermique</i>	28
II. GENERALITE N°2 : LE PATCH TRANSDERMIQUE.....	31
A. DEFINITION PAR LA PHARMACOPEE EUROPEENNE 7.0.....	31
B. DESCRIPTION DU PATCH TRANSDERMIQUE	32
C. LES DIFFERENTS TYPES DE SYSTEMES TRANSDERMIQUES	33
1. <i>Le patch de type réservoir</i>	34
2. <i>Le patch de type matriciel</i>	35
3. <i>Critères de choix du type de patch</i>	37
D. MODE D'ADMINISTRATION / SITE D'APPLICATION	37
E. LES AVANTAGES DU PATCH TRANSDERMIQUE.....	39
F. LES CONTRAINTES ET LIMITES DES SYSTEMES TRANSDERMIQUES.....	41
1. <i>Les propriétés physico-chimiques des principes actifs</i>	41

2.	<i>Les propriétés pharmacocinétiques des principes actifs</i>	42
G.	LES EXCIPIENTS DU DISPOSITIF TRANSDERMIQUE	43
1.	<i>Les solvants inorganiques</i>	43
2.	<i>Les solvants organiques</i>	44
3.	<i>Les modificateurs de la kératine</i>	44
4.	<i>Les solvants utilisés pour la vectorisation</i>	45
H.	PRECAUTIONS D'EMPLOI ET EFFETS INDESIRABLES COMMUNS DES PATCHS TRANSDERMIQUES	45
I.	AUTRES SPECIFICITES DU DEVELOPPEMENT DES FORMES TRANSDERMIQUES	46
1.	<i>Les points importants à évaluer lors du développement de système transdermique</i>	47
2.	<i>Etudes précliniques des formes transdermiques</i>	48
3.	<i>Informations figurant sur le dispositif</i>	48
J.	RESUME DES PROPRIETES D'UN CANDIDAT MEDICAMENT D'UNE FORME TRANSDERMIQUE	49
K.	LES DIFFERENTES FORMULATIONS DES FORMES TRANSDERMIQUES	49
1.	<i>Les systèmes vésiculaires</i>	49
2.	<i>Les dispersions liquides</i>	50
3.	<i>Les systèmes matriciels et les films adhésifs</i>	50
4.	<i>Les systèmes réservoirs</i>	50
L.	AMELIORATION DU TRANSPORT MOLECULAIRE PERCUTANE PAR EFFET PHYSIQUE	51
1.	<i>L'iontophorèse</i>	51
2.	<i>L'électroporation</i>	52
3.	<i>La sonophorèse</i>	52
4.	<i>Administration transdermique par microeffraction</i>	53
M.	LES GENERIQUES DE FORME TRANSDERMIQUE	53
III.	LA REGLEMENTATION DU DEVELOPPEMENT ET DE LA QUALITE DES FORMES	
	TRANSDERMIQUES	56
A.	NOUVEAUX MEDICAMENTS	57
1.	<i>Recommandation sur la description et la composition du produit médicamenteux</i>	57
2.	<i>Recommandation pour la justification pharmaceutique</i>	59
a)	Objectif thérapeutique et mode de libération	59
b)	La substance médicamenteuse	60
c)	Les excipients	60

d)	La formulation.....	61
e)	L'élaboration du programme de stabilité.....	64
f)	Les performances in vitro et in vivo du produit médicamenteux.....	65
g)	Le développement de la méthode de fabrication	71
h)	Dispositif de fermeture du contenant	72
i)	L'administration	73
3.	<i>La production</i>	74
4.	<i>Contrôle des excipients, des strates et du revêtement</i>	75
5.	<i>Les spécifications des produits médicamenteux</i>	75
6.	<i>Stratégie de contrôle</i>	77
B.	EXIGENCES POUR LE DEVELOPPEMENT D'UN PATCH GENERIQUE	77
1.	<i>Remarques générales</i>	77
2.	<i>Développement Pharmaceutique</i>	78
3.	<i>Les exigences des données comparatives concernant la qualité et les données cliniques</i>	79
a)	Qualité.....	79
b)	Données cliniques.....	80
C.	REGLEMENTATION DES DIFFERENTES DEVIATIONS.....	80
D.	ETUDE DE PERMEATION <i>IN VITRO</i>	81
1.	<i>Introduction</i>	81
2.	<i>Préparation des échantillons et de la peau</i>	85
3.	<i>Design de l'étude / conditions de l'étude</i>	86
4.	<i>Développement et validation de la méthode</i>	87
5.	<i>L'analyse des données</i>	88
6.	<i>Système de qualité et rapport d'étude</i>	89
E.	TEST D'ADHERENCE <i>IN VIVO</i> A LA PEAU	90
F.	DIFFERENTES REFERENCES CITEES DANS LA NOUVELLE DIRECTIVE	92
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	94
	BIBLIOGRAPHIE	95

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Structure de la peau</i>	16
<i>Figure 2 : Structure de l'épiderme</i>	19
<i>Figure 3 : Composition du derme</i>	20
<i>Figure 4 : Schéma d'un patch transdermique, exemple du patch de type « adhésif actif »</i>	32
<i>Figure 5 : Structure du patch réservoir</i>	35
<i>Figure 6 : Structure du patch matriciel de type « adhésif actif »</i>	36

TABLE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

DTS : Dermal Therapeutic System

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

HPLC : High-Performance Liquid Chromatography

ICH : International Conference on Harmonisation

PA : Principe Actif

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SD : Standard Deviation

TDDS : Transdermal Drug Delivery Systems

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TEWL : Transepidermal Water Loss

QUELQUES DEFINITIONS

Absorption :

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure).

Cytochrome :

Substance protéique pigmentée des cellules vivantes, localisée dans les mitochondries. Ce sont des coenzymes intermédiaires et indispensables de la chaîne respiratoire.

Les cytochromes P450 (CYP450) sont des hémoprotéines (protéines ayant de l'hème comme cofacteur) qui interviennent dans des réactions d'oxydoréduction d'un grand nombre de grandes ou de petites molécules, qu'il s'agisse de métabolites ou de xénobiotiques. Le terme P450 provient de la spectrophotométrie et du pic d'absorbance à une longueur d'onde de 450 nm lorsque ces enzymes sont à l'état réduit et complexées avec le monoxyde de carbone.

Diffusion transdermique :

La diffusion transdermique définit le processus par lequel les molécules libérées au niveau de la peau se déplacent d'une région plus concentrée vers une région moins concentrée.

Index thérapeutique :

L'index thérapeutique d'un médicament est l'écart entre la dose efficace (dose basse) et la dose toxique (dose haute) avec laquelle on rencontre des effets indésirables. Ainsi on qualifie d'étroit l'index thérapeutique d'une molécule ayant une dose efficace proche de sa dose toxique. Il est important que les concentrations plasmatiques restent dans cet intervalle afin d'obtenir une activité thérapeutique sans avoir d'effets indésirables importants.

Mouvement électrophorétique :

Il s'agit de la mobilité d'une particule chargée sous l'action d'un champ électrique uniforme.

Perméabilité :

La perméabilité est la propriété de certaines membranes à se laisser traverser par les liquides, les gaz, etc.

Polymère :

Un polymère est une macromolécule composée d'un grand nombre d'unités répétitives, les monomères. Les polymères sont classés en fonction de leur rigidité, leur structure et leur organisation spatiale. Ainsi, en fonction du caractère de rigidité, les polymères sont classés en élastomères, fibres ou matières plastiques. En fonction de leur structure, ils sont classés en polymères linéaires, en polymères ramifiés ou en polymères réticulés. En fonction de leur organisation spatiale, il est usuel de classer ces polymères en dérivés cristallins ou non cristallins.

Produit laminé :

Produit obtenu par laminage, qui est un procédé de fabrication par déformation plastique. Il concerne différents matériaux comme du métal ou tout autre matériau sous forme pâteuse comme le papier ou les pâtes alimentaires. Cette déformation est obtenue par compression continue au passage entre deux cylindres contrarotatifs appelés laminoir.

Résorption :

La résorption est la prise en charge de la substance par la microcirculation sanguine après passage à travers un revêtement épithélial (la peau, par exemple) ou une muqueuse (la muqueuse intestinale, par exemple).

Surface active :

La surface active d'un patch est une mesure de la capacité intrinsèque de la formulation à libérer *in vivo* la substance médicamenteuse (exprimé en % / cm²). Cette valeur permet d'apprécier l'activité thermodynamique du patch.

Xénobiotique :

Se dit d'une molécule étrangère à un organisme vivant (additif alimentaire, par exemple) et considérée comme toxique.

INTRODUCTION

Vers la fin du XIX^{ème} siècle, une onction totale du corps avec du calomel (sel de mercure), atteignant la circulation systémique, est utilisée dans le traitement de la syphilis. Cette méthode de traitement particulière peut être considérée comme une ébauche de forme pharmaceutique transdermique.

Les premiers dispositifs transdermiques ont alors été mis au point aux États-Unis vers la fin du siècle suivant : la FDA a autorisé la mise sur le marché en 1979 de patchs de trinitrine et en 1981 d'un patch à la scopolamine.

La première commercialisation de patch en France a été autorisée en 1984 avec le NITRIDERM® (ayant comme substance active la trinitrine), vasodilatateur indiqué dans le traitement préventif des crises d'angine de poitrine, par les laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Depuis, des patchs transdermiques se sont développés dans différentes aires thérapeutiques comme le traitement de la crise d'angor (avec la trinitrine), des nausées et vomissements (avec la scopolamine), de la démence de type Alzheimer (avec la rivastigmine). Ils se sont également développés dans le but d'améliorer la prise en charge de la douleur (avec le fentanyl), le sevrage tabagique (avec la nicotine). D'autres patchs sont des substitutifs hormonaux (comme l'estradiol et la lévonorgestrel) ou des contraceptifs (avec la norelgestromine et l'éthinylestradiol).

Du fait d'un nombre conséquent et croissant de spécialités sur le marché utilisant cette forme pharmaceutique particulière, l'Agence Européenne du Médicament souhaite pouvoir harmoniser le développement de ces patchs. Dans ce but cette agence élabore actuellement une nouvelle directive visant à normaliser la qualité des patchs transdermiques.

Ce sont des formes pharmaceutiques spécifiquement intéressantes pour toute médication de longue durée nécessitant de faibles taux plasmatiques.

Le principal facteur limitant lors du développement de ces patchs est le passage de la molécule thérapeutique à travers la peau. Pour pouvoir développer un nouveau patch transdermique il est donc nécessaire de connaître précisément la structure de la peau humaine et ses nombreuses particularités en terme de métabolisme et de mécanisme

de passage transdermique des molécules chimiques. Ces caractéristiques sont présentées en première partie de ce développement.

Une description approfondie des systèmes transdermiques est faite en seconde partie présentant, entre autres, les avantages et les inconvénients de cette forme pharmaceutique particulière.

Enfin, un résumé de la nouvelle directive Européenne sur la qualité des formes transdermiques est disponible en troisième partie. (2, 14)

Généralité n°1 :

LA PEAU

I. Généralité n°1 :

LA PEAU

Avec une surface d'environ 2m² chez l'adulte et une masse avoisinant les 13% du poids total du corps humain, la peau est l'organe le plus étalé et dont la surface est la plus grande (exception faite des alvéoles pulmonaires). D'autre part, elle est irriguée par le tiers de la circulation sanguine corporelle.

La peau joue un rôle d'interface entre l'environnement extérieur et l'organisme. De par sa fonction de barrière épidermique, elle va s'opposer à la perte des liquides biologiques internes et à l'entrée de xénobiotiques. C'est un organe protecteur des agressions extérieures de type mécanique, physique et biologique. C'est aussi un organe récepteur et il est la source de divers métabolismes.

Grâce à sa propriété de cicatrisation la peau est capable de s'autoréparer. Elle possède également une capacité d'autorenouveau permanent via l'élimination par desquamation de ses cellules mortes les plus superficielles.

D'autre part, la peau est composée d'annexes : ce sont les phanères (les cheveux, les poils et les ongles) et les glandes (sébacées et sudoripares). Ainsi, la peau produit des substances comme la sueur et le sébum qui participent à la protection de l'organisme et à l'élimination de ses déchets.

Le sébum qui forme un film naturel lipidique à la surface cutanée, est produit par les glandes sébacées. Ces glandes associées aux follicules pileux forment les appareils pilo-sébacés. Ces dernières se développent surtout après la puberté et sont particulièrement abondantes sur le visage (notamment au niveau du nez et des joues).

La sueur est produite par les glandes sudoripares eccrines et apocrines. Les glandes sudoripares ou sudorales eccrines, dispersées sur toute la surface cutanée, associées à la vascularisation cutanée ont un rôle de thermorégulateur et protègent le corps contre la chaleur. Ces glandes sont particulièrement abondantes au niveau des paumes des mains, des plantes des pieds, des aisselles, du front et de la poitrine. Les glandes sudorales apocrines, associées aux follicules pileux participent à la sécrétion de la composante odorante de la sueur. Ces glandes sont particulièrement fréquentes dans les zones ano-génito-perinéale, inguinale, axillaire et mamelonnaire. Elles sont

aussi retrouvées en petit nombre, avec des variations individuelles, au niveau du cuir chevelu, du visage et de la face antérieure et latérale du tronc.

La peau défend également l'organisme des agressions solaires grâce à la mélanine comprise dans les cellules superficielles. (1, 2, 3, 4, 5)

A. Structure de la peau

La peau mesure en moyenne 2 à 3 millimètres d'épaisseur et elle est constituée de trois couches distinctes, de l'extérieur vers l'intérieur de l'organisme : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

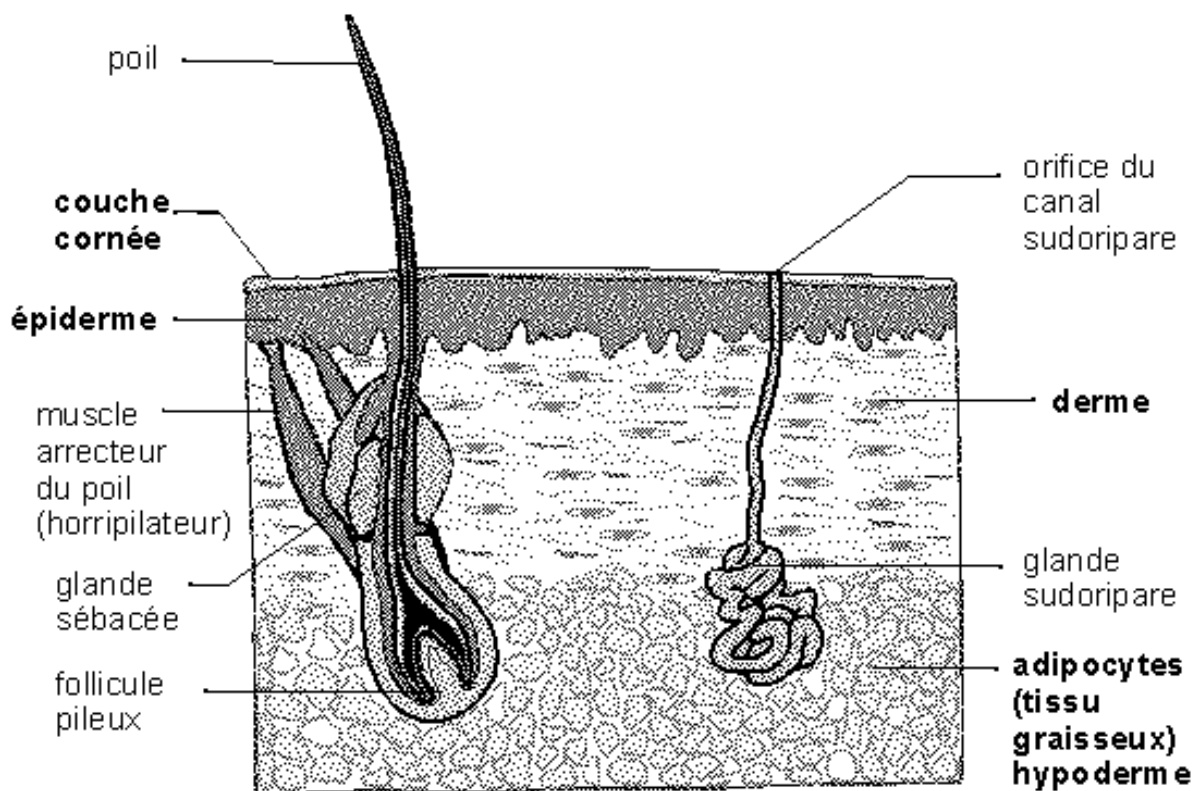


Figure 1 : Structure de la peau

1. L'épiderme

L'épiderme représente la partie de la peau la plus superficielle. C'est donc la première couche que va rencontrer le principe actif du système transdermique. Elle a une épaisseur moyenne de 200µm, avec une valeur minimale de 100µm au niveau des

paupières et une valeur maximale de 800µm au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds.

L'épiderme est un épithélium de revêtement cutané couvrant la totalité du corps humain. Il a une fonction de protection de l'organisme et d'hydratation.

Cette couche est pluricellulaire, pluristratifiée avec des cellules différenciées et elle est traversée par les pores de la peau.

L'épiderme se compose principalement de deux familles de cellules :

- Les kératinocytes, cellules quantitativement majoritaires, ayant un rôle de protection physique de la peau. Ces cellules vont migrer vers l'extérieur en devenant, par phénomène de kératinisation, des cellules mortes appelées cornéocytes ou kératinocytes cornés. Ces cellules anucléées vont finir par être éliminées par desquamation.
- Les cellules dendritiques de trois types différents :
 - o Les cellules de Langerhans assurent l'immunité cellulaire de la peau.
 - o Les mélanocytes produisent la mélanine. Le nombre des mélanocytes, et / ou l'abondance de la mélanine produite par chacun d'eux, déterminent la pigmentation du tégument.
 - o Les cellules de Merkel sont des cellules réceptrices du toucher et du tact superficiel, répondant à des stimuli vibratoires et à des déplacements statiques et dynamiques. Ce sont les seules cellules dendritiques de l'épiderme liées aux kératinocytes par des desmosomes. Les autres types de cellules dendritiques sont libres de toutes liaisons.

La jonction entre les cellules (majoritairement les kératinocytes et les cornéocytes) est assurée principalement par les desmosomes permettant une résistance importante à la séparation.

Cet épiderme est en réalité constitué de cinq sous-couches juxtaposées, de la plus extérieure à la plus interne : le *stratum corneum* (la couche cornée), le *stratum lucidum* (couche hyaline), le *stratum granulosum* (la couche granuleuse), le *stratum spinosum* (la couche spineuse ou épineuse) et le *stratum germinativum* (la couche basale).

Les kératinocytes sont produits au niveau de la couche basale ou germinative et migrent vers la couche cornée tout en perdant progressivement leur capacité régénérative pour devenir des cornéocytes. Ce phénomène de kératinisation dure entre trente à quarante-cinq jours. Ces cellules vont se charger en kératine au niveau de la couche granuleuse. Au cours de cette migration les mélanocytes vont injecter de la mélanine au kératinocytes qui donne sa pigmentation à la peau et protègent l'organisme des rayons ultraviolets. Ainsi l'épiderme est le siège de la kératogenèse et de la mélanogenèse.

La couche cornée externe (*stratum corneum*) mesure en règle générale 10 à 20 micromètres. Cette couche est constituée uniquement de cellules anucléées, aplaties, appelées les cornéocytes et organisées en plusieurs sous-couches. Par desquamation (rupture des desmosomes), ce *stratum corneum* se renouvelle toutes les deux semaines chez l'adulte. La couche cornée externe (appelée également épiderme non viable) est l'élément le plus imperméable de la peau et se trouve en contact direct avec l'extérieur. Cette couche assure un effet barrière grâce à la kératine produite lors du phénomène de kératinisation et aux liaisons cellulaires assurées par les desmosomes. Ainsi, c'est une barrière physique à la lumière, à la chaleur, aux micro-organismes et à la plupart des agents chimiques. Cette fonction de barrière chimique est fortement liée à la teneur en lipides extracellulaires ainsi qu'à leur organisation au niveau des couches cutanées. D'autre part, la couche cornée est flexible et cette flexibilité est rendue possible grâce à une teneur en humidité de minimum 10%. Si cette humidité décroît, le *stratum corneum* va perdre de sa souplesse.

La couche cornée est recouverte en grande majorité par un film cutané de surface, nommé également film protecteur lipoacide ou manteau acide. Il est formé, entre autres, de substances provenant des sécrétions (sueur, sébum), d'agrégats cellulaires kératinisés et morts provenant du *stratum corneum*. Ce film cutané joue un rôle protecteur contre la pénétration de substances étrangères. D'autre part, grâce à son pH acide il possède un rôle bactériostatique et mycostatique. En effet, le pH de la surface cutanée est compris entre 4,7 (tronc et visage) et 6,5 (comme les aisselles ou les plis de l'aîne).

Le *stratum corneum* est accolé à une couche avasculaire de 50 à 100 micromètres, il s'agit de l'épiderme vivant (regroupant la couche hyaline, la couche granuleuse, la couche spinieuse, la couche basale et la membrane basale).

Une membrane basale séparant l'épiderme du derme, renforce le caractère imperméable de la peau et filtre les éléments nutritifs et métaboliques circulant du derme vers l'épiderme. En effet, l'épiderme n'étant pas irrigué par les vaisseaux sanguins, il reçoit les nutriments nécessaires à ses métabolismes par le liquide lymphatique venant des vaisseaux du derme. (1, 2, 3, 4, 5)

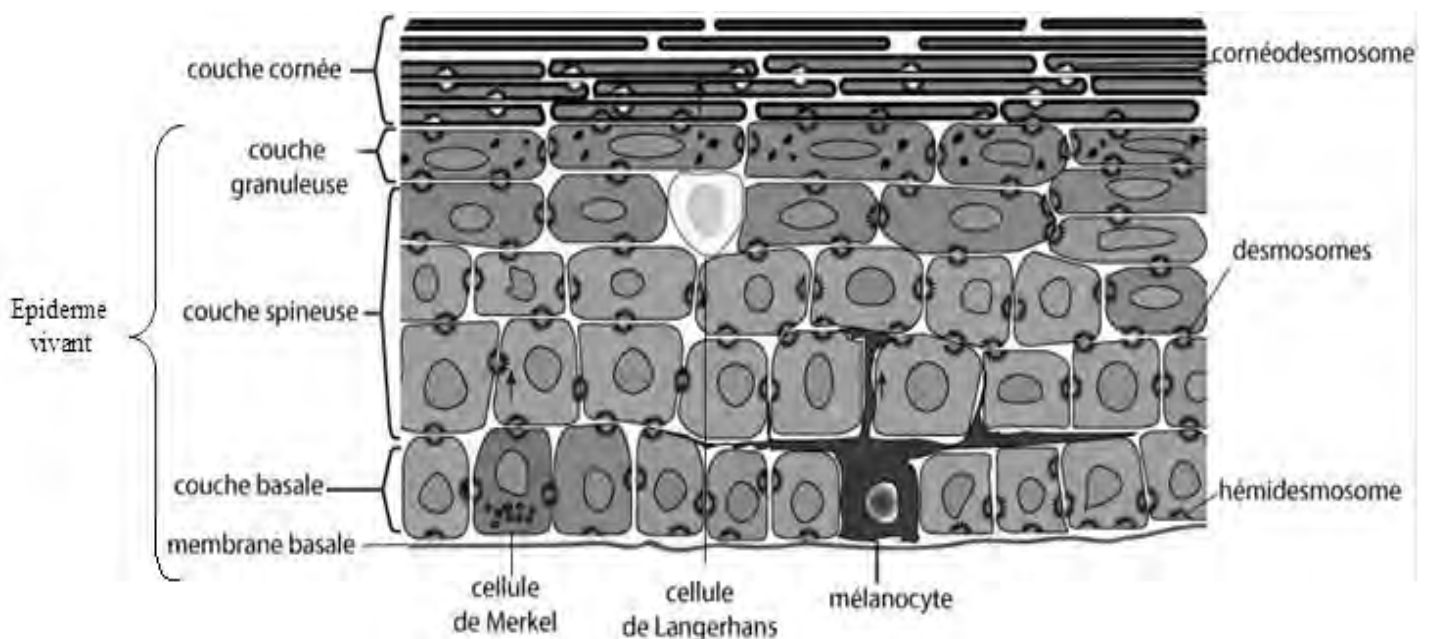


Figure 2 : Structure de l'épiderme (6)

2. Le derme

Le derme, aussi appelé tissu sous-épidermique, constitue la couche intermédiaire de la peau et mesure 1 à 4 millimètres d'épaisseur. C'est la fraction la plus quantitativement importante de la peau. Il fait le lien entre l'hypoderme et l'épiderme. C'est un tissu conjonctif fibreux où la matrice extracellulaire est majoritaire par rapport aux cellules.

Au sein de cette couche nous retrouvons, entre autres, les follicules pilo-sébacés et les glandes sudoripares eccrines, mais aussi de nombreux nerfs et capillaires sanguins et lymphatiques. Les cellules majoritairement présentes ici sont les fibroblastes qui assurent la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire. Des cellules migratrices sont également présentes dans cette couche, telles que les

macrophages, les lymphocytes et les granulocytes, participant à la défense innée et acquise de l'organisme.

La matrice extracellulaire est constituée de protéines de collagène, d'élastine et de réticuline, synthétisées par les fibroblastes. Ces fibres protéiques baignent dans un liquide visqueux formant un gel : la substance fondamentale qui est une dispersion aqueuse de mucopolysaccharides. L'agencement en réseau des fibres du milieu extracellulaire est responsable de la propriété élastique de la peau.

Le derme est un véritable réservoir d'eau, capable de stocker, d'échanger et de fournir des masses variées d'eau en fonction des besoins de l'organisme. Une partie de cette eau est liée aux propriétés hydrophiles des glycosaminoglycanes du milieu extracellulaire. C'est l'hydratation de ces macromolécules qui assure en grande partie la tonicité de la peau.

En résumé, le derme joue le rôle de charpente de la peau. C'est un tissu de soutien de l'épiderme, qui est compressible, extensible et élastique. Les altérations de la peau liées au vieillissement sont en grande partie dues à des modifications de la texture, de l'architecture et de la composition du derme. D'autre part, le derme apporte les nutriments nécessaires à l'épiderme et il a une activité importante dans la thermorégulation de l'organisme (grâce aux glandes présentes ici).

Ce tissu sous-épidermique présente une faible résistance à la diffusion des PA. Ceux-ci devront atteindre cette couche pour pouvoir être distribués dans tout le corps humain par les capillaires sanguins présents dans cette zone. (1, 2, 3, 4, 5)

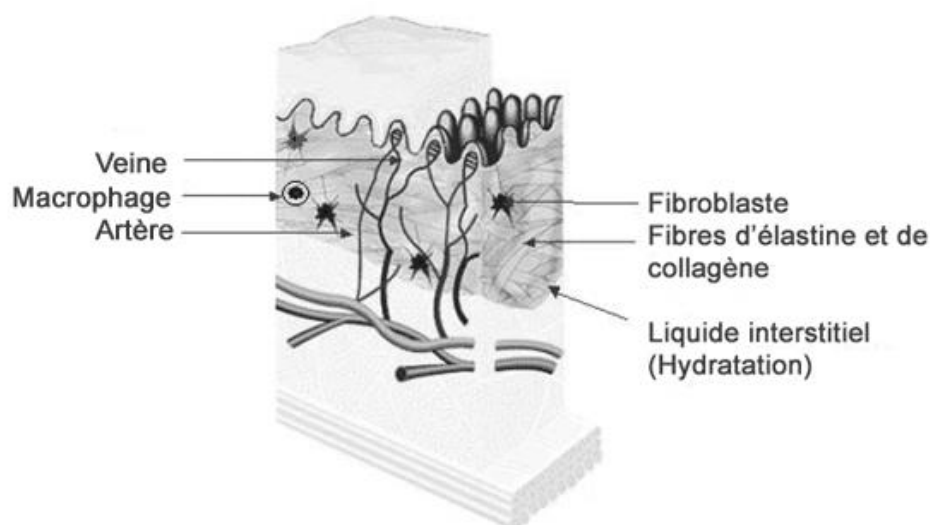


Figure 3 : Composition du derme

3. L'hypoderme

L'hypoderme, également appelé tissu sous-cutané ou couche graisseuse subdermique, représente la couche la plus profonde de la peau. Son épaisseur varie en fonction de la région du corps et du sexe. Cette couche peut être absente dans certaines localisations cutanées comme les paupières.

L'hypoderme est un tissu adipeux, divisé en lobules par des travées conjonctives. Il est donc principalement composé de tissu conjonctif et graisseux. Les cellules majoritaires de cette couche sont les adipocytes. Il renferme également des glandes sudoripares apocrines et quelques racines de poils. Il est, par ailleurs, traversé par les vaisseaux sanguins et les nerfs.

Du fait de sa forte proportion en graisse et de son caractère isolant, l'hypoderme joue un rôle important dans la thermorégulation du corps humain. De plus, il a une fonction de réserve énergétique et protège l'organisme des chocs mécaniques provenant de l'extérieur et également des forces de pression provenant des tissus et organes sous-jacents. (1, 2, 3, 4, 5)

B. Le métabolisme cutané

Il existe dans la peau de nombreux systèmes enzymatiques localisés principalement au niveau de l'épiderme et du derme. Ces systèmes sont capables d'oxyder, de réduire, d'hydroxyler, de conjuguer et d'hydrolyser les substances chimiques appliquées sur la peau et celles contenues dans la circulation systémique.

L'intensité des phénomènes métaboliques cutanés varie d'une zone anatomique à une autre. Néanmoins, l'épiderme est le lieu privilégié des enzymes de dégradation majoritairement situées au niveau des cellules vivantes.

Malgré une irrigation sanguine importante de la peau, ce métabolisme cutané reste faible, pour des substances administrées par voies systémiques, autres que transdermique, par rapport au métabolisme hépatique. En effet, le métabolisme de ces molécules est assuré en général à 99% par les enzymes hépatiques.

Pour les substances appliquées sur la peau et destinées à rejoindre la circulation générale, le premier passage cutané reste tout de même faible, voire inexistant, par

rapport au premier passage hépatique subi par les molécules administrées par voie entérale. En effet les enzymes cutanées, peu abondantes, sont rapidement saturées ce qui rend le métabolisme cutané pratiquement nul.

Néanmoins, pour les substances absorbées lentement et s'accumulant dans les couches superficielles de l'épiderme ce phénomène métabolique pourrait avoir une importance non négligeable. Ce phénomène aurait la capacité de diminuer les propriétés pharmacodynamiques et les propriétés toxiques de certains PA, mais pourrait également activer des prodrogues. Ainsi, il est possible qu'il augmente l'action thérapeutique ou l'effet néfaste de ces molécules particulières. (2)

C. La perméabilité de la peau

Les différences dans la structure du *stratum corneum* telles que la taille des cornéocytes, l'épaisseur de cette couche épidermique, le nombre de couches cellulaires et la teneur en lipides (présents en extracellulaire), mais également l'épaisseur de la membrane basale et la richesse en follicules pilo-sébacés vont faire varier la perméabilité de la peau.

Les zones du corps les plus perméables sont les muqueuses, la peau du scrotum et des paupières. Les zones où la peau a une perméabilité intermédiaire sont le visage et la tête, la poitrine, le dos, les fesses, l'abdomen, les bras et les cuisses. Les zones les plus couramment préconisées pour l'application des patchs sont les cuisses, les bras, le dos et la poitrine.

Ainsi pour chaque substance un site d'application doit être déterminé et indiqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). En effet, le respect du lieu d'application va permettre de diminuer les variabilités inter- et intra-individuelles. Par ailleurs, il demeure essentiel que cette zone de peau soit saine pour ne pas modifier l'absorption.

Mais aussi, la perméabilité de la peau varie en fonction de l'âge. Ainsi la peau des grands prématurés (nés avant trente et une semaines) est immature avec une diffusion percutanée de 100 à 1000 fois plus importante par rapport aux nouveau-nés nés à terme. La perméabilité tend à se normaliser en quinze jours de vie. Chez la personne de plus de 60 ans, il est constaté une diminution modérée (évolutive en fonction de

l'âge avançant) de la perméabilité due à une sénescence cutanée avec une diminution de production de sébum et de sueur. Entre ces deux âges la barrière cutanée à une perméabilité approximativement stable.

Il est important de noter que chez l'enfant ou le nouveau-né, l'importance de la surface corporelle cutanée par rapport au poids du corps est inférieure à celle d'un adulte. Ainsi avec l'utilisation d'un même patch, la taille de la surface d'application reste identique chez l'adulte et chez l'enfant, en revanche l'espace de dilution du produit absorbé est beaucoup plus faible chez l'enfant. Ceci signifie qu'une même dose de principe actif administrée à l'aide d'un patch transdermique à un adulte et à un enfant sera plus toxique chez ce dernier. Le risque de surdosage est donc fortement présent chez les enfants et les nouveau-nés, ceci n'étant pas dû à une perméabilité cutanée supérieure mais à un rapport surface d'application / poids plus élevé.

Pour finir, la peau est plus imperméable chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. Ceci s'explique par un nombre plus important de couches cellulaires cutanées chez les personnes ayant une couleur de peau noire.

D'autres paramètres peuvent faire varier la perméabilité de la peau notamment :

- Le flux sanguin, si celui-ci augmente au niveau du derme, la perméation augmente aussi et inversement en cas de vasoconstriction. Le flux sanguin peut être modifié par certaines affections ou certains médicaments.
- L'état d'hydratation de celle-ci : une peau hydratée sera plus perméable qu'une peau sèche.
- Les éraflures et les irritations vont augmenter la perméabilité de la peau.
- Plus la température de la peau augmente plus celle-ci sera perméable. Les brûlures thermiques provoquent également une augmentation de la perméabilité.
- Les coups de soleil font aussi varier la perméabilité de la peau (celle-ci est plus perméable après desquamation).
- Les zones où il y a de l'eczéma sont plus perméables.
- Enfin, les zones où il y a du psoriasis sont moins perméables. (2, 3, 4)

D. Le passage transdermique

Le passage transdermique ou l'absorption percutanée correspond à la pénétration d'une molécule appliquée sur la peau jusqu'à la circulation générale. (1, 2, 3, 4)

1. Les deux phases du passage transdermique

Ce phénomène peut être divisé en deux grandes phases : la phase de pénétration, puis la phase d'absorption.

La phase de pénétration se subdivise en plusieurs étapes :

- Après application d'un patch sur la peau, il y a dissolution du PA dans le véhicule si la substance médicamenteuse est en suspension.
- Il s'en suit le transport du PA dissout vers son milieu de dissolution. Ce transport est caractérisé par la libération totale ou partielle de la substance active dans le milieu de dissolution à la surface de l'épiderme. Ce milieu de dissolution est composé des constituants du véhicule provenant du patch et des constituants du site d'application comme l'eau, le sébum, les électrolytes et la flore bactérienne.
- Vient la libération du PA de l'excipient pour venir au contact de la peau. La durée de cette étape dépend principalement du coefficient de partage du PA entre l'excipient et la peau.
- Enfin la pénétration s'effectue à travers les structures de la peau par différentes voies :
 - Les glandes sudoripares, phénomène très limité pour des raisons physiologiques.
 - Les follicules pilo-sébacés, phénomène très important. La pénétration est favorisée par la présence de sébum et de sueur formant une émulsion dans le canal pilo-sébacé, permettant une dissolution aisée des PA (hydrophiles ou lipophiles). Dans ce cas la molécule atteint directement le derme et donc la microcirculation cutanée, puisque le follicule pileux traverse la couche cornée. En raison d'un nombre

restreint de follicules par rapport à la surface de la peau (1 pour 1000), une très faible quantité de médicaments emprunte cette voie. Cependant, les électrolytes, les molécules très polaires et les molécules de grande taille pénètrent uniquement grâce à ces annexes cutanées.

- Le passage de la barrière cellulaire cutanée du *stratum corneum*, soit par les espaces intercellulaires, soit à travers l'épaisseur des cellules.

La phase d'absorption d'une substance médicamenteuse correspond à sa traversée de la matrice fondamentale du derme et de l'endothélium des capillaires sanguins et lymphatiques.

2. Les voies de transport à travers la couche cornée

L'analyse histochimique de la couche cornée montre qu'elle est, de façon physiologique, partiellement hydratée (15 à 20% d'eau essentiellement dans les régions intercellulaires) et qu'elle contient approximativement 20% de lipides. Ceci justifie la possibilité que cette couche soit traversée par des substances liposolubles ou hydrosolubles.

Le passage de la barrière cellulaire cutanée de la couche cornée est l'étape la plus limitante dans l'absorption transcutanée des substances. Ce passage se fait par deux voies principales : la voie transcellulaire et la voie intercellulaire.

La première voie, la plus directe, est la voie transcellulaire où le médicament traverse à la fois la membrane phospholipidique et le cytoplasme des kératinocytes morts qui composent la couche cornée. Cette voie est donc la plus courte mais aussi celle où la molécule rencontre le plus de résistance à sa pénétration dans la peau. En effet, la molécule doit d'abord traverser une membrane lipophile puis se retrouver dans un milieu hydrophile (le cytoplasme) et encore une fois traverser la membrane lipophile. Pour pouvoir suivre cette voie, les molécules doivent présenter une affinité élevée pour les phospholipides membranaires, pour la kératine et pour les protéines condensées intracytoplasmiques. D'autre part, les kératinocytes des couches profondes renferment jusqu'à 60 à 70% d'eau ce qui renforce l'importance de l'affinité des PA pour l'eau. Peu de molécules suivent cette voie car peu d'entre elles possèdent les propriétés nécessaires pour traverser les kératinocytes.

La seconde voie, la voie la plus fréquente, est la voie intercellulaire. Ici les molécules passent par les petits espaces entre les cellules ce qui rend le trajet plus sinueux. De cette manière, le trajet de diffusion est en règle générale vingt fois plus long (en termes de distance) que la voie transcellulaire. Ceci réduit considérablement le taux de pénétration du médicament. Ces espaces intercellulaires se composent des restes de desmosomes et de lipides lamellaires.

3. Les différents mécanismes de pénétration de la peau

Trois types de mécanismes physiologiques peuvent entrer en jeu dans la pénétration de la substance active à travers la peau :

- La filtration passive : utilisée lors de l'infiltration des molécules à travers les glandes sudorales, les orifices pilo-sébacés et l'espace intercellulaire. La capacité à emprunter cette filtration passive dépend de la taille et de la conformité des molécules. Dans ce cas le poids moléculaire des substances doit être inférieur à 100 000 Daltons.
- La diffusion passive : les molécules empruntant cette diffusion doivent être légèrement hydrosolubles et avoir un poids moléculaire inférieur à 400 - 500 Daltons. Ici la diffusion obéit à la loi de FICK :

$$J = \frac{dQ}{dt} = Kp \times S \times (C1 - C2)$$

$$\text{Où } Kp = D \times \left(\frac{K}{e} \right)$$

Avec :

- J : le taux de diffusion ;
- $\frac{dQ}{dt}$: la vitesse d'absorption ou la vitesse de transfert par unité de surface ;
- Kp : la constante de perméabilité ;
- S : la surface d'application ;

- C1-C2 : la différence de concentration de part et d'autre de la couche cornée ;
- D : le coefficient de diffusion de la molécule dans la couche cornée ;
- K : le coefficient de partage de la molécule entre le véhicule et la couche cornée ;
- e : l'épaisseur de la couche cornée.

Ainsi, il est démontré que la vitesse de diffusion passive est dépendante du coefficient de partage, du coefficient de diffusion du PA, de la taille de la surface d'application et de l'épaisseur de la peau.

Pour avoir un taux de diffusion constant au cours du temps il faut que la concentration à la surface de la couche cornée reste constante et soit légèrement supérieure à celle du sang. Il en résulte que la quantité en PA contenue dans les patchs transdermiques est supérieure à la quantité réellement libérée en fin d'administration.

Les molécules présentant un coefficient de partage favorable pour la couche cornée par rapport au véhicule et celles ayant des liaisons chimiques variées avec les constituants des cellules de la couche cornée sont susceptibles d'être accumulées dans cette couche. Il se forme ainsi un réservoir au niveau de la peau libérant progressivement la substance, permettant une action prolongée. C'est le phénomène de rémanence ou de substantivité.

L'intensité de la diffusion passive est d'autant plus élevée que la solubilité lipidique de la molécule est importante. La molécule doit toutefois rester légèrement hydrosoluble pour pouvoir passer à travers les structures vivantes de la peau. Ainsi les molécules préférentiellement absorbées par diffusion passive sont les molécules amphiphiles.

En résumé, cette diffusion passive est fonction de :

- La concentration du soluté appliqué sur le *stratum corneum*.
- L'épaisseur de la couche cornée. En effet, le flux à travers une membrane semi-perméable est inversement proportionnel à l'épaisseur de celle-ci.

- La solubilité de l'agent pénétrant dans le *stratum corneum* (par rapport à sa solubilité dans le véhicule).
- Le coefficient de diffusion de l'agent pénétrant.
- Le transport actif correspond au transport de substances à travers les membranes cellulaires par transfert d'électrolytes. Ce transport actif n'est pas encore prouvé pour les médicaments administrés par voie transdermique.

La perméabilité cutanée est couramment quantifiée à l'aide des paramètres suivants :

- La quantité de matière traversant la peau (g) par unité de surface (cm²) qui permet d'ajuster la dose administrée,
- Le flux (g.cm⁻².h⁻¹) ou la vitesse de transfert de matière (g.h⁻¹) par unité de surface d'application (cm²). Ce flux va dépendre, entre autres, du coefficient de diffusion du PA.

L'aptitude d'une membrane à laisser passer une substance s'exprime par le coefficient de perméabilité P (cm.h⁻¹). Ce paramètre permet de comparer :

- L'absorption de diverses substances par une même membrane. La comparaison de l'absorption permet, entre autres, de choisir les molécules d'intérêt thérapeutique.
- La résistance de diverses membranes au passage d'une substance. Ainsi il est possible de comparer la pénétration d'une peau saine à celle d'une peau altérée.

4. L'augmentation du passage transdermique

Des promoteurs d'absorption peuvent agir à différents niveaux :

- Sur l'hydratation cutanée,
- Sur la solubilité du PA dans le véhicule et dans la peau,
- Sur la fluidité des lipides intercellulaires,
- Sur les structures kératinisées des cornéocytes.

D'autre part, ces paramètres peuvent être modifiés par des effets physiques tels que :

- Une hyperhydratation locale sous un pansement occlusif. La perméabilité avec un pansement occlusif peut augmenter de quatre à cinq fois. Il est à noter qu'un pansement de ce type fait augmenter la température cutanée de quelques degrés, mais aussi le débit sanguin cutané et l'effet réservoir, ce qui s'ajoute à l'hyperhydratation pour permettre d'améliorer l'absorption transcutanée. Ce phénomène complexe est en partie retrouvé au niveau des plis cutanés.
- Un échauffement,
- Une abrasion mécanique de la peau (comme par arrachement de la couche cornée par stripping ou par utilisation de microaiguilles),
- Eventuellement d'autres effets.

Généralité n°2 :

LE PATCH TRANSDERMIQUE

II. Généralité n°2 :

LE PATCH TRANSDERMIQUE

Le terme de système transdermique ou « Transdermal Drug Delivery Systems » (TDDS) a été défini en 1985 désignant une forme pharmaceutique cutanée permettant une administration systémique, contrôlée et prolongée de principes actifs étant mal absorbés par d'autres voies ou subissant une dégradation trop importante lors du premier passage hépatique rencontrée avec les formes *per os*.

Le patch transdermique est aussi appelé patch médicamenteux, timbre transdermique, système ou dispositif transdermique. (1)

A. Définition par la Pharmacopée Européenne 7.0

Monographie 1011 (01/2008 :1011) :

« Les dispositifs transdermiques sont des préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, qui servent de support à une ou plusieurs substances actives. Placés sur la peau non lésée, ils sont destinés à libérer et diffuser une ou plusieurs substances actives dans la circulation générale après passage de la barrière cutanée. »

Cette forme se différencie des autres formes cutanées par le lieu d'action du PA. En effet celui-ci atteindra la circulation générale et sera distribué dans tout l'organisme, permettant une action systémique contrairement aux autres formes cutanées ayant une action locale ou régionale comme les patchs cutanés¹.

¹ Le patch cutané est une préparation d'une dose unique de substance médicamenteuse ou non, souple destinée à être appliquée sur la peau intacte afin d'obtenir un effet local par la pénétration de la (des) substance(s) active(s) dans la peau.

Dans le développement suivant il ne sera question uniquement que des patchs à visée systémique. Ainsi le terme de « patch » seul sera exclusivement employé pour désigner cette définition. (1, 16)

B. Description du patch transdermique

Les patchs transdermiques sont constitués de quatre éléments. Du plus loin au plus proche de la peau se trouve :

- Un revêtement externe imperméable à la substance active, aux autres composants du patch et à l'eau. Ce revêtement a une finalité de protection et se nomme également feuillet externe.
- Un compartiment ou réservoir contenant le(s) PA et un élément de contrôle de libération de la substance médicamenteuse (facultatif).
- Une membrane semi-perméable (facultative) qui contrôle la libération du PA.
- Un élément adhésif, hypoallergénique, permettant le maintien au site d'application. Cette couche adhésive peut ne pas être présente, c'est le cas des systèmes matriciels qui ont par eux-mêmes des propriétés d'adhésion cutanée.

Enfin un support protecteur amovible protégeant la surface active du patch est à retirer au moment de l'emploi.

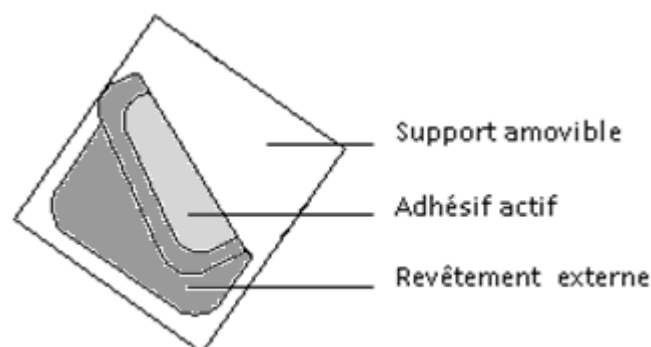


Figure 4 : Schéma d'un patch transdermique, exemple du patch de type « adhésif actif »

Le revêtement externe enferme une dose unique de préparation composée d'un mélange d'excipients et du ou des PA.

Les excipients contenus dans la préparation vont servir à stabiliser, solubiliser, modifier la vitesse de libération ou améliorer l'absorption transdermique du principe actif. Ces différents excipients sont aussi appelés éléments de contrôle. Ils sont généralement de nature polymérique et ont comme action de limiter la diffusion passive du PA vers la peau. Ainsi ces éléments contrôlent la résorption cutanée et sanguine du PA.

Le revêtement externe peut avoir une taille identique ou plus grande que la préparation. Dans le cas où le revêtement est plus grand, la surface du revêtement externe, qui sera à même la peau, est recouverte d'une matière adhésive afin d'assurer l'adhérence du patch sur l'épiderme. D'autre part, la matrice peut elle-même contenir des adhésifs permettant de maintenir le patch sur la peau. Dans ce cas, il faudra prendre en compte ces adhésifs lors de la formulation pour évaluer la biodisponibilité du PA.

La membrane protectrice couvre la surface de libération du PA « celle-ci est à retirer avant de positionner le patch sur la peau ». Cette membrane peut être constituée d'une matière plastique ou d'un matériau métallique. Lors du retrait du film protecteur la préparation ne doit pas se séparer du revêtement extérieur et l'adhésif ne doit pas se détacher du patch. (1, 2)

C. Les différents types de systèmes transdermiques

Les différents types de systèmes transdermiques se distinguent selon le positionnement de l'élément régulateur de la libération du PA.

Tous ces types de patch rentrent néanmoins dans la catégorie des « systèmes à libération modifiée ».

Les patches peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs.

D'autre part, la dose de PA est limitée par la taille du patch (en cm²).

1. Le patch de type réservoir

Dans les patches de type réservoir, la substance médicamenteuse peut être dissoute ou dispersée dans une base semi-solide ou dans une matrice polymère solide et elle est séparée de la peau par une membrane polymère.

Dans ce cas le réservoir est une solution ou une suspension de principe actif dans un véhicule liquide. La membrane polymère est une membrane semi-perméable qui régule la libération et la diffusion du PA. Ces paramètres sont liés à la vitesse de passage de la substance active à travers la membrane, qui suit une cinétique d'ordre zéro. Ainsi la vitesse de libération reste constante au cours du temps. Le patch de type réservoir, grâce à cette membrane, rentre dans la catégorie de « systèmes à libération contrôlée ».

Pour ce modèle de patch, les paramètres permettant de modifier la vitesse de libération du PA sont par exemple :

- La quantité de polymère comprise dans le réservoir, servant à solubiliser ou à suspendre le PA,
- Le coefficient de perméabilité de la membrane, celui-ci dépend du fait que la membrane soit ou non poreuse et de la taille de ses pores,
- L'épaisseur de la membrane et / ou de l'adhésif.

En effet, la libération est ici fonction des caractéristiques du PA, mais aussi, de la composition du réservoir, de la structure et de l'épaisseur de la membrane ainsi que des interactions éventuelles entre le PA et la membrane.

Chez ce type de patch, l'adhésif recouvre entièrement la membrane afin de permettre une bonne adhérence à la peau.

Après la première application d'un patch de type réservoir, le taux de PA dans la peau va s'élever progressivement pour se stabiliser après 12 à 24 heures (cela dépend de la vitesse de libération et de la demi-vie d'élimination). De ce « dépôt cutané », le PA va passer dans le sang pour atteindre son site d'action.

Ainsi l'effet du médicament reste stable après changement du patch si le délai mentionné par le fabricant est respecté. Cet effet est conservé grâce à la diffusion continue du PA dans le sang à partir du dépôt cutané.

Remarque : si la cinétique de libération est d'ordre zéro, le PA est libéré avec une vitesse de passage de la membrane polymère constante indépendamment du temps et sans phénomène de saturation au niveau de la couche cornée. (1, 2)

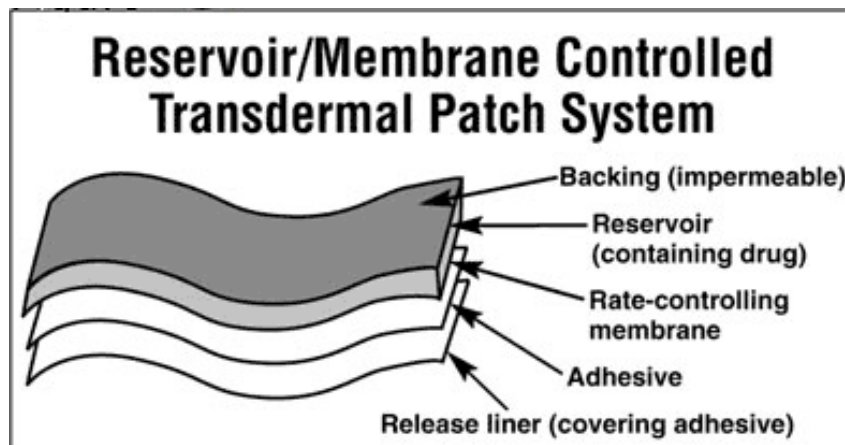


Figure 5 : Structure du patch réservoir (4)

2. Le patch de type matriciel

Le patch de type matriciel est constitué d'une masse polymérique où est dissous ou dispersé le PA associé à un excipient liquide.

Ce patch peut être composé d'une seule couche ou de multiples couches.

La libération du PA est contrôlée par le pouvoir de diffusion du PA entre les chaînes de polymère de la matrice. Généralement la cinétique de libération est non linéaire (donc non d'ordre 0 mais d'ordre 1) sauf s'il y a un gradient de concentration au sein de la matrice (dans ce cas la cinétique de libération est d'ordre 0). Ce gradient est obtenu grâce à un système multicouche dont les couches se différencient par leur concentration en PA (avec les couches les plus concentrées en PA, les plus éloignées de la peau). Ce système multicouche permet d'atteindre plus rapidement la concentration plasmatique efficace.

La variation de la cinétique de libération peut aussi se faire par la modification des paramètres suivants :

- La densité de réticulation du polymère,
- Le degré de ramification du polymère,

- Le degré de cristallinité et la dimension des zones cristallines dans le polymère,
- L'épaisseur de l'adhésif, s'il est en contact avec la surface de libération.

Une matrice polymérique idéale doit posséder les caractéristiques suivantes :

- Ne pas interagir chimiquement avec les substances actives,
- Ne pas opposer de résistance trop importante à la diffusion du PA,
- Etre biocompatible,
- Garder son intégrité structurelle au cours du stockage et tout au long de la durée de vie commerciale du patch transdermique,
- Etre formée à partir de polymères peu coûteux.

Si le revêtement externe est plus grand que la couche matricielle, la matière adhésive peut être appliquée sur les rebords tout en assurant une adhérence suffisante à la peau.

Dans certain cas, l'adhésif peut recouvrir la totalité de la surface de libération.

Enfin dans d'autres cas, l'adhésif peut faire partie intégrante de la matrice, les systèmes sont dits alors adhésifs actifs. Ces systèmes adhésifs actifs ont l'avantage de présenter une technologie simplifiée, une faible épaisseur et une grande souplesse ce qui améliore le confort du patient. (2, 11)

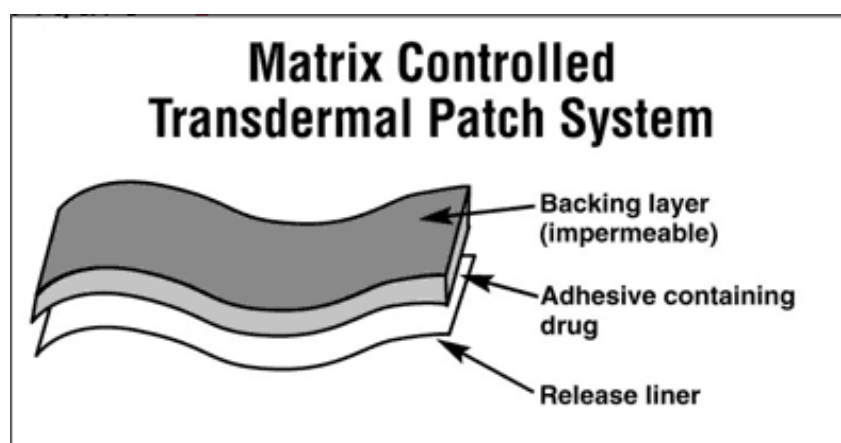


Figure 6 : Structure du patch matriciel de type « adhésif actif » (4)

3. Critères de choix du type de patch

Lorsque le but est d'obtenir une vitesse de libération du PA (à partir du patch) inférieure à la vitesse de pénétration à travers la couche cornée, quand l'index thérapeutique de la molécule est étroit ou si le médicament est irritant, il est plus judicieux de choisir un système réservoir pour pouvoir atteindre une concentration thérapeutique tout en évitant un surdosage. En effet dans ce cas, la libération du PA est finement régulée par la membrane semi-perméable.

Autrement, si l'étape limitante de l'absorption du médicament est la pénétration à travers la couche cornée, un système matriciel suffit. Car dans ce cas la régulation de l'absorption du PA se fait par la peau.

Les autres critères de différenciation sont :

- Le risque de surdosage en cas de rupture des systèmes de type réservoir. En effet, si la membrane polymère est rompue le PA sera libéré du réservoir sans contrôle.
- Le facteur économique : le coût de fabrication d'un système matriciel est généralement inférieur à celui d'un système réservoir. (2)

D. Mode d'administration / Site d'application

Les sites d'application sont variables selon les dispositifs.

Le choix de ce site dépend de la perméabilité cutanée au(x) PA, de la taille de la surface active du système transdermique et de la nature du ou des PA. Par exemple l'estradiol ne doit pas être appliqué sur des tissus dits oestrogéniques comme la poitrine et la scopolamine doit être appliquée sur la zone post auriculaire (exemples non exhaustifs).

Le patch doit être appliqué sur une peau propre, sèche et saine (sans irritation, non irradiée, ni même écorchée), dépourvue de crème, lait, poudre ou produit huileux ou gras. Le lieu d'application doit être une surface plane ne comportant pas de plis cutanés importants comme au niveau de la pliure des fesses ou des hanches. Il est préférable que ce lieu ne subisse pas de frottement vestimentaire important (comme au niveau du tour de taille ou avec le port de vêtement serré) pour ne pas détacher le

dispositif transdermique. Pour faciliter l'adhésion du patch, il est mieux de choisir une surface glabre ou une zone où les poils auront été coupés au ciseau ou à la tondeuse (et non rasés, afin d'éviter la microinflammation par la substance active).

Les lieux les plus recommandés pour la pose de patch sont le thorax, l'abdomen, le bras, la cuisse, la fesse et le haut du dos. Les patchs contenant des œstrogènes ne doivent jamais être appliqués au niveau des seins.

Il est nécessaire de changer de lieu de pose du patch, en laissant la peau libre une semaine avant une nouvelle application au même endroit. Ce changement de site d'application permet d'éviter la formation d'un réservoir cutané local trop important qui modifierait la cinétique de résorption du PA.

A l'ouverture du sachet, le dispositif devra être appliqué immédiatement après retrait du dispositif protecteur amovible en prenant bien soin de ne pas toucher la partie adhésive avec les doigts.

Le patch transdermique doit adhérer facilement à la peau à l'aide d'une légère pression d'au moins 10 secondes avec la paume de la main. En effet, la pression et la chaleur de la paume de la main assurent une adhésivité optimale. Pour cette même raison, il est conseillé d'insister au niveau de la périphérie du patch pour éviter le plus possible le contact de la surface active avec l'environnement autre que la zone d'application.

Le patch peut aussi être maintenu à l'aide d'un pansement non occlusif. Les pansements occlusifs vont provoquer des phénomènes tels qu'une hyperhydratation locale qui risque d'augmenter l'absorption cutanée de la substance médicamenteuse (voir partie *I.D.4 L'augmentation du passage transdermique*). Ceux-ci sont contre-indiqués pour contribuer au maintien des patchs, sauf en cas de recommandation contraire.

Une fois appliqué et du fait de sa surface externe imperméable, il est possible de se doucher, de prendre un bain, de faire de la natation ou des exercices physiques tout en gardant le dispositif.

Il faudra protéger le patch d'une exposition directe au soleil à l'aide d'un vêtement.

Lorsque l'on décolle le dispositif, il ne devra pas causer de préjudice à la peau ni provoquer le détachement de la préparation à l'enveloppe externe. Le retrait du dispositif devra se faire en douceur pour éviter une irritation de la peau.

Dans la mesure du possible, le patch ne devra pas provoquer d'irritation ou une sensibilisation de la peau même après des applications répétées.

Pour être éliminé, le dispositif devra être plié en deux, les surfaces adhésives l'une contre l'autre, puis ramené à la pharmacie. (1, 7, 8, 9)

E. Les avantages du patch transdermique

Les formes transdermiques sont de plus en plus développées notamment en raison d'une libération de principe(s) actif(s) prolongée et contrôlée dans le temps.

En outre, c'est la forme pharmaceutique qui permet une libération la plus étalée dans le temps. Ainsi les prises de médicament peuvent être plus espacées par rapport à une voie orale ou parentérale tout en garantissant une libération constante durant un temps important. Le patch peut avoir une durée d'utilisation variable : de une heure (pour la trinitrine, afin d'éviter le phénomène d'accoutumance survenant après 12h d'application, dans le traitement de l'angor) à une semaine (pour des dispositifs à l'estradiol, dans le THS chez la femme ménopausée).

Le confort du patient est amélioré et donc les risques de non-compliance sont diminués, par le fait que :

- Cette forme ne provoque pas de désagréments digestifs rencontrés quelques fois avec les formes entérales,
- La prise de repas n'a aucune influence sur les effets indésirables ou sur l'efficacité de la substance,
- La fréquence des prises est moins importante que pour les formes *per os*.

Cette forme offre aussi un meilleur confort du patient par une diminution des effets indésirables puisque la libération du PA est continue et contrôlée dans le temps par le système transdermique (ou par la peau). Ainsi le pic plasmatique de concentration se trouve fortement diminué par rapport à une forme orale ou injectable. En conséquence, la toxicité de la molécule est souvent moins importante.

Avec ce système la fluctuation des concentrations plasmatiques du médicament diminue en raison de la prolongation de la durée d'absorption de la substance active.

Il est donc plus aisé de développer un patch qu'une forme orale pour des PA à demi-vie courte et possédant un index thérapeutique faible.

L'utilisation de forme transdermique permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique rencontré lors de la prise *per os* de médicament. Il existe bel et bien un phénomène de métabolisation cutanée mais celui-ci est négligeable par rapport à la métabolisation hépatique. Etant donné que pour une forme transdermique le PA atteint la circulation générale avant d'être métabolisé par le foie, les doses utilisées pour ces formes sont approximativement vingt fois plus faible que celles de la forme orale.

L'administration transdermique permet aussi d'administrer à l'homme, tout en évitant la voie parentérale, des molécules ne permettant pas une administration entérale car complètement métabolisées par les enzymes hépatiques. Cette voie donne aussi la possibilité d'éviter les variations interindividuelles dues aux capacités métaboliques ou à l'expression des enzymes intervenant dans le premier passage hépatique (comme les personnes métaboliseurs lents ou rapides du cytochrome P450 2D6).

D'autre part, en comparaison à une forme d'administration parentérale, le patch permet une administration non invasive donc non traumatisante. Mais aussi son utilisation n'engendre pas de risque de contamination et il s'applique sans aide médicale ni même extérieure.

En cas de surdosage, d'intolérance ou d'effets indésirables, cette forme possède la qualité de pouvoir arrêter la thérapie à tout moment en ôtant simplement le patch. De ce fait et en raison de sa facilité d'emploi, le patch possède un réel avantage en thérapie pédiatrique.

Enfin, cette forme présente aussi un grand intérêt pour les personnes ayant des difficultés (ou une impossibilité) à déglutir ou ayant une alimentation uniquement parentérale.

En résumé, les avantages de l'utilisation du patch pour le patient sont : une facilité d'utilisation, une réduction de la fréquence des prises et une diminution des effets secondaires par rapport à une forme conventionnelle orale. (1, 2, 3, 4, 7, 12, 15)

F. Les contraintes et limites des systèmes transdermiques

La perméabilité de la peau est un paramètre limitant lors de la réalisation de forme transdermique. En effet la peau n'est pas perméable à toutes les substances et cette perméabilité varie aussi d'une substance à l'autre.

La perméabilité varie en fonction de l'état physiologique de la peau (âge, race, région anatomique et maladie) et des propriétés physico-chimiques des composés de la formulation (les excipients tout comme la molécule d'intérêt).

Pour développer de nouveaux patches il faudra donc sélectionner les futurs principes actifs selon leurs paramètres pharmacocinétiques et leurs propriétés physico-chimiques. (4)

1. Les propriétés physico-chimiques des principes actifs

Les conditions nécessaires à respecter pour le développement de formes pharmaceutiques transdermiques à libération contrôlée sont :

- L'apport de PA à l'interface peau / patch à vitesse constante,
- L'absence de saturation du PA dans la couche cornée.

Ainsi les propriétés physico-chimiques du PA importantes pour le développement de cette forme sont :

- La solubilité dans l'eau,
- La cristallinité,
- Le poids moléculaire,
- La polarité de la molécule,
- Le point de fusion inférieur à 200°C,
- Le coefficient de partage huile / eau ou lipide / protéine (log P).

Les molécules de PA vont devoir traverser deux interfaces. Pour les molécules hydrophiles, l'interface limitant la pénétration dans la peau est celle du patch / couche cornée. Pour les molécules hydrophobes, l'interface limitante est l'interface couche

cornée / derme, c'est-à-dire au niveau de la membrane basale. Ainsi la pénétration dans la peau est facilitée pour les molécules amphiphiles.

Au regard de ces constatations une valeur préférentielle du coefficient de partage Log P (octanol / eau) a été déterminée. Celle-ci doit être comprise entre -1,0 et 4. Si la molécule étudiée a un log P supérieur à 4, l'étape limitante est le passage de la membrane basale. Si cette dernière possède un log P inférieur à -1, elle sera transportée par la voie polaire qui est très lente.

D'autre part, il existe une relation inverse entre la polarité de la molécule et le coefficient de diffusion à travers la peau.

Par ailleurs, les molécules de faible poids moléculaire traversent plus facilement les deux interfaces que les molécules de haut poids moléculaire. La masse moléculaire des PA ne doit donc pas dépasser 500 Daltons pour avoir la meilleure absorption cutanée possible. Cette restriction exclut l'administration par voie transdermique d'un certain nombre de molécules d'intérêt thérapeutique telles que les peptides et les protéines issus des biotechnologies. (1, 2, 4, 12, 15)

2. Les propriétés pharmacocinétiques des principes actifs

Comme pour le développement de tout nouveau médicament destiné à être absorbé et distribué dans l'organisme humain, il demeure crucial de déterminer certains paramètres pharmacocinétiques comme :

- La demi-vie de la molécule,
- Le volume de distribution,
- La clairance totale,
- La concentration plasmatique efficace,
- Les facteurs de biodisponibilité.

Il faudra également explorer le métabolisme cutané. Celui-ci se déroule au niveau de l'épiderme et se nomme le « premier passage cutané ». Ce métabolisme peut être à l'origine de réactions indésirables telles qu'une irritation et une sensibilisation de la peau dans le cas où les métabolites formés sont réactifs. Par ailleurs, la flore

bactérienne de surface de la peau possède les mêmes enzymes que le foie qui peuvent participer à ce métabolisme. (4,12)

G. Les excipients du dispositif transdermique

Les excipients choisis pour réaliser le patch transdermique doivent permettre de solubiliser le PA tout en n'empêchant pas la diffusion du PA dans la couche cornée. En effet, l'absorption du PA est inversement proportionnelle à la solubilité dans l'excipient.

Ces préparations peuvent contenir des agents antimicrobiens, anti-oxydants, ou des agents épaississants.

Cependant les excipients utilisés lors de ces préparations sont principalement des accélérateurs de l'absorption pour permettre d'améliorer le passage du principe actif à travers le *stratum corneum*.

Ces promoteurs d'absorption agissent à différents niveaux :

- Sur l'hydratation cutanée,
- Sur la solubilité du PA dans le véhicule et dans la peau,
- Sur la fluidité des lipides intercellulaires,
- Sur les structures kératinisées des cornéocytes.

Différents solvants sont utilisés, comme les solvants inorganiques et organiques, les modificateurs de la kératine et les solvants permettant la vectorisation de la substance active. (2, 4)

1. Les solvants inorganiques

L'eau présente les propriétés idéales pour être employée comme promoteur d'absorption car la majorité des PA pénètrent mieux à travers une couche cornée hydratée. D'autre part, sa sécurité rend ce solvant facile d'utilisation.

2. Les solvants organiques

Les solvants organiques, souvent lipophiles, accroissent la perméabilité des PA hydrophiles. Ces solvants vont dissoudre les lipides de la couche cornée pour la transformer en une membrane poreuse non sélective afin de faciliter le passage des substances actives. De ce fait, en cas de contact prolongé avec la peau ils peuvent entraîner des lésions par destruction des couches cellulaires profondes. Ces solvants sont donc peu recommandés pour la formulation des patches à usage prolongé ou réitéré.

Parmi ces solvants organiques nous retrouvons :

- Des solvants protiques, comme l'éthanol.
- Des solvants aprotiques, tel que le diméthylsulfoxyde (DMSO). Celui-ci va se substituer aux molécules d'eau portées par les protéines structurales du *stratum corneum*. Puis, il va gonfler au niveau de la couche cornée, induisant la formation de canaux à l'intérieur de la matrice de cette couche permettant un passage facilité de divers composés. Pour avoir une action suffisamment efficace, il faut que sa concentration à l'intérieur du patch soit au moins égale à 60%. Cependant à cette concentration, le DMSO est fortement irritant pour la peau.
- La caféine, la nicotine et la nitroglycérine peuvent être utilisées comme excipients pour permettre d'augmenter la pénétration cutanée de certaines substances. Ces trois molécules ont un effet vasodilatateur direct et augmentent localement l'afflux sanguin. Ces effets sont réversibles, toutefois ces substances possèdent un pouvoir allergisant notable.
- Des esters d'acide gras, comme l'acide oléique.

3. Les modificateurs de la kératine

Des modificateurs de la kératine tels que l'acide salicylique, l'urée, l'allantoïne et l'alfa hydroxyde acide sont des produits kératolytiques. Comme leur nom l'indique ils éliminent la couche de kératine de la peau en diminuant la cohésion cornéocyttaire. Cette famille de produit est souvent indiquée dans les affections où la couche cornée

produit un excès de kératine, comme les verrues, le psoriasis ou certaines formes d'acné. Ils sont parfois à l'origine d'allergies ou d'irritations.

4. Les solvants utilisés pour la vectorisation

L'utilisation de liposome, de niosome, de dendrimère et de micro-émulsion permettent d'accroître les capacités de pénétration du PA dans la peau, en augmentant :

- La perméabilité de la peau,
- La solubilité de la molécule dans la préparation,
- La répartition de la substance active dans la peau.

H. Précautions d'emplois et effets indésirables communs des patchs transdermiques

Le risque d'avoir un décollement ou un enlèvement par inadvertance du dispositif ne peut pas être nul.

Une élévation de la température de la peau peut faire augmenter l'afflux sanguin à sa surface et donc majorer le taux de pénétration du PA, ce qui engendre un risque de surdosage plus important. Il faut donc prendre garde à la fièvre, aux exercices physiques intenses (qui augmente aussi l'afflux sanguin cutané) et proscrire les couvertures chauffantes, les bouillottes et les coussins électriques.

Les effets indésirables liés à l'utilisation de la forme transdermique sont :

- Une possibilité d'irritation locale au niveau du site d'application du patch telle que des dermatites d'irritation (réactions non immunologiques) qui ne nécessitent que rarement un traitement. Elles sont dues à une macération provoquée par l'application du patch qui favorise la transpiration, l'accumulation de sueur et parfois la colonisation par des levures ou des bactéries. Cette macération est la conséquence d'une occlusion des canaux excréteurs des glandes sudoripares. D'autre part, chez certains patients

ayant la peau très sensible, un érythème passager lié à l'enlèvement du patch peut apparaître.

- Il peut aussi apparaître au niveau de la zone d'application un érythème, un prurit et / ou un œdème local pouvant être provoqués par le PA, l'adhésif ou les excipients du patch.

Pour pallier à ces effets indésirables il est recommandé de changer de site d'application à chaque nouvelle utilisation.

Il est fréquent de rencontrer des hypersensibilités liées aux constituants du patch comme le PA, l'adhésif, les promoteurs d'absorption ou l'excipient. Ainsi certains patients peuvent avoir des réactions eczématiformes causées par un eczéma de contact. Celles-ci se manifestent au site d'application mais aussi à distance. (2, 13, 14)

I. Autres spécificités du développement des formes transdermiques

La toxicité au niveau de la peau comme l'irritation cutanée devra être explorée lors du développement de ces systèmes transdermiques, mais aussi les potentielles réactions allergiques. Une limite maximale d'acceptabilité de l'effet indésirable devra être déterminée.

De plus, les médicaments doivent avoir une dose efficace quotidienne ne dépassant pas 20 milligrammes. Dans le cas contraire, la dose de PA sera difficilement formulable dans un patch de taille convenable et facile d'utilisation.

Le pH d'une solution aqueuse de PA doit être compris entre 5 et 9 pour avoir une pénétration cutanée satisfaisante. En effet, une solution possédant un pH trop différent de celui de la peau pourrait être à l'origine d'un changement d'état de la substance médicamenteuse lors du contact avec le film cutané (par exemple passage d'un état neutre à un état ionisé).

D'autre part, les patches transdermiques contiennent habituellement un excès de substance médicamenteuse par rapport à la quantité délivrée au patient lors de l'utilisation. Cet excès est nécessaire pour maintenir un taux cliniquement efficace au

cours du temps et pour permettre d'avoir une aire de surface du patch minimale. En effet, ce surplus de substance permet de maintenir plus longtemps la différence de potentiel favorable à la pénétration de la molécule à travers la peau. Étant donné que la concentration de la substance médicamenteuse peut être proche de sa limite de saturation, il existe un risque de cristallisation au cours du stockage avec des effets négatifs potentiels sur la qualité et l'efficacité du produit. En outre, la substance médicamenteuse résiduelle dans le patch après l'administration peut poser un risque de sécurité pour les patients, pour les non utilisateurs du patch et pour l'environnement. Il existe aussi un risque de détournement des timbres transdermiques usagés par exemple pour ceux contenant des stupéfiants. Aux vues de ces risques, il est recommandé de minimiser autant que possible la quantité résiduelle de la substance médicamenteuse dans les patches.

Il est reconnu que les patches transdermiques peuvent différer par leur teneur en médicament et par la taille de leur aire de surface active, tout en fournissant la même quantité de principe actif au cours d'une période de temps identique. (2, 4, 12, 16, 17)

1. Les points importants à évaluer lors du développement de système transdermique

En résumé, ajouté à l'évaluation des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des PA citées plus haut, lors du développement d'une forme transdermique il faudra déterminer et être vigilant concernant les points suivants :

- Le site d'application du patch,
- L'épaisseur, l'intégrité et la composition de la couche cornée,
- L'état d'hydratation de la peau,
- La structure de la molécule pour une bonne biodisponibilité, mais aussi son pH, préférentiellement compris entre 5 et 9,
- Le métabolisme du médicament,
- La perméabilité de la membrane lors du développement de système réservoir,
- S'il y a un dépôt cutané ou non du médicament,

- L'altération de la circulation sanguine au niveau de la peau par des additifs.
(1, 3, 4, 12)

2. Etudes précliniques des formes transdermiques

L'une des difficultés des études précliniques chez l'animal est qu'en fonction de l'espèce et la race, l'absorption cutanée est significativement différente. Donc si le but est de comparer des résultats d'absorption, il est préférable d'utiliser la même espèce animale pour avoir le moins de biais possibles.

D'autre part, il est difficile d'extrapoler les résultats d'absorption obtenus chez l'animal à l'homme en raison d'une grande variabilité de perméabilité provoquée par des différences au niveau de la structure de la peau et de sa porosité entre ces deux espèces.

Pour ces raisons, la perméabilité cutanée est très souvent explorée en *in vitro* sur des échantillons de peau humaine. (4)

3. Informations figurant sur le dispositif

Des réglementations spécifiques concernant l'étiquetage des dispositifs transdermiques sont imposées par la Pharmacopée Européenne. Il doit clairement figurer sur l'emballage du patch les informations suivantes :

- La quantité totale de substance active par patch,
- La dose libérée par unité de temps,
- La zone de la peau destinée à l'application du patch. (16)

J. Résumé des propriétés d'un candidat médicament d'une forme transdermique

Les propriétés idéales d'un candidat médicament d'une forme transdermique sont :

- Une activité importante à faible dose,
- Un poids moléculaire de moins de 500 Daltons,
- Sous forme non ionisée de préférence,
- Un faible point de fusion,
- Un coefficient de partage (log P) compris entre -1 et 4,
- Une absence d'induction d'irritation ou de sensibilisation cutanée.

Cette forme est idéale pour les molécules possédant une faible biodisponibilité orale, une demi-vie courte (inférieure à 10 heures) et un faible index thérapeutique. (3, 4)

K. Les différentes formulations des formes transdermiques

Les formulations utilisées dans le développement des formes transdermiques sont diverses et peuvent être classées en différentes catégories telles que les systèmes vésiculaires, les dispersions liquides, les systèmes matriciels, les films adhésifs et les systèmes réservoirs. (1)

1. Les systèmes vésiculaires

Différents systèmes vésiculaires sont employés comme les liposomes, les éthosomes, les niosomes et les gels micellaires (exemples non exhaustifs).

Ces systèmes vésiculaires sont tous lipophiles et ils permettent d'augmenter la concentration cutanée en PA et le passage à travers la couche cornée.

Des liposomes, des éthosomes et des gels micellaires sont respectivement utilisés notamment dans certaines formulations d'estradiol, de testostérone et de fentanyl.

2. Les dispersions liquides

Les dispersions liquides utilisées sont notamment les microémulsions, les nanoémulsions et les nanoparticules. Ces deux dernières permettent d'augmenter la pénétration de substances hydrophiles le long des follicules pileux.

3. Les systèmes matriciels et les films adhésifs

Les matrices hydrophiles, telles que celles associant les polyvinylpyrrolidones et les PEG400, sont incluses dans cette catégorie.

4. Les systèmes réservoirs

Les systèmes réservoirs minidosés contiennent une faible quantité de PA dans un compartiment dont une paroi contrôle la libération du PA grâce à une membrane hydrophobe. L'autre paroi est une membrane microporeuse hydrophile, perméable à l'éthanol contenu dans l'excipient liquide du réservoir. L'évaporation de l'éthanol va permettre de maintenir une concentration en PA dans le réservoir efficace pour avoir une cinétique de libération linéaire. En effet, la perte de PA par passage à travers la membrane hydrophobe est compensée par une évaporation de l'excipient, ainsi la concentration du PA à l'intérieur du patch reste approximativement constante. Donc la différence de concentration entre l'extérieur et l'intérieur du patch reste plus longtemps favorable à la sortie du PA (pour rappel, les molécules de PA une fois au contact de la peau traversent la couche cornée et la concentration au niveau de la surface de la peau diminue si d'autres PA ne sont pas apportés).

Les systèmes réservoirs activés par pH et par hydratation possèdent une membrane de silicone, ils contiennent une solution tampon et un PA ionisable. Ainsi le pouvoir osmotique du réservoir induit l'entrée d'eau à l'intérieur du patch, qui dissout le PA et le tampon. Ceci entraînant une modification du pH du réservoir et permettant la formation de la forme basique et lipophile du PA qui pénètre davantage dans la peau (à condition que le PA soit sous forme acide avant l'entrée des molécules d'eau et que son point isoélectrique soit dépassé après l'entrée de celles-ci).

L. Amélioration du transport moléculaire percutané par effet physique

Du fait d'une restriction importante du panel moléculaire pouvant être utilisé dans la formulation de ces patchs en raison d'une taille moléculaire trop importante (supérieur à 500 Daltons), différentes approches ont été développées pour pouvoir élargir le champ d'application thérapeutique des timbres transdermiques. L'une d'entre elles est l'utilisation de dispositifs transdermiques actifs. Ces dispositifs sont rendus actifs à l'aide des méthodes telles que l'iontophorèse, l'électroporation ou la sonophorèse. (1, 2)

1. L'iontophorèse

L'iontophorèse correspond au transport facilité d'ions de sels solubles à travers la peau soumise à une différence de potentiel appliquée à la surface cutanée.

En effet, l'application d'un courant électrique augmente la perméabilité cutanée, le mouvement des ions à travers la peau (soit attirés ou repulsés par l'électrode) et le transport des molécules neutres ou non chargées par le phénomène d'électro-osmose. Ces phénomènes de transport suffisent à permettre l'utilisation de molécules de masse moléculaire supérieure à 500 Daltons pour la réalisation de patchs transdermiques.

Il est à noter que lors de l'application de ce courant électrique, la présence d'ions endogènes dans la peau est susceptible de réduire le transport iontophorétique d'une substance active ionisée. Ceci par un effet de compétition, en réduisant la fraction de courant électrique disponible pour le transport du PA ionisé.

D'autre part, des variations locales de pH ont pour conséquence de modifier l'amplitude du flux électroosmotique anodique et la perméabilité cationique. Ainsi, dans le cas d'une augmentation du pH, le flux électroosmotique anodique s'accroît et dans le cas d'une diminution du pH, la perméabilité cationique est moins importante qu'à pH neutre.

L'électrode active (ou réservoir) est incluse dans un pansement humide ou un dispositif adhésif en contact direct avec la peau. L'électrode dispersive (ou indifférente) est placée à distance de l'électrode active sur la peau. Le flux iontophorétique est

principalement dépendant de la densité de courant dans la région de l'électrode active, ainsi le positionnement de l'électrode dispersive n'affecte que peu l'efficacité de l'iontophorèse.

L'efficacité du transport dépend principalement de la polarité, de la valence et de la mobilité des substances chargées, ainsi que des cycles de différence de potentiel et des composants de la formulation appliqués à la surface de la peau.

La densité maximale de courant administrée au patient est de $0,5 \text{ A.cm}^{-2}$, en courant direct continu ou pulsé. Ainsi le risque de choc électrique est quasi nul.

2. L'électroporation

La méthode d'électroporation crée transitoirement des pores aqueux dans les couches lipidiques du *stratum corneum* par l'application de brèves décharges électriques (100-1 500V pendant 1 à 100ms). Ces pores vont permettre le transport de PA (ionique, moléculaire ou macromoléculaire) grâce à des mouvements électrophorétiques et à des phénomènes de diffusion. L'électroporation va modifier la perméabilité tissulaire, contrairement à l'iontophorèse qui agit en premier lieu sur la molécule.

A l'aide de cette technique, il est possible d'administrer par voie transcutanée des vaccins, des liposomes, des microsphères et des nanoparticules (voir parties *II.K.1. Les systèmes vésiculaires* et *II.K.2. Les dispersions liquides*). L'électroporation est employée dans certaines administrations de chimiothérapie et c'est aussi un outil utilisé en thérapie génique.

3. La sonophorèse

La sonophorèse est une méthode utilisant l'énergie ultrasonique à faible fréquence (20kHz). Cette énergie va perturber les lipides du *stratum corneum* créant des espaces vides permettant d'augmenter le transport moléculaire. Cet effet est inversement proportionnel à la fréquence utilisée. Certains appareils commercialisés pourraient permettre d'augmenter la perméabilité cutanée pendant 24 heures après 15 secondes d'application (SonoPred®).

4. Administration transdermique par microeffraction

Un timbre transdermique commercialisé utilisait des injections de micropiques de titane (dénommés « microprojections ») de 200µm, recouverts de PA. Ces microprojections sont destinées à être insérées dans le *stratum corneum* où ils libéreront le PA en bolus ou en continu à partir d'un réservoir (Macroflux®). Cette technique a notamment été utilisée pour l'administration d'un vaccin du BCG. (1)

M. Les génériques de forme transdermique

A la différence des génériques des autres formes, les patchs génériques peuvent avoir une quantité totale de substance active différente du patch de référence. Cependant ces patchs génériques doivent impérativement avoir une quantité de PA libérée par unité de temps identique à la référence (identique signifiant dans la fourchette de valeurs acceptables).

Les tests nécessaires pour prouver l'équivalence entre le système transdermique générique et le patch princeps sont :

- La non-infériorité du temps d'adhérence,
- La bioéquivalence.

Le temps d'adhérence devra être mesuré avant le test de la bioéquivalence car une adhérence différente engendre des changements pharmacocinétiques. En effet, un test d'adhérence non équivalent invalide les résultats pharmacocinétiques et donc la bioéquivalence.

La bioéquivalence est évaluée avec une dose unique et après application de doses multiples sur des sites différents.

D'autre part, une sécurité comparable doit être mise en évidence par des tests de :

- Tolérance cutanée, d'irritation et de sensibilisation de la peau,
- Un test démontrant un éventuel potentiel phototoxique.

Ces tests de sécurité ne sont pas obligatoires dans le cas où la composition quantitative et qualitative en PA entre le princeps et le futur générique est sensiblement similaire.

Il faut justifier que la méthodologie d'expérience choisie pour ces différentes études permet d'avoir une sensibilité suffisante pour détecter les différences de formulation. Ainsi, le site d'application doit être strictement standardisé et identique pour les deux bras de l'étude (patch référent ou patch générique).

Pour l'étude de bioéquivalence, les recommandations sur les critères principaux et les procédures statistiques sont identiques à celles des études de bioéquivalence des formes à libération prolongée. (10)

LA REGLEMENTATION DU DEVELOPPEMENT ET DE LA QUALITE DES FORMES TRANSDERMIQUES

III. La réglementation du développement et de la qualité des formes transdermiques

Une nouvelle directive européenne en cours de validation traite du développement et de la qualité des formes transdermiques. Celle-ci vise à réglementer les informations nécessaires à fournir pour pouvoir obtenir l'accord de mise sur le marché d'une nouvelle formule de patch transdermique ou d'un patch générique.

Plus précisément, ce document développe les exigences européennes de qualité pour la description, le développement, la fabrication, la caractérisation des excipients, les contrôles de production, du conditionnement et de stabilité des patchs transdermiques.

Cette directive associée à la nouvelle directive sur la qualité des formes orales à libération modifiée (qui a pris effet en septembre 2014) vise à remplacer la note explicative sur la qualité des formes à libération modifiée partie A : formes orales libération modifiée, partie B : formes transdermiques, section 1 (qualité) (entrée en vigueur en janvier 2000).

Ce qui rend le développement des formes transdermiques particulier est schématisé par les points suivants :

- Les tests *in vivo* de libération du médicament, d'adhésion à la peau et de perméation de la peau vis-à-vis des PA.
- L'évaluation du rapport entre ces résultats *in vivo* et les résultats cliniques.

Dans les paragraphes suivants, est présenté un résumé des nouvelles applications exigées par cette récente directive. Ce dernier se voulant suffisamment clair et complet pour une utilisation pratique par tout établissement pharmaceutique désirant développer un nouveau patch (générique ou non).

Pour de plus amples renseignements, l'ensemble des références réglementaires faites dans cette section sont récapitulées dans la section *F. Différentes références citées dans la nouvelle directive.* (17)

A. Nouveaux médicaments

1. Recommandation sur la description et la composition du produit médicamenteux

La description et la composition du produit doit figurer dans le RCP, la notice du produit destinée au patient et sur l'étiquette.

Cette description inclut :

- La concentration, exprimée en dose moyenne délivrée par unité de temps. En général, cette posologie est exprimée en masse délivrée *in vivo* par heure.
- La teneur et la localisation de la substance active dans le produit.
- La vitesse ou la concentration de libération *in vivo* par unité de surface du patch. Couramment exprimée en masse délivrée *in vivo* par unité de surface par unité de temps.
- L'utilisation de la substance médicamenteuse, exprimée en pourcentage de substance totale absorbée lors de l'administration au patient.
- La surface active du patch² : quantité de substance active utilisée en fonction de la superficie du patch.
- Le résidu : masse de substance médicamenteuse restant dans le produit pharmaceutique après la fin de l'administration.
- Les recommandations d'utilisation, avec précisé si besoin l'utilisation d'un revêtement (type pansement).
- La période d'utilisation.

² La surface active du patch est exprimée en % / cm². C'est une mesure de la capacité intrinsèque de la formulation à libérer *in vivo* la substance médicamenteuse du timbre. Cette valeur permet d'apprécier l'activité pharmacodynamique du patch.

Dans ces documents, les tableaux ainsi que les schémas (de préférence accompagnés d'une photographie) doivent être présentés sans ambiguïté et faire figurer les éléments suivants :

- Type de patch en fonction de la méthode de contrôle de libération du médicament (par exemple : patch matriciel ou de type réservoir).
- La forme et la fonction de chaque strate du patch.
- La composition de toutes les strates, y compris la fonction et la catégorie des excipients. Il est considéré que la catégorie d'excipient est une caractéristique de qualité essentielle concernant l'administration transdermique. Le revêtement externe ainsi que la membrane protectrice devront aussi être décrits.
- Le cas échéant, décrire le revêtement externe.
- La taille du patch, la dimension et l'épaisseur pour chaque dosage différent.
- L'apparence, y compris la forme, la couleur et les marques / poinçons.

D'autre part, les modalités d'utilisation et d'administration devront être explicitées pour une bonne utilisation du produit.

Si le système transdermique a de forte chance d'être coupé pour son utilisation, il est préférable de concevoir à la place une forme plus petite au dosage désiré.

Les excipients non-inscrits à la pharmacopée devront également être décrits.

L'emballage primaire et secondaire doivent être spécifiés et, si nécessaire, tous les autres composants ou matériaux requis pour des raisons de stabilité.

Certains éléments tels que la concentration du produit, de la substance médicamenteuse utilisée ou résiduelle et le respect des recommandations d'administration et d'utilisation ne peuvent être directement ou indirectement (en utilisant des marqueurs de substitution) mesurés par des tests de qualité. La détermination et / ou l'évaluation de ces éléments de qualité ne peuvent être obtenus que par des études cliniques appropriées valides. De ce fait, la description doit inclure des renvois à d'autres paragraphes du RCP, qui décrivent leur détermination et / ou leur évaluation, ainsi que ceux fournissant la preuve de la validité des méthodes cliniques utilisées.

2. Recommandation pour la justification pharmaceutique

a) Objectif thérapeutique et mode de libération

Il doit être fourni un résumé des objectifs thérapeutiques et la justification du choix de la voie transdermique pour l'administration de la substance médicamenteuse, en fonction de la balance bénéfice / risque du patient.

Pour estimer cette balance les facteurs à prendre en compte sont :

- L'utilisation thérapeutique,
- Les effets indésirables locaux et systémiques associés à cette voie et pour les autres voies,
- La pharmacodynamie,
- Les propriétés pharmacocinétiques de la substance médicamenteuse telles que le temps de demi-vie, l'index thérapeutique et l'effet de premier passage cutané.

Il faudra également évaluer et discuter de :

- La tolérance locale,
- Les modalités d'administration (y compris l'utilisation d'un pansement occlusif, si besoin)
- Le site d'administration,
- La posologie,
- La compliance du patient à la prise du produit,
- L'écart entre les différentes doses.

Pour permettre de clarifier les justifications, il est conseillé d'inclure, le cas échéant, des renvois aux sections cliniques du dossier.

L'atteinte des objectifs thérapeutiques par l'élaboration et par l'usage du dispositif transdermique doivent être pleinement discutés. Ces objectifs doivent aussi être en corrélation avec la Description et la Composition du Produit Médicamenteux. Par exemple l'identification et la description du type de patch transdermique (comme les patchs réservoirs, adhésif actif) doivent corrélérer avec la façon dont la libération du médicament au cours de l'application est obtenue.

b) La substance médicamenteuse

Les propriétés physicochimiques et biologiques qui déterminent la capacité et / ou qui influencent le taux et l'importance de l'administration transdermique, ainsi que la conception et la stabilité du produit médicamenteux, doivent être spécifiées et discutées.

Ces propriétés comprennent :

- La masse moléculaire,
- Le coefficient de partage,
- Le point de fusion,
- Le pKa (la constance d'acidité),
- Le pH,
- La solubilité,
- Les caractéristiques à l'état solide de la solution telles que la taille des particules et leur polymorphisme.

L'état de la solution et la solubilité de la substance médicamenteuse dans le produit doivent être déterminés et discutés. Lorsque cela est possible, l'activité thermodynamique de la substance médicamenteuse doit elle aussi être déterminée.

Les risques de précipitation, d'augmentation de la taille des particules, de changement d'état cristallin, d'évolution de l'activité thermodynamique découlant des variations de température et de stockage doivent être évalués et des essais appropriés doivent être inclus dans les études de stabilité.

Ces propriétés peuvent être liées entre elles et peuvent être considérées de façon conjointes.

c) Les excipients

Les choix des adhésifs, des excipients des différentes couches du patch et du coefficient de perméabilité de la membrane de contrôle, mais également leur concentration, et leurs caractéristiques pouvant influencer la performance du produit

médicamenteux, devront être discutés en fonction des propriétés respectives de ces éléments.

Il faudra détailler les informations des différents matériaux utilisés qui pourraient avoir une influence sur les propriétés adhésives du patch, sur la perméation et sur la biodisponibilité de la substance médicamenteuse (comme par exemple la solubilité, la pénétration accélérée ou retardée). De plus, il faudra démontrer la capacité de ces matériaux à atteindre leur fonctionnalité prévue et ceci tout au long de la durée de vie du produit médicamenteux.

Pour les patches de type réservoir, il faudra choisir de façon pertinente le coefficient de la membrane de contrôle.

D'autre part, les caractéristiques des produits laminés devront être discutées et choisies de façon adéquate. Ces caractéristiques comprennent : leur apparence, leur flexibilité, leur résistance à la traction, leur porosité et leur inertie chimique. Ceci est également valable pour les autres excipients. Ces informations pourront être utilisées de façon appropriée, pour justifier le choix et la qualité des excipients, leur spécification et leur sécurité, et pour élaborer le cahier des charges du produit médicamenteux.

Les excipients mixtes tels que les solutions ou les suspensions adhésives devront être précisément décrits.

Les accessoires technologiques (y compris les produits laminés provisoires) ainsi que les solvants utilisés lors de la fabrication et qui sont ensuite retirés, doivent être identifiés et décrits.

d) La formulation

Un résumé du développement du produit pharmaceutique doit être fourni. Celui-ci devra décrire clairement et de façon critique les moyens par lesquels chacun des éléments (de qualité définie) du produit ont été déterminés et obtenus.

Le développement doit fournir les caractéristiques de qualité critiques telles que la libération *in vitro* de médicament, la perméation *in vitro* de la peau, les propriétés d'adhésion / de cohésion, les propriétés de viscoélasticité et les facteurs agissant sur la facilité d'administration et la durée d'utilisation. Une preuve satisfaisante de la pertinence des méthodes employées et de la conformité aux exigences de la

Pharmacopée Européenne pour les timbres transdermiques devra également être démontrée.

La relation entre le profil de qualité du produit, les caractéristiques de qualité critique et les spécifications du produit fini doit être pleinement discutée. Des études appropriées de faisabilité, prenant en compte les propriétés physicochimiques et la solubilité de la substance médicamenteuse, doivent être incluses dans le développement du produit concernant la formulation, la stabilité, la libération du médicament et le niveau de perméation de la substance médicamenteuse.

Une fois la formulation établie, la mise à l'échelle progressive des procédés de fabrication va commencer et les paramètres critiques de ces procédés devront être identifiés et contrôlés.

Pendant cette période, il est raisonnable de s'attendre à ce que des ajustements nécessaires soient faits pour atteindre et pour optimiser la production à grande échelle. Ces ajustements pourraient être des changements dans la composition, dans les procédés de fabrication, dans l'équipement ou des changements de site de fabrication.

Dans la plupart des cas, ces ajustements peuvent avoir un effet sur la libération / dissolution *in vitro*, la perméation *in vitro* de la peau et sur les propriétés d'adhérence du médicament. Ces paramètres devront donc être réévalués.

La formulation mise en œuvre pour les essais cliniques et les lots utilisés dans les études de pharmacocinétique devront être décrits en détail. Toutes les différences entre la formulation des lots utilisés en clinique et la formulation des lots destinés à être commercialisés doivent être justifiées. Les résultats des études comparatives *in vitro* (par exemple la libération / dissolution du médicament, la perméation de la peau, l'adhérence) ou des études comparatives *in vivo* (par exemple la bioéquivalence) devront être fournis.

Des informations sur les patchs placebos peuvent être utiles dans le développement du produit concernant la compréhension de ses propriétés adhésives et peuvent justifier des changements mineurs dans la composition de l'adhésif.

En termes de qualité en fonction de l'efficacité :

Le contenu de la substance médicamenteuse, la formulation, la taille et l'épaisseur du patch doivent être justifiés par une raison valable. Les tests de qualité *in vitro* et les données cliniques doivent être décrits à l'aide d'une narration claire.

En termes de qualité en fonction de la sécurité :

Les éléments de qualité qui peuvent influencer la sécurité du médicament tels que les spécifications du matériel utilisé, la qualification, l'identification et le contrôle des solvants et des impuretés résiduelles doivent être discutés. Les risques de libération massive de médicament, de fuite du réservoir (pour les patchs de type réservoir) et de formation de résidu de produit doivent être discutés. Des renvois aux données non - cliniques ou cliniques pertinentes sont acceptés.

En termes de qualité en fonction de l'administration et de l'utilisation :

Les propriétés adhésives et viscoélastiques du produit pharmaceutique doivent être entièrement examinées et caractérisées par des tests, à la fois, *in vitro* et *in vivo*.

L'équilibre du rapport adhérence / cohésion devrait être considéré en fonction de :

- La réduction de l'écoulement à froid³,
- Une élasticité satisfaisante,
- La prévention du détachement, ou du soulèvement des bords du patch tout au long de l'utilisation,
- La prévention d'un dommage de la peau suite à l'enlèvement du dispositif.

La formation de résidu après le retrait de la membrane protectrice couvrant la surface de libération du PA du patch sur cette membrane ou après le retrait du patch lui-même sur la peau doit également être abordée.

³ Cet écoulement à froid est visible par la formation d'un " anneau sombre" d'adhésif autour du dispositif transdermique lors de l'utilisation, le déplacement ou le froissement du patch au cours de la pose du dispositif.

Les éléments de design du produit médicamenteux qui permettent d'assurer une administration pratique satisfaisante devront être discutés.

Des renvois aux différentes parties, permettant de vérifier l'aptitude des propriétés d'adhésion du produit médicamenteux et de vérifier la conception des produits destinés à la recherche clinique devront être fournis.

e) L'élaboration du programme de stabilité

Le programme de stabilité proposé (3.2.P.8) doit tenir compte de la connaissance du produit acquise au cours du développement pharmaceutique. Ce programme doit inclure des tests de performance concernant la libération *in vitro* de la substance médicamenteuse, la perméation et l'adhérence cutanée.

Les facteurs de risque concernant la stabilité du produit devront aussi être discutés et un protocole satisfaisant de vérification de la stabilité du produit médicamenteux devra être construit.

Le programme de stabilité devra s'assurer que le médicament est soumis à des conditions de stockage appropriées pour les études accélérées et en temps réel (y compris l'examen des cycles de température). Ces conditions de stockage devront, par ailleurs, être représentatives des conditions réelles lors de la commercialisation du produit.

Les exigences pour les avertissements de stockages particuliers telles que « ne pas réfrigérer » doivent être spécifiées.

En ce qui concerne la stabilité physique, des ajustements / changements de formulation des excipients habituels pourront être réalisés suite à une évaporation ou une migration de la substance médicamenteuse et / ou d'un excipient, la cristallisation de la substance médicamenteuse ou d'autre modification de son activité thermodynamique au cours du temps. D'autre part, des changements des propriétés d'adhérence dans différentes conditions de stockage doivent être aussi évalués.

L'exploration de la stabilité des différentes strates intermédiaires composant le patch (pour un patch matriciel multicouche, par exemple) doit également faire l'objet d'un programme de stabilité.

f) Les performances *in vitro* et *in vivo* du produit médicamenteux**f.1. Libération / dissolution *in vitro* du médicament**

Un test de libération *in vitro* évalue la vitesse et le taux de libération d'une substance médicamenteuse à partir d'un patch transdermique. Bien que le test ne puisse pas modéliser les performances *in vivo*, c'est un critère de qualité essentiel à préciser dans la partie traitant de la libération et de la durée d'application du produit fini.

Les tests décrits dans la monographie de la Pharmacopée Européenne pour les formes transdermiques doivent être effectués tels que le test de dissolution ou le test de libération en utilisant une membrane. Si nécessaire, d'autres tests peuvent être utilisés afin d'améliorer le pouvoir discriminant de ces tests officiels.

Le test lui-même et / ou la préparation de l'échantillon ne doit pas endommager ni altérer les performances du dispositif transdermique. Toutes les exigences particulières pour la préparation des échantillons doivent être consciencieusement choisies. Il est possible de tester seulement un modèle défini d'échantillon de patch s'il est représentatif de toutes les autres concentrations et s'il est démontré que la préparation des échantillons testés n'a pas d'impact sur la libération / dissolution de la substance médicamenteuse.

Le profil de libération / dissolution *in vitro* de la substance médicamenteuse du patch doit être caractérisé et établi à partir de lots cliniques pour lesquels une efficacité satisfaisante a été démontrée. D'autre part, ces lots sont utilisés pour soutenir les limites *in vitro* de libération / dissolution dans le RCP (3.2.P.5.6) et ainsi ils fournissent une assurance que les futurs lots de production seront de qualité similaire aux lots cliniques primaires.

Une preuve satisfaisante de discrimination doit être fournie à l'égard des points suivants :

- Les variables critiques de fabrication ;
- Les caractéristiques de qualité critique des excipients et de la substance médicamenteuse ;
- La stabilité / la répétabilité indiquant la puissance de la méthode.

Un résumé de la réalisation du test de dissolution doit être fourni au sein duquel le patch transdermique est testé dans diverses conditions (milieu, pH, équipement, agitation, etc.). Les conditions de test devront être choisies de sorte à fournir la discrimination la plus pertinente possible entre deux préparations pharmaceutiques. Dans le cas d'utilisation de milieux avec un faible pouvoir tampon, le pH doit être contrôlé au cours de l'essai de dissolution pour éviter que la dissolution du principe actif et / ou des excipients influence les conditions de dissolution au cours du test.

La durée du test doit être justifiée et être suffisante pour pouvoir obtenir une libération complète du médicament.

Pour le profil de libération / dissolution, le nombre de temps de prélèvement doit être suffisant pour obtenir des profils significatifs avec des prélèvements plus fréquents au cours de la période où la libération est la plus importante (en termes de quantité libérée et de vitesse de libération).

Il est recommandé de réaliser plus de trois temps de prélèvement pour avoir un profil plus net et discriminant.

Pour la plupart des patches de type matriciel, des prélèvements réalisés au début du test (entre 0 et 1 heure) seraient plus discriminants car, en règle générale, approximativement 50% de la substance médicamenteuse est déjà libérée au bout d'une heure. Des changements dans les paramètres de formulation ou de fabrication sont plus susceptibles d'être détectés au cours de la première heure du test de dissolution *in vitro* si les spécifications sont fixées conformément aux exigences ci-dessous :

- Pour les profils de dissolution, la valeur à reporter à chaque temps de prélèvement doit être la quantité de substance médicamenteuse libérée en unité de masse (mg ou µg) par unité de surface. La quantité de substance médicamenteuse peut aussi être présentée en pourcentage de masse totale.
- De plus, la dérivée première de ce profil doit être également spécifiée, pour permettre une évaluation de la variation de la vitesse de libération au cours du temps. La valeur devant être signalée à chaque temps de prélèvement est la quantité de substance médicamenteuse libérée par unité de surface, par unité de temps.

- Pour les patchs transdermiques avec une cinétique de libération *in vitro* d'ordre zéro (ce qui peut être le cas des patchs réservoirs avec une membrane contrôlant la libération du PA), l'indication de la vitesse de dissolution à un instant donné est plus appropriée que le taux cumulé dissout à un temps donné.
- Le nombre d'échantillons utilisés pour permettre de déterminer les profils de dissolution doit être au minimum de douze unités par lot (pour un test de libération de routine, un minimum de six unités est accepté).
- Les données du profil de dissolution doivent être fournies sous format tableau et graphique, avec une mesure de la variabilité entre les unités (en utilisant par exemple d'intervalle de confiance à 95%, une gamme, ou une autre approche statistique justifiée).
- Les profils de dissolution doivent être examinés en tenant compte du type de dispositif transdermique.
- Dans le cas où la quantité de substance médicamenteuse libérée par unité de surface est spécifiée, le taux de variabilité de libération à chaque moment donné ne doit pas dépasser $\pm 10\%$ du montant cumulé de la substance médicamenteuse en unité de masse (mg ou μg) (sauf si un taux plus large est autorisé par un test de bioéquivalence ou par d'autres études cliniques). Par exemple, si la quantité attendue à un temps donné est de 100 μg , alors les limites permises seraient 90 - 110 μg .
- Dans le cas où la quantité de substance médicamenteuse libérée est spécifiée par unité de surface et de temps, le taux de variabilité permis à chaque instant donné ne doit pas dépasser $\pm 10\%$ de la valeur moyenne définie, à moins d'être justifié par un test de bioéquivalence ou d'autres données cliniques.
- Les limites de durée d'administration et de libération doivent être les mêmes, à moins d'être justifiées par référence à des lots cliniques.

f.2. Etudes *in vitro* de perméation cutanée

Les résultats des études *in vitro* de perméation ne sont pas attendus comme strictement représentatifs de la libération *in vivo*, mais peuvent être considérés comme une mesure pertinente de la qualité des produits et comme reflétant l'activité thermodynamique de la substance médicamenteuse dans le produit.

Les études de perméation *in vitro* de la peau doivent être principalement utilisées pour guider et évaluer le développement et l'optimisation de la formulation du produit pharmaceutique. Ces études ne sont pas adaptées pour les essais de routine de contrôle des lots. Cependant, des études de perméation peuvent être incluses dans le protocole de l'étude de stabilité, mais à une fréquence réduite, pour appuyer les données de stabilité du produit récoltées dans des conditions prévues de stockage.

La perméation *in vitro* de la peau doit être constante sur toute la durée d'application du produit pharmaceutique.

L'établissement du profil caractéristique de perméation du médicament au cours du temps, en utilisant la méthode discriminante *in vitro* de perméation cutanée, peut être utile dans le contrôle des changements d'état durant la gestion du cycle de vie du produit (voir section C. *Réglementation des différentes déviations*).

Des conseils sur la conduite et les besoins des études de perméation de la peau *in vitro* sont donnés en D. *Etude de perméation in vitro*.

f.3. Les propriétés adhésives

Le test d'adhérence *in vitro* :

Les tests d'adhérence *in vitro* doivent caractériser les propriétés d'adhérence / de cohésion et les propriétés viscoélastiques du dispositif transdermique. Bien que ces tests ne puissent pas modéliser l'adhérence *in vivo*, ils ont la qualité non négligeable de pouvoir spécifier les spécifications de la libération et de la durée de vie du produit fini.

Les tests doivent évaluer :

- L'enlèvement du support protecteur amovible au moment de l'utilisation du patch (le revêtement antiadhésif),

- L'adhérence du produit pharmaceutique à une surface appropriée,
- L'enlèvement du dispositif collé sur sa surface appropriée, par exemple l'adhésion par pelage (c'est-à-dire évaluer la force nécessaire pour décoller un patch d'une surface) et la résistance au cisaillement⁴.

La formation de résidu suite au retrait du support protecteur antiadhésif et du retrait du patch transdermique de la peau doit être abordée ainsi que l'ancrage / le décollement de la formulation au revêtement extérieur.

La portée et le caractère suffisant de l'ensemble des paramètres des tests *in vitro*, utilisés pour caractériser les propriétés adhésives du produit médicamenteux, doivent être justifiés. Un résumé du développement de ces tests doit être fourni.

La pertinence et la force discriminatoire des méthodes d'essai utilisées doivent être prouvées lors du développement du produit, en particulier en ce qui concerne :

- Les variables critiques de fabrication ;
- Les caractéristiques critiques de qualité des excipients et / ou de la substance médicamenteuse ;
- La reproductibilité de la méthode indiquant sa puissance.

Les propriétés adhésives *in vitro* du médicament doivent donc être caractérisées, avec les limites de ces tests spécifiques, reconnues et qualifiées pour les lots cliniques pour lesquelles des propriétés d'adhésivités *in vivo* (en situation réelle d'utilisation) satisfaisantes ont été démontrées et utilisées pour soutenir la justification des spécifications du médicament (3.2.P.5.6). Voir également section A.2.i) *L'administration*.

Les limites de temps de libération du PA et de durée d'utilisation du produit doivent être les mêmes, à moins de justifier la différence en faisant référence à des lots cliniques.

⁴ La résistance de la matrice à s'écouler correspond à la résistance au fluage / déformation ou la résistance au cisaillement. Cette donnée de résistance donne des indications sur la cohésion d'une matrice.

Test d'adhérence *in vivo* :

Des tests permettant d'explorer et d'établir les performances *in vivo* d'adhésion du produit médicamenteux doivent être entrepris.

Une étude de faisabilité ou une étude pilote doit être envisagée pour affirmer que les méthodes de test et les investigations puissent être exécutées de manière satisfaisante.

L'investigation doit être réalisée tout au long de la période d'utilisation proposée. Ceci, car la performance d'adhérence satisfaisante des lots cliniques utilisés doit être une exigence pour que toutes les conclusions cliniques soient valides et obtenues chez un nombre représentatif de sujets.

Les lots cliniques utilisés dans ces tests doivent être représentatifs du produit qui sera commercialisé (voir partie A.2.f.5. *Lots de produits utilisés dans les études cliniques*).

Les conseils sur la conduite de ces études sont donnés en E. *Test d'adhérence in vivo à la peau*.

f.4. Les études de pharmacocinétique

Un résumé de toutes les études de biodisponibilité et de pharmacocinétique doit être fourni.

Les données doivent inclure des informations de pharmacocinétique, c'est-à-dire :

- L'Aire Sous la Courbe de 0 à $t(\text{last})^5$,
- L'Aire Sous la Courbe de 0 à l'infini,
- La Concentration maximale (C_{max}),
- D'autres paramètres pertinents.

Des renvois à des précisions sur les méthodes bioanalytiques et leur validation doivent être fournis.

Les études pivots utilisées pour déterminer la concentration d'un produit médicamenteux ainsi que la proportionnalité de dose entre les différents dosages (si

⁵ $t(\text{last})$ correspond au temps où le dernier prélèvement a été réalisé.

nécessaire) et la teneur résiduelle en substance médicamenteuse, doivent être clairement identifiées.

Les détails complets de la méthode permettant de déterminer la concentration du produit médicamenteux, la proportionnalité de dose et la teneur résiduelle devront être fournis et liés aux données du dossier clinique.

Les lots cliniques doivent être représentatifs du produit destiné à être commercialisé (voir partie A.2.f.5. *Lots de produits utilisés dans les études cliniques*)

f.5. Les lots de produits utilisés dans les études cliniques

Les données permettant de montrer que les lots utilisés dans les études cliniques sont représentatifs du produit qui sera commercialisé doivent être fournies (y compris le lieu de fabrication, le volume produit, la date de fabrication et le certificat d'analyse).

Les études devront être réalisées sur des lots représentatifs du produit destiné à être commercialisé en utilisant des équipements à l'échelle industrielle, ainsi que les mêmes conditions de production. En utilisant par exemple : toute une fabrication à grande échelle de production des rouleaux des différentes couches et leur transformation en patch transdermique, au moins 10% de la production à grande échelle, à moins que les études pivots soient réalisées avec des lots de plus petite taille. Dans ce cas, les études de biodisponibilité réalisées avec des lots fabriqués à plus petite échelle peuvent être satisfaisantes si ces lots ont été produits d'une manière représentative du processus de fabrication à grande échelle.

g) Le développement de la méthode de fabrication

Les étapes du processus de fabrication doivent être identifiées et leur finalité décrite. Les délais de conservation des différentes solutions produites devront être précisés et validés y compris les temps de conservation des produits de revêtement.

Une évaluation des risques de la méthode de fabrication doit être entreprise et les paramètres critiques du procédé doivent être identifiés. Il faut également préciser l'impact de la variation de ces paramètres sur la qualité du produit pharmaceutique.

La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication décrit dans la partie 3.2.P.3.3 du RCP, et notamment ses aspects critiques, doivent être expliquées.

La liste, non exhaustive, suivante montre les différents éléments à discuter :

- La préparation et l'homogénéité de la substance médicamenteuse en vrac et le cas échéant, l'essentiel des substances non médicamenteuses contenant les produits adhésifs ;
- Le processus de revêtement, incluant les paramètres qui contrôlent l'épaisseur de la couche ;
- Le séchage, le durcissement et l'élimination des solvants résiduels ;
- Les étapes de fabrication des différentes couches ;
- Le stockage et la manipulation des strates intermédiaires ;
- La transformation des strates en un timbre transdermique ;
- L'emballage primaire.

Les marges acceptables testées des paramètres du processus de fabrication doivent être décrites et justifiées.

Des différences entre le processus de fabrication utilisé pour produire des lots cliniques et le procédé décrit dans la partie 3.2.P.3.3 du RCP (correspondant au processus de fabrication des lots à grande échelle) doivent être évitées. Si des différences persistent, elles devront être justifiées par des données montrant qu'elles n'ont pas d'influence sur la performance du produit et les caractéristiques essentielles de sa qualité (voir les sections *A.3. La production* et *A.2.f.4. Les études de pharmacocinétique*).

h) Dispositif de fermeture du contenant

La pertinence du système de fermeture du contenant (décrit dans la section 3.2.P.7) devra être discutée et justifiée. Cette discussion devra inclure le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et contre la lumière, la compatibilité avec le produit pharmaceutique et la sécurité.

L'emballage primaire ne doit normalement contenir qu'un seul patch transdermique.

Le revêtement externe imperméable du patch ne doit pas être considéré comme une partie du système de fermeture du produit.

Des essais appropriés devront être inclus dans le protocole de l'étude de stabilité pour s'assurer que les propriétés du système de fermeture du produit restent satisfaisantes tout au long de la durée de conservation du médicament.

Pour certaines catégories de médicaments qui présentent un risque important de préjudice pour les enfants (par exemple, les substituts aux opiacées) il est nécessaire de fournir la preuve de la résistance du système de fermeture du produit vis-à-vis de l'enfant, selon la norme EN 14375:2003 / AC : 2006 (Child-resistant non-reclosable packaging for pharmaceutical products - Requirements and testing).

L'adéquation de l'emballage pour les produits intermédiaires, le stockage en vrac et le transport (transport maritime) devront également être abordés.

i) L'administration

Les informations du RCP et donc les informations sur le produit doivent permettre de pleinement garantir une administration correcte du dispositif transdermique et incluent tous les avertissements nécessaires pour une utilisation sécurisée du produit médicamenteux. Il faudra discuter de la sécurité du personnel médical et des patients après l'utilisation du produit, en particulier pour les médicaments de substitution aux opiacées.

Le dossier du Développement Pharmaceutique devra inclure des données qui concernent cette information ou bien faire référence à d'autres parties du dossier pertinentes sur ce point.

La praticité du patch transdermique à l'utilisation devrait être pleinement discutée. Les points suivants doivent être considérés :

- L'identification, le marquage, l'apparence et l'aspect visuel du dispositif transdermique ;
- Le site d'administration et le changement de site en fonction de la dose ;
- La nécessité d'éviter la pose du patch sur une peau endommagée ;
- Les exigences de l'état de la peau avant le traitement ;

- L'administration et la sécurisation du dispositif transdermique ;
- Les effets d'une exposition à des conditions environnementales extrêmes de chaleur et de froid ;
- L'effet des gestes du quotidien comme la toilette, les douches, les gestes durant le sommeil, l'utilisation d'écrans solaires et de crèmes hydratantes ;
- Les actions à entreprendre en cas de défaut d'adhérence, de déplacement ou de détachement du patch et d'écoulement à froid ;
- Le transfert à une autre personne ;
- Toutes les restrictions nécessaires, par exemple : le revêtement métallisé et l'imagerie par résonance magnétique, éviter de couvrir le patch avec un élément occlusif ;
- Les modalités pratiques des conditions particulières de conservation ;
- Éviter l'utilisation volontaire ou par inadvertance chez les enfants ;
- Éviter le découpage des timbres transdermiques ;
- Les modalités particulières d'élimination du patch transdermique utilisé.

3. La production

Les modules 3.2.P.3.3 et 3.2.P.3.4 devront être suffisamment détaillés et devront inclure à la fois les paramètres des processus critiques et non critiques de fabrication. Ces modules doivent également être suffisamment justifiés à l'aide de références portant sur le développement des processus de fabrication entrepris (voir également la section *A.2.g) Le développement de la méthode de fabrication*).

Les durées de conservation et les conditions de stockage des produits intermédiaires devront être écrites et justifiées, appuyées par des résultats de stabilité suffisants et d'autres données pertinentes.

Les patches transdermiques sont considérés comme des formes posologiques complexes fabriquées par des procédés de fabrication non standard. L'échelle de production doit être soutenue par des données de fabrication de lots produits à l'échelle proposée.

Le contrôle de l'homogénéité et de l'épaisseur des couches de libération du médicament et des autres couches, s'il y en a, conjointement avec l'élimination des solvants résiduels doivent être entièrement validées.

4. Contrôle des excipients, des strates et du revêtement

Si la matière est nouvelle ou n'a pas été préalablement autorisée ou utilisée pour la production de forme transdermique, alors un rapport détaillé sur sa qualité devra être fourni, respectant les exigences spécifiques à sa catégorie de substance médicamenteuse.

Les caractéristiques critiques de qualité des matières doivent être contrôlées dans leurs cahiers des charges et leurs limites pleinement justifiées. La sécurité des substances doit être décrite, incluant l'examen des substances relargables, des solvants et des monomères. La sécurité de ces matériaux peut être justifiée par des certificats de conformité aux directives officielles européennes, si applicable, par exemple, à la Directive des Matières Plastiques.

Les matériaux adhésifs, le poids moléculaire, la viscoélastique et les propriétés d'adhérence / de cohésion devront être caractérisés et contrôlés de manière satisfaisante.

Pour les mélanges d'adhésifs, leur composition doit être fournie. Les normes de qualité de chaque composant doivent être discutées et justifiées.

5. Les spécifications des produits médicamenteux

Le champ d'application de ces spécifications doit être conforme aux exigences de la pharmacopée et des normes ICH applicables. Ces spécifications doivent inclure des tests de performance appropriés en matière de libération / dissolution *in vitro* et l'adhérence (voir la section A.2.f.1. *Libération / dissolution in vitro du médicament* et à la section A.2.f.3 *Les propriétés adhésives*). L'apparence du patch transdermique doit également être entièrement définie.

Les limites doivent être en concordance avec les lots représentatifs et avec les données de stabilité, à moins que ces limites soient dûment qualifiées par des données non cliniques, cliniques ou autres.

Les limites des tests de performance doivent être justifiées par référence à des lots cliniques dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées satisfaisantes. Les temps limites de libération et de durée d'application du patch doivent être les mêmes, à moins qu'ils ne soient justifiés et qualifiés par des données cliniques.

En général lors de la libération, le dispositif transdermique ne doit montrer aucun signe de cristallisation.

La présence de cristaux dans un timbre transdermique n'est pas autorisée mais parfois ce phénomène est inévitable puisque le médicament, dans l'adhésif ou le réservoir, se trouve être à une concentration proche ou égale à sa limite de saturation.

La formation des cristaux est un défaut de qualité visible qui peut ne pas avoir une influence sur les performances *in vivo* du patch.

Toute caractérisation de conservation utilisant la présence de cristaux dans le produit pharmaceutique aura besoin d'être pleinement justifiée par des données pertinentes de libération / dissolution *in vitro* du médicament et des données de perméation et, si nécessaire, par des études cliniques.

Pour une meilleure quantification, des méthodes microscopiques et photométriques sont préférées plutôt qu'un comptage visuel simple.

Puisque les solvants résiduels peuvent nuire à l'adhérence et à la libération, il peut être nécessaire d'imposer des limites plus strictes que celles de l'ICH Q3C. Des références à des données de lots cliniques pour lesquels une efficacité satisfaisante a été démontrée pourront être faites.

En ce qui concerne les autres impuretés (à savoir les produits de dégradation de la substance médicamenteuse ou les produits découlant d'interactions entre la substance médicamenteuse et un excipient et / ou l'emballage primaire), les limites spécifiques de ces substances doivent être conformes aux normes ICH Q3B (Impurities in New Drug Products). Ces impuretés doivent être représentées par leur dose quotidienne maximale systémique, leur pénétration de la peau par rapport à la

substance médicamenteuse et par des études cliniques de sécurité caractérisant leur capacité à provoquer ou non une irritation de la peau.

6. Stratégie de contrôle

D'autres instructions réglementaires (y compris ICH Q8, Q9 et Q10) sur le développement et la justification d'une stratégie de contrôle pour le produit médicamenteux sont disponibles dans d'autres directives pertinentes. Une attention particulière doit cependant être portée sur la libération / dissolution *in vitro* du médicament, sur la perméation cutanée *in vitro* et sur l'adhérence à la peau des timbres transdermiques.

La justification pharmaceutique doit, si possible, établir les liens entre les propriétés pharmacocinétiques du produit médicamenteux et l'efficacité clinique. Cette dernière comprend les études *in vitro* du taux de dissolution, de perméation de la peau et d'adhérence à la peau.

Comme le taux de libération du médicament et l'adhérence à la peau peuvent être sensibles à des effets d'augmentation du niveau d'échelle de production, il est particulièrement important que ces tests soient vérifiés sur des lots produits à l'échelle de production prévue lors de la commercialisation du produit.

B. Exigences pour le développement d'un patch générique

1. Remarques générales

Les exigences à prendre en compte pour le développement d'un patch transdermique générique ne sont pas significativement différentes de celles applicables à l'élaboration du médicament transdermique princeps. Les données requises pour le développement de patch générique, comme celles décrites pour les nouveaux médicaments, doivent être retrouvées dans l'argumentaire et complétées par des données comparatives appropriées de qualité et des données cliniques confrontées au produit de référence.

Une conception de patch transdermique générique semblable devra être considérée au regard des points suivants :

- Le type de patch, en fonction du contrôle de la libération du médicament (par exemple réservoir, adhésif actif) ;
- Le revêtement (le cas échéant) ;
- La taille du patch, la superficie et l'épaisseur de chaque dose.

2. Développement Pharmaceutique

Les exigences en matière de données sont celles décrites pour les nouveaux médicaments.

Une description des études entreprises au cours du développement pharmaceutique pour optimiser la vitesse de libération *in vivo* (masse livrée *in vivo* par unité de surface et par unité de temps) de la substance médicamenteuse d'intérêt et des substances résiduelles doit être donnée.

Ces éléments ont une influence importante sur la compliance du patient (une meilleure tolérance du malade permet un meilleur usage du médicament par le patient) ainsi que sur la sécurité dont celle de l'environnement.

Les propriétés d'adhérence et de tolérance de la peau, la libération *in vitro* et la capacité de perméation de la peau, ainsi que la taille des patchs et la facilité d'utilisation doivent également être abordées et discutées en comparaison avec le produit de référence.

Vu qu'il n'est donné que peu ou pas de « corrélations *in vivo* / *in vitro* » en ce qui concerne les données de qualité, les données cliniques d'efficacité et de sécurité, alors les paramètres de contrôle de la qualité doivent être établis sur la base des caractéristiques de qualité présentées par les lots cliniques satisfaisants. Ceux-ci doivent également être représentatifs du produit destiné à être commercialisé.

Les questions liées à la qualité qui pourraient directement ou indirectement nous renseigner sur les caractéristiques de libération *in vivo* d'un patch transdermique (par exemple la libération / dissolution *in vitro* du médicament, les propriétés d'adhérence, la quantité d'excipient) ont un intérêt particulier.

Les patches génériques doivent avoir de préférence la même taille de surface active ou une taille plus importante que le produit de référence. Toutefois, un patch de taille différente peut être accepté si cela améliore le rapport bénéfice / risque, par exemple au regard de la tolérance vis-à-vis de la peau, des propriétés d'adhérence, du potentiel de cristallisation de la substance active ou de l'écoulement à froid. Néanmoins, la comparaison de la surface active du patch par rapport au produit de référence devra être un objectif essentiel du développement pharmaceutique.

En ce qui concerne les résidus, il est reconnu qu'un excès de substance médicamenteuse dans certaines formulations peut être inévitable pour assurer une activité thermodynamique suffisante. Dans le cas des génériques ou « hybrides », la quantité de médicament résiduel ne doit pas dépasser celle du produit de référence, à moins de le justifier scientifiquement.

3. Les exigences des données comparatives concernant la qualité et les données cliniques

a) Qualité

En ce qui concerne la qualité des produits pharmaceutiques, les éléments suivants (voir la section A.1. *Recommandation sur la description et la composition du produit médicamenteux*) devront être comparés :

- La dose, comme la dose moyenne délivrée par unité de temps, normalement masse délivrée *in vivo* par heure ;
- La teneur et l'emplacement de la substance médicamenteuse dans le produit ;
- La vitesse de libération *in vivo* ou la concentration par unité de surface du patch (par exemple la masse libérée *in vivo* par unité de surface par unité de temps) ;
- L'utilisation de la substance médicamenteuse (pourcentage total d'absorption de la substance médicamenteuse lors de l'administration au patient) ;
- La surface active du patch (la quantité de substance médicamenteuse consommée en fonction de la surface de patch) ;
- Masse résiduelle de substance médicamenteuse qui reste dans le produit pharmaceutique après la fin de la période d'administration ;

- Recommandation d'utilisation du patch, y compris l'utilisation de tout revêtement additionnel ;
- Période d'utilisation.

En ce qui concerne les performances *in vitro* :

- Une comparaison des performances de libération / dissolution du médicament, de la perméation *in vitro* de la peau, d'adhésion / cohésion *in vitro* à la peau et des propriétés viscoélastiques entre les produits génériques et ceux de référence doit être examinée et discutée, étayée par des données appropriées.

Pour une application générique, le dosage du produit doit être le même que celui du produit de référence. Les autres éléments de qualité, donnés ci-dessus, doivent également être identiques ou similaires, à moins d'une justification pertinente.

b) Données cliniques

Pour revendiquer une application générique, la bioéquivalence avec le produit de référence doit être démontrée et également la non-infériorité par rapport à l'adhérence *in vivo* à la peau (voir section E. *Test d'adhérence in vivo à la peau*).

L'innocuité clinique et la tolérance locale satisfaisantes du produit générique doivent également être prouvées.

C. Réglementation des différentes déviations

Le processus de fabrication de patchs transdermiques est normalement considéré comme complexe, au regard des écarts aux directives actuelles.

Les modifications suivantes sont considérées comme ayant un impact significatif sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité du médicament :

- Changement de l'état physico-chimique et / ou de l'activité thermodynamique de la substance médicamenteuse ;
- Modification de la composition qualitative et / ou quantitative des excipients.

- Changement dans le processus de fabrication :
 - o Changement d'un seul paramètre critique du procédé de fabrication ;
 - o Changement de plusieurs paramètres non critiques du processus de fabrication.
- Toute autre modification qui affecte la libération / dissolution *in vitro*, la perméation *in vitro* ou les caractéristiques d'adhésion *in vitro* du médicament.

Dans ces différents cas (si applicable) la modification doit être étayée par des données de lots appropriés et représentatifs du produit original et du produit modifié. On entend par ces données, tous les éléments de qualité critiques comme les propriétés d'adhérence, la libération / dissolution *in vitro* du médicament et la performance de perméation *in vitro*.

En outre, la bioéquivalence et les études d'équivalence de l'adhérence *in vivo* à la peau sont également requises, à moins d'une justification complète et pertinente.

Concernant une modification de l'adhésif, les nouvelles caractéristiques doivent être comparées à l'ensemble de l'information disponible pour l'ex-formulation. Par exemple, les propriétés de l'adhésif et les propriétés des couches avec ou sans substance médicamenteuse.

D. Etude de perméation *in vitro*

1. Introduction

L'absorption percutanée / dermique caractérise le passage de composés à travers la peau :

- La pénétration correspond à l'entrée d'une substance dans une couche ou une structure particulière, comme l'entrée d'un composé dans la couche cornée ;
- La perméation est la pénétration à travers une couche vers une autre possédant à la fois des fonctions et une structure différentes de la première couche.

Des études de perméation *in vitro* sont souvent utilisées au cours du développement pharmaceutique pour évaluer la perméabilité d'une substance médicamenteuse à partir d'un patch transdermique. Un avantage majeur des études *in vitro* est la

possibilité de contrôler les conditions d'expérience et donc les changements de résultats d'études de perméation *in vitro* ne devraient résulter que des changements de propriété du dispositif transdermique et / ou de la membrane utilisée.

Les études de perméation *in vitro* ne sont pas censées être en corrélation avec la libération *in vivo*. Mais la caractérisation du profil de perméation est considérée comme une mesure permettant d'apprécier la qualité et la performance du produit. Ce profil peut également refléter l'activité thermodynamique de la substance médicamenteuse du produit.

Etablir le profil de perméation spécifique du médicament, en utilisant une méthode de perméation *in vitro* de la peau discriminante, peut être utile pour contrôler les modifications survenant au cours du cycle de vie du médicament.

La comparaison des produits par des études de bioéquivalence peut, dans certains cas, ne pas être nécessaire. Toutefois, vu que la formulation du produit peut avoir un grand impact sur l'efficacité et modifier la perméation de la peau, les produits à comparer doivent avoir une composition en excipients qualitativement et quantitativement identique ou similaire.

En plus des exigences relatives aux méthodes de libération / dissolution *in vitro* du médicament, il devra être fourni une preuve satisfaisante du pouvoir discriminant et un résumé du développement du test de perméation.

Le choix du modèle de peau *in vitro* doit être aussi proche que possible des conditions réelles d'utilisation, afin de refléter au mieux la pénétration cutanée *in vivo* chez l'homme.

Il est recommandé d'utiliser de la peau humaine fraîche provenant de la poitrine ou de l'abdomen. Toutefois, si ce n'est pas possible, il peut être utilisé de la peau non viable ou de la peau issue d'autres espèces (comme le porc, le rongeur ou le cobaye). Dans certains cas, les membranes artificielles / synthétiques peuvent convenir. Le choix du modèle de peau utilisé tout au long du développement doit être justifié.

Dans le cas d'un essai comparatif (développement d'un timbre transdermique générique ou comparaison de formulations), il est nécessaire que les produits soient comparés avec des tests utilisant le même type de peau.

Le type, la préparation et le stockage de la peau sont des éléments qui doivent être contrôlés de manière satisfaisante. Mais aussi il devra être démontré que les échantillons de peau de l'expérience ne sont pas endommagés par ces différentes étapes et qu'ils possèdent une qualité convenable.

L'intégrité de la peau doit être déterminée avant l'expérience et démontrée satisfaisante pour que l'expérience soit valide. Après l'expérience, une évaluation de l'intégrité de la peau doit également être effectuée et documentée, sauf justification contraire.

Divers tests d'intégrité sont actuellement disponibles, par exemple, la mesure de la perte en eau trans-épidermique (TEWL), le suivi de la pénétration de l'eau tritiée ou la mesure de la résistance électrique. La pertinence du test d'intégrité utilisé et des critères d'acceptabilité proposés doit être pleinement discutée.

Pour faire face aux variabilités propres à la peau (en tant que tissu), à la préparation et à l'intégrité de la peau, un nombre suffisant et justifié de tests répétés doit être inclus dans l'expérience. Typiquement, six répétitions peuvent être utilisées, ou plus pour des expériences déterminantes.

Les études de perméation *in vitro* sont généralement réalisées en utilisant des cellules de diffusion, avec une surface de peau entre 0,5 à 2cm². Ces cellules de diffusion doivent être inertes, solides et faciles à manipuler. Il est également important que la cellule de diffusion soit maintenue à température constante (32°C), qu'elle permette facilement d'effectuer l'échantillonnage et le réapprovisionnement en solution de la phase réceptrice et enfin qu'elle maintienne l'intégrité de la membrane. Les cellules de diffusion les plus couramment utilisées sont les cellules de type Franz (statiques), qui consistent en deux chambres qui peuvent être côte-à-côte ou à la verticale séparées par la peau. Un écoulement à travers les cellules peut également être mis en place et celui-ci est particulièrement utile pour maintenir la viabilité de la peau.

La solution réceptrice utilisée doit mimer les conditions *in vivo*. La solution réceptrice appropriée pour les médicaments solubles dans l'eau est un tampon aqueux. Les agents de solubilisation, par exemple les tensioactifs ou les supports hydro-alcooliques (comme les solutions éthanol / eau) ou les solutions protéiques (telles que la sérum-albumine bovine) peuvent également être utilisés dans le cas de médicaments moins solubles dans l'eau et si cela est justifié. Le liquide dans le compartiment récepteur

doit être en contact avec la peau, c'est à dire qu'il doit être mis en évidence qu'il n'y a pas de bulles d'air sous la peau.

La solution réceptrice ne doit pas affecter l'intégrité de la peau.

La perméation des agents de solubilisation de la solution réceptrice à travers l'échantillon de peau doit être évaluée car elle est à éviter.

La composition du milieu récepteur doit être décrite et des études de solubilité devront être présentées pour démontrer que les conditions de dissolution du principe actif peuvent être maintenues tout au long de l'expérience.

La substance médicamenteuse doit être stable dans la solution réceptrice pour la durée du test et pour les analyses ultérieures.

La solution réceptrice doit fournir des conditions satisfaisantes de solubilité pendant toute l'expérience et doit faire en sorte que la perméation de la substance médicamenteuse ne soit pas limitée par sa solubilité dans le milieu récepteur. Une condition de dissolution acceptable est une concentration maximale en substance médicamenteuse dans la solution réceptrice atteint au cours de l'expérience, ne dépassant pas 10% de solubilité maximale dans cette solution. Ces conditions de dissolution peuvent être maintenues au cours de l'expérience dans des cellules statiques par le remplacement continu de la solution réceptrice ou à l'aide d'un système de circulation.

Pour une perméation satisfaisante, des moyens satisfaisants doivent être mis en œuvre pour s'assurer que le milieu récepteur est entièrement en contact avec toute la peau exposée.

La diffusion de la substance médicamenteuse à travers la membrane est évaluée en mesurant l'arrivée du médicament dans le compartiment récepteur par analyse d'échantillons prélevés successivement sur le fluide receveur.

Des aliquotes du fluide récepteur peuvent être analysés par une méthode d'HPLC validée pour évaluer la concentration en substance médicamenteuse ou par toute autre technique analytique appropriée et valide.

A la fin de l'expérience, le rapport de masse doit être déterminé par l'évaluation de la teneur totale de la substance médicamenteuse dans chacun des compartiments de l'expérience. C'est à dire la quantité présente dans le compartiment récepteur, celle

restante dans le compartiment donneur et celle présente dans les différentes couches de peau.

Le rapport de masse doit être satisfaisant pour que l'expérience soit valide.

Il est reconnu que la variabilité des résultats observés lors des tests *in vitro* de perméation de la peau est liée à la variabilité de la peau utilisée. En outre, si les méthodes de test sont peu développées, ou n'ont pas de justification satisfaisante et / ou sont mal exécutées, alors les résultats des études de perméation peuvent être difficilement interprétables, sans valeur ou sans signification. Par conséquent, le développement de la méthode, l'optimisation et l'exécution doivent se conformer aux meilleures pratiques connues, être validés de manière satisfaisante, sous réserve d'une analyse de données appropriée et du respect des principes d'assurance qualité.

2. Préparation des échantillons et de la peau

Les points suivants doivent être décrits et leur pertinence discutée :

- Le type de peau (l'origine, l'espèce et la partie du corps) doit être mentionné ;
- Le stockage et le transport de la peau doivent être décrits et validés ;
- La préparation et le traitement de la peau (l'épaisseur de l'échantillon, les techniques de séparation employées) doivent être décrits et justifiés.

L'intégrité de la peau doit être évaluée avant et après l'expérience et elle doit se révéler satisfaisante pour que l'expérience soit valable.

La préparation des échantillons du produit pharmaceutique transdermique doit être décrite et sa pertinence discutée. Normalement, le patch est soigneusement coupé à la dimension établie et appliqué sur la peau au niveau de la chambre donneur du test, dans des conditions de non occlusion, pour mimer au mieux les conditions *in vivo*.

Le test lui-même et / ou la préparation de l'échantillon ne doit pas endommager ni modifier les performances du dispositif transdermique.

3. Design de l'étude / conditions de l'étude

Le design d'étude décrit ci-dessous est recommandé pour l'élaboration de test de perméation *ex vivo* utilisant la peau humaine. Tout écart par rapport au protocole du test proposé devra être pleinement justifié.

- Cellule de diffusion de type Franz ou d'écoulement ;
- La phase réceptrice, qui reproduit les conditions *in vivo*, permet également de reproduire les conditions d'écoulement. Cette phase est dégazée, par exemple dans un bain à ultrasons pour empêcher l'accumulation de poches d'air ;
- Le milieu peut être un tampon aqueux et inclure si justifié, des agents solubilisant et / ou des protéines ;
- La phase réceptrice doit être agitée en continu et demeurer en contact avec la peau. La vitesse d'agitation doit être justifiée ;
- La température de la cellule de diffusion est maintenue à une température constante voisine de la température physiologique de la peau humaine ($32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) ;
- L'humidité est comprise entre 30 et 70% ;
- L'intégrité de la peau humaine doit être testée avant l'expérience ;
- La pertinence du test d'intégrité comme par exemple la perte en eau trans-épidermique (TEWL), la perméation à l'eau tritiée ou la résistance électrique et les critères d'acceptation devront être pleinement discutés ;
- L'intégrité de la peau, à la fin de l'expérience devra également être évaluée et discutée ;
- Le nombre de répétitions du test c'est-à-dire le choix du nombre d'échantillon de peau, doit être expliqué et sa significativité statistique démontrée ;
- Il doit être envisagé au moins deux donneurs de peau différents ;
- La région anatomique de la peau devra être l'abdomen, la poitrine ou le dos ;
- Le nombre de points de prélèvements au cours du temps doit être suffisant pour caractériser de façon satisfaisante le profil de perméation. Minimum cinq points de temps d'échantillonnage du compartiment récepteur et un point en début de test, à 15 ou 30 minutes par exemple ;
- La durée de l'exposition doit être justifiée en fonction de la durée d'administration prévue lors de l'utilisation. Néanmoins, elle ne doit pas dépasser 24 heures, au-delà l'intégrité de la peau est remise en question car

elle est susceptible de se détériorer après 24 heures. Des périodes de test plus longues devront être justifiées en fonction de l'utilisation *in vivo* prévue et des données satisfaisantes devront montrer que l'intégrité de la peau n'a pas été compromise ;

- Des conditions de non occlusion ;
- Le rapport de masse devra être établi. Une récupération globale de la substance médicamenteuse de 90-110% sera acceptable sans justification, de plus grandes variations doivent être pleinement justifiées et expliquées.

4. Développement et validation de la méthode

Un résumé du développement de la méthode et de son optimisation doit être fourni.

Le milieu récepteur le plus approprié pour les médicaments solubles dans l'eau est un tampon aqueux. Un milieu hydro-alcoolique ou bien tout autre milieu approprié peuvent être utilisés dans le cas de médicaments peu solubles dans l'eau, à condition que leurs utilisations soient justifiées. Les conditions d'essais fournissant une discrimination la plus appropriée doivent être sélectionnées. La composition de la phase réceptrice ne doit pas influencer la perméabilité des médicaments, elle doit fournir des conditions d'écoulement et ne doit pas altérer la membrane.

La méthode doit être suffisamment discriminante. Ainsi, les points suivants doivent être considérés :

- Permettre de discriminer les différents lots par rapport aux paramètres critiques de fabrication connus pour avoir un impact sur la biodisponibilité du produit.
- Permettre la discrimination des produits ayant différentes concentrations et des formulations modifiées (par exemple des différences de teneur en médicament ou renfermant ou non un activateur de la perméation etc.).
- La répétabilité (qui indique la puissance de la méthode) doit être évaluée.

Les méthodes d'analyse pour déterminer la teneur en substance médicamenteuse dans les fluides de récepteur et le rapport de masse devront être fournies et validées selon ICH Q2 (R1).

Les standards de référence (ou solutions témoins) utilisés lors de la validation et des analyses des échantillons de l'étude doivent être obtenus à partir d'une source avérée et traçable.

La validation de la méthode doit également aborder la variabilité de la méthode et établir le coefficient de variation. Pour les membranes artificielles, le coefficient de variation doit être inférieur à 10% ; pour la peau humaine un coefficient de variation supérieur à 10% peut être accepté.

5. L'analyse des données

Les données de toutes les cellules de diffusion doivent être reportées et la validité, la variabilité et la reproductibilité des résultats doivent être discutées. Les résultats doivent être soumis à une analyse de variance.

Les valeurs aberrantes peuvent être exclues de l'analyse statistique, à condition de fournir une explication et une justification satisfaisantes.

La quantité cumulée de médicaments qui a traversé la membrane par unité de surface (masse / cm²) en fonction du temps doit être présentée. La pente de la courbe représente la vitesse de perméation (le flux) du médicament.

Le profil de perméation doit être justifié par des données sous forme de tableau et par une analyse statistique. Le taux de perméation (le flux) doit être calculé pour chaque cellule de diffusion et le flux moyen devra être rapporté avec son écart type correspondant (SD) et son coefficient de variation.

Le rapport de masse et la distribution de la substance médicamenteuse dans les différents compartiments (dans la solution réceptrice, dans la membrane et dans le patch avec la quantité de produit résiduel) doivent être reportés et discutés.

La discussion, l'interprétation et les conclusions sur les résultats de l'expérience doivent être fournis, appuyées si nécessaire, par une justification scientifique appropriée.

Pour la comparaison de produits, des paramètres de perméation pertinents, par exemple le flux, doivent être statistiquement comparés. Un intervalle de confiance de 90% pour le ratio des deux produits doit être déterminé et pour appuyer une demande

d'équivalence, l'intervalle de confiance du ratio des deux produits doit être compris entre 80 à 125%, sauf justification.

6. Système de qualité et rapport d'étude

Il convient de s'assurer que le laboratoire qui accompli les tests est qualifié pour effectuer ces études et qu'un système de qualité efficace est mis en place.

Ceci doit inclure :

- Une déclaration de conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire ;
- La capacité technique du laboratoire exécutant et la validité de la méthode utilisée doivent être évaluées à intervalles réguliers, au moins deux fois par an, en utilisant des composés de référence comme la caféine ou l'acide benzoïque. Les résultats récents de ces études doivent être fournis ;
- Le laboratoire doit être soumis à un audit externe, par exemple par le demandeur de l'AMM ou par un organisme d'accréditation approprié ;
- Les certificats de vérifications / d'audits, si applicable, doivent être inclus dans le rapport.

Le rapport d'étude doit fournir la documentation complète du protocole expérimental comprenant la préparation de la peau et des échantillons, le design et les conditions de l'étude, le développement et la validation des méthodes, l'analyse et l'évaluation des données, également l'attestation de conformité aux normes de qualité signée par l'auditeur.

Le nom et les conflits d'intérêt des auditeurs responsables, le site de l'étude et la période de son exécution doivent être indiqués.

De plus amples informations sur les systèmes de qualité et les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire sont données dans les documents suivants :

- DIRECTIVE 2004/10/EC on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances ;

- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part I Chapter 6 Quality Control ;
- ICH Q10 "Pharmaceutical Quality Systems".

E. Test d'adhérence *in vivo* à la peau

L'investigation de la performance d'adhésion *in vivo* peut être incluse au cours des études de pharmacocinétique clinique chez l'homme et des études d'efficacité chez l'homme (en dose unique et également en doses multiples), ou peut être une étude indépendante avec des patients ou des volontaires.

Pour des patchs transdermiques ayants une gamme de différents dosages, au minimum, la plus petite et la plus grande tailles de patch doivent être testées *in vivo*.

Les éléments de l'évaluation doivent inclure :

- Les sites d'application ;
- Le temps d'application du patch transdermique ;
- La formation de résidus lors du retrait du support protecteur amovible et lors de l'enlèvement du patch transdermique à la peau ;
- Le pourcentage d'aire du patch adhérent à la peau ;
- L'écoulement à froid, tel que la formation d'un anneau sombre entourant le patch transdermique pendant l'utilisation, le mouvement ou le déplacement du patch et les pliures ;
- La résistance du produit aux comportements humains classiques, par exemple la résistance à l'humidité due à la toilette, la douche, le sauna, l'utilisation de crèmes hydratantes, le risque de retrait pendant les exercices physiques et le sommeil ou, le possible transfert aux partenaires ou à la famille.

Les résultats de l'étude doivent être renseignés dans le RCP et la Brochure Produit. Voir aussi la section A.2.i) *L'administration*.

Le dispositif transdermique doit être utilisé tel quel. L'utilisation d'un renfort du patch comme un ruban adhésif n'est pas préconisée.

Un protocole satisfaisant avec l'utilisation d'échelles visuelles ou d'autres échelles de mesure justifiées, doit être fourni.

La fréquence de l'évaluation doit être indiquée et justifiée, ainsi que la durée d'administration du patch et les points de temps de prélèvement.

Les résultats satisfaisants ou non-satisfaisants doivent également être soutenus par des photographies.

Pour la détermination du pourcentage de l'aire d'adhésion du patch à la peau, les éléments suivants sont recommandés :

- La fréquence de l'évaluation doit être supérieure à une fois par jour ;
- Ce paramètre peut être évalué à l'aide de photographies, pour montrer la validité de la méthode.

Les scores de l'adhérence des patchs transdermiques sont échelonnés par paliers de 5%, comme indiqué ci-dessous :

- Plus de 95% de l'aire totale du patch adhère ;
- Plus de 90% de l'aire totale du patch adhère ;
- Plus de 85% de l'aire totale du patch adhère ;
- Plus de 80% de l'aire totale du patch adhère ;
- Plus de 75% de l'aire totale du patch adhère ;
- Plus de 70% de l'aire totale du patch adhère ;
- Moins de 70% adhère à la peau ou s'il y a un détachement du patch, on considère que c'est un échec significatif de l'adhérence du patch.

Pour les patchs qui se détachent complètement pendant l'étude, le score doit être reporté dans l'analyse de l'adhérence pour toutes les observations restantes et réalisées durant la période d'application.

En général, une moyenne d'adhérence supérieure à 90% doit être prévue et aucun cas de détachement ne doit être reporté. Les scores faibles d'adhérence devront être étudiés, mais aussi les causes possibles et les facteurs de risque devront être déterminés.

Les résultats doivent être communiqués dans des tableaux et des graphiques explicatifs, notamment :

- Un tableau de fréquence indiquant le nombre de patchs avec leur score d'adhérence à chaque temps d'évaluation.
- Un tableau spécifiant le nombre de patchs qui se sont complètement détachés à chaque temps d'évaluation.

Une évaluation critique et une analyse statistique doivent être fournies.

Pour les autres éléments d'évaluation *in vivo*, comme indiqué précédemment, des rapports similaires, une évaluation critique et une analyse statistique doivent, le cas échéant, être fournis.

F. Différentes références citées dans la nouvelle directive

- DIRECTIVE 2004/10/EC on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances ;
- Règlement CE n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires ;
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part I Chapter 6 Quality Control ;
- Guideline on Quality of Oral Modified Release Products – Final, 20 March 2014, EMA/CHMP/QWP/428693/2013 ;
- Note for Guidance on Modified Release products: A: Oral dosage Forms B: Transdermal Dosage 8 Forms. Part I (Quality). London, 29 July 1999, CPMP/GWP/604/96 ;
- Child-resistant non-reclosable packaging for pharmaceutical products - Requirements and testing, January 2006, EN 14375:2003 / AC ;
- ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

- ICH Guidance for Industry Q3B(R2) Impurities in New Drug Products ;
- ICH Q3C : Impurities: Guideline For Residual Solvents ;
- ICH Guidance for Industry Q8(R2) Pharmaceutical Development ;
- ICH guideline Q9 on quality risk management, 14 May 2014, EMA/CHMP/ICH/24235/2006
- ICH Q10 “Pharmaceutical Quality Systems”.

CONCLUSION et PERSPECTIVES

Le marché mondial du patch transdermique est évalué à vingt-trois milliards d'euros en 2015 avec une croissance annuelle d'environ 8%. Les formes pharmaceutiques transdermiques, qui intéressent autant l'industrie pharmaceutique que les autorités sanitaires ou les associations de patients, devraient représenter 17% du marché mondial du médicament d'ici 2017. Il apparaît donc nécessaire à l'EMA de réglementer la qualité de ces patchs par une nouvelle directive qui complétera les indications présentes dans la monographie de la Pharmacopée Européenne concernant les dispositifs transdermiques.

Cet intérêt pour cette forme pharmaceutique particulière peut s'expliquer par l'amélioration du confort du patient grâce à une libération de la substance active prolongée et contrôlée dans le temps avec des prises plus espacées, des doses moins importantes et donc moins d'effets secondaires. Ce confort se trouve également amélioré grâce au fait que les PA ne subissent pas l'effet de premier passage hépatique et par conséquent les effets indésirables s'en trouvent diminués.

Ces propriétés sont particulièrement avantageuses chez la population pédiatrique, chez les personnes ayant un défaut de déglutition et chez les personnes souffrant de démence.

Pour illustrer ce dernier exemple une équipe française a mis au point un timbre transdermique électronique qui permet l'administration contrôlée de médicament chez des patients souffrant de maladie chronique, comme la maladie d'Alzheimer. Pour ce projet SMARTT e-Patch, l'équipe alsacienne Rhenovia Pharma a obtenu le lauréat de l'ambition « Médecine individualisée » du Concours Mondial d'Innovation de 2014. Ce timbre transdermique électronique permet d'administrer de façon contrôlée jusqu'à sept médicaments grâce à un système électronique embarqué programmé par le médecin traitant. On évite ainsi les oublis ou prises de médicaments anarchiques chez les patients confus ou dépendant d'une aide extérieure.

Grâce à cette nouvelle directive l'avenir du patch transdermique se dessine plus sûre et avec une qualité plus contrôlable par les autorités compétentes. (18)

BIBLIOGRAPHIE

- 1_ FALSON-RIEG Françoise, FAIVRE Vincent, PIROT Fabrice
Nouvelles formes médicamenteuse
Paris : Tec & Doc Cachan : Éditions médicales internationales, 2004. – 320p.

- 2_ PARODI Stéphanie
Les systèmes transdermiques à l'officine. - 188p.
Th. D : Pharmacie : Toulouse 3 : 2000 ; 2011

- 3_ JEAN-BAPTISTE Christine
Physiologie et pharmacologie de la voie transcutanée : applications thérapeutiques des systèmes transdermiques. - 150p.
Th. D : Pharmacie : Toulouse 3 : 1990 ; 2036

- 4_ KELEB Eseldin, KUMAR SHARMA Rakesh, B MOSA Esmaeil *et al.*
Transdermal Drug Delivery System – Design and Evaluation
International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences, 2010, 1, 201–211,

- 5_ Pierre Fabre Dermo-Cosmétique (Hôtel Dieu Saint Jacques, 2, rue Viguerie, BP 3071, 31025 Toulouse Cedex 3).
La peau et ses annexes [en ligne] [Consulté le 19 juillet 2014]
Disponible sur :
http://www.recherche-pierre-fabre.com/news_2_lapeauetsesannexes

6_ DEMARCHEZ Michel

L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [en ligne] [réf. du jeudi 27 janvier 2011]

Disponible sur : <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>

7_ Résumé des Caractéristiques du Produit : FEMSEPTEVO 50 microgrammes/7 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique [en ligne].

ANSM [réf. du 31 mai 2013].

Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223747.htm>

8_ Résumé des Caractéristiques du Produit : Fentanyl Matrix Sandoz [en ligne]. Sandoz n.v. Telecom Gardens, Medialaan 40, 1800 Vilvoorde [réf. d'avril 2011]

Disponible sur : http://www.hexal-elements.de/sandoz_be/pdf/scientific_lieflet_fr/fentanyl_matrix_sandoz_spc_fr_042011.pdf

9_ Haute Autorité de Santé. Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Commission de la Transparence

AVIS du 16 décembre 2009 [en ligne]

INTRINSA 300 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique, B/8 – (CIP : 376 704 4) [réf. du 16 décembre 2009]

10_ EMA. Committee for Medicinal Products for Human use.

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. Draft XXIII.

EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1. London, 21 February 2013

- 11_ A. F. WASILEWSKI-RASCA, P. BONNABRY
Systèmes thérapeutiques transdermiques : aspects pratiques chez le patient âgé
Revue Médicale Suisse [en ligne]
Numéro de revue : -495. Numéro d'article : 24188 [Publié le 17/11/2004]
Disponible sur : revue.medhyg.ch/article.php3?sid=24188
- 12_ BHOWMIK, CHIRANJIB Debjit, CHANDIRA Margret, JAYAKAR B. *et al*
Recent advances in transdermal drug delivery system
International Journal of PharmTech Research, 2010, Vol.2, No.1, pp 68-77
- 13_ Fentanyl en patchs (Durogésic® ou autre) : surdoses évitables
Revue Prescrire [en ligne]
2009, Numéro de la revue 29, Numéro d'article : 312, pp 747-750 [réf. du 1er octobre 2009]
Disponible sur : <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierFentanylPatchs.php>
- 14_ Systèmes transdermiques (ou patchs) : Structure – Utilisation – Aspects pratiques
Bulletin d'information du Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique.
Département de gériatrie – division de pharmacologie clinique – pharmacie des Hôpitaux Universitaire de Genève
CAPP-INFO, 2002, N° 18, bip : 8 65 60
- 15_ SHINGADE GM, AAMER Q, SABALE PM *et al*.
Review on: Recent Trend on Transdermal Drug Delivery System
Journal of Drug Delivery & Therapeutics, [en ligne]

2012, Numéro de la revue : 2, pp 66-75 [réf. du 20 janvier 2012]

Disponible sur : <http://jddtonline.info>

16_ Pharmacopée Européenne 7.0 édition 2011 : Monographies générales des formes pharmaceutiques : Dispositifs Transdermiques (1011)

17_ EMA. Quality Working Party

Guideline on quality of transdermal patches. Draft

EMA/CHMP/QWP/911254/2011. 23 August 2012

18_ Rhenovia pharma, communiqué de presse,

SMARTT e-Patch, 1er timbre transdermique électronique, lauréat du Concours Mondial d'Innovation [en ligne]

Mulhouse, le 22 avril 2014,

Disponible sur : <http://www.alsace-biovalley.com/fr/le-smartt-e-patch-de-rhenovia-laureat-du-concours-mondial-dinnovation/>

TRANSDERMAL PATCHES DEVELOPMENT

SUMMARY

Transdermal patches are used to avoid the effect of hepatic first-pass metabolism because their active substances are distributed after crossing the cutaneous barrier. The number of these pharmaceutical forms on the market continues to increase.

In order to harmonize their quality, the European Medicines Agency develops a new guideline that will be associated with the guideline on Quality of Oral Modified Release Products, which became effective in September 2014, to replace the Note for Guidance of January 2000.

This guideline is going to guide the health industries. It provides the quality requirements for the description, development, manufacture, characterisation of excipients, control of drug product, packaging and stability of transdermal patches. The agency specifies quality criteria *in vivo* adhesion and *in vitro* skin permeation tests, specific to these particular pharmaceutical forms.

DEVELOPPEMENT DES FORMES TRANSDERMIQUES

RESUME

Les patchs transdermiques permettent d'éviter l'effet de premier passage hépatique car leurs principes actifs sont distribués après avoir traversé la barrière cutanée. Le nombre de ces formes pharmaceutiques disponibles sur le marché ne cesse de croître. Dans le but d'harmoniser leur qualité, l'European Medicines Agency construit une nouvelle directive qui accompagnera celle sur la qualité des formes orales à libération modifiée, ayant pris effet en septembre 2014, pour remplacer la note explicative de janvier 2000.

Cette directive va permettre de guider les industriels de la santé. Elle développe les éléments de qualité concernant la description, le développement, la fabrication, la caractérisation des excipients, les contrôles de production, le conditionnement et la stabilité des systèmes transdermiques. L'agence spécifie ainsi les critères de qualité des tests d'adhérence *in vivo* et des études de perméation *in vitro* de la peau, propres à ces dispositifs pharmaceutiques particuliers.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES :

Développement pharmaceutique – Forme transdermique – Patch – Peau – Qualité – Réglementation

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse 3
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Mr HOUIN Gorges