



# Formulation, administration et libération des anti-douleurs

Judith Pommay & Hélène Bouvrais

*E.I.3 Option MiDiFAB, Sujet binômé proposé par Tanja Pott*

*Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes*

*Soumis le 16.11.2005 ; accepté le 6.12.2005*

---

En 1998, un sondage réalisé par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) sur un panel de 26000 patients répartis sur les 5 continents a révélé que 22% de ces personnes avaient eu une douleur persistante au cours de l'année précédente [1]. La société internationale pour l'étude de la douleur [2] définit celle-ci comme "une expérience sensorielle, émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle, potentielle ou décrite en ces termes". Le traitement de la douleur est depuis longtemps un objectif prioritaire dans le domaine médical afin d'améliorer le confort des malades. Aujourd'hui, la plupart des analgésiques et leurs modes d'action sont connus ; les recherches se concentrent donc sur la mise en œuvre de nouvelles formulations de principes actifs permettant d'en accroître l'efficacité tout en facilitant leur prise par le patient. Ainsi, le développement de nouvelles formulations à libération prolongée a considérablement amélioré l'effet analgésique par le contrôle du taux de libération du principe actif. C'est le cas de la technologie SODAS™, permettant une libération modifiée de morphine, et de la technologie DepoFoam™, encapsulation liposomale de morphine à libération prolongée. Des formulations transdermiques sous forme de patchs, telles que la technologie D-TRANS® à base de fentanyl (principe actif lipophile), soulagent la douleur sur plusieurs jours et se révèlent très efficaces et nettement moins contraignantes pour le patient.

---

## Introduction sur la douleur

### Identification de la douleur

Le traitement de la douleur dépend du type de douleur ressentie par le patient, de son mécanisme et de sa (ses) source(s). Il est donc important de pouvoir les identifier afin d'apporter un traitement le mieux adapté pour une efficacité maximale. On distingue 2 types de douleur [3,4,5]. La première sorte de douleur est la douleur nociceptive, qui est la conséquence d'une hyperstimulation des nocicepteurs (récepteurs de fibres nerveuses périphériques) causée par un dommage, une inflammation, une blessure ou un traumatisme de la peau, des os, des muscles (douleur somatique) ou des organes internes (douleur viscérale). Il s'agit de douleurs aiguës et/ou chroniques traitées par des corticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des opioïdes. Le deuxième type de douleur est la douleur neuropathique, qui est due à une compression, une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique (compression tumorale ou séquelle post-opératoire, par exemple). Il



Figure 1 : Echelle avec pictogrammes et correspondance en échelle numérique pour évaluer la douleur [6].

s'agit de douleurs continues et lancinantes pour lesquelles les opioïdes forts sont souvent peu efficaces et qui sont donc traitées par des antidépresseurs, des antiépileptiques ou des anticonvulsivants.

Afin d'identifier et d'évaluer la douleur, plusieurs paramètres sont pris en compte : sa localisation, son intensité, sa fréquence, sa durée, son déclenchement,... Pour pouvoir quantifier la douleur, différentes échelles sont utilisées [3,4,6], dont les plus fréquentes sont l'échelle numérique (de 0 à 10) et l'échelle avec pictogrammes, créée initialement par Bieri et al. (1990) pour l'évaluation de la douleur chez les enfants (Figure 1).

## Traitement de la douleur

Il existe plusieurs approches pour traiter la douleur : l'approche pharmacologique, avec l'utilisation de médicaments ou de combinaisons de médicaments et l'approche non pharmacologique, comme l'acupuncture, la stimulation électrique (douleur soulagée par neurostimulation électrique percutanée ou transcutanée), les thérapies manuelles (massages, techniques de friction), l'hydrothérapie (application de jets d'eau), la psychothérapie,... Nous ne nous intéresserons ici qu'aux approches pharmacologiques employant des galéniques.

Les anti-douleurs se classent en 3 grandes catégories [7,8], (i) les analgésiques centraux, (ii) les analgésiques périphériques et (iii) les antispasmodiques et anticonvulsivants. Tout d'abord, on peut citer les analgésiques centraux (morphiniques et non morphiniques), (i). Ce sont les opioïdes, dérivés synthétiques d'opium, qui sont des analgésiques très puissants. Par interaction avec les récepteurs des opiacés endogènes (endomorphine) et en mimant leur action, ils permettent de diminuer les influx nerveux et donc la perception de la douleur. Ils se répartissent en 3 classes, selon leur mode d'action. Il y a les opioïdes agonistes purs, qui interagissent avec les récepteurs  $\mu$  du cerveau et de la moelle épinière en les stimulant. Les antagonistes purs (utilisés en cas de surdosage d'agonistes purs) permettent, quant à eux, un blocage de ces récepteurs. Finalement, les agonistes-antagonistes (ou agonistes partiels) effectuent une stimulation partielle : leur effet est moindre, puisque lorsque tous les récepteurs sont occupés, l'effet induit est plus faible qu'avec les agonistes purs. Ces analgésiques sont appropriés pour le traitement de douleurs aiguës et chroniques, modérées à fortes, mais leurs effets secondaires sont non négligeables : constipation, nausées, vomissements, crise et dépression respiratoires. On distingue les analgésiques centraux morphiniques, que sont la morphine (Skénan®), Actiskénan®) et ses dérivés tels que l'hydromorphone (Dilaudid®), l'oxycodone (Oxycontin®), le fentanyl (Duragésic®), et les analgésiques centraux non morphiniques comme la codéine. Viennent ensuite les analgésiques périphériques, (ii). Il s'agit principalement des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS ou NSAID) dont les plus connus sont l'acide acétylsalicylique (Aspirine®) et l'ibuprofène (Advil®). Ils sont utilisés par voie générale (orale, injectable) ou locale (crème). Les AINS sont des inhibiteurs sélectifs ou non, voire spécifiques selon les familles, de la cyclooxygénase (COX), enzyme existant sous deux isoformes, la COX-1 et la COX-2 impliquées, entre autre, dans la

**Encart 1 : Quelques définitions [8,9,10]**

- Agoniste : Substance qui se fixe à un récepteur et qui l'active de façon plus ou moins complète. Un agoniste partiel possède un effet plafond face à des douleurs intenses alors qu'un agoniste pur possède une efficacité importante sans effet plafond.
- Antagoniste : Substance qui se fixe à un récepteur sans l'activer et s'oppose aux effets d'un agoniste en cas de surdosage ou d'intolérance de cet agoniste.
- Récepteurs  $\mu$  : Récepteurs présents à l'extérieur de la moelle épinière et distribués partout dans le système nerveux central. Leur activation est responsable de l'interprétation de la douleur, de la dépression respiratoire, de l'analgésie spinale, de la bradycardie, de la dépendance physique et de l'euphorie associée aux opiacés.
- Prostaglandines : Médiateurs de la réaction inflammatoire obtenus par l'action d'enzymes, les cyclooxygénases (COX), sur des acides gras de la membrane cellulaire, libérés eux-mêmes sous l'action d'une phospholipase.
- Antispasmodique : Médicament qui lutte contre les spasmes. Les antispasmodiques agissent généralement en empêchant la contraction de fibres musculaires présentes dans la paroi de l'intestin ou des voies urinaires.
- Anticonvulsivant : Médicament utilisé pour traiter les convulsions et les différentes formes d'épilepsie.
- Voie périurale : Injection d'un médicament dans l'espace périurale de la colonne vertébrale. L'espace périurale entoure la dure-mère, solide membrane la plus externe constituant les méninges, qui protègent la moelle épinière et le cerveau. Cette injection est pratiquée en introduisant une aiguille entre deux vertèbres au niveau lombaire, cervical ou thoracique.
- Topique : Se dit d'un médicament agissant localement sur le lieu de l'application et non ingéré ni injecté.
- Premier passage hépatique : Dégradation métabolique subie dans le foie. Un médicament pris par voie orale passe dans l'estomac puis dans l'intestin où il est absorbé pour passer dans les veines intestinales qui convergent vers le foie. Dans le foie, les aliments et les médicaments provenant de l'absorption intestinale sont métabolisés avant d'être diffusés dans le reste de la circulation sanguine.
- Coefficient de partition n-octanol/eau ( $K_{ow}$ ) : coefficient de partage d'une molécule entre les deux phases non miscibles d'un système biphasique constitué de n-octanol et d'eau. Cette propriété physico-chimique est donc une mesure du degré d'hydrophilie ( $K_{ow}$  faible) ou de lipophilie ( $K_{ow}$  élevé) d'une molécule et permet d'évaluer son passage à travers les membranes biologiques.

synthèse de prostaglandines (PG) responsables des inflammations et de la fièvre. Ainsi, l'inhibition de la cyclooxygénase entraîne une diminution de la synthèse des PG. Si les propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires des AINS sont attribuées à l'inhibition de la COX-2, leurs nombreux effets secondaires (irritations et ulcères gastro-intestinaux, problèmes rénaux, oedèmes, ...) sont principalement dus à l'inhibition de la COX-1, bien que l'agressivité rénale dépende aussi des COX-2. Enfin, les antispasmodiques et anticonvulsivants, (*iii*), sont, quant à eux, employés dans le traitement de douleurs neuropathiques (viscérales, digestives ou urinaires) et soulagent la douleur en diminuant les influx nerveux provenant des nerfs endommagés.

L'OMS a défini 3 paliers successifs [11] de types de médicaments à employer pour soulager efficacement la douleur en fonction de son intensité croissante (Figure 2). Le premier palier correspond aux traitements des douleurs de faible intensité. Si ces médicaments n'agissent pas ou insuffisamment, le passage au deuxième palier peut s'avérer nécessaire. Le troisième palier est quant à lui occupé par les morphiniques majeurs.

### Mode d'administration des médicaments

Le mode d'administration joue un rôle majeur sur le devenir du médicament et des excipients. La formulation d'un même principe actif doit donc être adaptée pour chaque voie d'administration. La plupart des médicaments sont à visée systémique, c'est-à-dire distribués *via* la circulation sanguine

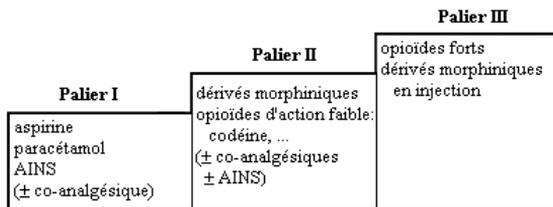


Figure 2 : Paliers de douleur définis par l'OMS [11].

jusqu'au tissu cible de l'action. Mais ils peuvent aussi être à visée locale, agissant directement sur le site de l'infection ou sur la plaie.

On distingue deux grandes voies d'administration, regroupant chacune plusieurs modes d'administration. Tout d'abord, la voie parentérale : il s'agit d'administrations dites "blessantes" par injection, perfusion ou implantation. Ces administrations sont réalisées en milieu hospitalier et sont lourdes pour le patient. Le médicament est administré par voie intraveineuse (IV) (injection dans une veine), par voie intramusculaire (IM) (injection dans un muscle), par voie sous-cutanée (SC) (injection directe sous la peau ou grâce à un implant, le principe actif diffusant lentement dans les deux cas), ou par voie périurale. La deuxième voie d'administration est la voie non parentérale. Il s'agit d'administrations non blessantes par voie orale (PO) à visée systémique, par voie transdermique (TD) à visée locale ou systémique par application topique du médicament, par voie pulmonaire, par voie rectale, par voie trans-muqueuse, ...

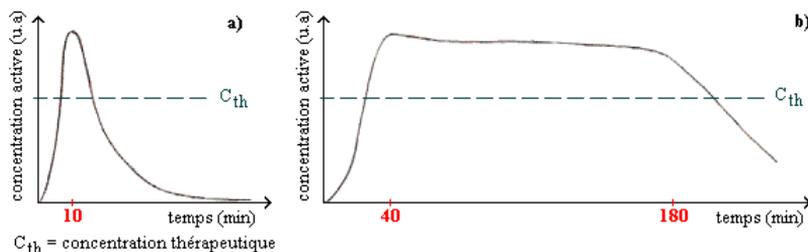
Les voies non parentérales sont largement préférées par le patient car elles permettent une administration simple du médicament, et principalement en ce qui concerne la voie orale. Cependant, la voie orale (à l'exception de la voie sub-linguale) présente un gros inconvénient, qui est le premier passage hépatique après absorption du médicament, et au cours duquel une partie du médicament subit une dégradation métabolique avant d'avoir pu atteindre la circulation sanguine. Il en résulte une diminution de la biodisponibilité du médicament et donc une perte d'efficacité, qui oblige à surdoser

#### Encart 2 : nouvelles technologies et engineering

- La conception de nouvelles technologies permettant de faciliter l'administration du médicament et le confort du patient est un enjeu lié au développement de nouvelles formulations galéniques. Les investissements concernant l'engineering sont de plus en plus nombreux et conséquents, et de nouvelles technologies apparaissent régulièrement sur le marché. On peut citer par exemple l'usage de pompes à morphines, qui permettent de délivrer l'analgésique à la demande lorsque la douleur devient trop vive, des patchs électriques, encore plus pratiques car permettant, en plus de l'administration à la demande, une grande liberté de mouvement et une action à très longue durée, des sondes électriques neurostimultrices, des implants, ...

les médicaments pris par voie orale, et donc un risque de toxicité supplémentaire dû à la toxicité intrinsèque des métabolites ainsi produits. De plus, l'adsorption du principe actif dans le milieu gastro-intestinal est limitée par son caractère plus ou moins hydrophile. Cependant, dans certains cas où seuls les métabolites produits sont actifs, le médicament nécessite ce premier passage hépatique pour présenter un effet analgésique.

Il s'avère donc indispensable de développer de nouvelles formulations pour délivrer le médicament par des voies



**Figure 3 : Profils pharmacocinétiques des libérations immédiate (a) et prolongée (b).**

d'administration moins contraignantes et tout aussi efficaces, notamment les voies transdermiques et trans-muqueuses. Enfin, certaines formulations sont élaborées de façon à éviter l'usage abusif de certains opioïdes par les drogués. Ces médicaments, tels que le Remoxy®, sont alors formulés de façon à avoir une consistance collante qui rend impossible leur broyage sous forme de fine poudre et empêche ainsi leur injection ou "sniffage" [12].

### Formulation et libérations

Si certaines douleurs chroniques peuvent être soulagées en un laps de temps assez court, d'autres douleurs plus sévères nécessitent un traitement par des molécules agissant plus lentement et pendant plus longtemps. Il s'agit alors de disposer d'un médicament à libération prolongée dans le temps, c'est-à-dire maintenant une concentration active stable sur une longue durée [13].

Dans le cas d'une libération immédiate, le principe actif est disponible très rapidement en grande quantité, mais son action est très courte et sa concentration diminue rapidement. Dans le cas d'une libération prolongée, au contraire, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement (Figure 3).

La libération prolongée ou immédiate dépend de nombreux paramètres : voie d'administration, propriétés physico-chimiques du principe actif, mais surtout de la formulation utilisée, puisqu'un même principe actif peut se retrouver dans des médicaments à libération immédiate ou prolongée. Dans les deux cas, la formulation du médicament doit être conçue de façon à atteindre une concentration suffisamment élevée sur le site d'action pour induire un effet thérapeutique analgésique. Cependant, une concentration plasmiq ue en principe actif trop élevée peut se révéler dangereuse et préjudiciable.

La formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demie-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "drug carrier", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera

**Table 1 : Données pharmacocinétiques sur deux principes actifs [4].**

Principes actifs	Voie d'administration	Durée de demi-vie (h)	Pic de concentration (h)	Durée d'action analgésique (h)
Morphine	IV – IM – SC	2-3	0,5-1	3-4
Morphine à libération immédiate	PO	2-3	1-2	3-6
Morphine à libération prolongée	PO	2-3	4-6	12-24
Fentanyl	IV – SC	7-12	< 10 min	1-2
Fentanyl en patch	Patch	/	12-24	48-72

progressivement libéré. Ces différents modes de vectorisation seront étudiés plus précisément dans la partie sur l'administration de morphine par voie orale.

Un des enjeux de la formulation pharmacologique est de développer de nouveaux "drug carriers" qui doivent protéger le principe actif (lors de son stockage et pendant son utilisation), permettre sa libération contrôlée, améliorer l'absorption du médicament ainsi que le ciblage du principe actif sur le site d'action, ralentir son élimination pour accroître son efficacité et sa biodisponibilité, diminuer sa toxicité, ... La formulation se révèle donc de plus en plus importante dans le domaine pharmacologique. En effet, peu de nouveaux principes actifs sont actuellement développés et beaucoup d'innovations concernent essentiellement la formulation des galéniques.

## Données pharmacocinétiques sur les anti-douleurs étudiés

Les anti-douleurs étudiés dans cet article sont la morphine et le fentanyl, deux analgésiques morphiniques centraux (Table 1). La morphine sert de référence en matière d'efficacité anti-douleur, puisque tous les principes actifs morphiniques sont décrits en équivalent-dose de morphine.

## Administration de morphine par voie orale

### La libération immédiate : l'ACTISKENAN®

L'ACTISKENAN® est un médicament permettant la libération immédiate du sulfate de morphine [14,15]. Les objectifs de ce médicament sont d'avoir un profil de libération du principe actif présentant des caractéristiques pharmacocinétiques *in vivo* similaires à celles d'une solution buvable de chlorhydrate de morphine et d'obtenir des microgranules pouvant être mélangés aux aliments et/ou administrés par sonde gastrique.

La formulation de l'ACTISKENAN® est constituée de microgranules neutres de saccharose et d'amidon de maïs, sur lesquels du sulfate de morphine en quantité variable selon les dosages (5mg, 10mg, 20mg et 30mg) est déposé. L'enrobage des microgranules est effectué à l'aide de talc et d'hypermellose (polymère soluble dans l'eau, aussi appelé hydroxypropylcellulose). Finalement, les microgranules de sulfate de morphine, d'un diamètre compris entre 0,6mm et 0,9mm, sont introduits dans des gélules à dissolution rapide lors du conditionnement. La cinétique de dissolution en milieu aqueux de l'ACTISKENAN® est la suivante : 77% du sulfate de morphine contenu dans ces microgranules est dissous en 5 minutes et 94% en 10 minutes.

### La libération prolongée de la morphine : le SKENAN® LP

#### *Les différentes techniques pour la libération prolongée de la morphine*

Pour la forme galénique à libération prolongée contenant de la morphine, des recherches sur la formulation doivent être effectuées afin de pallier l'inconvénient majeur de la morphine, à savoir un produit à demi-vie courte (3-4h).

Pour obtenir une libération prolongée, il faut retenir le principe actif à l'intérieur d'une matrice d'où il sera progressivement libéré. Pour ce faire, plusieurs techniques générales peuvent être utilisées [16]. Il est possible d'utiliser des matrices polymériques et de jouer alors sur le type de polymère et l'épaisseur du film polymérique pour moduler la cinétique de libération du principe actif. Concrètement, les microgranules sont enrobés par un film polymérique au travers duquel la diffusion du principe actif peut se faire. Il existe aussi les matrices lipophiles, qui sont biodégradables. La dégradation de la matrice lipidique s'effectue par les lipases. Cependant, l'action des lipases variable selon l'individu entraîne une modification de la cinétique de libération de la molécule active. Une autre technique est l'utilisation de matrices hydrophiles. Il s'agit d'un gel qui peut se dégrader par bioérosion et au travers duquel le principe actif peut diffuser. La cinétique de libération du principe actif peut être modulée en variant la viscosité du gel et cette matrice présente de plus l'avantage d'être biodégradable. Des comprimés osmotiques peuvent aussi être utilisés. Ceux-ci sont constitués d'une membrane délimitant un réservoir à l'intérieur duquel existe une forte pression osmotique (concentration en principe actif importante), et munie d'un orifice. Le principe actif retenu à l'intérieur du réservoir peut diffuser par l'orifice car il se produit des échanges par différence de pression osmotique entre le milieu extérieur et le contenu du réservoir. Les deux paramètres qui influent alors sur la cinétique de libération du principe actif sont la force osmotique et le diamètre de l'orifice. Un gros inconvénient reste la possibilité que l'orifice s'obstrue au cours de la libération du principe actif. Enfin, la dernière technique possible est l'utilisation de résines échangeuses d'ions. Tout au long du tractus il se produit des échanges entre les ions présents dans le liquide gastro-intestinal et le principe actif, ce qui permet sa libération. Mais bien sûr cela nécessite que le principe actif se présente sous forme ionisée.

#### *Le SKENAN® LP*

Le SKENAN® LP est un médicament morphinique à libération prolongée utilisant la technologie de la diffusion à travers un film polymérique [17]. Les microgranules SKENAN® LP correspondent à des microgranules neutres, constitués essentiellement d'amidon de maïs et de saccharose. Ils sont imbibés par du polyéthylène glycol sur lequel du sulfate de morphine est déposé. La formulation ne présente pas encore à cette étape de caractère à libération prolongée puisque le sulfate de morphine adhère juste à la surface des microgranules. C'est la pulvérisation d'une solution de polymère filmogène constituée d'éthylcellulose, d'alcool et de laurylsulfate de sodium, qui permet de modifier la vitesse de libération du sulfate de morphine. La quantité d'éthylcellulose appliquée, c'est-à-dire l'épaisseur du film de polymère formé, va permettre d'obtenir le profil cinétique recherché. Ces microgranules sont finalement répartis dans des gélules en quantité variable selon le dosage souhaité (SKENAN® LP 10mg, 30mg, 60mg et 100mg). Un des avantages de cette formulation avec microgranules est une surface d'échange plus grande permettant une meilleure reproductibilité du profil d'absorption du principe actif en limitant notamment les variations inter et intra-individuelles. On peut noter qu'au bout de 2 à 4 heures, les concentrations sériques maximales de morphine sont observées.

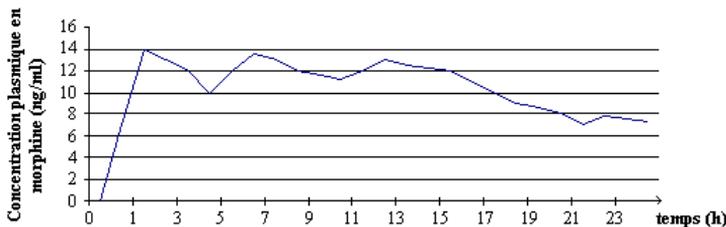


Figure 4 : Profil pharmacocinétique de l'AVINZA® [20].

## La technologie SODAS™ et l'AVINZA®

### Présentation de la technologie SODAS™

La technologie SODAS™, "Spheroidal Oral Drug Absorption System", qui est employée dans le médicament AVINZA®, est un système de délivrance de médicaments élaboré par le laboratoire Elan [18-22]. L'avantage de cette technologie réside en l'obtention de différents profils pharmacocinétiques du médicament. Ainsi, pour l'AVINZA®, on obtient une libération modifiée du principe actif, qui est le sulfate de morphine. On observe d'abord une libération immédiate du principe actif, suivie d'une libération prolongée (Figure 4). Ce profil de libération est obtenu grâce à deux types de microgranules : une population de microgranules à libération immédiate, qui fait que l'on atteint très rapidement des concentrations élevées en morphine dans le système sanguin (soulagement rapide), et une à libération prolongée, permettant de maintenir des concentrations élevées et quasiment constantes en morphine pendant 24 heures (soulagement sur le long terme). Chaque population de microgranules est introduite dans une gélule (Figure 5) en quantité et nature variables, ce qui permet d'obtenir le profil de libération souhaité. L'allure de la courbe de concentration plasmatique obtenue dépend alors du délai de libération du principe actif pour chaque population de microgranules.

Les microgranules à libération prolongée, véritable innovation de la technologie SODAS™, sont constitués d'un corps inerte recouvert du principe actif et de plusieurs couches de polymères. Suivant le profil pharmacocinétique souhaité, on peut jouer sur la nature, la combinaison de différents polymères et l'épaisseur des couches polymériques. Les polymères choisis peuvent être insolubles ou solubles dans l'eau, sensibles ou non au pH. Les polymères les plus fréquemment utilisés sont le phtalate acétate cellulose, le trimaltate acétate cellulose, l'oxyde de polyéthylène, le polyéthylène glycol, le carboxyméthylcellulose de sodium, l'hydroxyalkylcellulose, l'alkylcellulose, ...[19]. Si aucune couche polymérique limitant la libération du produit n'est mise sur le microgranule constitué du corps inerte et du médicament, il y a alors libération immédiate du principe actif. Dans le cas de l'AVINZA®, le corps inerte est composé d'une sphère de sucre, d'amidon et de talc. La couche suivante comprend le sulfate de morphine, en quantité variable suivant la posologie, et l'acide fumarique. La dernière couche est constituée de copolymères ammonio-méthacrylate et des excipients suivants : de la providone et du laurylsulfate de sodium (Figure 6).

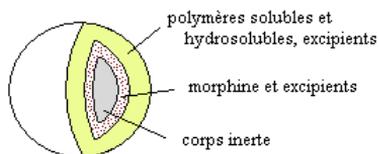
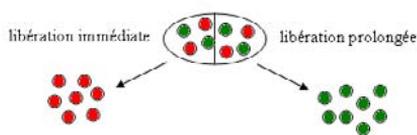


Figure 5 : schématisation d'une gélule d'AVINZA® Figure 6 : coupe d'un microgranule

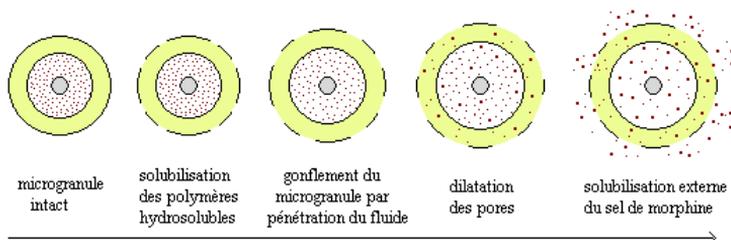


Figure 7 : schématisation de la libération du principe actif des microgranules d'AVINZA®

### Libération du principe actif

Dans l'appareil gastro-intestinal, après dissolution de la gélule, les microgranules deviennent perméables par départ des polymères hydrosolubles composant la couche externe, qui sont solubilisés. Il se forme des porosités dans le réseau polymérique externe par lesquelles le fluide pénètre à l'intérieur des microgranules. Un fort gradient de pression osmotique, entre l'intérieur du microgranule et l'environnement extérieur, permet une importante entrée d'eau dans le microgranule et donc son gonflement. Cela a pour conséquence une dilatation des pores, qui accentue la fuite de la morphine solubilisée vers le milieu extérieur (Figure 7). L'acide fumarique, qui agit comme modificateur local de pH, permet d'atteindre le pH optimal pour la solubilisation maximale du sel de morphine.

### Avantages et inconvénients de l'AVINZA®

L'administration de l'AVINZA® se fait par voie orale une fois par jour : la prise d'une gélule par jour est équivalente à 6 doses orales de sulfate de morphine administrées toutes les 4 heures. Cette technologie est par conséquent moins contraignante pour le patient, puisqu'une seule prise par jour est suffisante pour soulager la douleur rapidement et efficacement et que l'effet de la morphine sur le traitement de la douleur est presque immédiat. Cependant, il existe les effets secondaires classiques dus à la molécule active en elle-même. L'utilisation de l'AVINZA® est recommandée pour des douleurs qualifiées de modérées à sévères et qui nécessitent un traitement pendant une longue période. Ce type de médicament n'est pas conseillé pour traiter des douleurs post-opératoires.

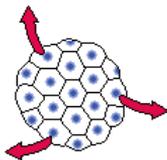


Figure 8 : Particule de DepoFoam™.

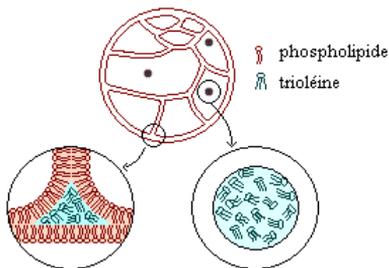


Figure 9 : Schéma en coupe d'un liposome avec localisation des lipides (inspiré de [24]).

## Administration de la morphine par injection

### La technologie DepoFoam™

La technologie DepoFoam™ est un système qui permet de délivrer par voie périurale, sous-cutanée ou intra-musculaire un médicament avec une libération prolongée de celui-ci [23-27]. Une des applications de la technologie DepoFoam™ est le DepoDur™, une formulation de sulfate de morphine à libération prolongée injectable par voie périurale au niveau lombaire [27-31].

Les particules de DepoFoam™ sont des vésicules sphériques (liposomes) composées de multiples compartiments aqueux. Le fait que les bicouches lipidiques soient arrangées de façon non concentrique permet une meilleure stabilité du médicament et une libération prolongée de celui-ci. La particularité de cette technologie repose sur la structure physique spécifique des particules, qui se distingue de tous les autres types de liposomes classiques que l'on connaît (SUV, LUV, GUV et MLV) [32].

Les particules de DepoFoam™ sont sphériques avec un diamètre entre 10µm et 30µm. Leur structure interne peut être comparée à un nid d'abeilles ou à une mousse (Figure 8). Elles sont composées, à l'intérieur, de plusieurs chambres aqueuses de taille comprise entre quelques dixièmes de microns et plusieurs microns. En général, les compartiments aqueux comportent le principe actif et de l'eau mais parfois aussi des agents osmotiques tels que le saccharose, le mannitol, le dextrose et certains sels. La concentration en principe actif est identique dans chaque chambre aqueuse quelle que soit sa taille. La membrane extérieure des particules est une bicouche lipidique et la séparation du milieu interne en différentes chambres aqueuses s'effectue également par des bicouches lipidiques. Ces bicouches sont constituées de phospholipides alors que des trioléines (triglycérides) sont localisées aux points d'intersection des bicouches comme agent de remplissage de ces espaces hydrophobes afin de stabiliser les jonctions. On peut aussi trouver des trioléines dans des gouttelettes d'huile dispersées dans les compartiments aqueux (Figure 9).

Une particule de DepoFoam™ est constituée typiquement de 10% de lipides et de 90% de solution aqueuse comprenant le principe actif. Les lipides sont des molécules synthétiques proches de celles que l'on trouve dans la nature. Par conséquent, ces particules obtenues sont biocompatibles et biodégradables.

### **Méthode d'obtention des particules de DepoFoam™**

Pour réaliser cette technologie DepoFoam™, une double émulsion W/O/W est utilisée. Tout d'abord, une fine émulsion de gouttelettes d'eau dans un solvant organique comprenant les lipides est réalisée. Les gouttelettes d'eau formées sont très petites, d'une taille voisine des compartiments aqueux des particules finales. L'émulsion W/O est ensuite mélangée à une deuxième phase aqueuse, ce qui permet d'obtenir l'émulsion double W/O/W. Ainsi, les gouttelettes d'huile, présentes dans la phase continue aqueuse, sont constituées de toutes petites gouttelettes d'eau contenant le principe actif. Puis, le solvant organique est éliminé, ce qui rapproche les lipides qui s'organisent en bicouches entourant les minuscules gouttelettes d'eau de la première émulsion. Il est indispensable que les composés lipidiques introduits dans le solvant organique correspondent au moins à un lipide amphiphile (par exemple un phospholipide) et à un lipide neutre (comme un triglycéride). Si ce dernier point n'est pas respecté, les liposomes obtenus seront des vésicules unilamellaires ou des vésicules multilamellaires concentriques qui peuvent être obtenues par des méthodes classiques. Par ailleurs, la concentration en triglycérides a un impact sur le volume aqueux capturé et l'efficacité de l'encapsulation. Enfin, les liposomes sont introduits dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% (conditions physiologiques) qui subit plusieurs procédés d'aseptisation afin d'obtenir un médicament se présentant comme une suspension stérile de liposomes.

### **Libération du principe actif**

Lorsque la membrane extérieure des particules présente des brèches dues à une dégradation par les phospholipases, les vésicules les plus externes libèrent leur contenu, c'est-à-dire le médicament (Figure 8). Il se produit alors une restructuration des lipides des bicouches séparant les chambres aqueuses par coalescence et dans un deuxième temps, la couche de vésicules suivante pourra alors délivrer le principe actif. Les caractéristiques du cycle "libération-restructuration" et donc le taux de libération du principe actif sont variables en fonction du principe actif (notamment le coefficient de partition n-octanol/eau) et peuvent être modifiées en jouant sur le choix des lipides et de leurs concentrations relatives, des excipients aqueux et des paramètres lors de la synthèse. Par exemple, différents composés lipidiques neutres peuvent être utilisés. En augmentant la longueur des chaînes des triglycérides, le taux de libération diminue, car il y a stabilisation de ces particules. Le taux de libération peut aussi être modulé en modifiant l'osmolarité de la phase aqueuse contenant le principe actif. En augmentant l'osmolarité de la solution aqueuse, le médicament peut être libéré plus rapidement dans l'environnement. Différents acides peuvent également être ajoutés à la première solution aqueuse pour modifier le rendement de libération de la substance active.

### **Avantages et inconvénients de la technologie DepoFoam™**

Les avantages de la technologie DepoFoam™ sont divers. Tout d'abord, elle présente une haute efficacité de capture (53% pour la morphine [25]). De plus, le diamètre relativement large des particules de DepoFoam™ induit une circulation systémique et lymphatique minimale : les particules restent donc essentiellement au niveau du site d'injection ce qui accroît l'efficacité de l'anti-douleur et permet de diminuer la dose de morphine injectée. D'autre part, grâce à son action prolongée sur plusieurs jours, la formulation DepoFoam™ permet une diminution des risques d'infection et des coûts, associés aux injections fréquentes de médicament ou à l'utilisation de cathéters. Ainsi, une

injection de DepoDur™ permet de délivrer en une seule fois une dose de morphine, qui soulage le patient pendant au moins 48h, soit la période critique après l'opération, pendant laquelle il souffre de douleurs intenses.

Cependant, cette thérapie reste relativement chère puisqu'il est envisagé de commercialiser une dose de DepoDur™ entre 160\$ et 190\$. Un deuxième inconvénient de ce médicament est sa conservation : le médicament doit être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C et ne doit surtout pas être congelé au risque de provoquer une libération de la morphine contenue dans les particules liposomales. En effet, les cristaux de glace formés lors de la congélation peuvent rompre les bicouches, ce qui entraîne des fuites et un réarrangement : ainsi, au final, plus rien n'est encapsulé.

## **Administration transdermique de fentanyl**

### **Propriétés du fentanyl**

Les principaux analgésiques utilisés pour ce mode d'administration sont des analgésiques liposolubles tel que le fentanyl et ses dérivés, le sulfentanyl ou encore le carfentanyl [33]. Le fentanyl est un opioïde synthétique ( $\mu$ -agoniste). C'est un antalgique très puissant, environ 80 fois plus puissant que la morphine. Ses propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques particulières, à savoir un coefficient de partition n-octanol/eau élevé (860:1), un faible poids moléculaire (336,5g/mol), sa solubilité dans les matières grasses ainsi que son métabolisme rapide, rendent son transport transdermique en quantité importante possible. Le fentanyl est délivré par voie transdermique à visée systémique de façon contrôlée pour avoir une concentration sanguine constante sur plusieurs jours. La libération du principe actif se faisant de façon continue et constante dans le temps, le métabolisme rapide du fentanyl est requis afin d'éviter l'accumulation de principe actif dans le sang, ce qui peut être très dangereux. Le fentanyl est alors utilisé dans les formulations sous forme libre, d'hydrochlorure, de sulfate ou de citrate.

### **Technologie D-TRANS®**

Une des technologies développées pour l'administration transdermique du fentanyl est la technologie D-TRANS® [33,34,35]. Elle se présente sous forme de patchs permettant de délivrer l'anti-douleur en quantité contrôlée sur plusieurs jours (72h typiquement), avec un taux de libération stable et donc une concentration constante dans l'organisme.

#### *Constitution du patch*

Les technologies des patchs dépendent des principes actifs utilisés, mais toutes sont construites sur le même modèle, à savoir des couches flexibles superposées contenant le médicament (Figure 10). Pour une formulation à base de fentanyl, les patchs sont constitués de la manière suivante [33,34]. Tout d'abord, on trouve un film imperméable de protection du patch. Il s'agit d'un film de polyester en général, empêchant la formulation liquide ou gel de sortir du réservoir du côté opposé à la peau. Le principe actif est contenu dans un réservoir, qui peut être une poche (formée du film imperméable et d'une membrane) ou une couche polymérique. En cas de fuite de la poche contenant le fentanyl, celui-ci peut se répandre sur une large surface de peau et y être absorbé, entraînant une overdose pouvant être fatale. La poche est donc souvent remplacée par une couche gélifiée de principe actif. Celle-ci est résistante aux fuites, ce qui limite le risque de libération non contrôlée. Cette couche est constituée

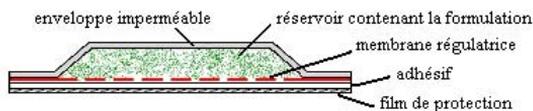


Figure 10 : Schéma en coupe d'un patch transdermique D-TRANS® (inspiré de [34]).

d'un polymère ou copolymère dans lequel est dispersée une multitude de micro-réservoirs liquides (solution de principe actif) sous forme de gouttelettes sphériques de diamètre moyen compris entre  $5\mu\text{m}$  et  $50\mu\text{m}$ . Le polymère utilisé ne doit pas dissoudre le principe actif (qui doit se trouver majoritairement dans les micro-réservoirs) et ne doit pas être miscible à la solution de principe actif, c'est-à-dire qu'il faut un polymère hydrophobe, tels que les polysiloxanes, les polyisobutylènes ou les copolymères éthylène/vinyl acétate, en solution dans un solvant hydrophobe et de faible polarité. Puisque la solution de principe actif est dispersée dans la solution de polymère, le solvant utilisé pour former la solution du principe actif doit être à la fois soluble dans l'eau et dans les solvants organiques, et doit bien solubiliser le principe actif : le diéthylène glycol, le monoéthyl éther, 2-pyrrolidone, 1,3-butandiol ou encore N-méthylpyrrolidone sont utilisés. Le principe actif est alors 20 à 50 fois plus soluble dans le solvant que dans le polymère, ce qui est suffisant pour avoir une quantité répartie de fentanyl dans les micro-réservoirs. Afin de faciliter la dispersion et de former des micro-réservoirs plus petits et plus homogènes, la viscosité de la solution dispersée est augmentée par ajout d'éthylcellulose, ce qui a pour effet de former un gel avec le polymère.

Le patch possède aussi une membrane perméable au principe actif. Son rôle est de réguler la libération du fentanyl à la surface de la peau. Elle peut être microporeuse, auquel cas le taux de libération du fentanyl dépend des propriétés physiques des pores, ou polymérique : ce sont alors l'épaisseur de la membrane, la solubilité et le coefficient de diffusion du principe actif qui régulent le taux de libération du fentanyl. Cette membrane est d'épaisseur variée, comprise entre  $20\mu\text{m}$  et  $150\mu\text{m}$ . Il se crée un gradient de concentration entre le réservoir saturé et la surface de la peau, entraînant la diffusion du fentanyl à travers la membrane puis sa pénétration dans la peau. Cette diffusion est contrôlée par la membrane, mais aussi par la structure de la peau (perméabilité et épaisseur du stratum corneum, couche cornée externe de l'épiderme). Par ailleurs,  $0,2\text{ml}$  d'alcool sont libérés en même temps que le fentanyl, ce qui permet d'accroître la diffusion à travers la membrane et d'augmenter la perméabilité de la peau au fentanyl. Une couche adhésive est ensuite accolée à la membrane. Celle-ci est siliconée ou correspond simplement à une membrane auto-adhésive et contient une quantité limitée de solution de fentanyl, qui peut diffuser à travers la peau sans être contrôlée par la membrane. Cela permet ainsi de réduire le temps nécessaire pour atteindre la concentration sanguine thérapeutique à partir de laquelle les effets analgésiques se font sentir. Pour finir, un film de protection, qui doit être retiré avant utilisation, est posé sur la couche adhésive. Ce film évite la diffusion du fentanyl alors que le patch n'est pas utilisé.

#### *Libération du principe actif - Pharmacocinétique*

Le fentanyl est relargué à taux constant dans le temps [33,34]. La peau sous le patch absorbe le fentanyl et il se crée un dépôt de fentanyl dans les couches supérieures de l'épiderme : le fentanyl devient alors disponible pour la circulation sanguine. La concentration sanguine de fentanyl augmente

graduellement à partir de la première application topique et atteint la concentration maximale dans un délai de 12h à 24h. Puis la concentration reste relativement stable jusqu'à 72h, moment auquel le patch est retiré. La concentration diminue alors lentement (- 50% en 17h) le temps que le dépôt de fentanyl sous la peau s'épuise. Cette disparition est plus lente que pour l'administration de fentanyl par voie intraveineuse, mais le temps nécessaire pour atteindre la concentration thérapeutique est aussi plus long. Le fentanyl est métabolisé de façon primaire dans le foie, puis excrété à 75% sous forme de métabolites inactifs dans l'urine.

La quantité de fentanyl libérée dépend de la taille du patch. Par exemple, un patch de 10cm<sup>2</sup> contient 2,5mg de fentanyl, ce qui correspond à la délivrance de 25µg/h de fentanyl, soit l'équivalent-dose de 45mg/j de morphine IV. Les patchs permettent de délivrer jusqu'à 100µg/h de fentanyl sur plusieurs jours. Ces patchs se révèlent donc aussi efficaces que la morphine orale à longue action.

### *Avantages et inconvénients de cette technologie*

Les avantages de cette technologie sont nombreux [36]. Tout d'abord, l'application du patch est pratique, rentable et sans douleur. Un grand travail sur la formulation a permis une délivrance hautement contrôlée et une meilleure biodisponibilité de l'analgésique par rapport à la voie orale en évitant le premier métabolisme hépatique (car le principe actif n'emprunte pas le trajet gastro-intestinal). Au final, cette technologie permet une efficacité accrue, l'utilisation de doses moins fortes et une diminution des effets secondaires. Les patchs se révèlent donc être une bonne alternative aux médicaments présentant une faible biodisponibilité par voie orale, ceux pris par voie parentérale lourde, ceux dont le principe actif a une faible durée de demi-vie, ainsi que pour les patients n'ayant plus la possibilité d'avaler, étant hypersensibles aux dérivés morphiniques, ou pour lesquels les effets secondaires dus à une prise orale de morphine sont trop violents.

Le principal inconvénient des patchs est leur abus possible par surdosage (application de plusieurs patchs, injection ou inhalation de la solution contenue dans le réservoir), pouvant conduire à des risques mortels d'hypoventilation. Des systèmes permettant de réduire l'abus et la surdose par les patchs sont actuellement développés.

La technologie des patchs concerne surtout la matrice du réservoir ainsi que les membranes régulatrices du taux de libération. De plus, des recherches visant à développer de nouveaux types de patchs sont en cours et ALZA Corporation a mis au point la technologie E-TRANS, un patch transdermique électrique permettant de délivrer à la demande une dose constante d'analgésique *via* un courant électrique.

## **Conclusion**

La formulation des anti-douleurs s'avère être un secteur de recherche et de développement de haute technologie. On peut se rendre compte, de par la diversité des principes actifs et des voies d'administration possibles, que de nombreuses technologies existent. De plus en plus, l'objectif des laboratoires pharmaceutiques est de rendre les anti-douleurs efficaces (bon ciblage), adaptés aux types de douleur et d'une utilisation la moins contraignante possible pour le patient (réduire le nombre de prises, minimiser les effets secondaires, ...). Bien sûr, toutes ces exigences peuvent être satisfaites en travaillant sur la formulation même du médicament. Ainsi, de nouveaux anti-douleurs apparaîtront encore sur le marché dans les années à venir, avec pour simple objectif de soulager au mieux.

L'engineering des systèmes d'administration de ces anti-douleurs est un secteur se développant en parallèle et qui prend aujourd'hui de plus en plus d'importance.

Remerciements : Nous remercions Tanja Pott pour l'aide qu'elle nous a apportée tout au long de ce projet.

## **Références**

- [1] <http://www.who.int> (consulté en octobre 2005).
- [2] <http://www.iasp-pain.org/terms-p.html#Pain> (consulté en octobre 2005).
- [3] Karl E. Miller, Martha M. Miller, Monica R. Jolley (2001) *Challenge in Pain Management at the End of Life*, American Family Physician, 64, 1227-1234.
- [4] Pery G. Fine (2005) *The Last Chance for Comfort: An Update on Pain Management at the End of Life* Medscape, Continued Medical Education.
- [5] <http://www.douleur.com.fr/Physiologie/html> (consulté en octobre 2005).
- [6] Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I and Goodenough B. (2001) *The Faces Pain Scale - Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement*, Pain, 93, 173-183.
- [7] Carolyn J. Sachs (2005), *Oral Analgesics for Acute Nonspecific Pain*, American Family Physician, 71, 913-918.
- [8] <http://fr.wikipedia.org/wiki/> (consulté en octobre 2005).
- [9] <http://www.giphar.com/article452.html> (consulté en novembre 2005).
- [10] <http://www.er.uqam.ca/nobel/laneco/anglais/opiace.htm> (consulté en novembre 2005)
- [11] *WHO Guidelines: Cancer Pain relief* (1996) 2nd edition, World Health Organization, Geneva
- [12] <http://www.medscape.com/viewarticles/512507> (consulté en octobre 2005).
- [13] Martin Malmsten (2002) *in* Surfactants and Polymers in Drug Delivery, Marcel Dekker Inc., pp15-17
- [14] Chapitre "données pharmaceutiques" extrait de la brochure de l'ACTISKENAN®.
- [15] Mentions Légales Complètes Cumulées ACTISKENAN®.
- [16] Chapitre "formulation galénique" extrait de la brochure scientifique du SKENAN®.
- [17] Mentions Légales Complètes Cumulées SKENAN®.
- [18] [http://www.elan.com/EDT/drug\\_delivery/sodas.asp](http://www.elan.com/EDT/drug_delivery/sodas.asp) (consulté en octobre 2005).
- [19] Devane, John G., Stark, Paul, Fanning, Niall M. M. (2001) *Multiparticulate modified release composition*, Brevet d'Elan Corporation, US Patent 6228398
- [20] Notice pharmaceutique de l'AVINZA.
- [21] <http://opioids.com/morphine/avinza.html> (consulté en octobre 2005).
- [22] <http://www.ligand.com/products/soda.cfm> (consulté en octobre 2005).
- [23] [http://www.skyepharma.com/injectables\\_depofoam.html](http://www.skyepharma.com/injectables_depofoam.html) (consulté en octobre 2005).
- [24] Mantripragada S. (2002) *A lipid based depot (DepoFoam technology) for sustained release drug delivery*, Prog Lipid Res, 41, 392-406.
- [25] Howell S.B. (2001) *Clinical applications of a novel sustained-release injectable drug delivery system: DepoFoam™ technology*, The Cancer Journal, 7, 217-225.
- [26] Lasic D.D. & Papahadjopoulos D. (1998) *in* Medical applications of liposomes, Elsevier, pp 733-750,.
- [27] Maribel Rios (2004) *Big Gain for Controlling Pain*, Pharmaceutical Technology, 56, 16-20.
- [28] [www.drugs.com/depodur.html](http://www.drugs.com/depodur.html) (consulté en octobre 2005).
- [29] [www.depodur.com](http://www.depodur.com) (consulté en octobre 2005).
- [30] [www.skyepharma.com/pdf/DepoDur\\_Label.pdf](http://www.skyepharma.com/pdf/DepoDur_Label.pdf) (consulté en octobre 2005).

- [31] Eugene R. Viscusi (2004) *Simulated clinical review of extended-release epidural morphine sulfate*, Official Journal of the Pharmacy and Therapeutics Society, 29, 2-6.
- [32] Lorin A., Flore C., Thomas A., Brasseur R. (2004) *Les liposomes: description, fabrication et applications*, Biotechnol. Agron. Soc. Environ., 8, 163-176.
- [33] Walter Muller (2004) *Transdermal therapeutic system (tts) with fentanyl as a active ingredient*, William F Lawrence Frommer Lawrence & Haug US Patent 42449000 (USPTO)
- [34] Janssen (2005) *Prescribing Information Duragesic®* (Fentanyl Transdermal System),
- [35] [www.alza.com/alza/dtrans.html](http://www.alza.com/alza/dtrans.html) (consulté en octobre 2005).
- [36] Joy R. Ross (2003) *Transdermal Fentanyl : informed prescribing is essential*, European Journal of Pain, 7, 481-483.