



SPRITAM
(lévétiracetam) : le
1^{er} médicament
imprimé 3D
approuvé par la
FDA

P.2

Impression 3D de
comprimés
pharmaceutiques

P.2

Médicaments
imprimés 3D :
quels intérêts
et impacts
possibles ?

P.3

Importance de la
forme galénique
dans la réponse
thérapeutique

P.3

Formulation et
fabrication des
comprimés

P.4

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>



S'ABONNER

Editorial

Marie-Laure Laroche

Sortant un peu des sentiers classiques de l'information sur les risques et le bon usage des médicaments, ce nouveau bulletin du Centre de Pharmacovigilance de Limoges est consacré à une révolution dans le domaine de la fabrication des médicaments. Cet été, la FDA a autorisé la mise sur le marché du 1^{er} médicament fabriqué par une imprimante 3D (SPRITAM, lévétiracétam).

Cette nouvelle technologie dans le domaine pharmaceutique, à y regarder plus près, va bouleverser le monde pharmaceutique et médical. Nous verrons le principe de l'impression 3D dans la mise au point d'un médicament, l'intérêt en thérapeutique et l'impact futur dans la pratique pharmaceutique et médicale des médicaments imprimés 3D. Pour approfondir, nous rappelons la notion de biopharmaceutique, permettant la transformation d'un médicament de son administration à son passage dans le sang, et les grands principes de la fabrication classique des comprimés

L'énigme du mois

Un homme présente un épisode hypotensif lorsqu'il prend simultanément un comprimé de bêta-bloquant et 2 comprimés de mébévérine sous forme générique. Ce phénomène ne se produit pas quand il prend son comprimé de bêta-bloquant et 2 comprimés du princeps DUSPATALIN.

Quelle explication peut-on avancer ?



Marie-Laure Laroche

SPRITAM (lévétiracetam) : le 1er médicament imprimé 3D approuvé par la FDA

Marie-Laure Laroche

Depuis plus de 15 ans, il existe une recherche intense sur de nouveaux procédés de fabrication des médicaments en utilisant les technologies de l'impression en 3 dimensions (3D). En août 2015, la FDA autorise la mise sur le marché du premier médicament fabriqué de la sorte, le SPRITAM®. Cette étape enclenche définitivement une révolution dans le monde de l'industrie pharmaceutique.

Le SPRITAM® est un antiépileptique à base de lévétiracétam. Ce principe actif est déjà commercialisé depuis plusieurs années en France sous le nom de KEPPRA ; son bénéfice et ses effets indésirables sont donc déjà bien connus. Le procédé de fabrication avec la technologie de l'impression 3D (ZipDose®) est en revanche lui très nouveau.

SPRITAM sera disponible début 2016 aux Etats-Unis sous forme de comprimés aux dosages de 250, 500, 750 et 1000 mg. Les excipients associés sont classiquement employés dans les formulations pharmaceutiques. Selon la monographie du produit, les comprimés de SPRITAM ont une biodisponibilité orale équivalente à celle de la solution buvable. Un comprimé de SPRITAM se délite en moyenne en 11 secondes (2 à 27 secondes) dans la bouche avec une petite gorgée de liquide, produisant des petites particules qui peuvent être avalées. Il faut placer le comprimé sur la langue avec une main sèche et boire une petite gorgée de liquide. Le médicament doit être avalé seulement après la complète désintégration.

Impression 3D de comprimés pharmaceutiques

Marylène VIANA

L'impression 3D s'annonce comme la prochaine révolution industrielle, avec des applications dans des domaines aussi divers que celui de la bijouterie de luxe, de l'optique, des pneumatiques, des instruments de musique, mais également dans le domaine de la santé avec l'élaboration de prothèses. L'impression 3D se démocratise avec la possibilité maintenant d'accéder aux imprimantes 3D pour les particuliers.

Tout récemment, l'impression 3D a trouvé son application dans la fabrication de médicaments. L'innovation réside dans la **texture ultra poreuse** obtenue par le procédé de **fabrication additive** utilisé ici. Cette architecture poreuse facilite la pénétration des liquides et par conséquent permet de dissoudre plus rapidement la molécule active, même dans un volume limité de liquide. L'intérêt est évident pour les comprimés de grandes dimensions, fortement dosés en principe actif. L'administration au patient est facilitée ce qui concourt à la bonne observance du traitement et **l'effet thérapeutique est observé rapidement** après l'administration.

Cette technique de fabrication additive consiste à élaborer le matériau tranche par tranche à partir d'un fichier numérique. Selon le procédé de consolidation, plusieurs méthodes se distinguent. Dans le cas de l'impression 3D, la liaison des particules de poudre est obtenue par le dépôt de gouttelettes d'une solution liante, sur chaque couche de poudre contenant le principe actif (Figure 1). Après élimination de l'excès de poudre, la structure poreuse solide est obtenue.

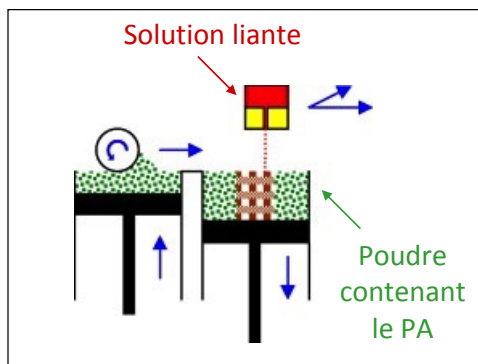


Figure 1 : Procédé d'impression 3D.

Les flèches bleues indiquent les déplacements des différentes parties de l'imprimante permettant le dépôt couche à couche de la poudre et le dépôt de la solution liante à partir du fichier numérique.

Figure adaptée de Butscher et al (2011)

L'utilisation de l'impression 3D donne une apparence trompeuse de fabrication plus simple des comprimés. Or, cette technique demande plusieurs années de mise au point avec des compétences multidisciplinaires. Il s'agit également de choisir la meilleure solution liante, de réaliser des tests biopharmaceutiques et des études de biodisponibilité, d'apporter des preuves de qualité des matières premières et du produit final, avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Médicaments imprimés 3D : quels intérêts et impacts possibles ?

Marie-Laure Laroche

L'impression 3D permet de fabriquer des médicaments plus poreux, qui peuvent se dissoudre très rapidement et donc délivrer le principe actif de façon presque instantanée. Cette galénique est particulièrement intéressante pour les patients qui ont des difficultés à avaler des comprimés (ex enfants, personnes âgées, patient souffrant de dysphagie). L'impression 3D permet aussi de fabriquer des médicaments en plus petite série avec un dosage adapté aux besoins. Il est aussi possible d'élaborer des comprimés plus fortement dosés en principe actif qu'avec les comprimés classiques. L'impression 3D est donc présentée comme un moyen de personnaliser le traitement des malades. Très rapidement, de nouveaux médicaments dans le domaine neurologique, cardiovasculaire, oncologique fabriqués par une impression 3D arriveront sur le marché.

L'impression 3D révolutionne le monde de l'industrie pharmaceutique habituée à utiliser la méthode par compression pour produire des comprimés. On peut envisager dans quelques temps que le procédé de fabrication puisse se « démocratiser » en s'exportant dans une pharmacie hospitalière voire même une officine après la mise à disposition d'imprimante 3D. On peut aussi envisager la production de médicaments à un dosage adapté par le prescripteur pour un malade donné. On voit alors que l'industrie pharmaceutique n'aurait plus le monopole de la fabrication des médicaments. A l'heure actuelle, les médicaments imprimés 3D sortent d'une chaîne de fabrication d'un laboratoire pharmaceutique après des contrôles de qualité drastiques. Mais quid de la qualité des médicaments qui pourraient être produits en dehors d'un laboratoire ? Et le processus de distribution s'en trouverait aussi impacté. La formation et le métier de pharmacien devront alors rapidement évoluer vers la maîtrise de ce nouveau procédé de fabrication des médicaments. Le pharmacien spécialisé en galénique, mais aussi le pharmacien hospitalier ou d'officine, seront probablement les plus impactés par cette révolution technologique qui leur ouvre de nouveaux débouchés. On voit aussi que la réglementation pharmaceutique devra évoluer rapidement. Enfin, le monde de la contrefaçon des médicaments y verra malheureusement aussi une opportunité de fabriquer encore plus facilement des faux médicaments avec une simple imprimante 3D ! Dans tous les cas, on est encore loin de l'impression des médicaments à domicile comme certains journaux (français d'ailleurs !) se sont empressés d'en faire leurs gros titres et ont encore instillé de fausses informations vers le grand public.

Les médicaments imprimés 3D sont donc à suivre de près car ils vont modifier nos pratiques pharmaceutiques et médicales futures.

<http://www.spritam.com/>

Importance de la forme galénique dans la réponse thérapeutique

Marylène VIANA

L'activité thérapeutique d'un médicament intervient après la succession de trois phases (Figure 2).

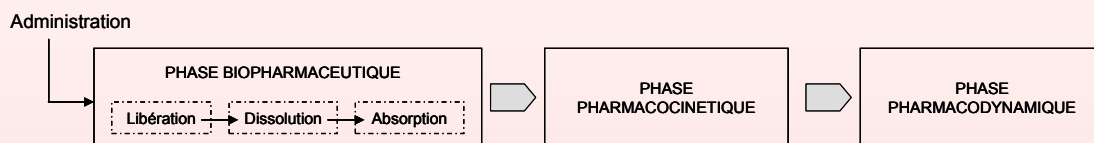


Figure 2 : Séquence d'événements intervenant après l'administration d'un médicament

Les phases pharmacocinétique et pharmacodynamique concernent le principe actif seul puisqu'elles correspondent respectivement au devenir *in vivo* de la molécule active et à l'effet pharmacologique provoqué par celle-ci sur l'organisme. Ces deux phases ne sont pas modulables par les choix galéniques. En revanche, la phase biopharmaceutique est l'une des clés de modulation de l'activité thérapeutique en termes de durée d'action et d'intensité. Elle correspond à la succession d'événements compris entre l'administration du médicament et le passage de la molécule active dans la circulation sanguine (Absorption).

Dans le cas d'une administration de comprimé par voie orale, la phase biopharmaceutique se subdivise en 3 étapes principales :

La libération : elle correspond à la séparation du principe actif de la forme galénique

La dissolution : elle conduit à la dispersion à l'état moléculaire de la molécule active

L'absorption : elle correspond au passage de la molécule active dissoute à travers la muqueuse digestive pour rejoindre la circulation sanguine. Cette dernière étape marque également le début de la phase pharmacocinétique.

La phase biopharmaceutique peut être modulée de manière à accélérer, retarder ou prolonger la mise à disposition de la molécule active, à l'aide d'excipients très hydrophiles et la présence d'une forte porosité dans un comprimé à libération accélérée ou d'excipients très peu solubles pour un comprimé à libération prolongée.

Formulation et fabrication des comprimés

Marylène VIANA

La forme comprimé est la forme galénique la plus présente sur le marché. Néanmoins son développement et sa production à grande échelle restent toujours très complexes. La compression, le procédé de fabrication le plus fréquent, se déroule en 4 étapes (Figure 3). L'**alimentation** consiste à remplir la matrice de compression avec la poudre à comprimer. La taille et la forme de la matrice utilisée déterminent la taille et la forme du comprimé formé. L'ajustement du volume de poudre est réalisé par le recul de la trémie d'alimentation (**Arasage**). La **compression** proprement dite est obtenue par la descente du poinçon supérieur dans la matrice, ce qui conduit d'une part à la densification du lit de poudre (=diminution de la porosité) et d'autre part à la formation de liaisons entre les particules donnant la cohésion mécanique au comprimé final. Il doit être précisé que pour que le comprimé puisse se déliter et libérer la molécule active dans l'organisme, ces liaisons interparticulaires doivent être réversibles au contact d'un milieu liquide. La dernière étape du cycle de compression correspond à l'**éjection** du comprimé provoquée par la remontée du poinçon inférieur.

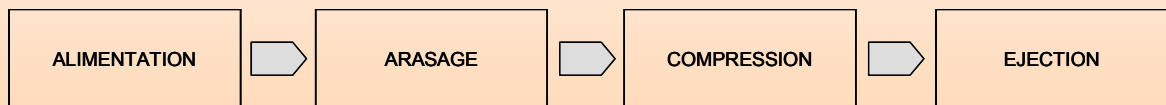


Figure 3 : Les 4 étapes du cycle de compression

L'ajustement de la force de compression détermine la résistance mécanique et la porosité du comprimé. Pour la plupart des poudres, l'application d'une contrainte mécanique n'est cependant pas suffisante pour conférer au comprimé toutes les qualités attendues. Il est nécessaire d'ajouter des excipients qui vont améliorer son aptitude à la compression (liants, lubrifiants). Pour permettre la libération de la molécule active, des agents de désagrégation ou délitants sont également introduits dans la formule. Ils agissent soit par gonflement au contact des liquides, faisant éclater le comprimé, soit par dissolution, faisant s'effondrer l'édifice comprimé, soit par dégagement gazeux dans le cas des comprimés effervescents.

Impression 3D et application médicale à Limoges

Le centre de recherche « *Science des Procédés Céramiques et de Traitements de Surface* » (SPCTS) de Limoges, dont la Faculté de Pharmacie de Limoges est partie prenante, a un programme de recherche très en pointe sur l'ingénierie tissulaire, plus particulièrement dans la substitution et la régénération osseuse (greffage de peptides) ou dans l'administration d'un traitement thérapeutique (inclusion et libération d'antibiotiques, ou autres médicaments...). Le SPCTS est intégré au Pôle de compétitivité Européen de Céramique de Limoges permettant le transfert des connaissances dans le monde médical et le partenariat avec le monde industriel, en particulier celui de l'impression 3D.

Le procédé de fabrication par impression 3D, permettant d'ajuster la porosité à la demande et surtout de créer la pièce à partir de fichiers numériques, est utilisé avec succès à Limoges depuis plusieurs années pour élaborer des prothèses crâniennes sur mesure (Docteur Joël Brie, service de chirurgie maxillo-faciale CHU Limoges et société 3D Céram).

Plus récemment, un sternum en céramique a été développé par la société I.Ceram et a été implanté par le Docteur François Bertin dans le service de chirurgie thoracique et cardio vasculaire du CHU de Limoges.

RÉPONSE AU

Petit problème de pharmacovigilance de septembre 2015

QUESTION :

Quel est le délai minimal entre une vaccination par vaccin vivant et la mise en place d'un traitement immunosuppresseur ?



REPONSE :

Un intervalle de 4 semaines entre un vaccin vivant et une immunosuppression est suffisant pour ne pas interférer avec l'immunité vaccinale ni augmenter les risques d'effets indésirables.

A l'inverse un délai de 3 mois est recommandé après un traitement immunosuppresseur pour faire une vaccination par un vaccin vivant.

Muriel Grau

La 3^{ème} **Journée régionale de pharmacovigilance** organisée par le CRPV de Limoges aura lieu le **19 mars 2016** à la Faculté de Médecine et de Pharmacie à partir de 9 heures.

Cette année le sujet portera sur **Médicaments et poids : quand le bénéfice/risque est mis en « balance » ?** : il sera développé autour de l'usage autorisé et/ou détourné des médicaments dans la perte ou la prise de poids.

La date est à retenir dès maintenant et à reporter sur vos nouveaux agendas 2016.

NOUVEAU

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr