

Translation des nano-médicaments jusqu'à la preuve de concept clinique - Gestion de la qualité fondée sur les niveaux de maturité technologique (TRLs).

Didier BAZILE

Responsable de l'Innovation Technologique Externe, SANOFI R&D, Gentilly

L'objectif de cette présentation est de mettre en lumière les points à considérer pour définir la qualité des nano-médicaments de la Recherche jusqu'à la preuve de concept chez l'homme. Cet exercice s'appuie en premier lieu sur l'expérience acquise grâce aux nano-médicaments commercialisés ou en développement clinique, ainsi que sur les documents réglementaires disponibles les concernant.

Dans ce contexte, il est important de distinguer les applications liées à la solubilisation de celles liées au ciblage. En effet, si les premières sont fondées sur le haut degré de dispersion des nano-médicaments et leur capacité à libérer le principe actif immédiatement après l'administration, dès lors qu'ils sont dilués dans les fluides biologiques, les secondes sont au contraire fondées sur une libération retardée, contrôlée dans l'espace (accumulation tumorale, délivrance intracellulaire) et le temps (lorsque la cible pharmacologique est atteinte). Pour ce second type d'applications, l'association entre la molécule active et le nano-transporteur apparaît comme un attribut de qualité critique. En particulier, comme nous avons pu le montrer pour la formulation des anti-cancéreux (1) et des nanoparticules polymériques (2), la maîtrise de l'association molécule/particule est nécessaire pour pouvoir proposer une approche translationnelle robuste en fonction du niveau de maturité technologique (*Technology Readiness Levels – TRL – en anglais*).

Pour maîtriser cette association, nous proposons, à titre d'exemple, une méthodologie permettant d'évaluer la fraction de molécule active nano-encapsulée après la fabrication et après la dilution dans le sang qui suit l'administration intra-veineuse (3). La molécule anti-cancéreuse cabazitaxel nano-encapsulée dans des nanoparticules de PLA-PEG a été choisie pour cette étude. Nous avons montré que l'association molécule/particule pouvait être modélisée de façon satisfaisante à partir d'un coefficient de partage (K_p) entre la matrice polymérique et le milieu de suspension.

1 – L. Harivardhan Reddy, D. Bazile, Drug delivery design for intravenous route with integrated physicochemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics: illustration with the case of taxane therapeutics, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2014) 71, 34–57.

2 – L. Harivardhan Reddy, D. Bazile, Building the design, translation and development principles of polymeric nanomedicines using the case of clinically advanced poly(lactide(glycolide))–poly(ethylene glycol) nanotechnology as a model: An industrial viewpoint, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2016) 107, 289-332.

3 – O. Diou, S. Greco, T. Beltran, D. Lairez, J.-R. Authelin, D. Bazile, A method to quantify the affinity of cabazitaxel for PLA-PEG nanoparticles and investigate the

influence of the nano-assembly structure on the drug/particle association, *Pharm. Res.* 32 (2015) 3188–3200.

Mots Clés : Nanomedicine, Translational Process, Quality Management, Taxanes, Technology Readiness Levels.