

Nouvelles formulations galéniques en oncologie

S. Gibaud

DU de pharmacie oncologique

1

Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral
 - 1.1. Quelques définitions
 - 1.2. Les liposomes commercialisés
 - 1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine
2. Amélioration du profil pharmacocinétique
Formulations à libération prolongée, implants
 - à action systémique
 - à action locale
 - en radiothérapie
3. Autres...

2

Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral
 - 1.1. Quelques définitions
 - 1.2. Les liposomes commercialisés
 - 1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine
2. Amélioration du profil pharmacocinétique
Formulations à libération prolongée, implants
 - à action systémique
 - à action locale
 - en radiothérapie
3. Autres...

3

Introduction

Inconvénients des formes conventionnelles

- Manque de spécificité vis-à-vis du tissu tumoral
- Profils pharmacocinétiques non contrôlés

4

Chimiothérapie anticancéreuse

■ Améliorations du rapport efficacité/toxicité

■ IV =>

- | Intérêt : dosage possible, « moins » d'intolérance digestive
- | Toxicité, Solubilité, Stabilité, Reconstitution

■ Orale =>

- | Intérêt : confort, économie
- | Biodisponibilité souvent réduite (passage faible, métabolisation enzymatique), compliance mauvaise

■ Topique =>

- | Intérêt : Peu de toxicité systémique
- | Limitée aux cancers cutanés (imiquimod (Aldara®))

5

Introduction

■ Administrations locales :

- Administration **intrathécale** dans les leucémies
- Administration **intrapéritonéale** dans le cancer de l'ovaire
- Administration par l'**artère hépatique** dans le cancer du colon avec métastases hépatiques
- Administration **intravésicale** dans le cancer de la vessie

6

Introduction

■ Aspects généraux d'une administration locale

- Problème des **métastases**
- **Pénétration dans la tumeur** (si administration en surface)
- **Répartition** du cytostatique dans la tumeur (si administration dans des gros vaisseaux)
- **Toxicité systémique** non nulle

7

Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral

- 1.1. Quelques définitions
- 1.2. Les liposomes commercialisés
- 1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine

2. Amélioration du profil pharmacocinétique

Formulations à libération prolongée, implants

- à action systémique
- à action locale
- en radiothérapie

3. Autres

8

1. Ciblage

1.1. Quelques définitions

Systèmes colloïdaux

(liposomes, nanoparticules)

- Taille < 1 μm
- Administrés par voie IV (dans le cas du ciblage tissulaire)
- Protection du principe actifs
- Ciblage tissulaire
- Ciblage cellulaire

9

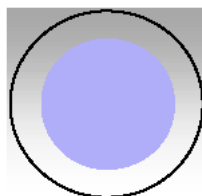
1.1. Quelques définitions



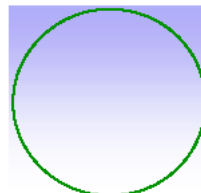
Liposome



Nanoémulsion

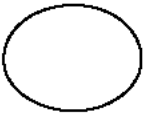




• nanocapsules



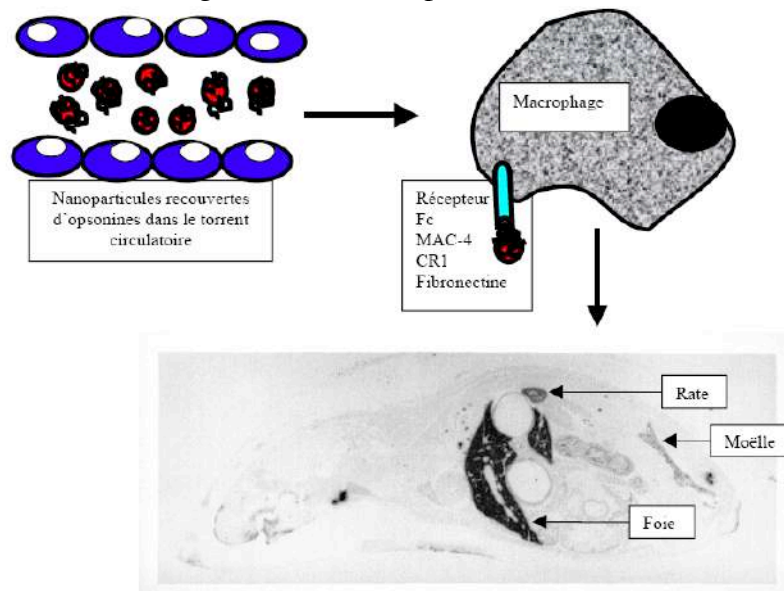
nanosphères

1.1. Quelques définitions

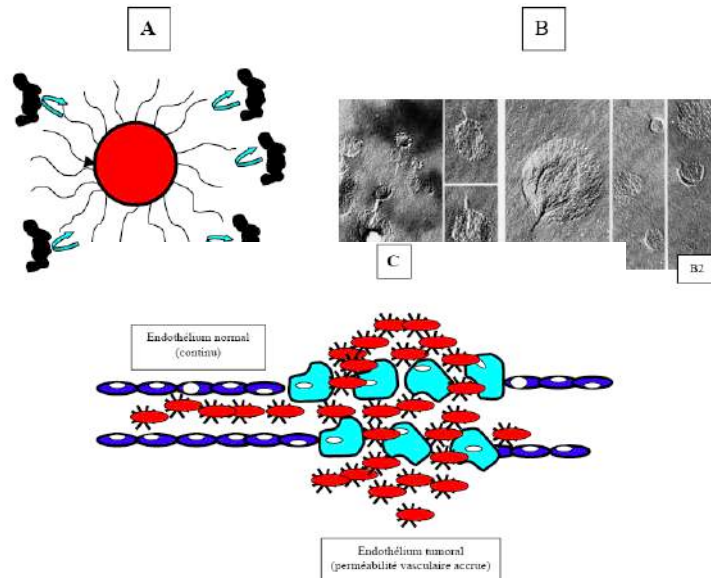
STRUCTURE			
DENOMINATION	LUV	MLV	SUV
DIAMETRE (nm)	200-1000	400-3500	20-50
POURCENTAGE D'ENCAPSULATION	35 - 65	5 - 15	0,5 - 1,0

11

Vecteurs de 1ère génération --> tropisme vers le SRE



Vecteurs de 2ème génération --> STEALTH, persistance dans le torrent circulaire



Vecteurs de 3ème génération --> ligands spécifiques

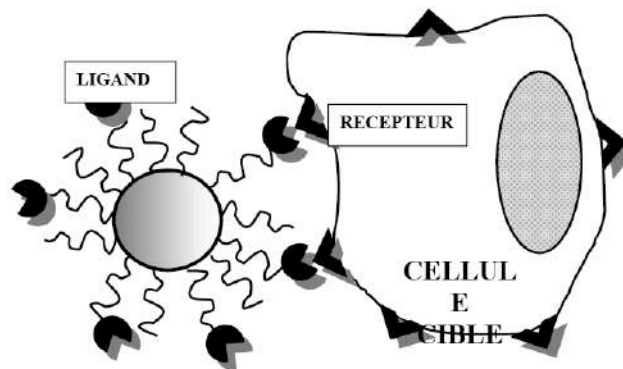


Figure 6 : Représentation schématique de l'adressage moléculaire à l'aide d'un ligand de reconnaissance (vecteurs de troisième génération).

Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral

1.1. Quelques définitions

1.2. Les liposomes commercialisés

1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine

2. Amélioration du profil pharmacocinétique

Formulations à libération prolongée, implants

- à action systémique
- à action locale
- en radiothérapie

3. Autres

15

1.2. Les liposomes commercialisés

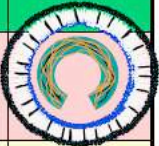
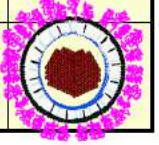
■ Plusieurs spécialités commercialisées en France

- DaunoXome® daunorubicine liposomiale
sarcome de Kaposi
- Caelyx® doxorubicine liposomes pégylés
sein, ovaire, Kaposi
- Myocet® doxorubicine liposomes

--> toxicité cardiaque des anthracyclines diminuées

16

1.2. Les liposomes commercialisés

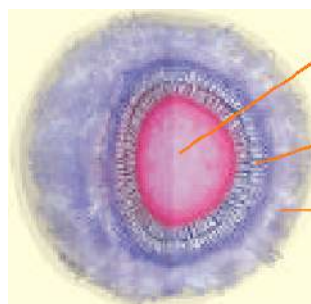
Spécialités	PA	Taille (nm) Type de vésicules	Composition lipidique (mol/mol)	
MYOCET	Dox	150 LUV	PC d'œuf /Chol(55:45)	
DAUNOXOME	Dauno	50 SUV	DSPC/Chol (2:1)	
CAELYX	Dox	100 LUV	HSPC/Chol/D SPE-PEG (56:39:5)	

17

1.2. Les liposomes commercialisés Caelyx

- Liposomes Stealth
- Intérêt de la pégylation

Exemple Caelyx®
Ovaire, Sein, Kaposi



doxorubicine

Capsule :
bicouche lipid.

Enveloppe
MPEG

18

1.2. Les liposomes commercialisés Caelyx

■ Les avantages de Caelyx®

■ Pharmacocinétique améliorée

■ Caelyx :

- C_{max} : 15,1 µg/ml
- T_{1/2} : 27 h

■ Doxorubicine

- C_{max} : 0,007 µg/ml
- T_{1/2} : 1,9 h

■ Diminution de la toxicité cardiaque

19

1.2. Les liposomes commercialisés Caelyx

■ Caelyx®

■ Indication AMM:

- cancer du sein métastatiques
 - Si risque cardiaque +++
- Cancer ovarien avancé (après platines)
- Sarcome de Kaposi/SIDA (CD4 < 200/mm³)

■ Eviter les filtres en ligne

■ Eviter les solvants autres que le glucose 5% (risques de précipitation)

■ Dose test : 1 mg/m² pour vérifier la tolérance

20

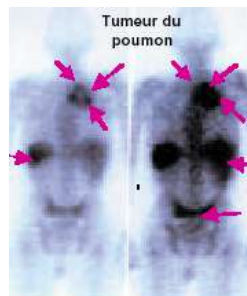
1.2. Les liposomes commercialisés Caelyx

- Modification de la dose en cas :
 - érythrodysesthésie palmoplantaire, stomatite, toxicité hématologique
- Elimination rénale négligeable (liposomes)

21

1.2. Les liposomes commercialisés Caelyx

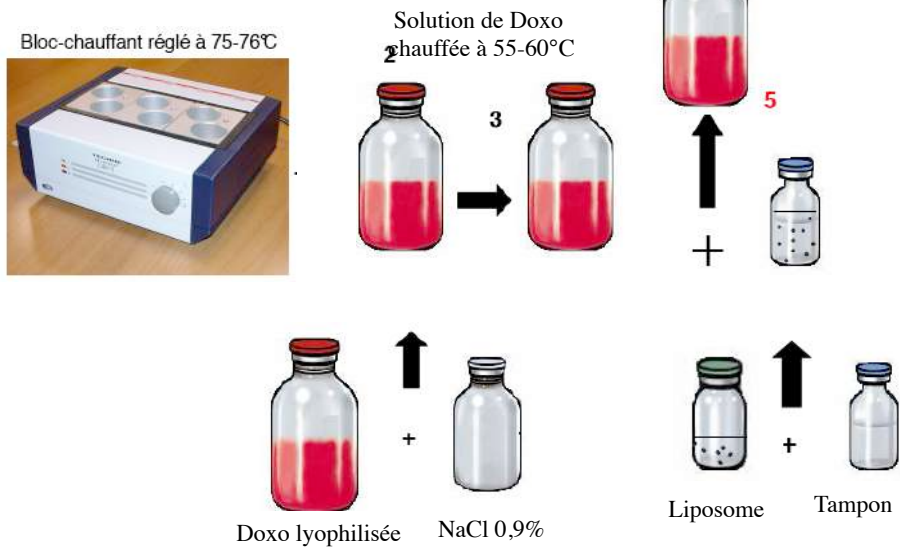
- Exemple : traitement d'une tumeur pulmonaire - Caelyx® marqué



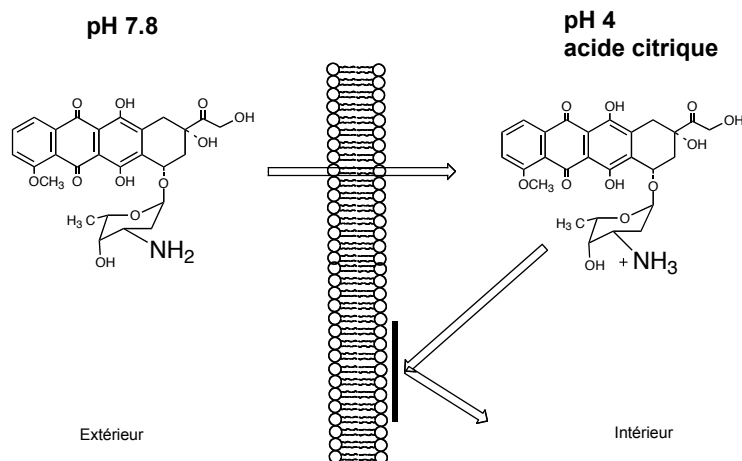
Scintigraphie 48 et 96 h après injection

22

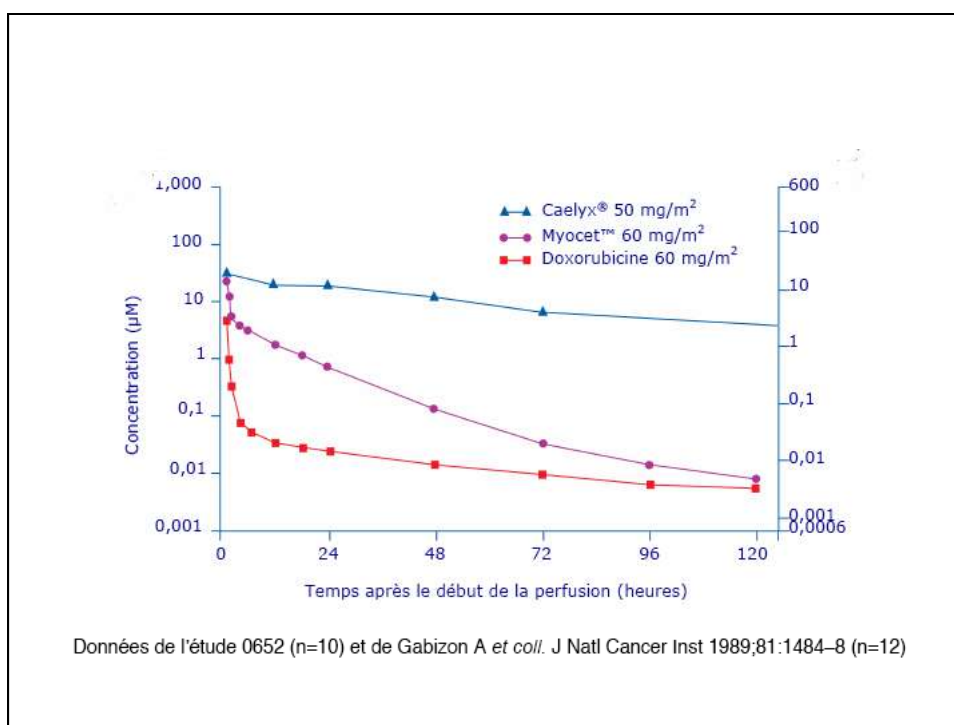
1.3. Les liposomes commercialisés Myocet



Encapsulation extemporanée de la Doxorubicine dans les liposomes



Spécialité	Présentation	Excipients	Conservation (physico-chimique)	Indications	Posologies
MYOCET	-Doxo HCl 50 mg lyophilisat - Liposomes 1,9 ml - Tampon 3 ml	-Lactose Ac. Citrique NaCl Carbonate de Na	18 mois (2-8°C) Reconstitué : 8h à 25°C 5j (2-8°C)	Cancer du sein métastatique 1 ère ligne	60 -75 mg/m2
DAUNOXOME	Lip-Doxo HCl 50mg/25 ml d'eau PPI (sans conservateur)	CaCl2 Ac citrique Glycine saccharose	12 mois (2-8°C) Reconstitué 24h (2-8°C)	Sarcome de Kaposi extensif ou sévère (stade avancé de SIDA)	40 mg/m2 Perfusion IV (G5%)
CAELYX	Lip-Doxo HCl 50 mg/25 ml d'eau PPI (sans conservateur)	Sulfate d'ammonium Saccharose, Histidine HCl, NaOH	24 mois (2-8°C) Après ouverture 24 h (2-8°C)	Sein Ovaire Myélome (+ bortézomib) Kaposi	20 mg/m2 Pefusion IV (G5%)



Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral

- 1.1. Quelques définitions
- 1.2. Les liposomes commercialisés
- 1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine

2. Amélioration du profil pharmacocinétique

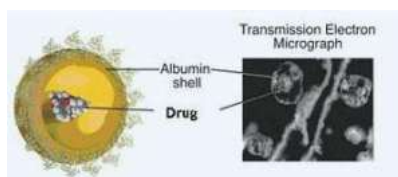
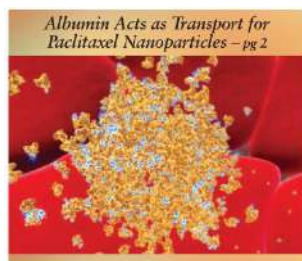
Formulations à libération prolongée, implants

- à action systémique
- à action locale
- en radiothérapie

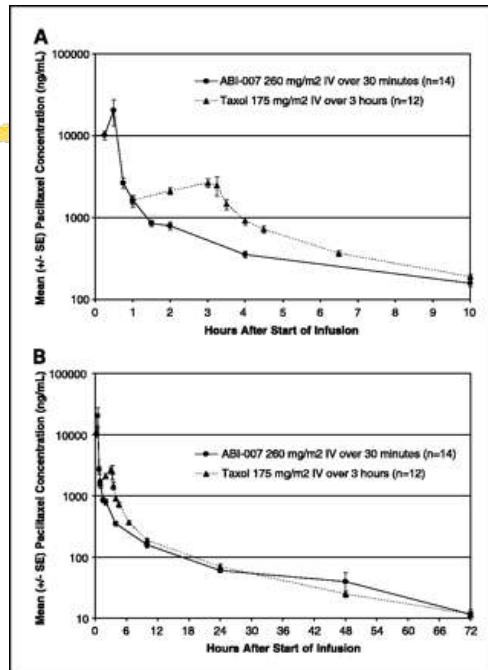
3. Autres

27

Nab – Nanoparticules d'albumine



28



29

Abraxane®

- Paclitaxel lié à l'albumine humaine
- Rendu possible par la fabrication d'Albumine recombinante humaine

30

Abraxane®

- L'albumine permet :
 - De solubiliser certains produits lipophiles
 - Le passage (transcytose) dans les cellules endothéliales de composants plasmatiques

31

Abraxane®

■ Indication

- « Abraxane est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients en échec du traitement de première ligne, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué. »
 - ASMR IV , Place qui reste à préciser
- Association avec la gemcitabine -> 1^{ère} ligne du adénocarcinome du pancréas.
- Association au carboplatine -> 1^{ère} ligne cancer bronchique non à petites cellules.

■ Posologie

- « La dose recommandée d'Abraxane® est de 260 mg/m², administrée en perfusion intra- veineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. »

32

Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral
 - 1.1. Quelques définitions
 - 1.2. Les liposomes commercialisés
 - 1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine
2. Amélioration du profil pharmacocinétique
Formulations à libération prolongée, implants
 - à action systémique
 - à action locale
 - en radiothérapie
3. Autres

33

Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral
 - 1.1. Quelques définitions
 - 1.2. Les liposomes commercialisés
 - 1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine
2. Amélioration du profil pharmacocinétique
Formulations à libération prolongée, implants
 - à action systémique
 - à action locale
 - en radiothérapie
3. Autres

34

... à action prolongée systémique

■ Microsphères de polymères (PLA-GA) de triptoréline

■ Décapeptyl LP®

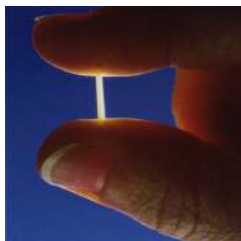
- | Administration en IM (durée d' action = 1 mois)
- | Traitement du cancer de la prostate métastasé
- | Mécanisme de libération = libération liée à la dégradation du polymère

35

... à action prolongée systémique

■ Exemple commercialisés : Zoladex ®

- | Administration d' un implant dans la paroi abdominale tous les 2 mois



36

... à action prolongée systémique

Gels polymères formés in situ

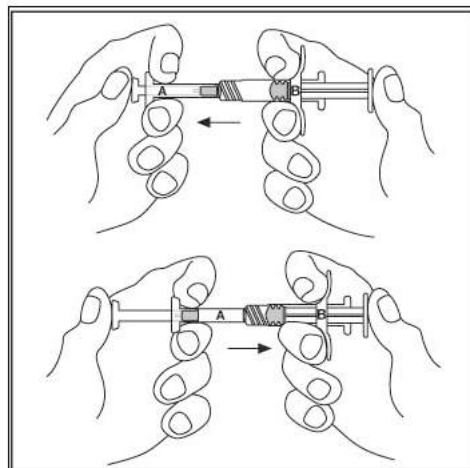
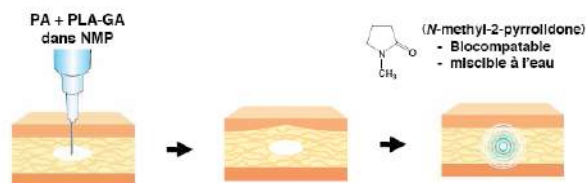
Leuproréline (Eligard®)

Administration en SC (action 1 - 4 mois)

Indication cancer de la prostate

Solution de PLA-GA dans NMP + solution PA dans NMP

Mélange extemporané des 2 solutions



Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral
 - 1.1. Quelques définitions
 - 1.2. Les liposomes commercialisés
 - 1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine
2. Amélioration du profil pharmacocinétique
Formulations à libération prolongée, implants
 - à action systémique
 - à action locale
 - en radiothérapie
3. Autres

39

... à action prolongée locale

La chémoembolisation

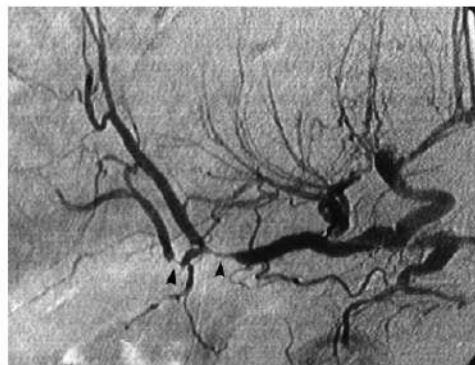


Figure 1. Anteroposterior digital subtraction angiogram of a common hepatic artery in a 46-year-old man who had undergone repeated hepatic arterial chemoembolization demonstrates several areas of stenosis (arrowheads).

40

... à action prolongée locale

La chémoembolisation

- Principe :
- Administration de particules dans l'artère hépatique qui permettent une action synergique avec le principe actif
- Administration de microparticules chargées en principe actif

41

... à action prolongée locale

La chémoembolisation

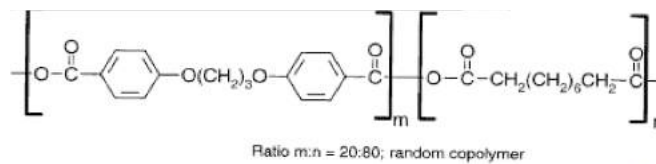
- Exemples de préparations qui ont été utilisées pour la chemoembolisation :
 - Gelfoam® Gélatine
 - Ivalon® Alcool polyvinylique
 - Spherex® Amidon
 - Angiosat® Collagène
 - Albumine+ Chitosan
 - Lipiodol® Huile d'oeillette

42

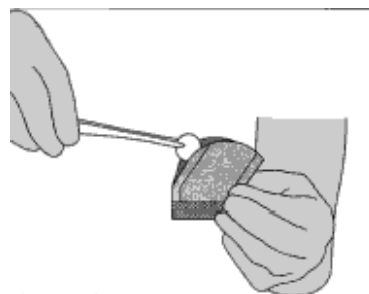
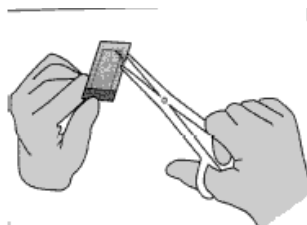
... à action prolongée locale

■ Implant carmustine (Gliadel®)

- À base de polymère biodégradable (polifeprosan 20)



43



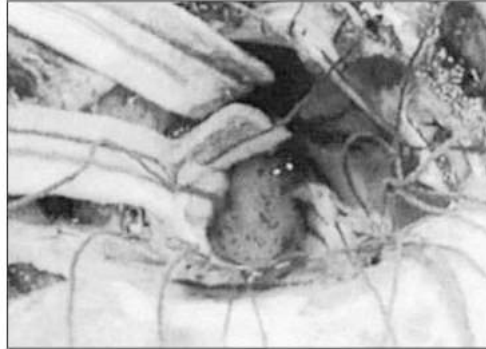
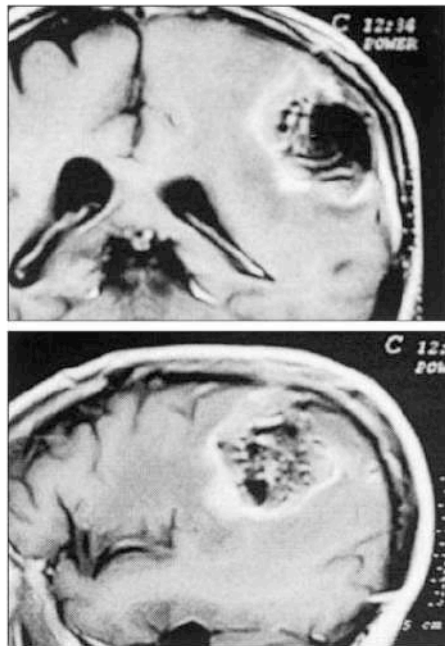


Figura 1. Imagen de la recidiva tumoral de glioblastoma multiforme.
Intervención en Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.



Figura 2. Imagen de la colocación de 4 de los 8 implantes de carmustina en el lecho tumoral.
Intervención en Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

■ 6 à 8 implants si la taille de la tumeur le permet

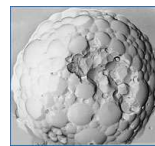


■ Mécanisme :
Dégradation du polymère
en quelques semaines

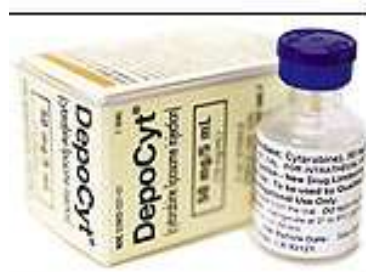
Figuras 3-4. RNM típicas tras la colocación de implantes de carmustina.
Intervención en Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

... à action prolongée locale **Depofoam®**

- Système colloïdal lipidique (= liposome) à multiples cavités aqueuse



- Forme « liposomiale » de cytarabine commercialisée pour une administration intratéchale (gliomes)



48

... à action prolongée locale **Depofoam®**

DépoFoam® - « Liposome multivésiculaire »

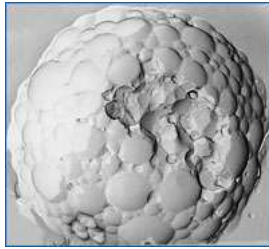


Image en microscopie électronique d'une particule de DépoFoam®
Composée de nombreuses chambres non-concentriques contenant le principe actif-
> Libération lente du principe actif par réorganisation lente des membranes lipidiques

49

Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral

- 1.1. Quelques définitions
- 1.2. Les liposomes commercialisés
- 1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine

2. Amélioration du profil pharmacocinétique

Formulations à libération prolongée, implants

- à action systémique
- à action locale
- en radiothérapie

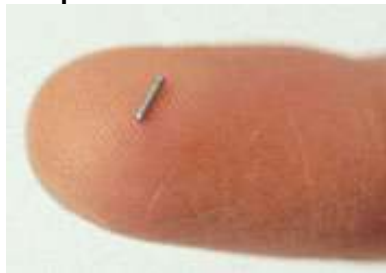
3. Autres

50

... en radiothérapie

Brachythérapie

■ Implants



TheraSeed®

OncoSeed®
(Iodine-125 Seeds)

EchoSeed™
(Iodine-125 Seeds)

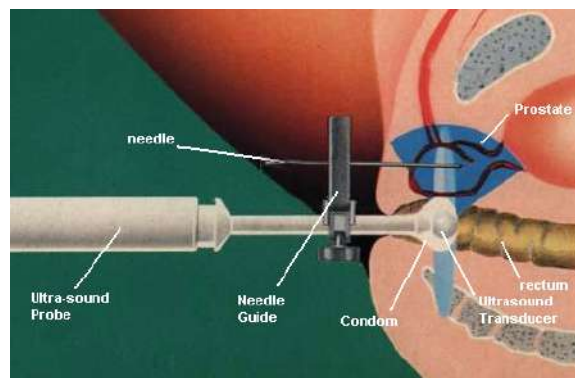
RAPID Strand™
(Iodine-125 Seeds)

51

... en radiothérapie

Brachythérapie

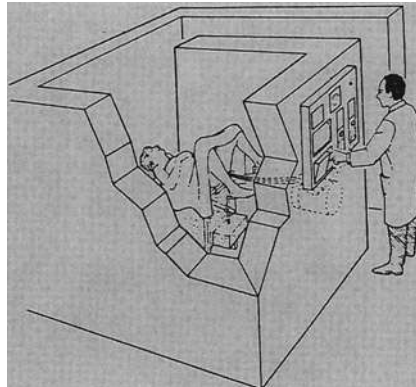
Procédure



52

... en radiothérapie

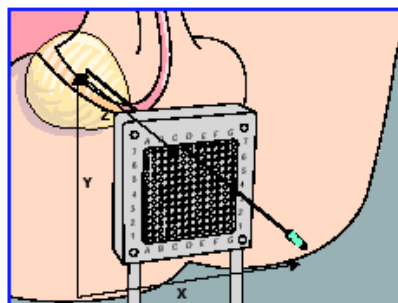
Brachythérapie



53

... en radiothérapie

Brachythérapie

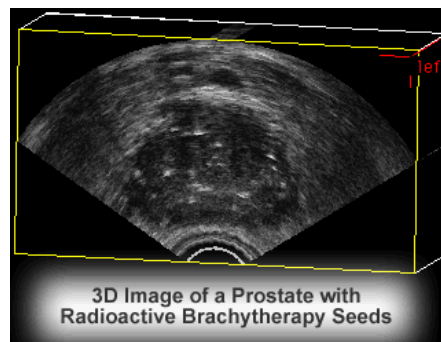


3D Seed location¹⁶

54

... en radiothérapie

Brachythérapie



55

... en radiothérapie

Embolisation I¹³¹

- Lipiodol® (esters d'acides gras d'huile d'oeillette
 - Lipiodol ultra-fluide®: produit de contraste iodé -
 - Lipiocis® (Lipiodol I¹³¹) : traitement des hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte.

56

Nouvelles formulations galéniques en oncologie (plan)

Introduction

1. Ciblage du tissu tumoral

- 1.1. Quelques définitions
- 1.2. Les liposomes commercialisés
- 1.3. Nab – Nanoparticules d'albumine

2. Amélioration du profil pharmacocinétique

Formulations à libération prolongée, implants

- à action systémique
- à action locale
- en radiothérapie

3. Autres..

57

Téchniques en développement

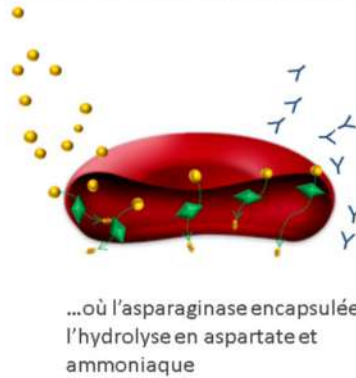
- Incorporation d'anticancéreux dans les globules rouges (Ex Eryhtech)
- Potentialisation de la radiothérapie (Ex Nanobiotix)

58

ERY – ASP (ERYTHECH) – Phase 3

L'asparagine
circulante est
pompe de façon
active dans le
globule rouge...

● Asparagine
◆ Asparaginase
✚ Anticorps

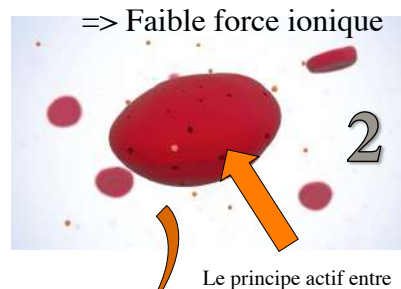


La membrane du
globule rouge empêche
les interactions entre
l'asparaginase et les
anticorps.

→ Activité prolongée
→ Moins de toxicité

Traitement du cancer du pancréas en phase 3

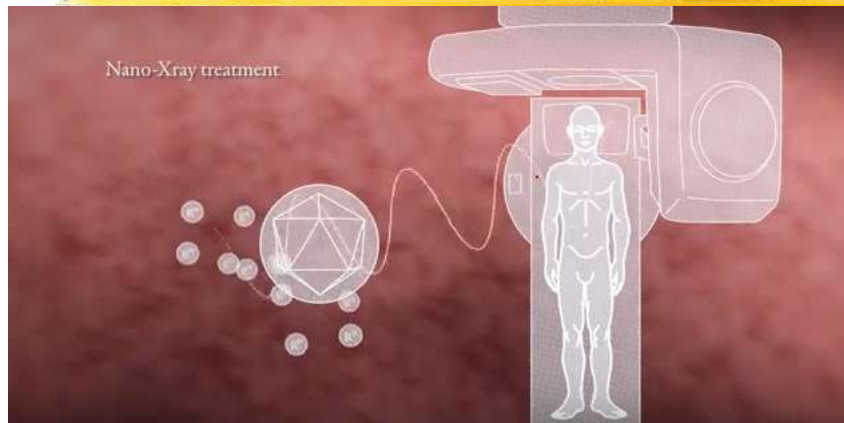
59



=> Hypertonique (refermeture des pores)

60

Nanobiotix (Société)



61

Produits Nanobiotix

Principe

- Mode d'action : les nanoparticules d'oxyde d'hafnium s'accumulent dans les cellules cancéreuses.
- L'oxyde d'hafnium absorbe énormément d'énergie et génère des quantités très importantes d'électrons, amplifiant ainsi la destruction des cellules cancéreuses et de la tumeur.

62

NBTXR3



*Voie locale intratumorale et
intra-artérielle*

NBTXR3-GEL



NBTXR3 + Gel pour *application
directe sur le lit tumoral au
moment de la chirurgie après
enlèvement de la tumeur et
avant radiothérapie*

NBTX-IV



Voie intraveineuse