



# Etude cinétique et physico-chimique de la formation de nanomédicaments squalénisés

Olivier Spalla, CEA et Didier Desmaële, UPS

# Projet: Etude cinétique et physico-chimique de la formation de nanomédicaments squalénisés

DSM/IRAMIS, CEA Saclay, Laboratoire Interdisciplinaire sur l'Organisation Nanométrique et Supramoléculaire  
Olivier Spalla, Fabienne Testard

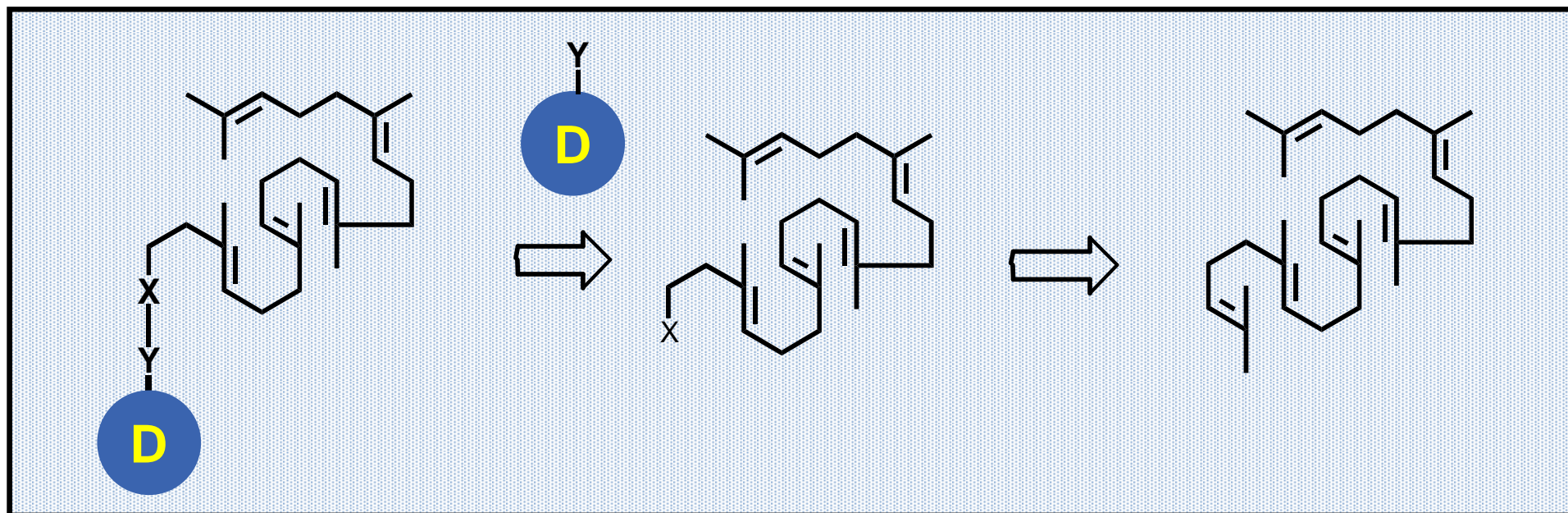
UMR 8612, Université Paris Sud, Faculté Pharmacie- Nano-Innov  
Equipe "Nouvelles Stratégies de Ciblage Appliquées au Cancer "  
Patrick Couvreur, Didier Desmaële



# Problématique de la squalénisation



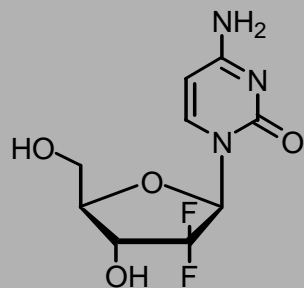
**Le squalène est un triterpène naturel, constituant des membranes des archéobactéries, endogène chez l'Homme et très abondant dans le foie de requin**



**X-Y une liaison clivable en milieu biologique**

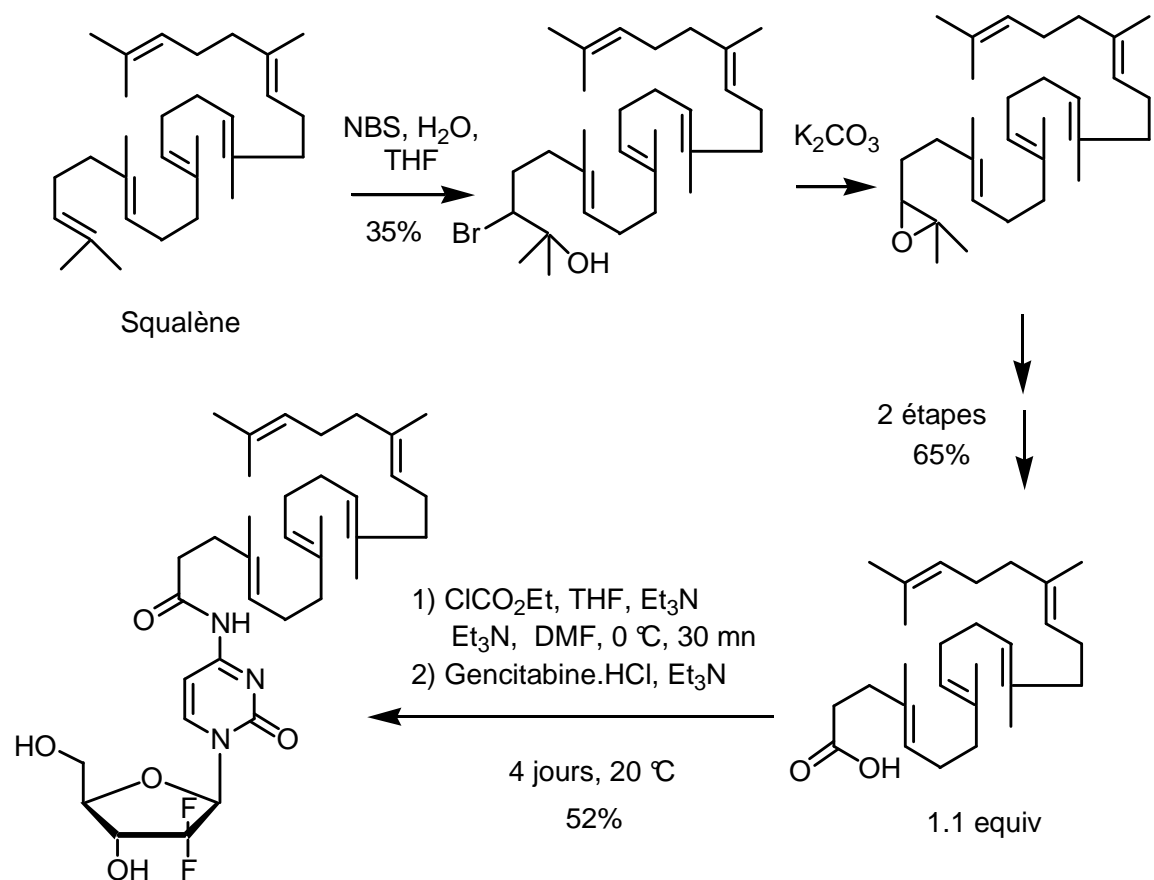
X = CO<sub>2</sub>H, OH, NH<sub>2</sub>; XY = -OP(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, S-S

# Exemple des analogues nucléosidiques: Cas de la Gemcitabine



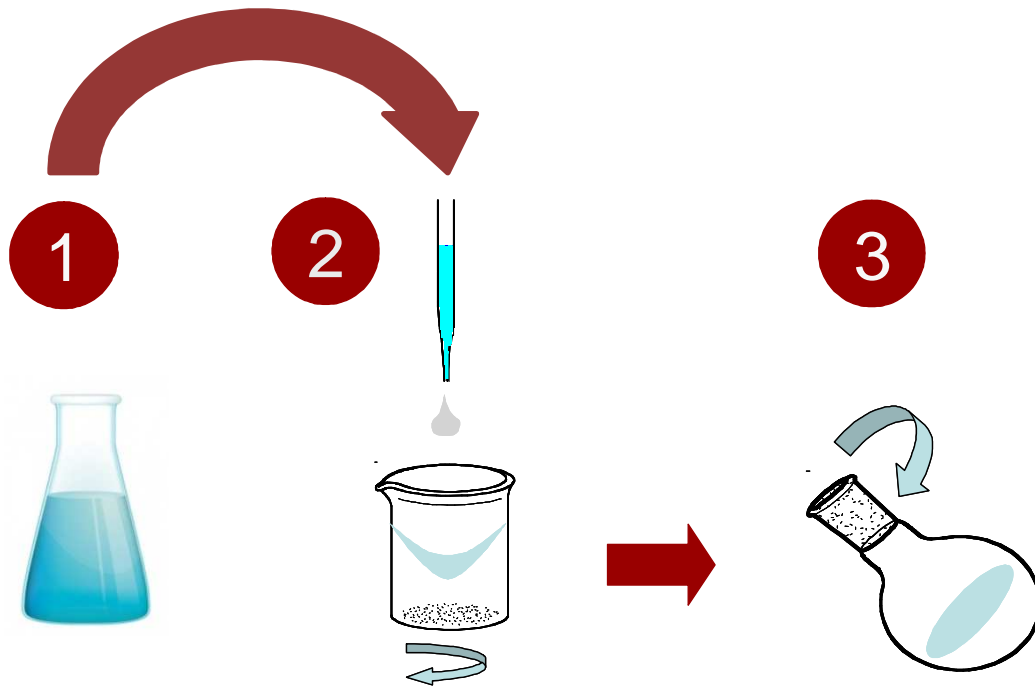
**Analogues nucléosidiques antitumoraux (gemcitabine, Arabinosine) ou antiviraux (AZT, ddC, ddl etc...)**

- **Métabolisme rapide**
- **Temps de demi-vie plasmatique court**
- **Très hydrophiles,**
- **Faible diffusion au travers des membranes biologiques**
- **Résistances,**
- **Effets secondaires**



Squalenoyl nanomedicines as potential therapeutics. Couvreur, P.; Stella, B.; Reddy, H.; Hillaireau, H.; Dubernet, C.; Desmaële, D.; Lepêtre-Mouehli, S.; Rocco, F.; Dereuddre-Bosquet, N.; Clayette, P.; Rosilio, V.; Marsaud, V.; Renoir, J.-M.; Cattel, L. *Nano Lett.* **2006**, 2544-2548.

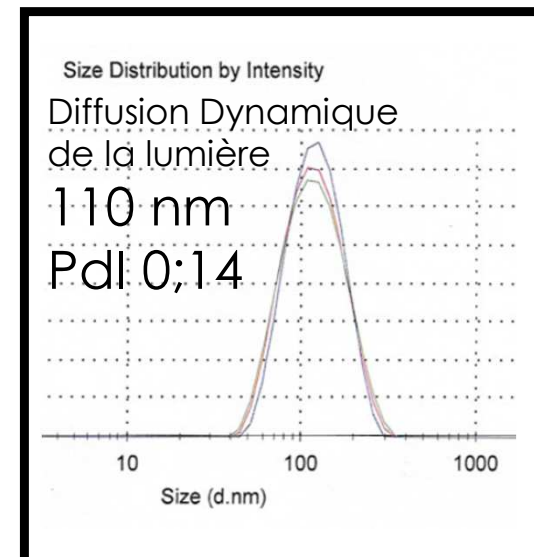
# Préparation des nanoparticules : Précipitation-Evaporation de solvant



**Bioconjugué  
dans un solvant  
organique EtOH,  
acétone**

**Nanoprécipitation  
dans l'eau milliQ**

**Concentration  
sous pression  
réduite presssure**



# Exemple des analogues nucléosidiques: cas de la Gemcitabine

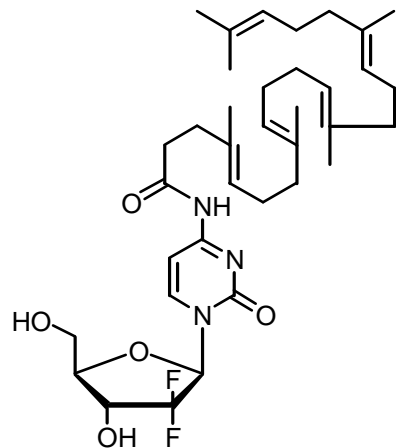
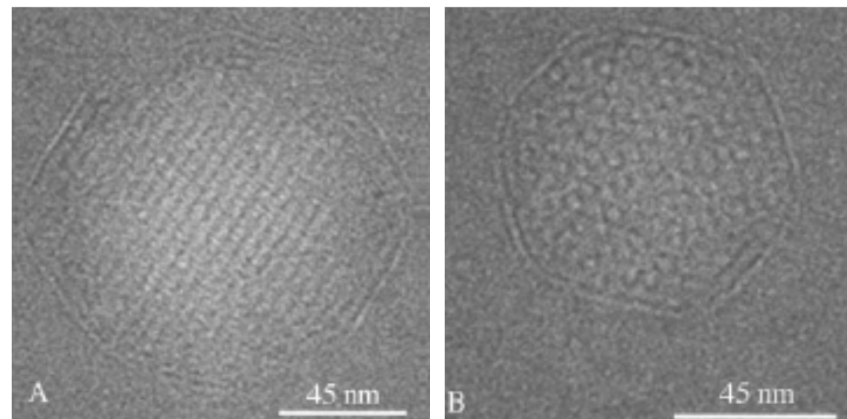
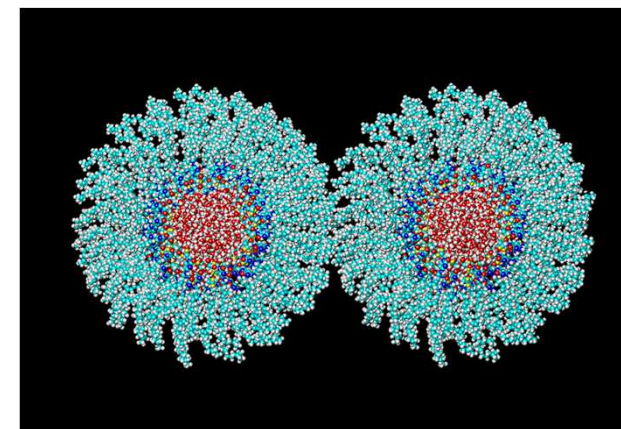


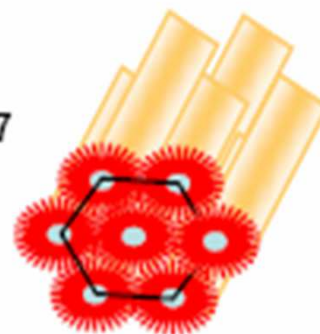
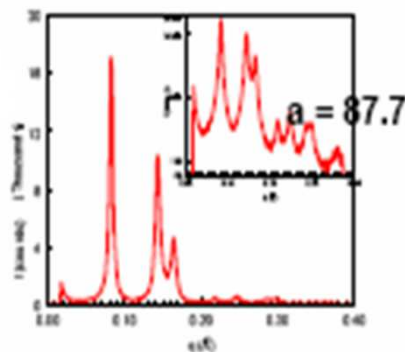
Image de TEM après cryofracture



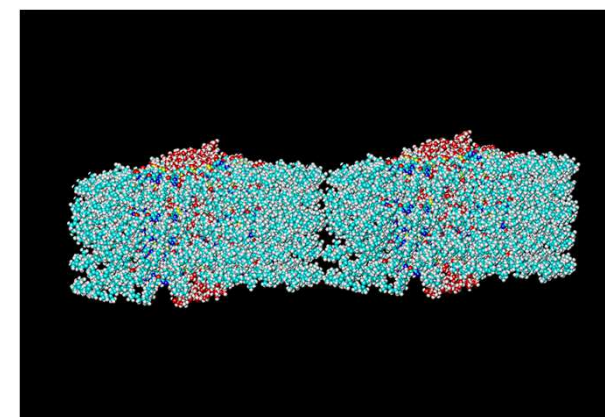
Modélisation moléculaire



Bioconjugué avec  
50% charge  
s'auto-organisant  
en nanoparticules  
de 100 à 130 nm

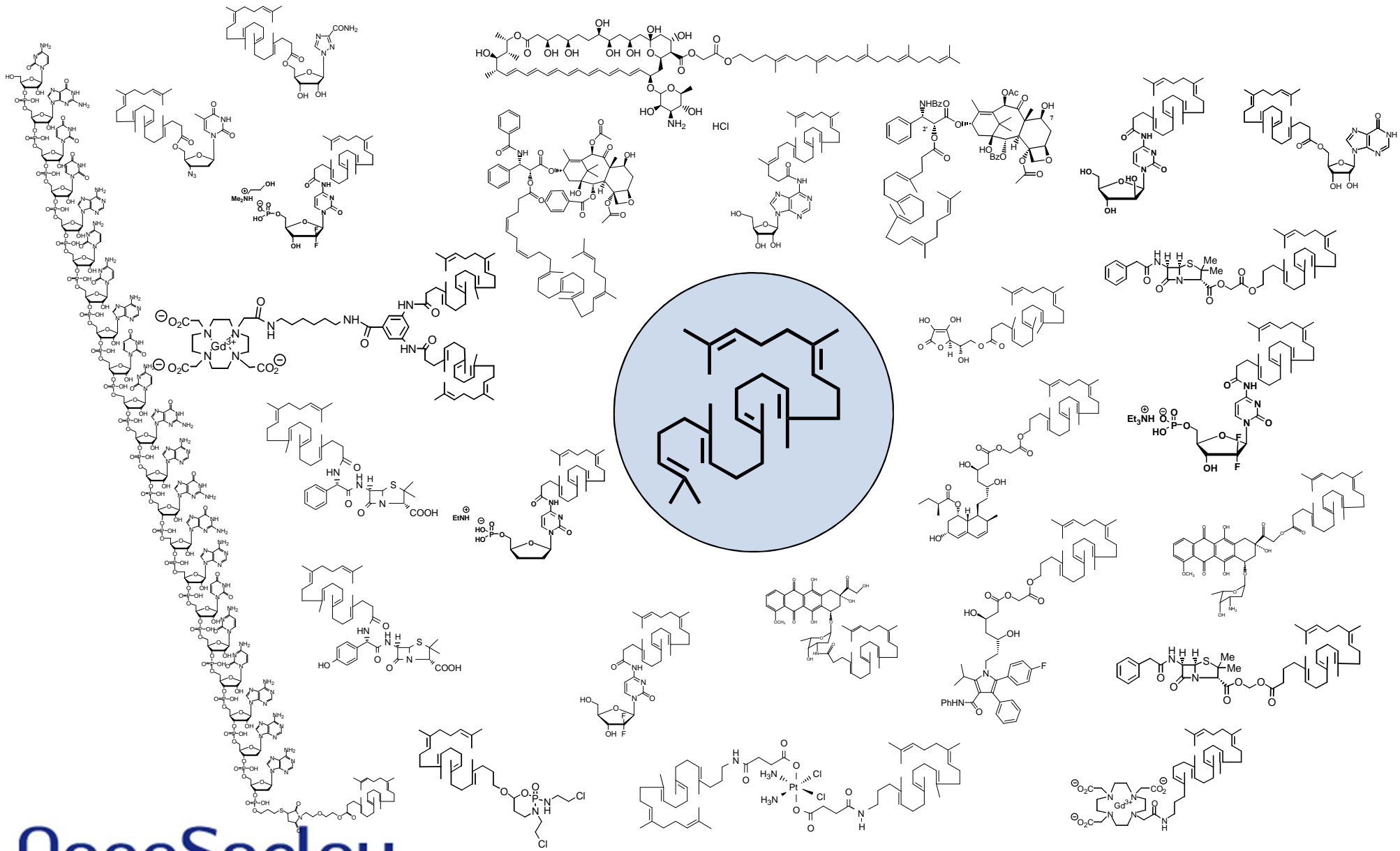


Structural Analysis by SAX



Discovery of new hexagonal supramolecular nanostructures formed by squalenylation of an anticancer nucleoside analogue. Couvreur P., Harivardhan Reddy L., Mangelot S., Poupaert J.H., Desmaële D., Lepître-Mouelhi S., Pili B., Bourgaux C., Amenitsch H., Ollivon M., *SMALL*, **2008** 4, 247.

# Une méthode très générale de formulation des principes actifs sous forme nanoparticulaire



# Questions & Problèmes

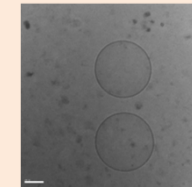
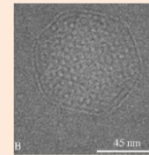
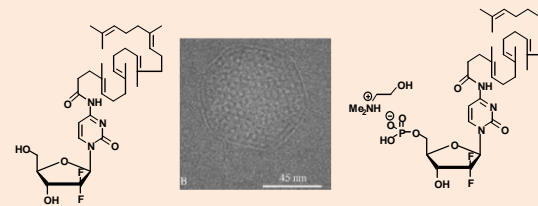
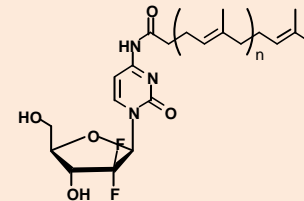
## Pourquoi le squalène et pas un autre lipide ?



**Modulation chimique du lipide et de la tête polaire**



**Etude des relations: structure chimique/structure des nano-objets**



## Comment prédire si le conjugué s'auto-organisera ?

### Reproductibilité de la nanopréciipitation

Influence des divers paramètres: vitesse d'addition, concentration dans la phase organique, température, taille des gouttes etc...

Influence des impuretés

### Accroissement d'échelle



**Expertise du LIONS**  
Physico-chimie des nano-objets  
Modélisation





**UMR 8612, Equipe: Nouvelles stratégies de ciblage appliquées au cancer**