

**Cancéropôle du Grand Sud-Ouest**  
**Séminaire « Développement d'un médicament »**  
**Atelier nab-paclitaxel**

**Inserm**



**Jacques Robert**  
**Institut Bergonié**

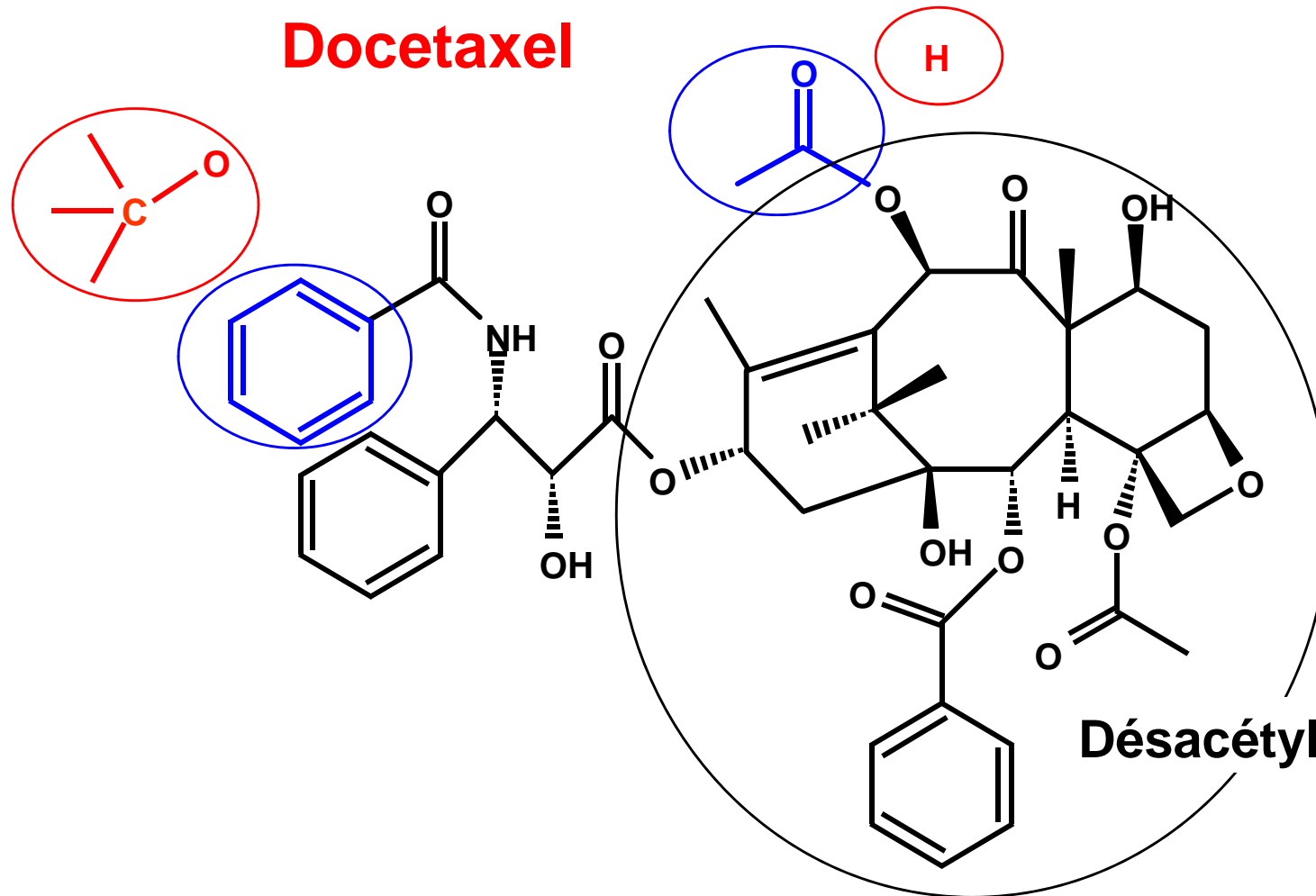
**Université de Bordeaux**



# Petit rappel sur le paclitaxel



**Paclitaxel**  
**Docetaxel**



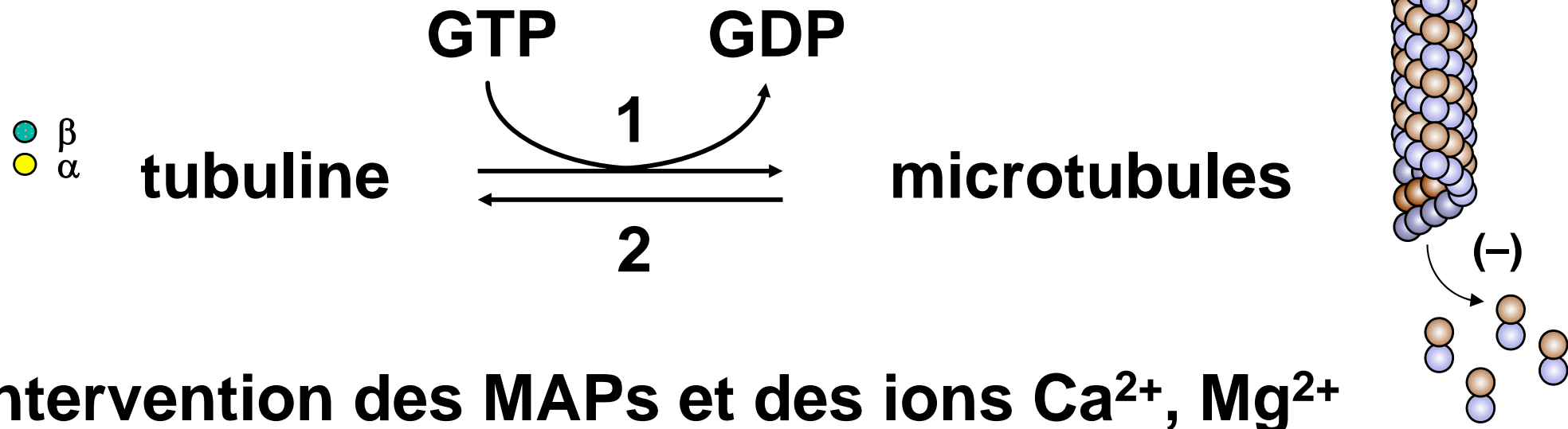
**Désacétyl-baccatine III**

# Histoire du paclitaxel

- 1963** : Isolement d'un extrait cytotoxique de l'if du pacifique, dans le cadre du programme de criblage du NCI
- 1971** : Wani publie la structure du Taxol, produit naturel extrait de l'écorce de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia*
- 1979** : Horwitz découvre l'effet du Taxol sur la polymérisation de la tubuline
- 1983** : Début des essais cliniques avec le paclitaxel, très tôt arrêtés mais repris vers 1988
- 1984** : Potier isole la désacétyl-baccatine III à partir des aiguilles de l'if européen *Taxus baccata*
- 1989** : Potier réalise l'hémisynthèse du paclitaxel et du docétaxel
- 1990** : Début des essais cliniques avec le docétaxel

# Mécanisme d'action

## Interaction avec la réaction de polymérisation de la tubuline



- 1 : polymérisation (inhibée par *vinca*-alcaloïdes)
- 2 : dépolymérisation (inhibée par taxanes)

# Mécanisme d'action

## Interaction des taxanes avec les microtubules

**Fixation des taxanes sur le monomère  $\beta$  de la tubuline polymérisée**

**Renforcement des interactions latérales entre protofilaments**

**Stabilité des microtubules polymérisés en présence de taxanes**

## Conséquences de l'interaction avec les microtubules

**Inhibition de la mitose à la transition métaphase / anaphase**

**Blocage du cycle cellulaire au point de contrôle de la mitose**

**Induction de l'apoptose (réponse générale au bloc mitotique)**

**Blocage en G1 des cellules non transformées  
(ainsi protégées contre la cytotoxicité des poisons du fuseau)**

# Un problème de formulation

**L'insolubilité des taxanes a d'emblée posé problème**

**Nécessite l'utilisation de détergents**

**Paclitaxel : Cremophor EL (huile de ricin polyoxyéthylénée) plus éthanol**

**Pour le docétaxel : Tween 80**

**Ces détergents entraînent la formation de micelles**

**avec pour conséquence une non-linéarité de la cinétique du médicament**

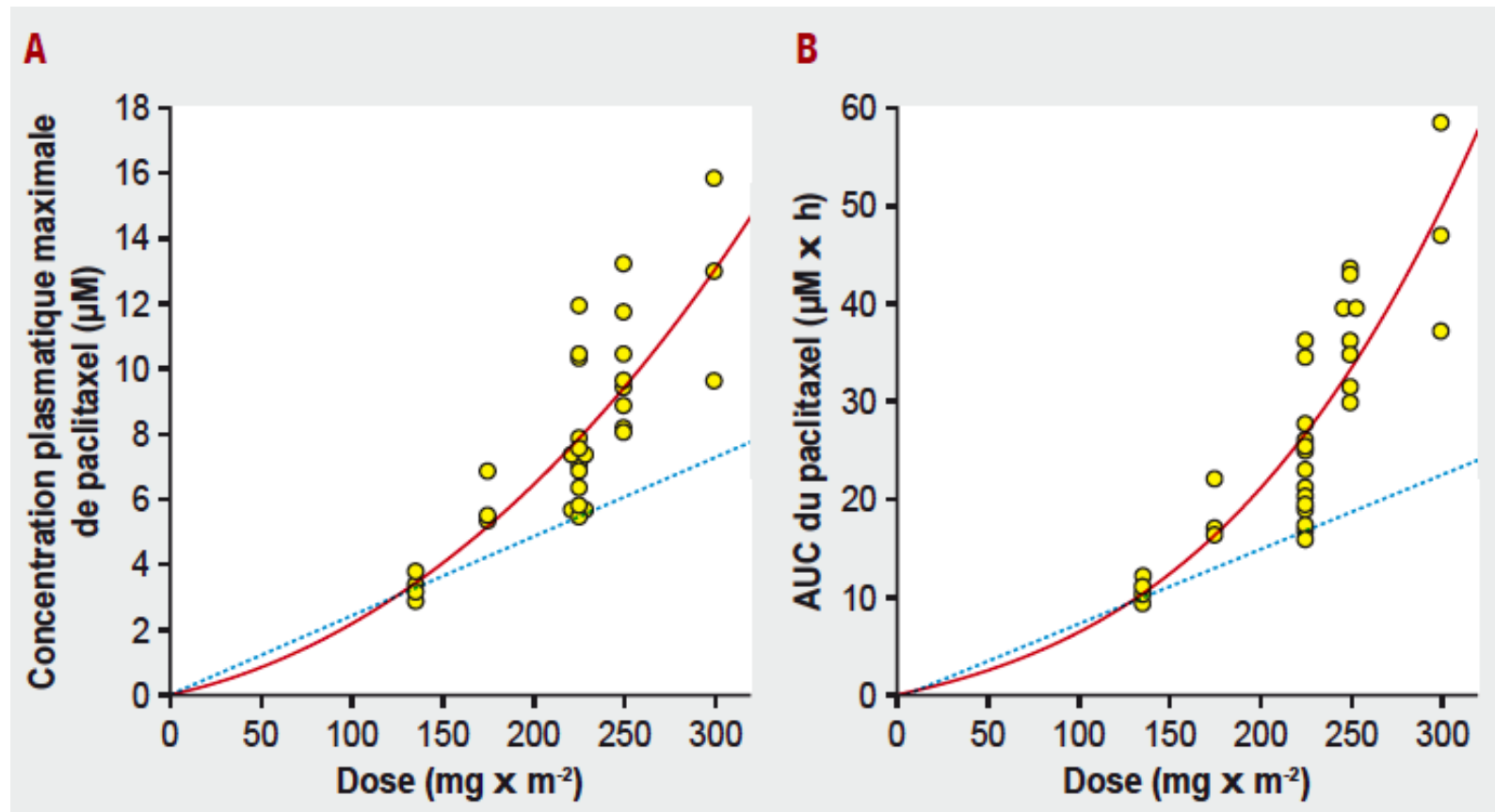
**Ces détergents peuvent susciter des réactions d'hypersensibilité qui sont habituellement prévenues par antihistaminiques et/ou corticoïdes**

**Ces détergents peuvent interférer avec le PVC des flacons d'où la nécessité d'utiliser du verre ou du polypropylène**

# Non-linéarité de la cinétique du paclitaxel

- Pour les temps de perfusion brefs (1 – 3 hr)
- Pour les doses supérieures à 135 mg/m<sup>2</sup>

Une augmentation de 30 % de la dose (135 à 175 mg/m<sup>2</sup>) conduit à une augmentation de 75 % de la C<sub>max</sub> et de l'AUC, donc à une réduction drastique de la clairance.



# Formulations alternatives

Beaucoup d'appelés mais peu d'élus...

Formes nanocristallines hydrosolubles (Nanotax<sup>®</sup> et Paclical<sup>®</sup>)

Conjugaison avec l'acide poly-L-glutamique (Xyotax<sup>®</sup>)

Conjugaison avec l'acide poly-DL-lactique recouvert de méthoxyPEG  
(Genexol<sup>®</sup>, Nanoxel<sup>®</sup>)

Encapsulation dans un polymère d'acide aspartique (NK-105)

Encapsulation dans des liposomes (Lipusu<sup>®</sup>, EndoTAG-1<sup>®</sup>, LEP-ETU)

Conjugaison avec un acide gras polyinsaturé (Taxoprexine<sup>®</sup>)

Encapsulation dans des nanoparticules de poly(isohexyl)cyanoacrylate  
(Paclitaxel Tansdrug<sup>®</sup>)

Co-polymérisation avec du *N*-(2-hydroxypropyl) méthacrylamide (PNU-166945)



# **Formulations alternatives**

## **Abaraxane ou nab-paclitaxel**

**Obtenue par homogénéisation à haute pression en présence  
d'albumine humaine**

**Pas de liaison covalente albumine – paclitaxel**

**Fournit des nanoparticules d'environ 130 nm de diamètre**

**Ces nanoparticules se dissocient dans le plasma**

**Formant des complexes non covalents réversibles  
albumine – paclitaxel**

**Situation analogue à celle de tout médicament**

# **Albumine : solvant et vecteur ?**

**En tant que solvant, elle permet d'éviter les problèmes liés au Cremophor EL**

**pas de micelles,  
pas de réaction d'hypersensibilité,  
pas d'interaction avec flacons et tubulures**

**Agit-elle aussi en tant que vecteur ?**

**Interaction avec une protéine cavéolaire, la gp60  
qui lui permet de traverser l'endothélium tumoral**

**Interaction avec la protéine stromale SPARC  
qui serait surexprimée dans les tumeurs pancréatiques**