



université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

DISPOSITIFS COMBINES

Vincent Faivre

Institut Galien Paris-Saclay

Eq. MULTIPHASE

Multiscale Physical-Chemistry For Pharmaceutical Sciences

HM1. 2.642

vincent.faivre@universite-paris-saclay.fr

Novembre 2024



PLAN

- 1. Définitions et réglementaires**
- 2. PMOA Dispositif médical**
- 3. PMOA Médicament**
- 4. Nanotechnologies et dispositifs combinés**
- 5. Médecine personnalisée et connectée**
- 6. Conclusion et perspectives**



DEFINITIONS - Médicaments

Définition de référence du **médicament** est donné par l'article L.5111-1 du code de la santé publique, modifié par la loi n°2007-248 du 26 février 2007 :

«On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.... »



DEFINITIONS – Dispositif médical

Définition de référence du **dispositif médical** est donné par l'article L.5211-1 du code de la santé publique:

« On entend par **dispositif médical** **tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.**

*Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et **qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs.** »*



DEFINITION FDA – Combination products

FDA définit un **produit combiné** comme toute combinaison associant au moins deux des trois éléments suivants. Association physique ou chimique.

- Médicament
- Dispositif médical
- Produit biologique

3 types de produits combinés sont identifiés par la FDA



- **Single entity**: deux composants réglementés (ou plus) intégrés ou combinés dans une seule entité (ex: seringues pré-remplies, auto-injecteurs, etc.)

- **Co-packaged products**: deux produits réglementés (ou plus) emballés ensemble dans un seul emballage ou en tant qu'unité (ex: seringue + diluant)

- **Cross-labeled products**: deux produits (ou plus) emballés séparément qui sont destinés à être utilisés uniquement avec un produit spécifié en fonction de son étiquetage (ex: cartouches et stylos vendus séparément mais étiquetés pour être utilisés ensemble)

DEFINITION EMA

Pas de définition réglementaire des produits combinés....

- *Soit c'est un dispositif médical*
- *Soit c'est un médicament*

Nécessité de définir par quel mécanisme le produit combiné exerce son activité principale:

Notion de ***Primary Mode of Action*** (PMOA)



NOTION DE PMOA

 USA			 UE	
Définition réglementaire 21 CFR part 3.2 Combinaison de 2 produits réglementés			<u>Pas de définition réglementaire du produit combiné.</u> Statut réglementaire définit par le règlement 2017/745 : le produit est soit un dispositif médical soit un médicament.	
Une seule entité <i>Ex : Seringue préremplie</i>	Produits Co-packagés <i>Ex : Kit produit + système d'injection</i>	Produits packagés séparément mais cross-étiquetés <i>Ex : Stylo injecteurs et recharges cartouches</i>	Statut DM Si mode d'action principal DM (Drug substance accessoire)	Statut médicament Si mode d'action principal médicament (DM supportant l'administration du produit)

Cadre réglementaire des produits combinés : Etats-Unis et Europe

© AKTEHOM 2019

PMOA et FDA

Définition de la PMOA permet d'identifier l'agence FDA en charge de l'analyse du dossier

FDA's Office of Combination Products (OCP) Continued

- OCP's assignment to an **Agency Center** is based on the Combination Product's **Primary Mode of Action (PMOA)** – the single mode of action of a combination product that provides the most important therapeutic action of the combination product.
- **Agency Centers** responsible for the pre-market review of the Combination Product may include:
 - Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
 - Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
 - Center for Devices and Radiological Health (CDRH)



ASSOCIATIONS « NON PRODUITS COMBINÉS »

Associations

... Méd. – Méd. ...

... DM – DM ...

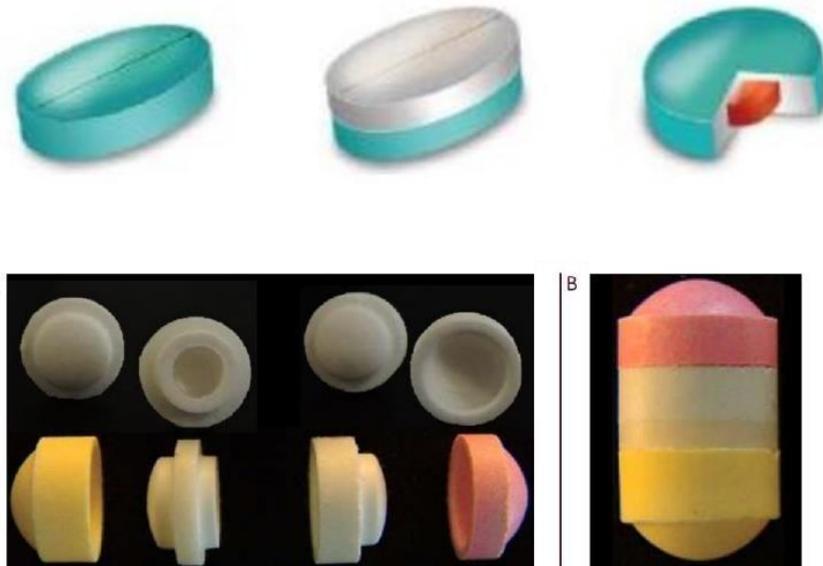
... Bio. – Bio. ...

... ne sont pas des produits combinés.

Ne pas confondre *Combination product* et *Fixed-dose combination* (« associations fixes » en Fr)

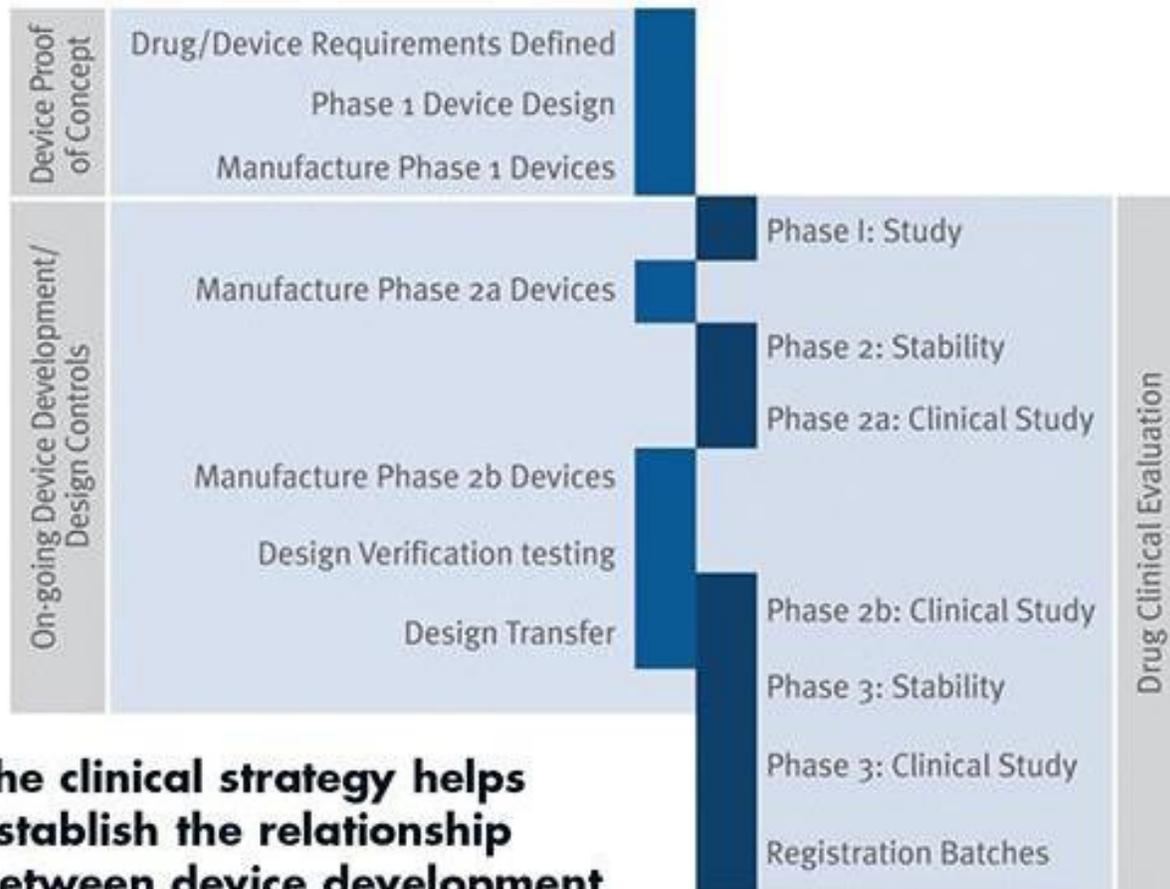
Tableau 2. Exemples de systèmes monolithiques conventionnels pour des formes de FDC présents sur le marché européen.

SA associées	Indication	Forme finale	
Tipiracil Trifluridine	Cancer colorectal métastatique	Comprimé	[60,61]
Paracétamol Codéine	Douleurs aiguës d'intensité modérée	Gélule	[62]
Alvérine Siméticone	Douleurs digestives, ballonnements	Capsule molle	[63]
Timolol Dorzolamine	Glaucome	Collyre	[44]
Imipénème Cilistatine Relebactam	Infection aux bactéries aérobies à Gram négatif	Poudre pour perfusion	[64]
Phényléphrine Tropicamide	Obtention de mydriase pré-opératoire	Insert ophtalmique	[65]
Indacatérol Glycopyrronium	Bronchopneumopathie chronique obstructive	Poudre pour inhalation	[66]
Ethylmorphine Codéine	Toux non-productives gênantes	Sirop	[67]
Clindamycine Trétinoïne	Acné	Gel topique	[68]



PRODUITS COMBINES - DEVELOPPEMENT

FIGURE 1



The clinical strategy helps establish the relationship between device development and clinical milestones.

Drug Development & Delivery

Devices, Drug Delivery, Featured Articles, Formulation Development

Issue: October 2016

COMBINATION PRODUCTS – Device Development for Pharmaceutical & Biologic Combination Products



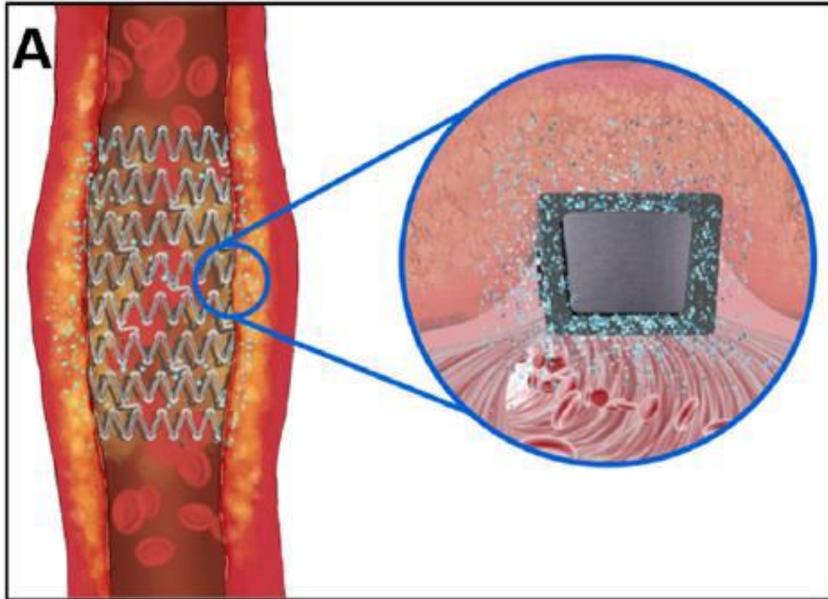
PLAN

- 1. Définitions et réglementaires**
- 2. PMOA Dispositif médical**
- 3. PMOA Médicament**
- 4. Nanotechnologies et dispositifs combinés**
- 5. Médecine personnalisée et connectée**
- 6. Conclusion et perspectives**

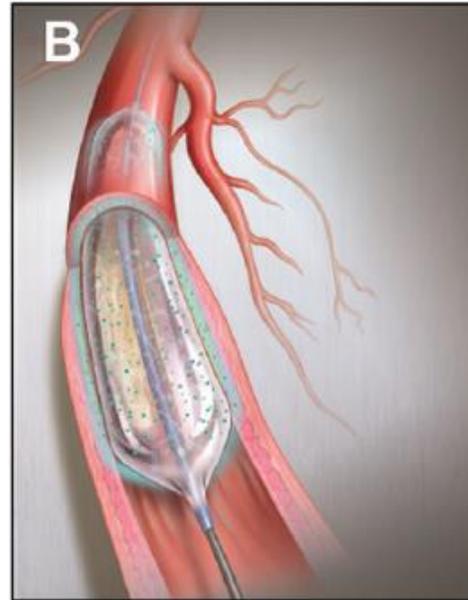


PMOA DM - EXEMPLES

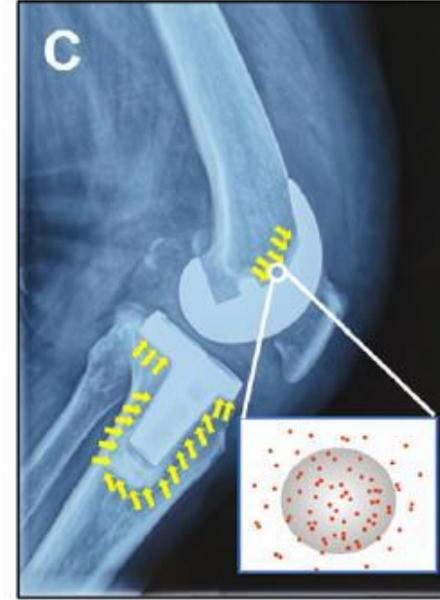
Bioactive Materials 10 (2022) 492–503



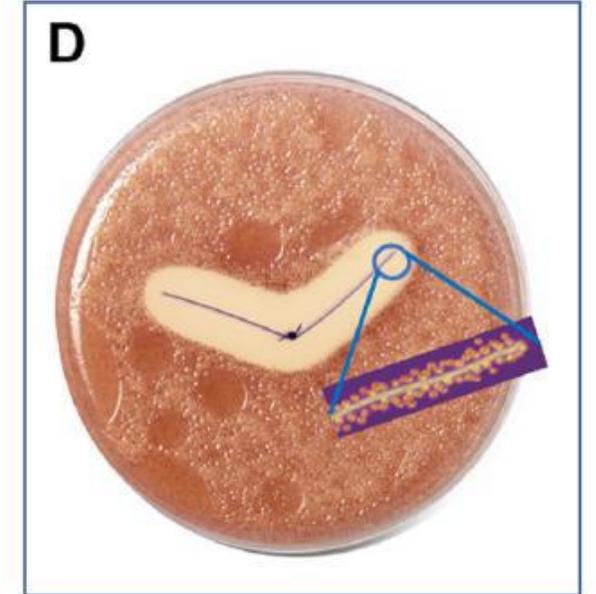
Stents actifs



**Cathéters avec
surface
antimicrobienne**



**Os artificiels
chargés en
antibiotique**

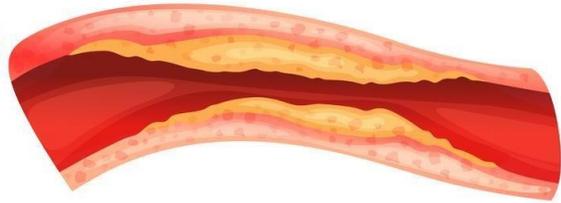


**Sutures chargées
en antibiotique**

DES STENTS NUS (DM)...

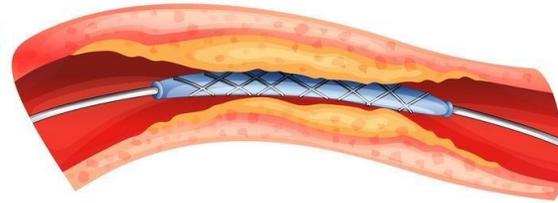
Stent with Balloon Angioplasty

1



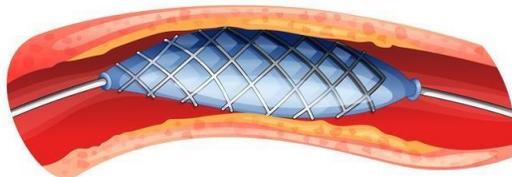
Build up of cholesterol partially blocking blood flow through the artery.

2



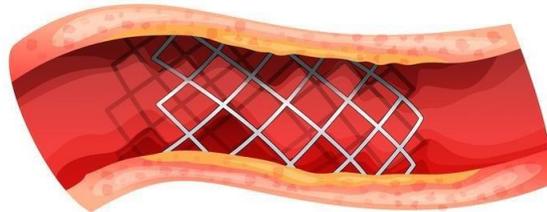
Stent with balloon inserted into partially blocked artery.

3



Balloon inflated to expand stent.

4

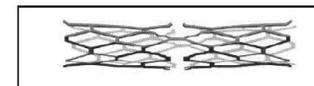


Balloon removed from expanded stent.

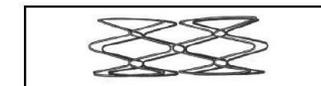
Acier inoxydable 316L

(contient chrome, nickel, molybdène)

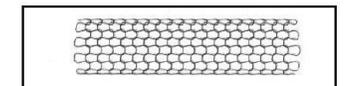
Passivation de la surface par action de l'oxygène et formation d'une couche d'oxyde de chrome



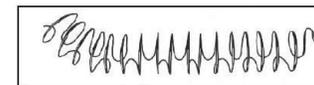
Palmaz-Schatz-Stent



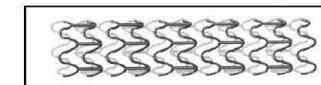
AVE Micro-Stent



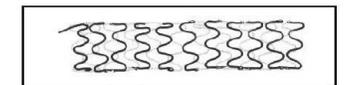
Strecker-Stent



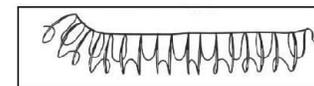
Gianturco-Roubin -Stent



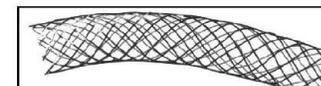
ACS Multilink-Stent



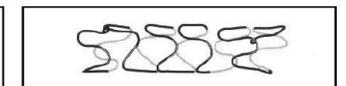
Cordis-Stent



Gianturco-Roubin II - Stent



Wallstent



Wiktor-Stent



AUX STENTS ACTIFS

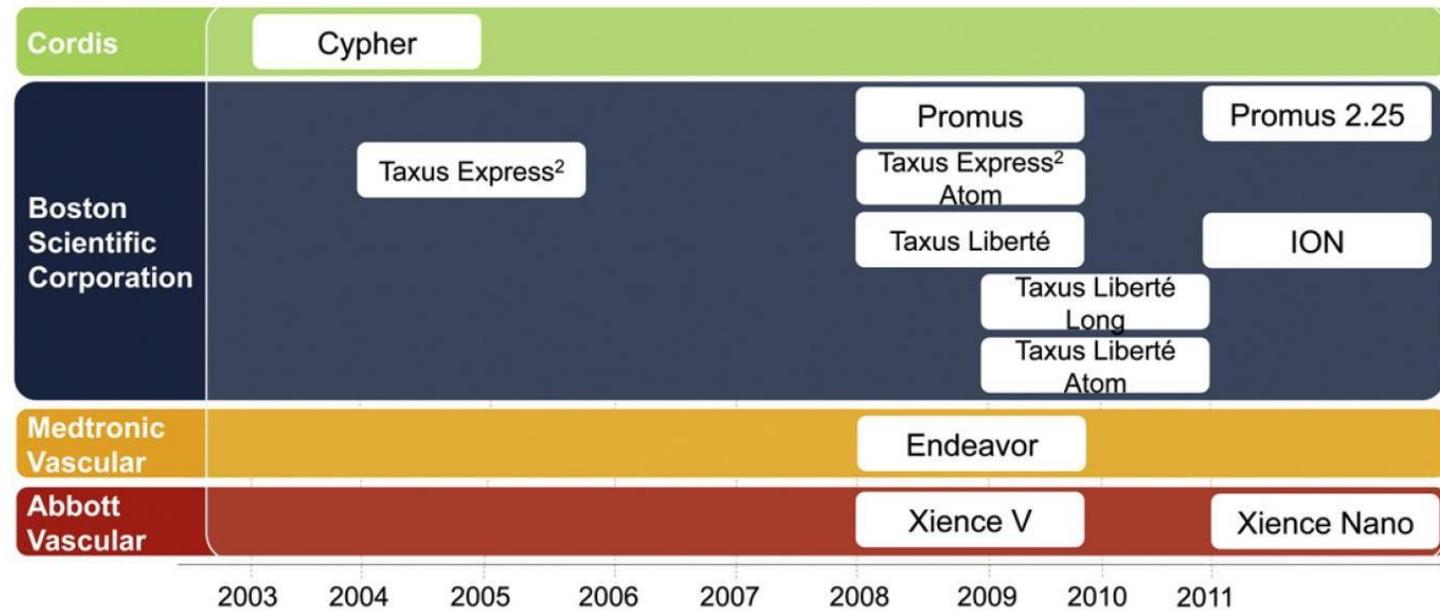
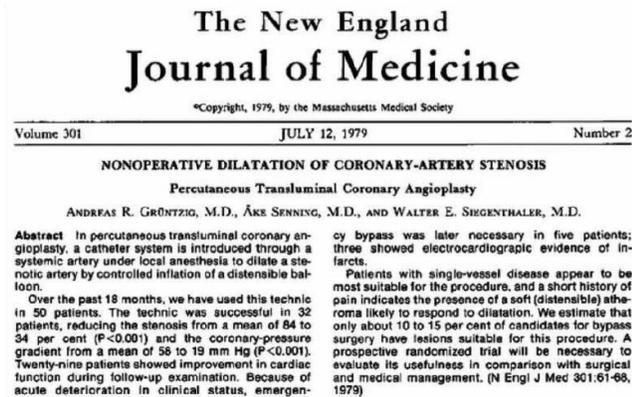
= Endoprothèses coronaires à élution médicamenteuse

= Stents pharmaco-actifs

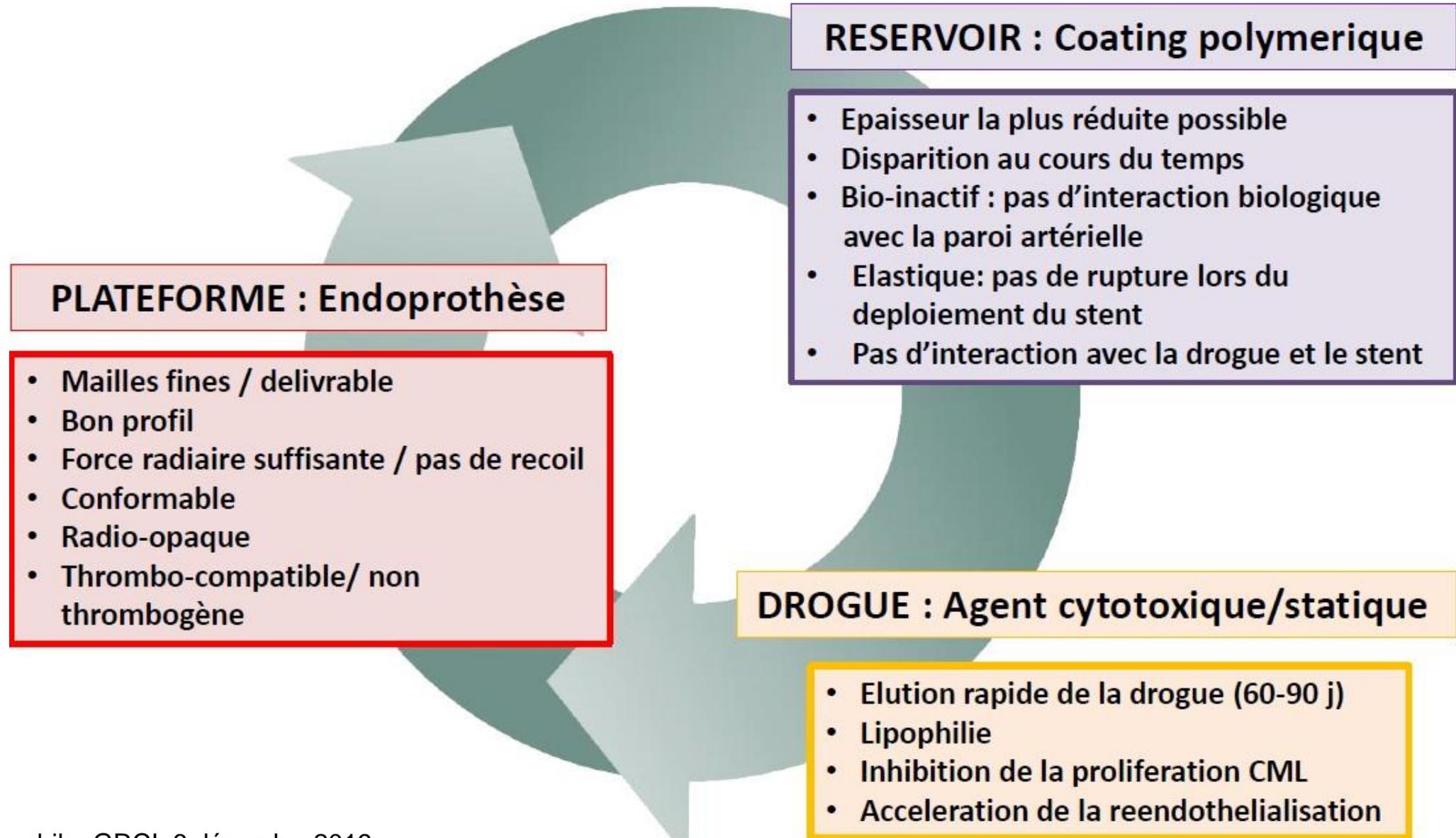
Objectifs: libération d'actifs antimitotiques, cytostatiques, anti-inflammatoires, immunosuppresseurs pour éviter la re-sténose post-angioplastie.

1^{er} stent nu: 1977

Figure 4 : Publication des résultats des 50 premiers patients dilatés par A. Grüntzig en 1978



STENTS ACTIFS



STENTS ACTIFS

Component	Platform			Surface polymer			Antiproliferative drug	
	Metallic platforms	Bioresorbable scaffolds		Permanent	Biodegradable	Polymerfree		
Iteration	<p>Stent backbone</p> <p>Stainless steel</p> <p>↓</p> <p>CoCr / PtCr alloy</p>	<p>Strut thickness</p> <p>140 μm</p> <p>80 μm</p> <p>60 μm</p>	<p>Scaffold material</p> <p>Metallic</p> <p>Non-metallic</p>	<p>Polymer distribution (PP and BP)</p> <p>Circumferential</p> <p>Abluminal</p>	<p>Co-polymers (PP and BP)</p> <p>One polymer</p> <p>Co-polymers</p>	<p>Duration of degradation (BP)</p> <p>3 months</p> <p>14 months</p>	<p>Drug elution mode (PF)</p> <p>chemical</p> <p>physical</p>	<p>Drug type</p> <p>Paclitaxel</p> <p>Biolimus</p> <p>Everolimus</p> <p>Novolimus</p> <p>Sirolimus</p> <p>Zotarolimus</p> <p>Drug release</p> <p>90% in 30 days</p> <p>60% in 90 days</p>
Rationale	<p>Metallic alloys:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reduction in strut thickness Maintenance of radial strength and radiopacity Less nickel 	<p>Reduction in strut thickness: Less</p> <ul style="list-style-type: none"> Endothelial denudation Inflammation Thrombogenicity <p>Improved</p> <ul style="list-style-type: none"> Deliverability Endothelial coverage 	<p>Bioresorbable scaffolds:</p> <ul style="list-style-type: none"> No lifelong metallic frame Restoration of physiologic vasomotion 	<p>Permanent polymer:</p> <ul style="list-style-type: none"> Controlled drug release No degradation process Antithrombotic properties 	<p>Biodegradable polymer:</p> <ul style="list-style-type: none"> Controlled drug release No lifelong polymer Complete release of drug Antithrombotic properties 	<p>Polymerfree:</p> <ul style="list-style-type: none"> No degradation process No lifelong polymer exposition Complete release of drug 	<p>Rapamycin analogues:</p> <ul style="list-style-type: none"> Broad therapeutic window Reversible antiproliferative effect <p>Fast release:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faster endothelialization Slow release Less inflammation 	



PLAN

- 1. Définitions et réglementaires**
- 2. PMOA Dispositif médical**
- 3. PMOA Médicament**
- 4. Nanotechnologies et dispositifs combinés**
- 5. Médecine personnalisée et connectée**
- 6. Conclusion et perspectives**

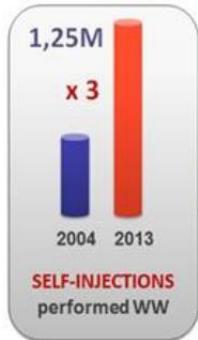
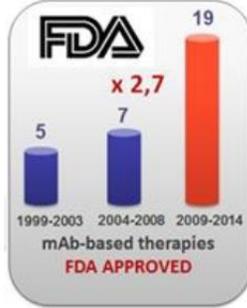
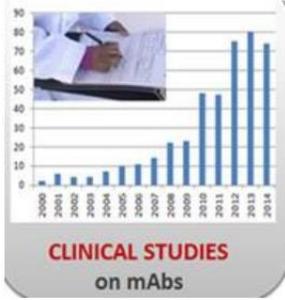


PLAN

1. Définitions et réglementaires
2. PMOA Dispositif médical
3. PMOA Médicament : **voie parentérale**
4. Nanotechnologies et dispositifs combinés
5. Médecine personnalisée et connectée
6. Conclusion et perspectives

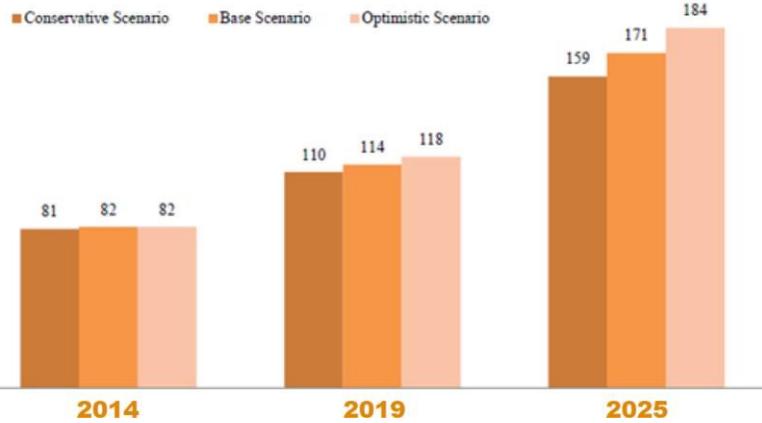


SYSTEMES COMBINES POUR VOIE PARENTERALE



Croissance rapide de l'auto-injection pour la voie sous-cutanée

Evolution du marché de produits biologiques administrés par voie sous-cutanée (Million US\$)



SYSTEMES D'INJECTION

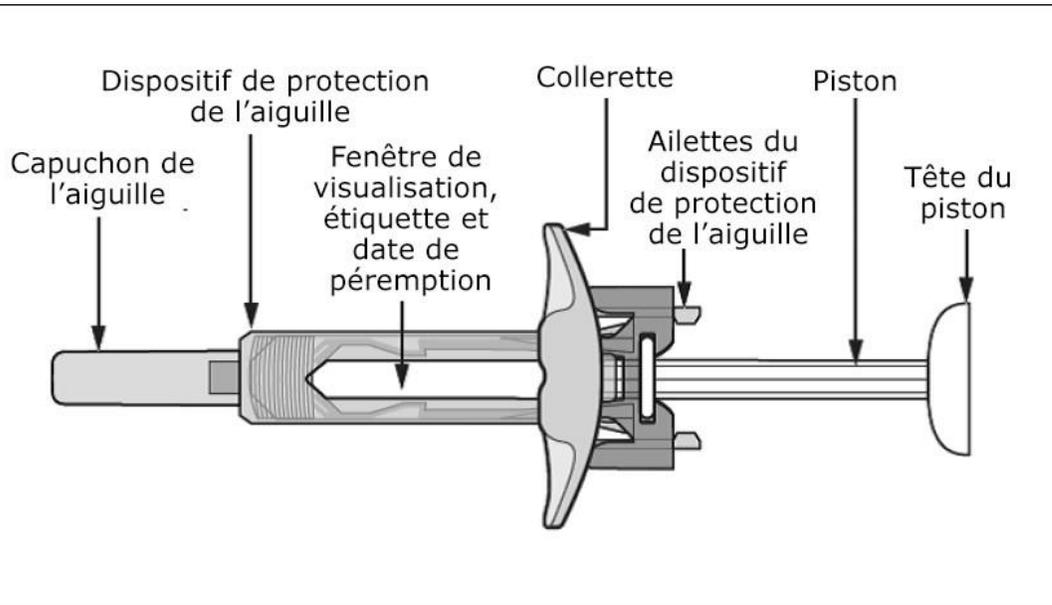
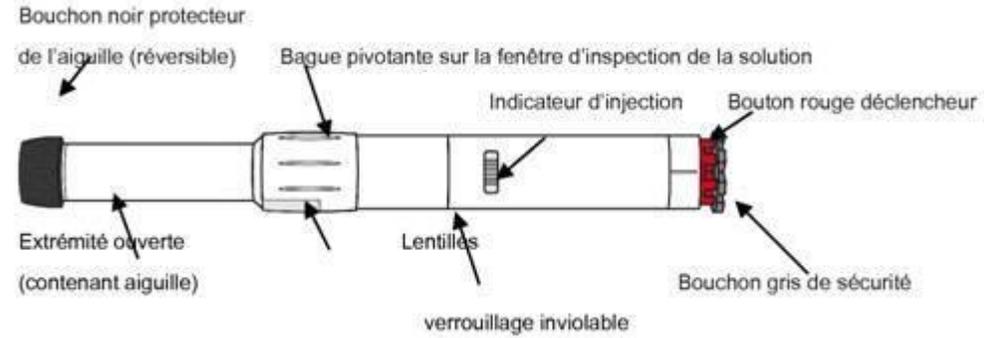
Vial + Syringe



Pre-filled Syringe

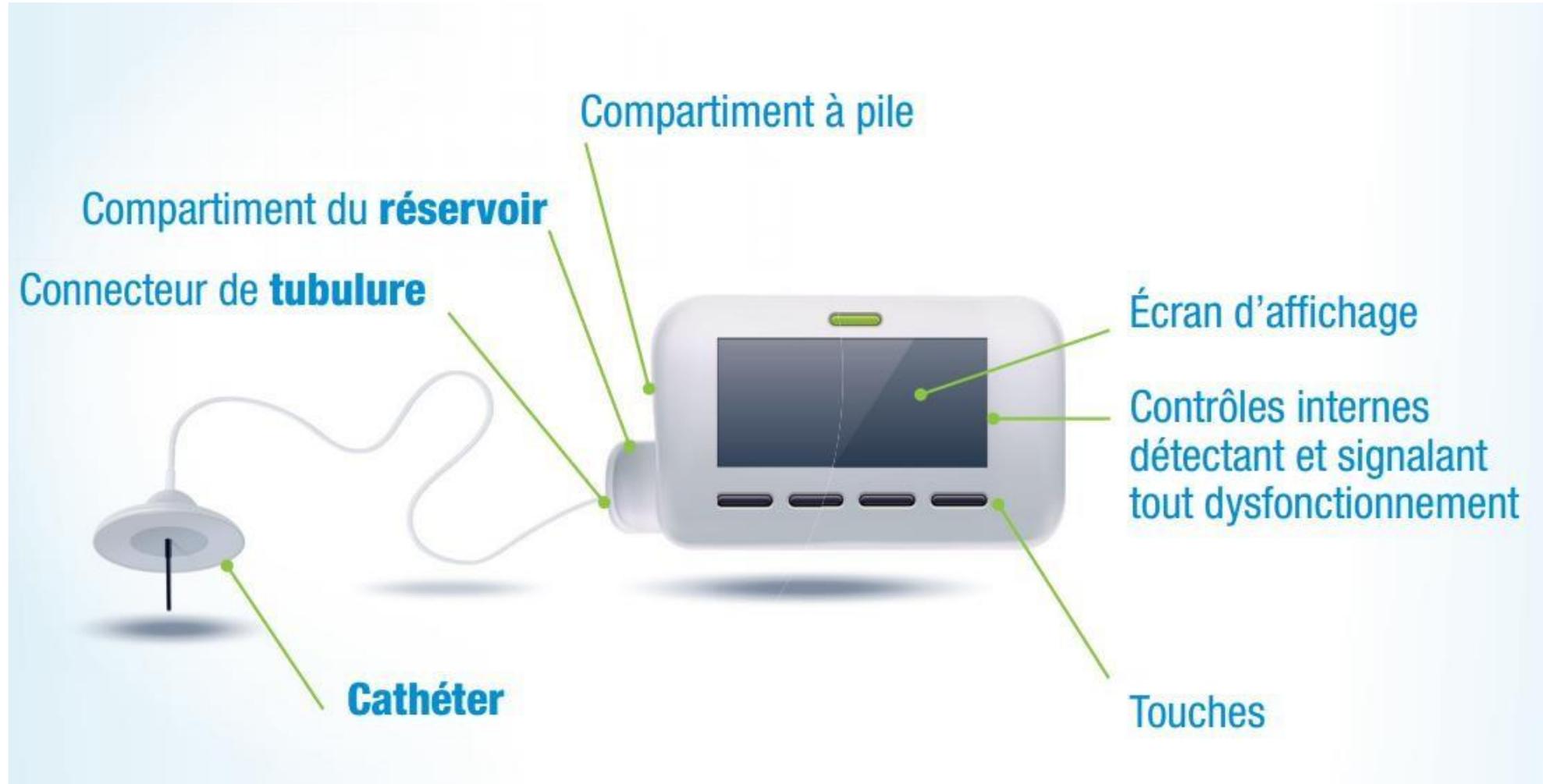


Auto-injector



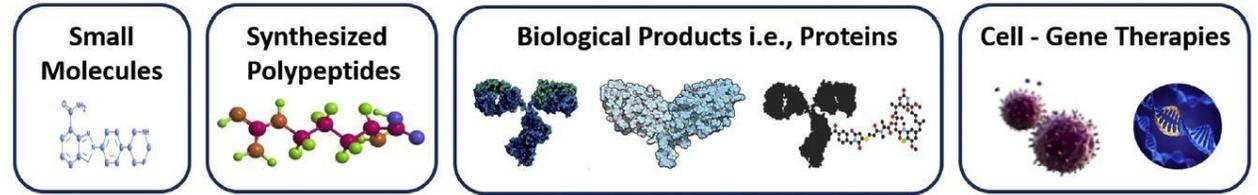
SYSTEMES D'INJECTION

Pompes multidoses



EXAMPLES

F. DeGrazio, D. Paskiet / Journal of Pharmaceutical Sciences 109 (2020) 2101-2115



Delivery Devices		Drug Product Characteristics			Injectability Parameters		
Device	User	Treatment	Molecule	Formulation Type	Single Volume Delivered mL	Single Delivered Dose Mg	Needle Gauge (G) RoA ^a RoA/G
	HP ^b	Advanced Prostate Cancer*	Triptorelin Pamoate	Lyophilized Microgranules Aqueous	2	22.5	IM ^c /21G
	HP	Opioid Dependence**	Buprenorphine	Non-Aqueous & Complex	0.16–0.36	8–128	SC ^d /23G
	HP	Macular Degeneration	Aflibercept	Aqueous with Solubilizer/Stabilizer	0.05	2	ITV ^e /30G
	HP	Schizophrenia**	Paliperidone Palmitate	Complex Suspension	0.875–2.63	273–819	IM/22G
	SA ^f	Plaque Psoriasis***	Ixekizumab	Aqueous with Solubilizer/Stabilizer	1	80	SC/27G
	SA	Rheumatoid Arthritis	Adalimumab	Aqueous with Solubilizer/Stabilizer	0.8	40	SC/29G
	SA	Pre-menopausal Health	Bremelanotide	Aqueous with Solubilizer	0.3	1.75	SC/29G
	SA	Hypercholesterolemia	Evolocumab	Aqueous with Solubilizer/Stabilizer	3.5	420	SC/29G 9 Min Duration
	HP	Chemotherapy Complication	Pegfilgrastim	Aqueous with Solubilizer/Stabilizer	0.6	6	SC/28G 45 Min Duration

^a Route of Administration.

^b Healthcare Practitioner.

^c Intramuscular.

^d Subcutaneous.

^e Intravitreal.

^f Self-Administered.



STRATEGIE INDUSTRIELLE

PREFILLED SYRINGES & INJECTION DEVICES



FUTURE TRENDS FOR NOVEL INJECTABLE DRUG DELIVERY

OCTOBER 8TH 2024 • ISSUE N° 166

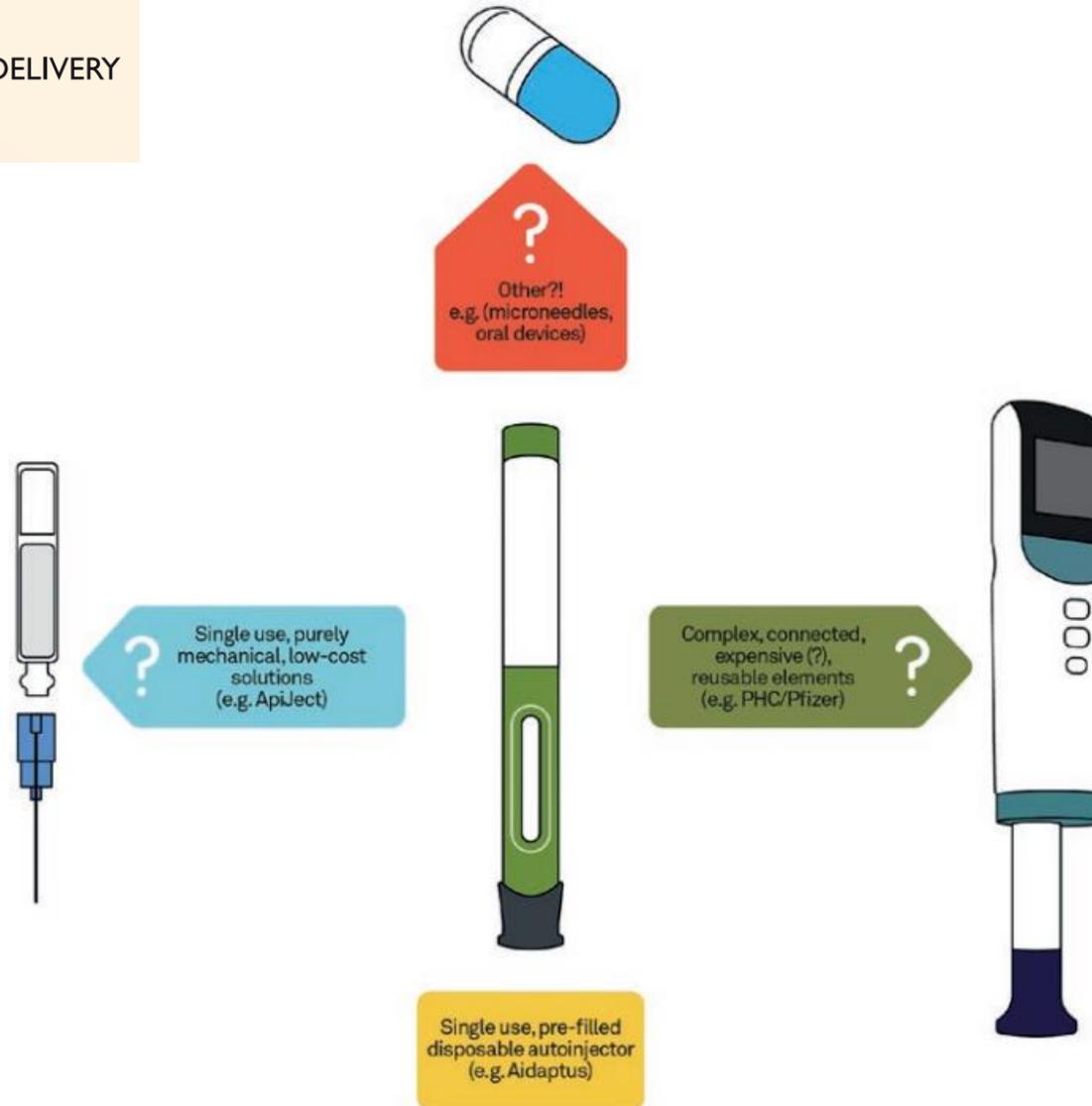
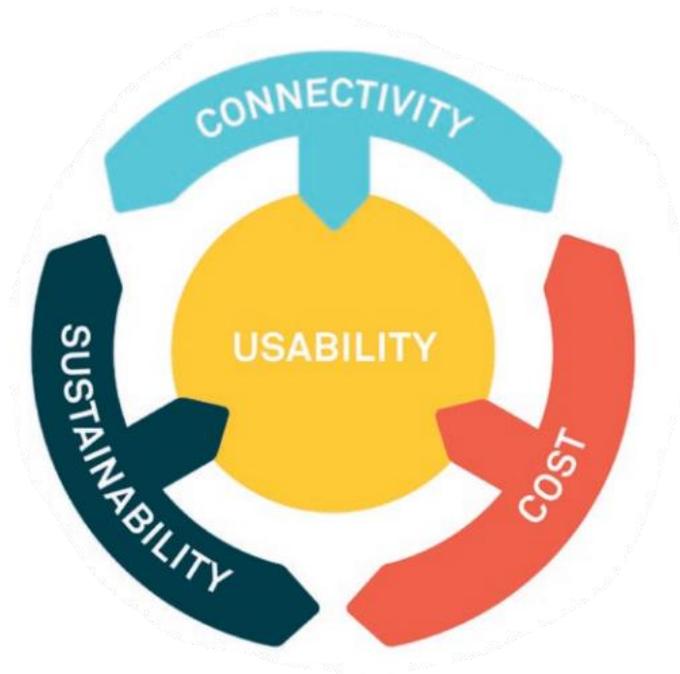


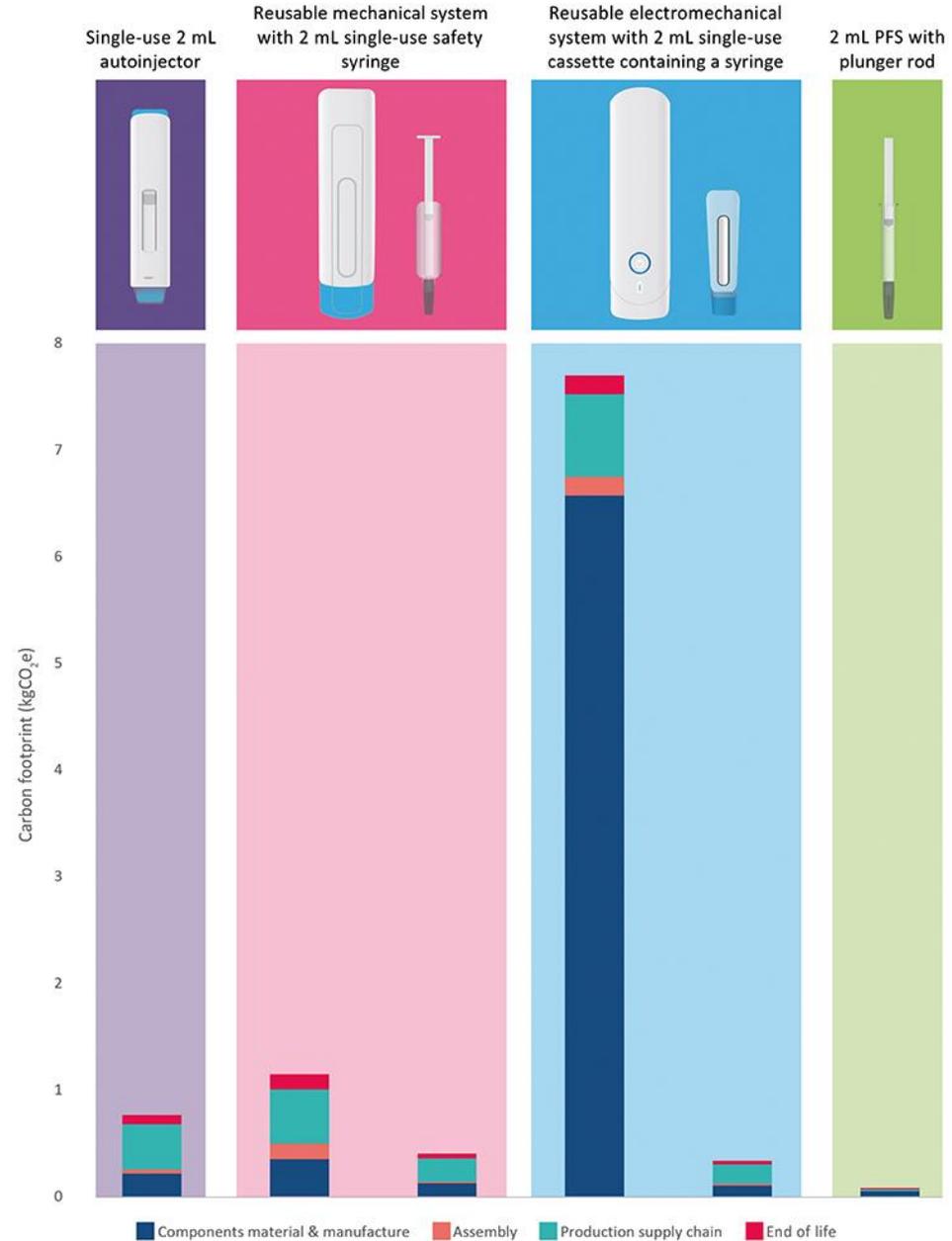
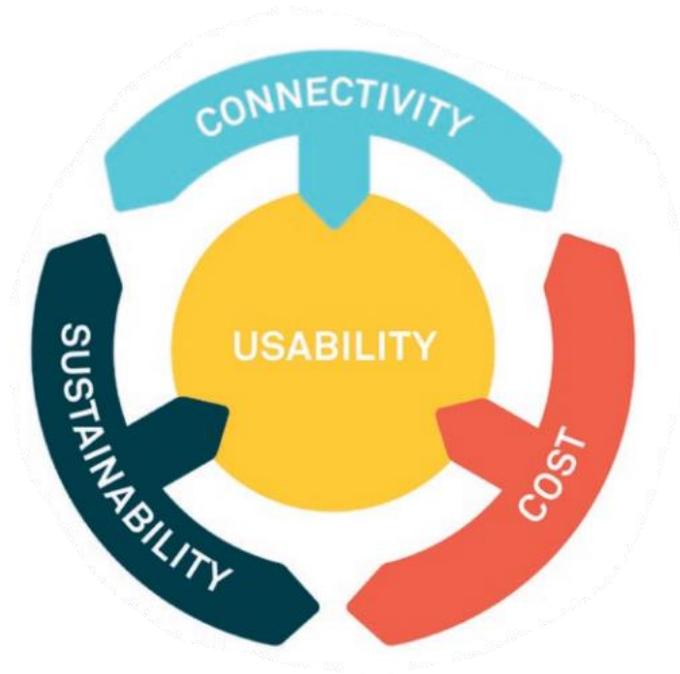
Figure 3: Different approaches to address device trade-offs.



STRATEGIE INDUSTRIELLE

9th May 2024

REUSABLE VERSUS SINGLE-USE DEVICES: TRADE-OFFS IN IMPROVING SUSTAINABILITY



PARAMETRES CRITIQUES

PROTECTION

Degradation

Product Loss

Gas Permeation

Water Vapor Permeation

Microbial Contamination

Leakage

Deep Cold Storage

Agitation

Foreign Particles

COMPATIBILITY

Loss of Potency

Product Adsorption

Precipitation

pH Shift

Aggregation

Impurities

Surface Interface

Surface Morphology

Reducing Agents

SAFETY

Leachable Induced
Toxicity

Toxic Impurities

Immunogenicity

Altered Conjugated
Forms

Isomerization

Adduct Formation
Contamination

Structural Stability

Unfolding

Aggregates

PERFORMANCE

System Interfaces

Accurate Dose Delivery

Shear Force Impact

Freeze-Thaw Cycles

Physical Attributes,
Integral Systems

System Fit Mechanical
Attributes

Hydrophobic/Hydrophilic
Surfaces

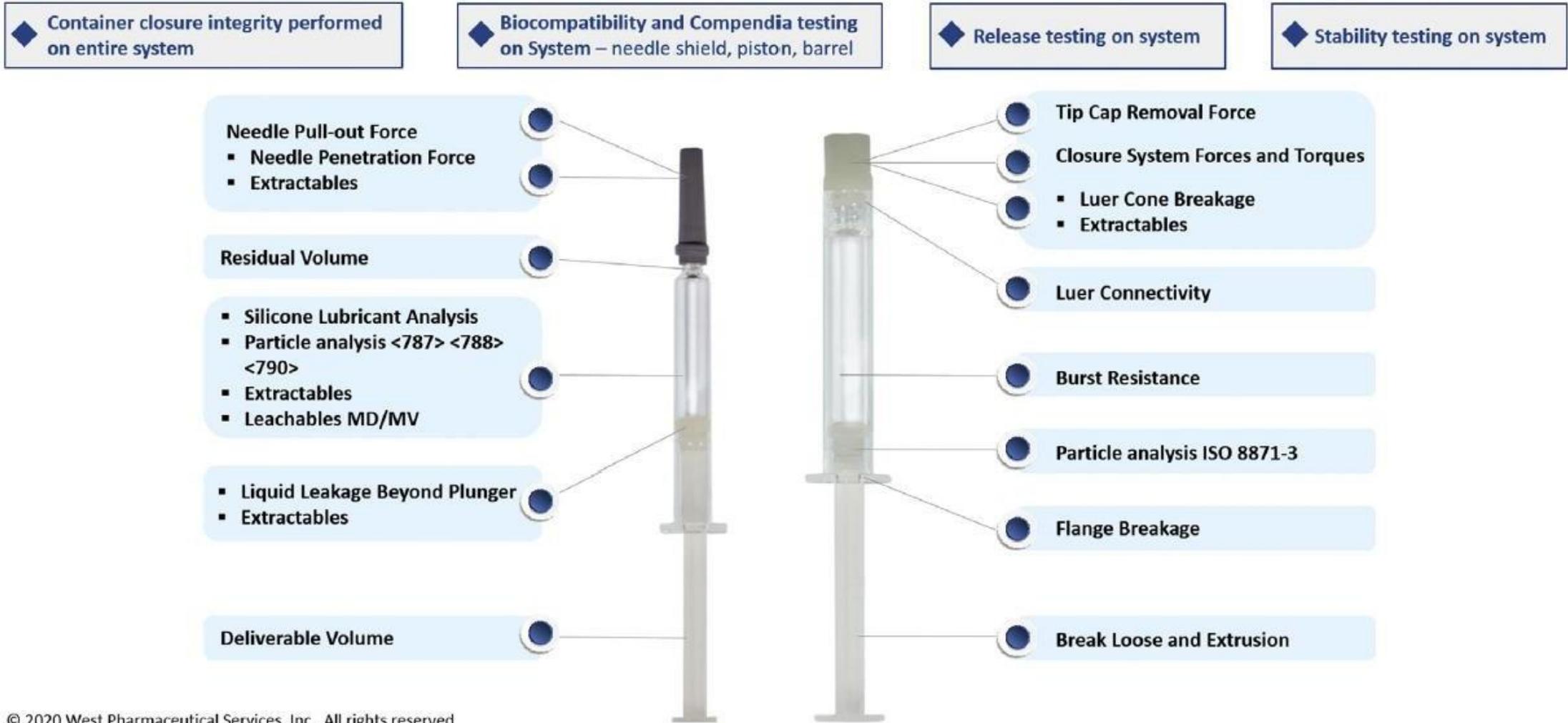
Sterilization/Aging

Instructions for Handling
and Use



EX: CQA SERINGUES PRE-REMPLES

All CQAs are not listed



© 2020 West Pharmaceutical Services, Inc. All rights reserved

Figure 7. Prefilled syringe CQAs.



PLAN

1. Définitions et réglementaires
2. PMOA Dispositif médical
3. PMOA Médicament : **voie pulmonaire**
4. Nanotechnologies et dispositifs combinés
5. Médecine personnalisée et connectée
6. Conclusion et perspectives

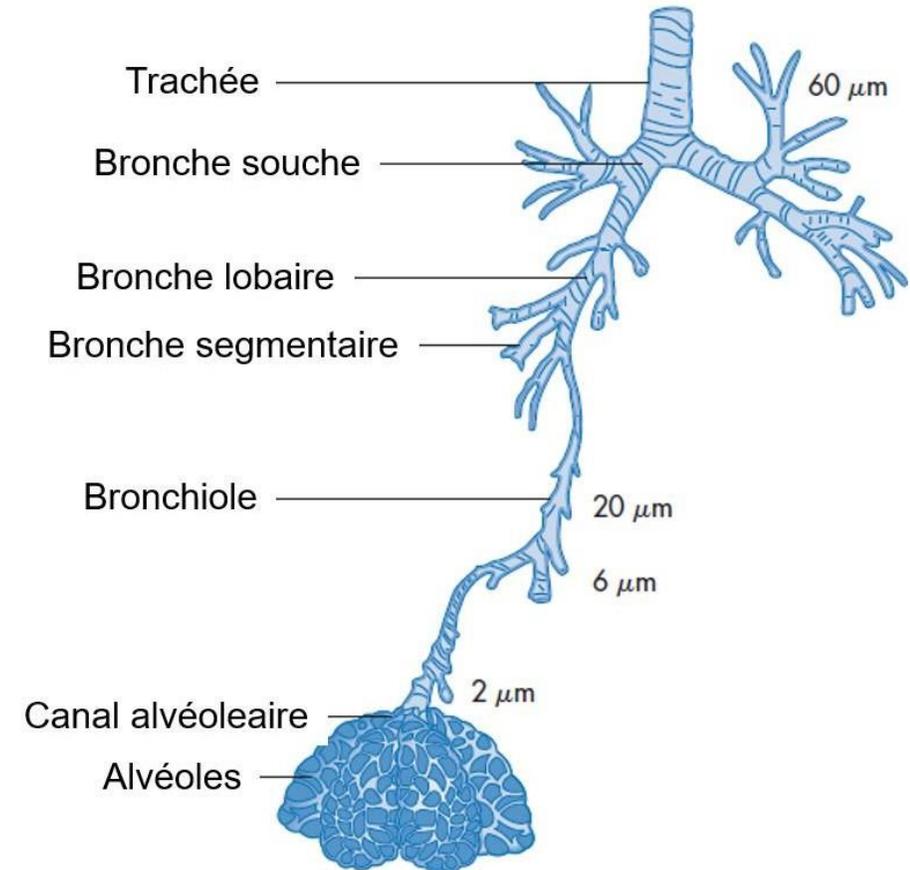


SYSTEMES COMBINES POUR VOIE PULMONAIRE

Les préparations pour inhalation sont des préparations **liquides ou solides** destinées à être **administrées dans les poumons** sous forme de **vapeurs ou d'aérosols**, en vue d'une **action locale ou systémique**. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives qui peuvent être dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié (*Ph. Eur. 9.8*)

Plusieurs catégories de préparations pour inhalation:

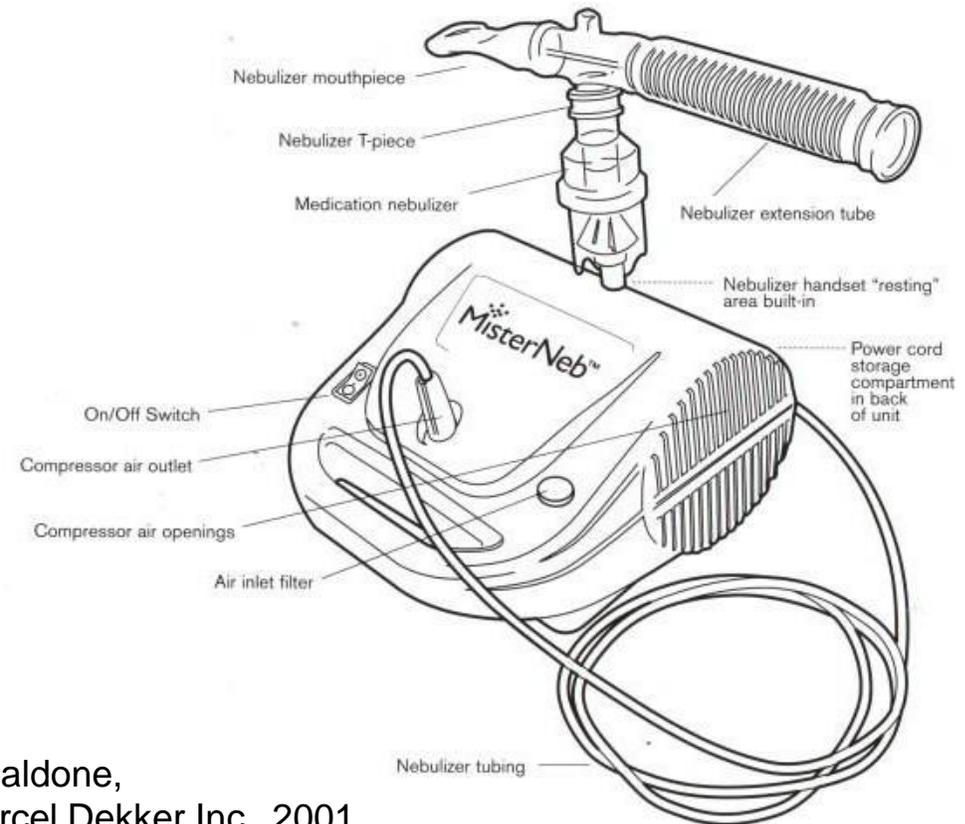
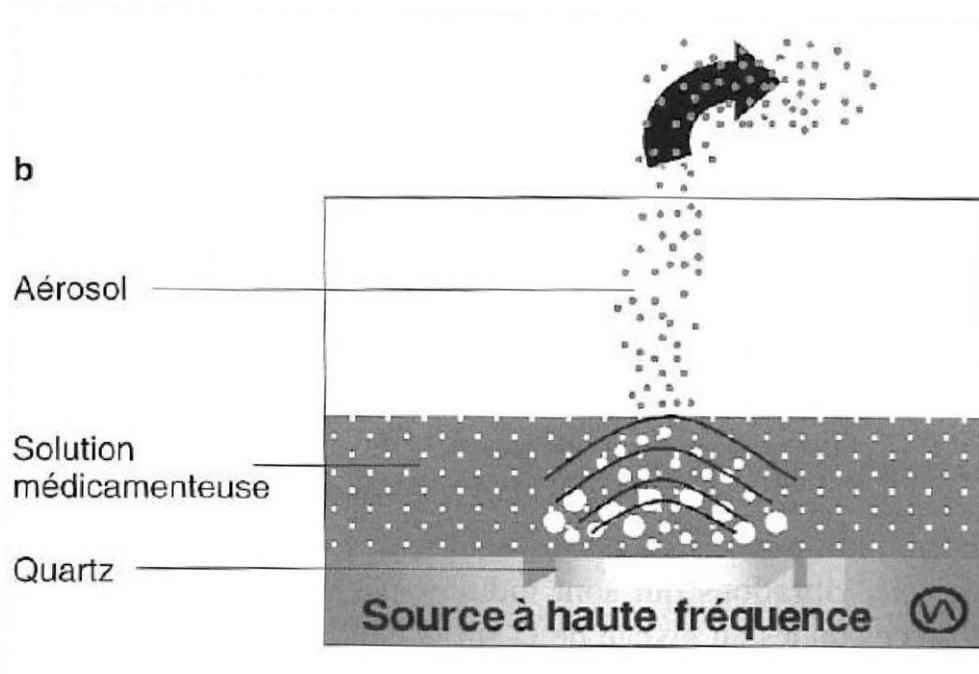
- préparations destinées à être converties en vapeur (par dissolution dans eau chaude)
- préparations liquides pour nébulisation
- préparations pour inhalation dispensées par des inhalateurs-doseurs pressurisés ou non
- poudre pour inhalation



NEBULISEURS

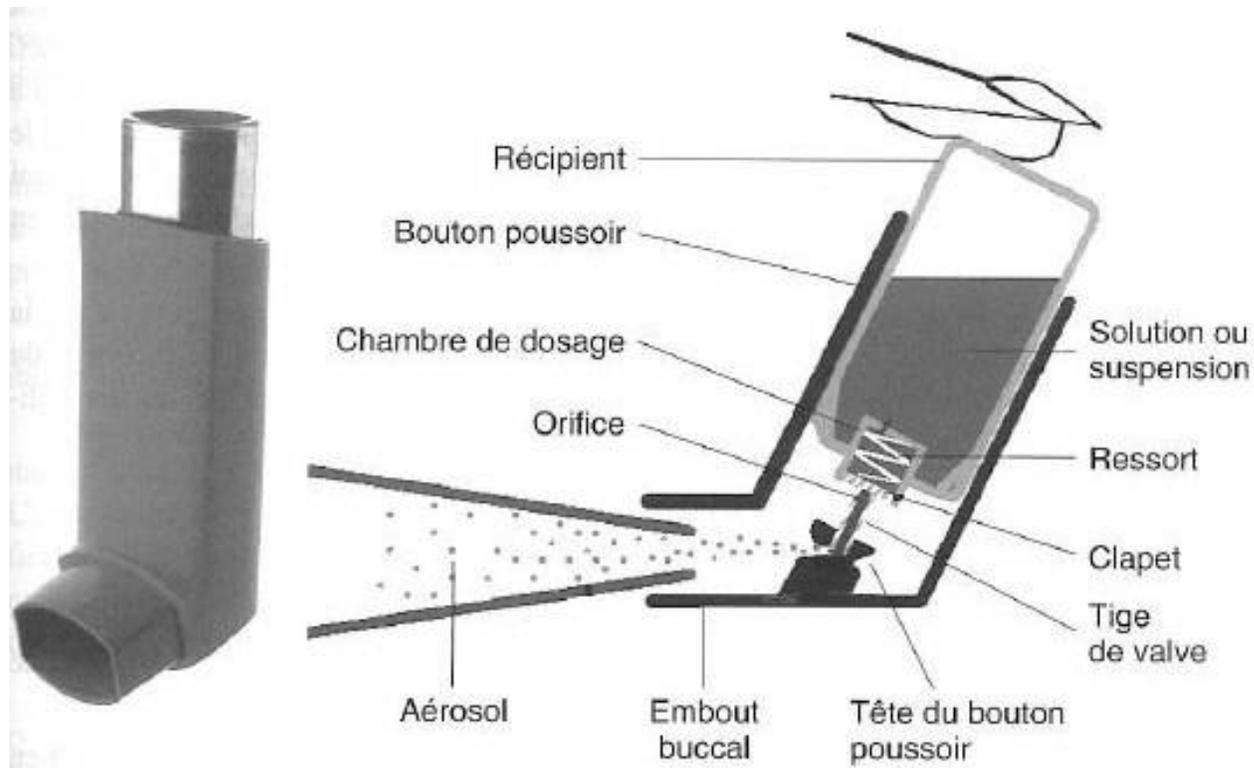
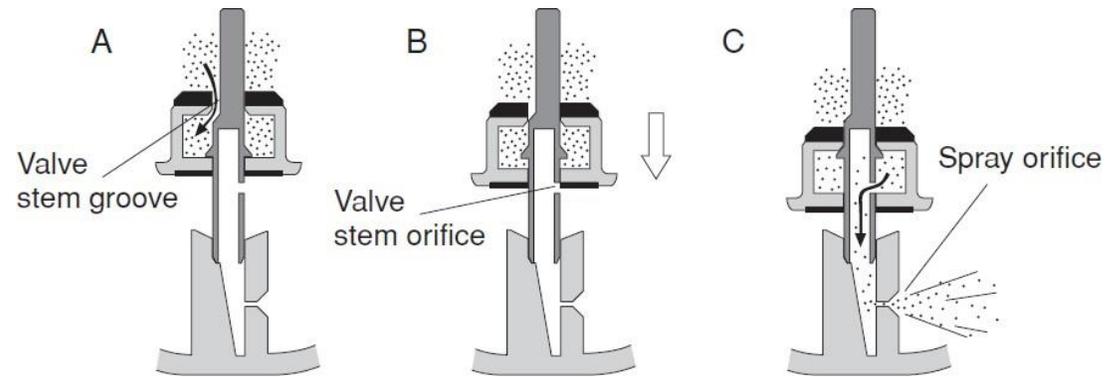
- **à ultrasons**: aérosol produit par les vibrations d'un quartz situé au fond du réservoir

- **à air (n. pneumatique)**: à la sortie d'un capillaire le liquide est pulvérisé en fines gouttelettes sous l'effet d'un gaz (air comprimé, oxygène,...).



INHALATEURS-DOSEURS PRESSURISÉS

- dispositifs pressurisés compacts
- gaz propulseurs
- solution ou suspension



- **Gaz propulseurs**
- **Coordination main-bouche**



INHALATEURS POUR POUDRES SECHES

Deux catégories: **unidoses** ou **multidoses** (réservoirs).

Pour l'ensemble des systèmes, la difficulté est la granulométrie des particules solides administrées. Présence de systèmes de désagrégation (filtre, hélice ou spirale...).

Dispositifs unidoses:

ex: Spinhaler®, Rotahaler®

- Libération du contenu d'une gélule (perforation ou ouverture).
- Par aspiration du patient, mise en route des pales d'une hélice (ou passage à travers un filtre).

Dispositifs multidoses:

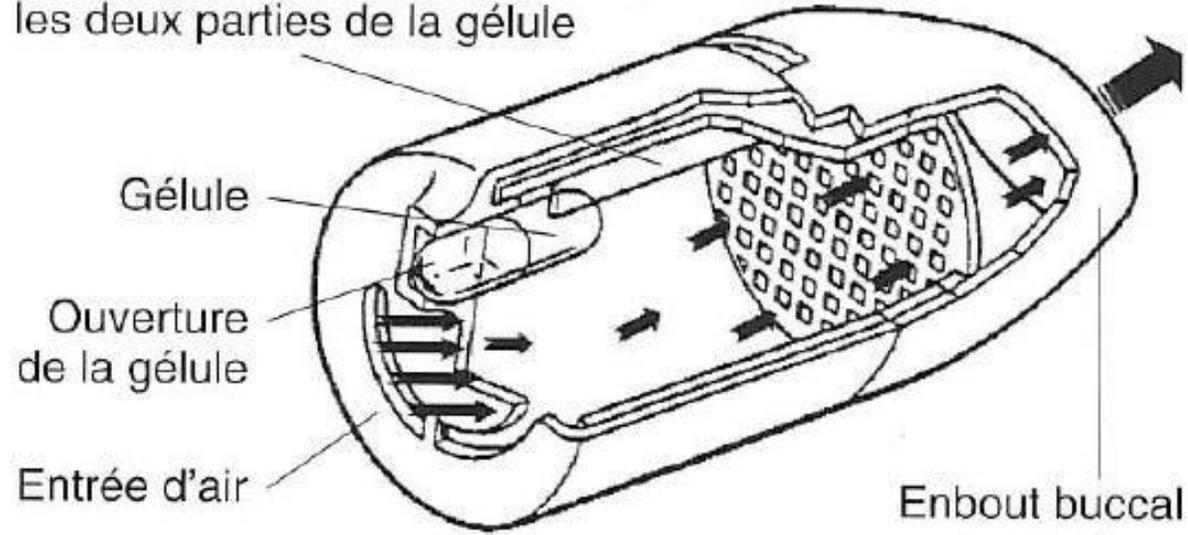
ex: Turbuhaler®, Diskaler®, Diskus®

- Le principe actif est stocké dans un disque doseur.
- Mise à disposition du PA par rotation et arasage ou perforation.
- Inhalation de la poudre par inspiration.

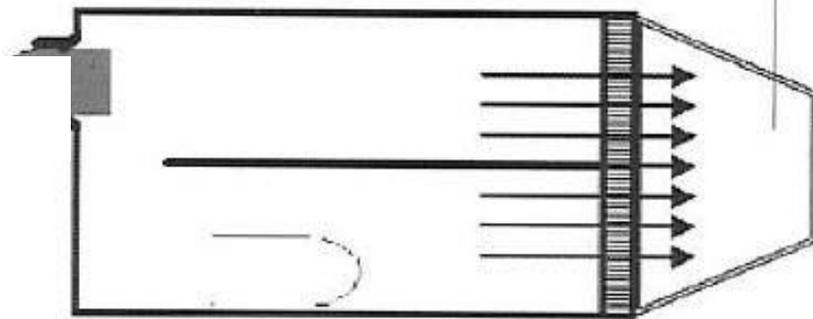


IPS: UNIDOSES

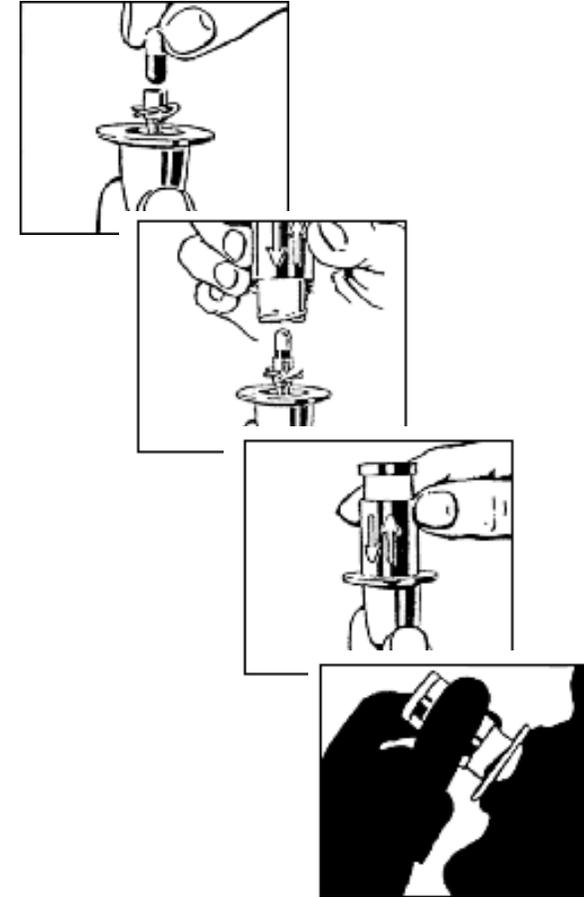
Rotation de l'embout buccal sépare les deux parties de la gélule



b



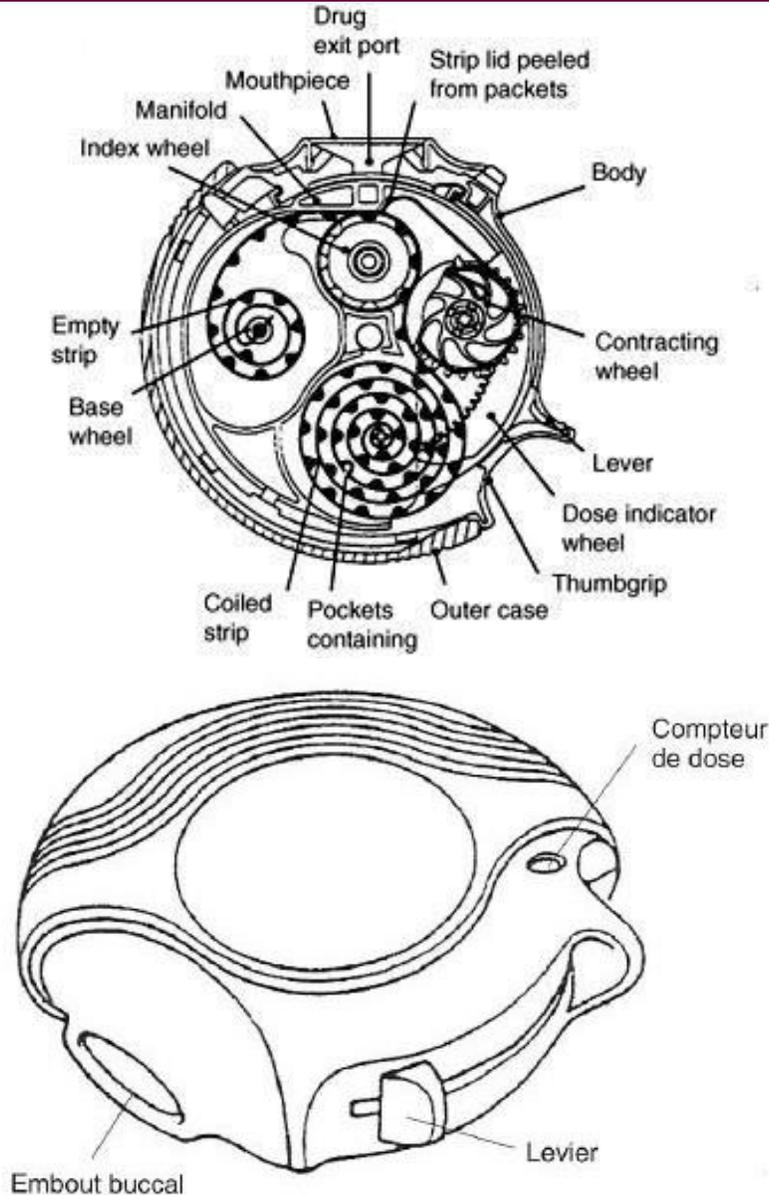
Système Rotahaler®



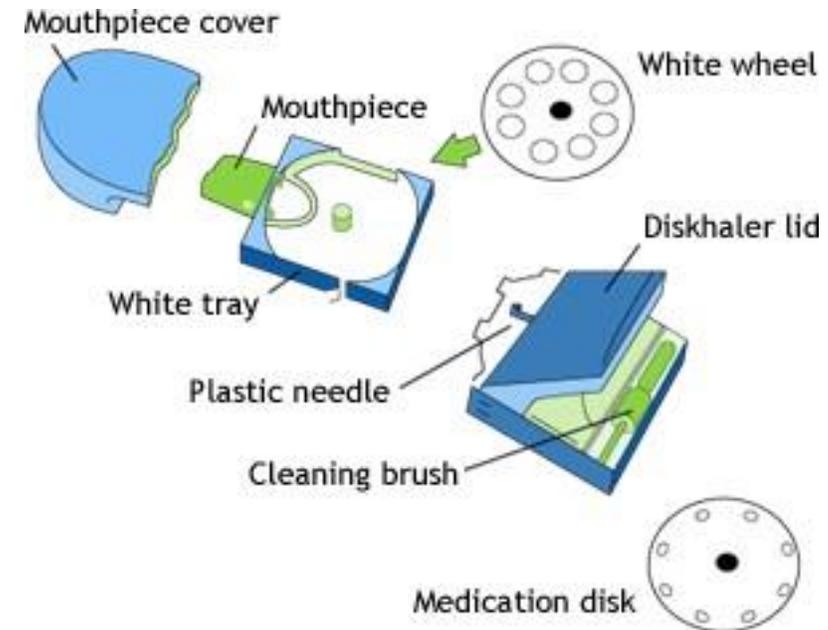
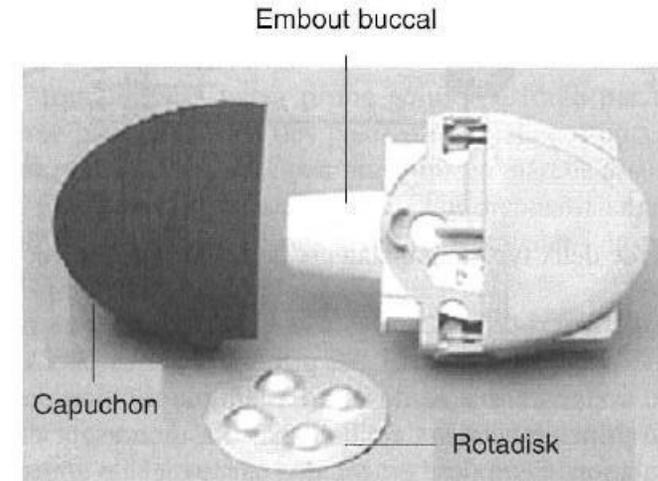
Système Spinhaler®

IPS: MULTIDOSES

Système Diskhaler®



Système Diskus®



EX: PARAMETRES IMPACTANT QUALITE IPS

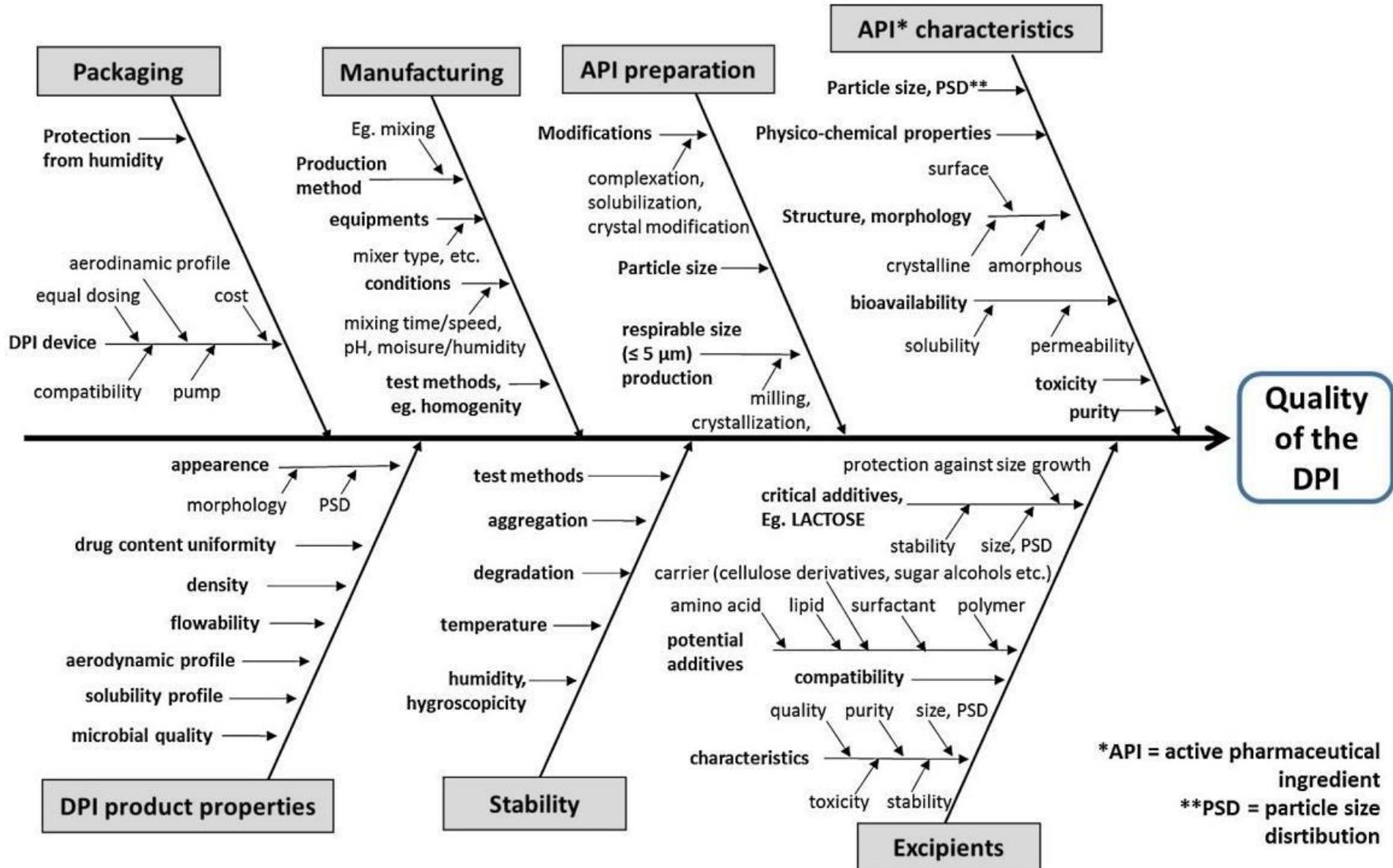
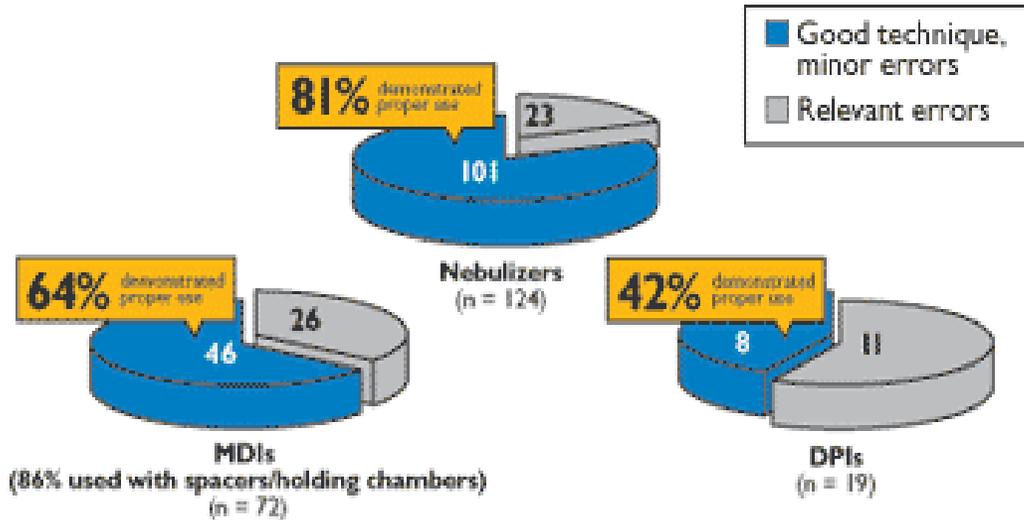


Fig. 2. Ishikawa diagram illustrating the parameters influencing the quality of the DPI product.



SYSTEMES COMBINES POUR VOIE PULMONAIRE

Relevant errors in use were more likely in the MDI and DPI groups than in the nebulizer group¹⁴



Attention au bon usage du dispositif

Type

Nébuliseurs

Inh-doseurs

Inh. poudre sèche pas de coordination main-bouche
pas de gaz propulseur

avantages

maniement facile
pas de coordination main-bouche

bon marché, compact,

inconvénients

source d'énergie
lourd et coûteux

nécessite synchronisation

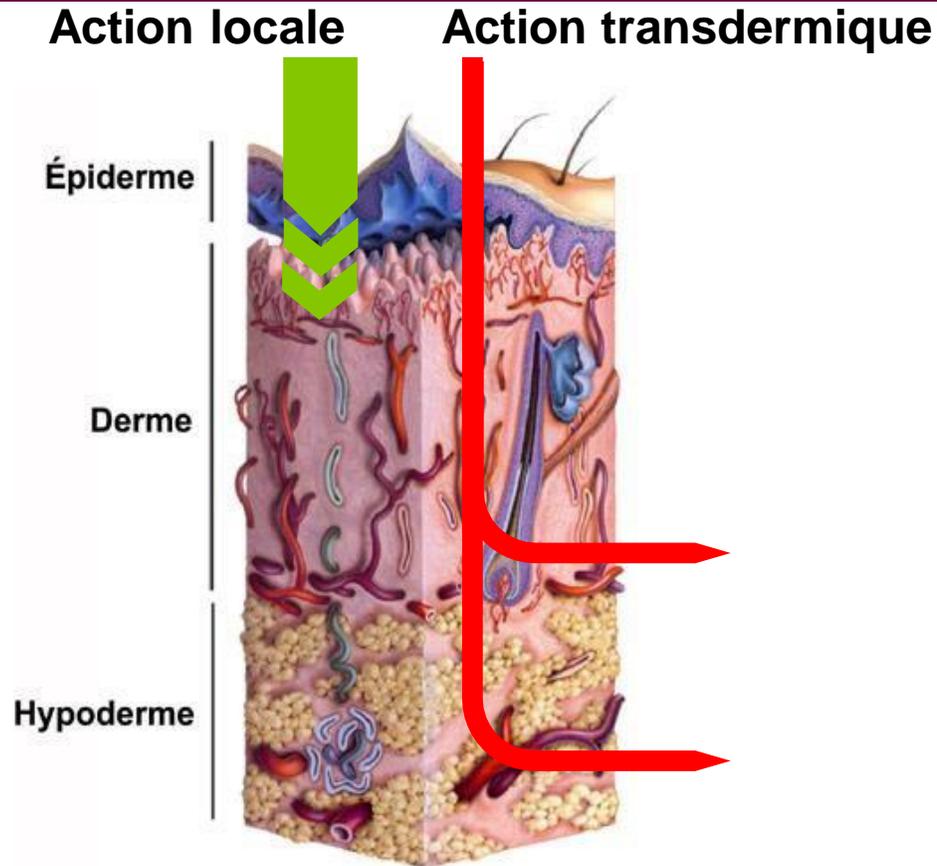
nécessite un flux inspiratoire de 30 à 60 l/min (prob. en cas d'obstruction respiratoire)
design « futuriste »

PLAN

1. Définitions et réglementaires
2. PMOA Dispositif médical
3. PMOA Médicament : **voie transdermique**
4. Nanotechnologies et dispositifs combinés
5. Médecine personnalisée et connectée
6. Conclusion et perspectives



SYSTEMES COMBINES POUR VOIE TRANSDERMIQUE



D'après la Pharmacopée Eur. (9.8)

Action locale

Prép. semi-solides pour appl. cutanée

Pommades

Crèmes

Gels

Pâtes

Cataplasmes

Emplâtres médicamenteux

Dispositifs cutanés

Poudres pour application cutanée

Liquides pour application cutanée

Lotions

Shampooings

Mousse pour appl. cutanée

Action transdermique

Les mêmes

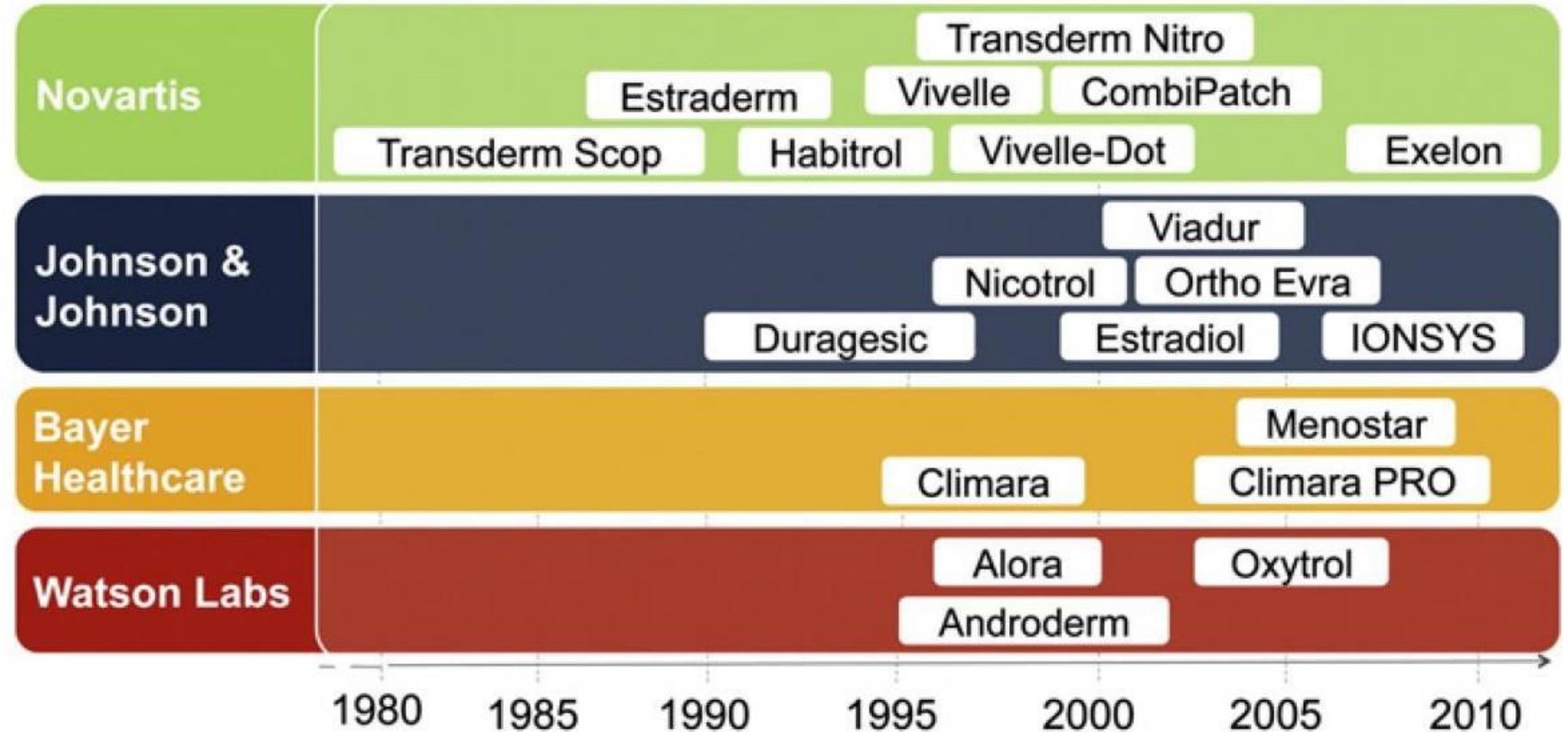
+ **systèmes transdermiques**

Selon la Ph. Eur. 9.8

Les dispositifs transdermiques sont des **préparations pharmaceutiques souples**, de **dimensions variables**, qui servent de support à une ou plusieurs substances actives. Placés sur la **peau non lésée**, ils sont destinés à **libérer et diffuser une ou plusieurs substances actives dans la circulation générale**.



SYSTEMES COMBINES POUR VOIE TRANSDERMIQUE



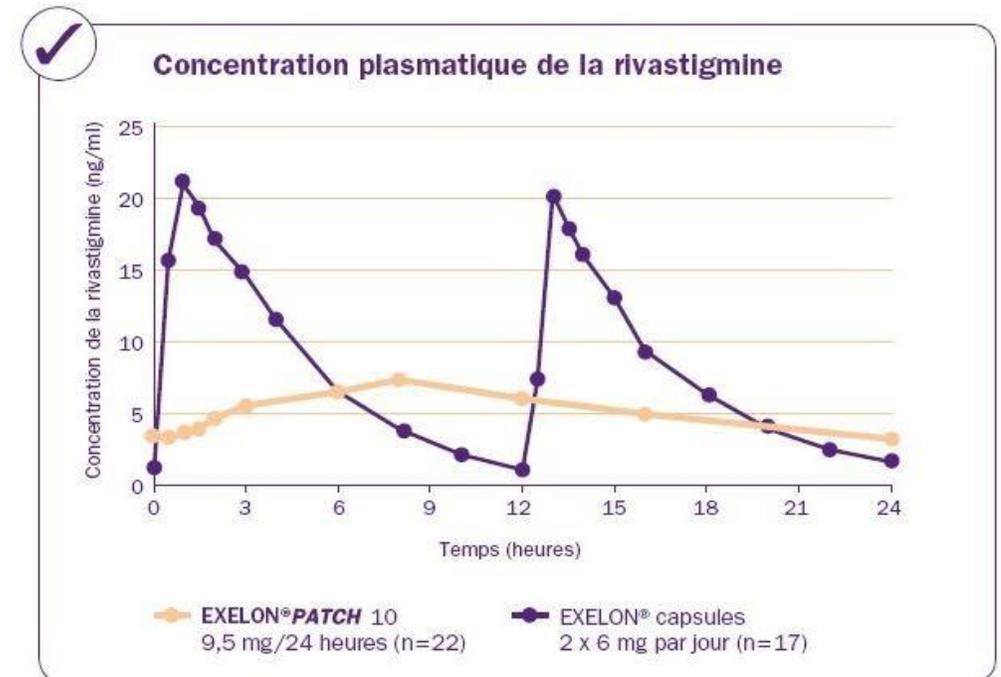
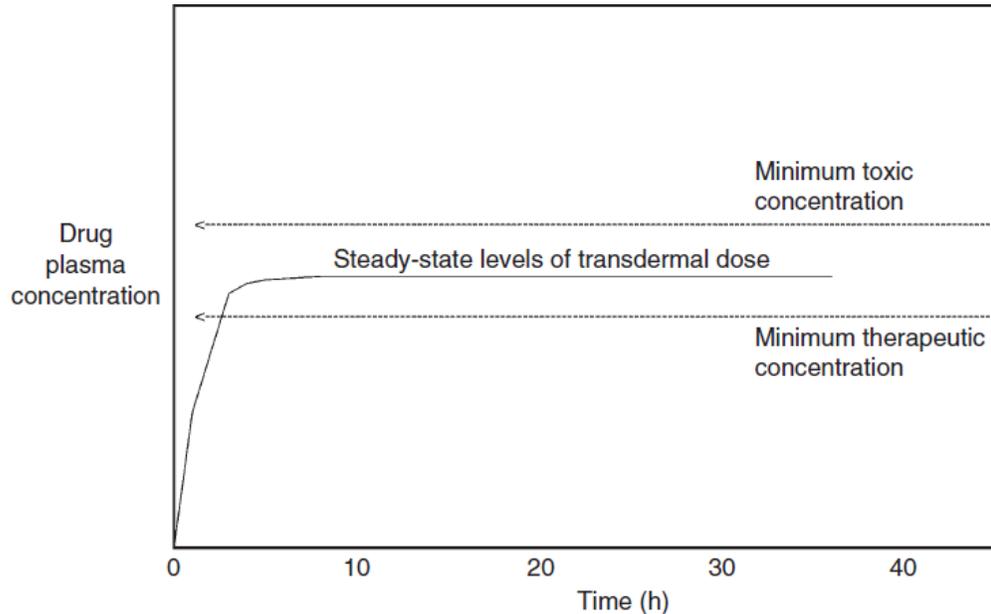
SYSTEMES COMBINES POUR VOIE TRANSDERMIQUE

Intérêts par rapport aux formes topiques classiques

- dose de principe actif et surface d'application déterminées
- vitesse de libération du PA mieux maîtrisée
- observance du traitement améliorée (durée d'action 24h à 7j)

Autres intérêts

- tractus gastro-intestinal évité
- pas d'effet de 1^{er} passage hépatique



D'après Cummings et al.⁴



SYSTEMES TRANSDERMIQUES ACTIFS

Systemes innovants

Iontophorèse

Consiste à appliquer une différence de potentiel à la surface de la peau permettant de transporter des molécules chargées

Electroporation

Création de pores aqueux transitoires dans les couches lipidiques de la peau par application de brèves décharges électriques

Sonophorèse

Modification de l'organisation des lipides du SC par application d'ultrasons

Microeffraction

PA introduits dans la peau à l'aide de micro-aiguilles dont la taille est suffisante pour ne pas générer de douleur

Table 4: Marketed Products of Modified Transdermal Drug Delivery Technologies

<i>Enhancement Method</i>	<i>Brand Name</i>	<i>Company Name</i>	<i>Drug product available/ under consideration</i>
Microprojection	Macroflux	Alza Corporation	Vaccines, Therapeutic proteins
Iontophoresis	E-Trans	Alza Corporation	Fentanyl
Ultrasound	SonoPrep®	SontraMedical Corporation	Peptides, Other large molecules
Ultrasound	SonoDerm™	Imarx	Large molecules (Insulin)
Needleless injectors	Intraject	Weston Medical	Vaccines
Needleless injectors	Powder Ject	PowderJect Pharmaceuticals Plc	Insulin
Medicated Tattoos	Med-Tat	Lippper-Man Ltd.	Acetaminophen, Vitamin C
Heat	CHADD	Zars, Inc	S-Caine (lidocaine and tetracaine)
Laser Radiation	Transdermal assisted delivery	laser Norwood Abbey	Wide range of drugs



IONTOPHORESE

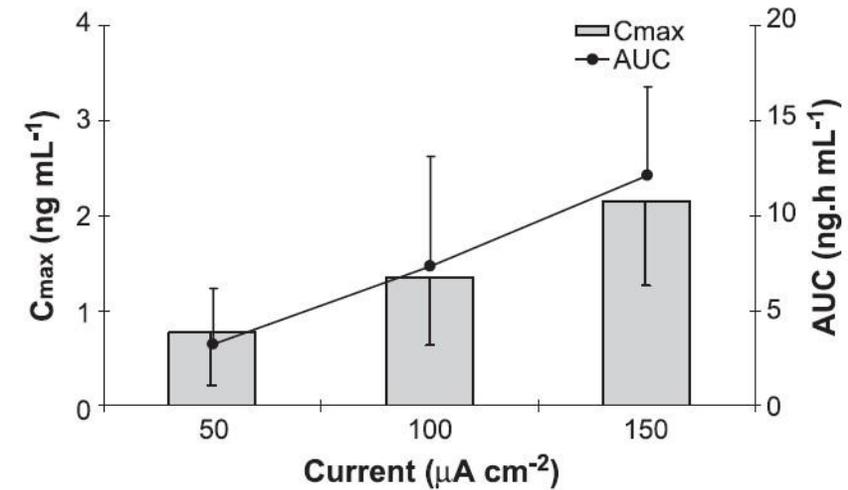
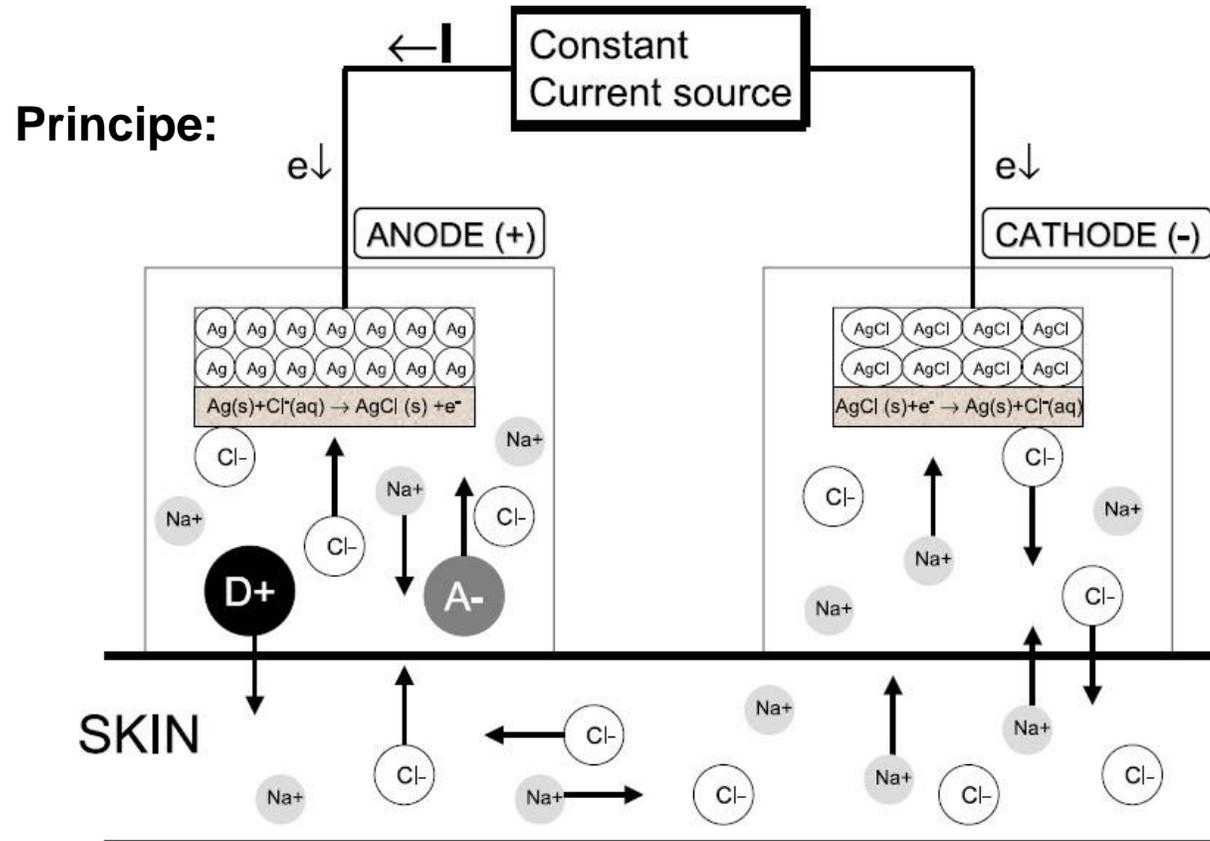


Fig. 6. Effect of current density on (i) the concentrations at steady state of octreotide, (ii) the AUC values after iontophoretic delivery of octreotide in rabbits [30].

Y.N. Kalia et al. / Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 619–658

Diffusion passive

Electrorépulsion: effet du champ électrique

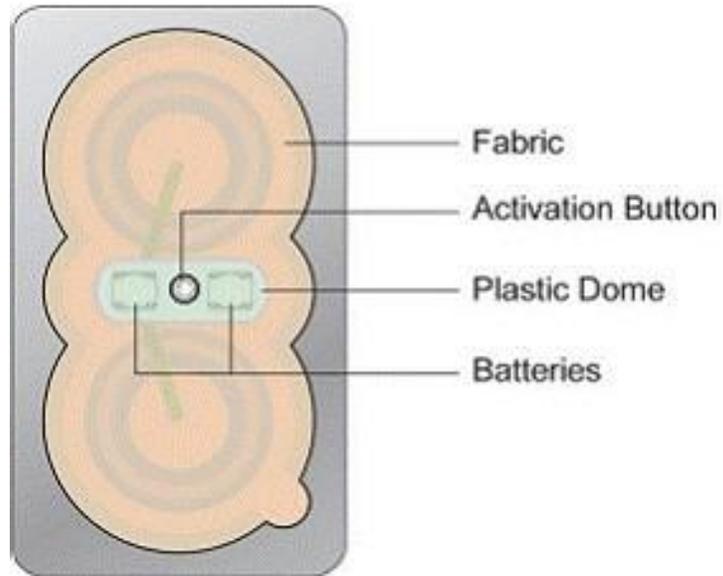
Electroosmose: transport de l'espèce est la résultante d'un déplacement de solvant induit par le champ électrique



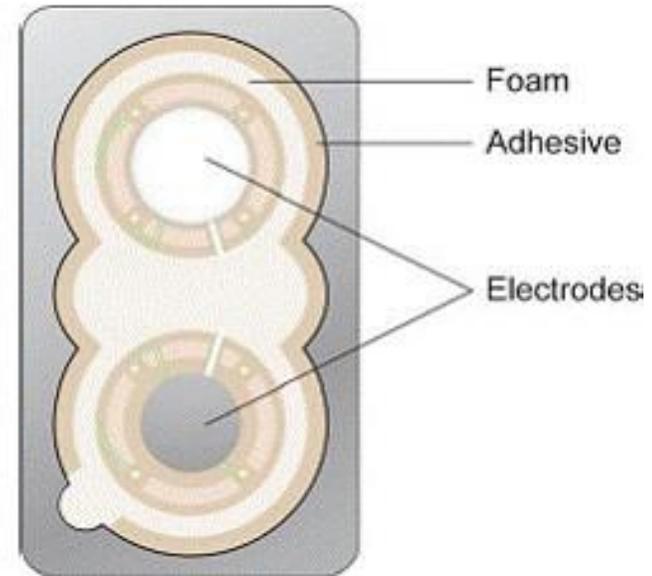
IONTOPHORESE

Ex: ZECUITY® (sumatriptan iontophoretic transdermal system)

Top View



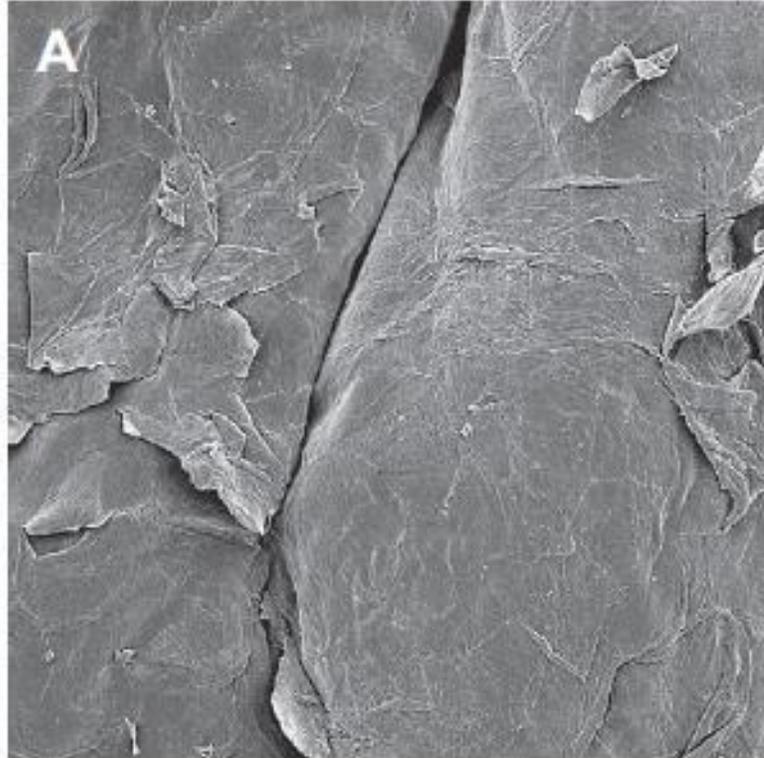
Bottom View



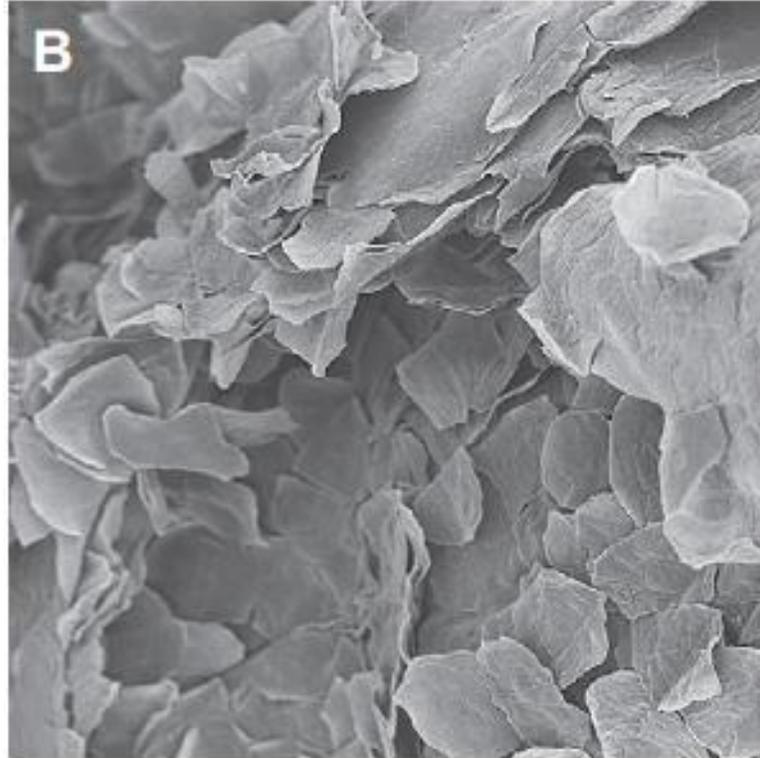
Délivre 6,5 mg de SA/4h

SONOPHORESE

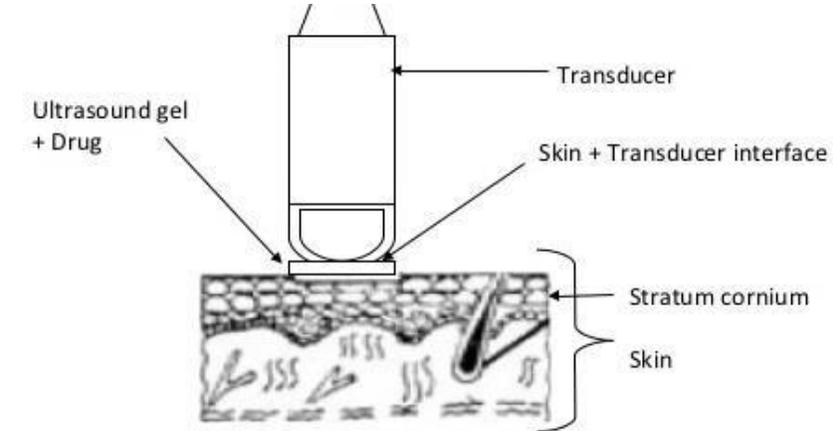
Modification de l'organisation des lipides du SC par application d'ultrasons



Before sonication



1 hour after sonication

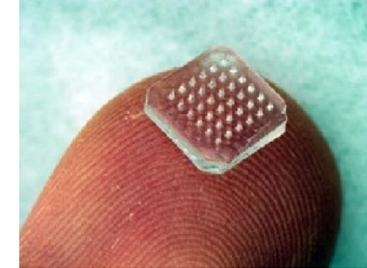
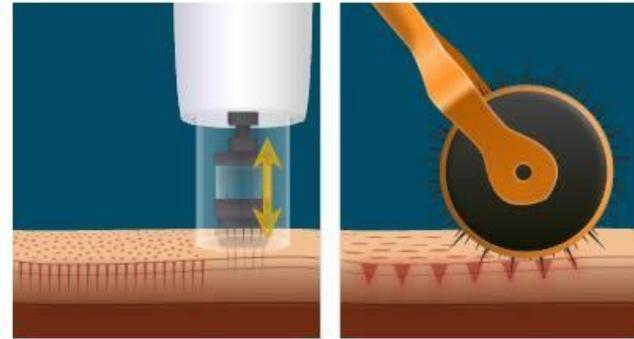
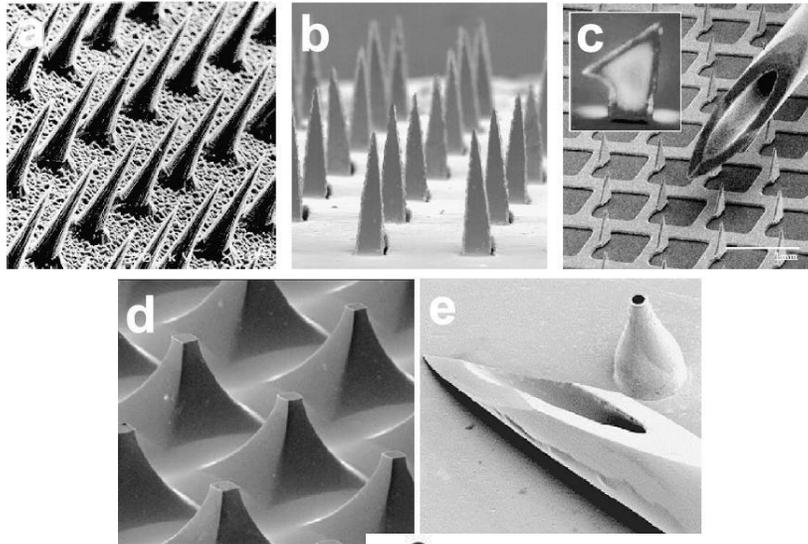


Images de la peau avant et après sonication.
Conditions de sonication: 5 min (1s on / 9s off), 20 kHz, 0.37 W/cm²

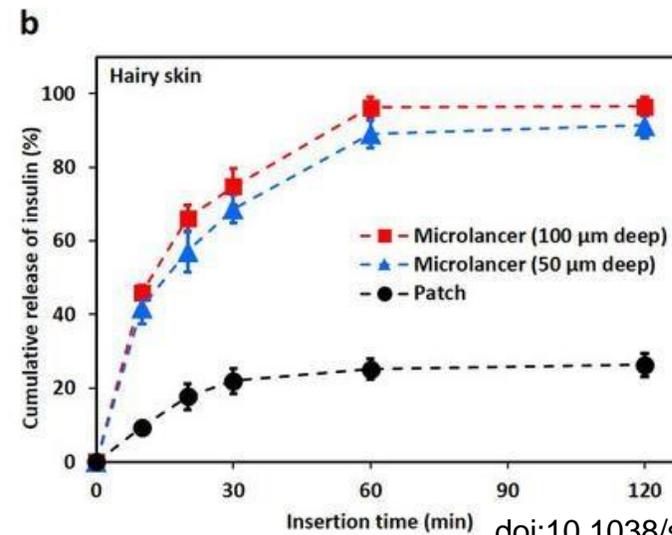
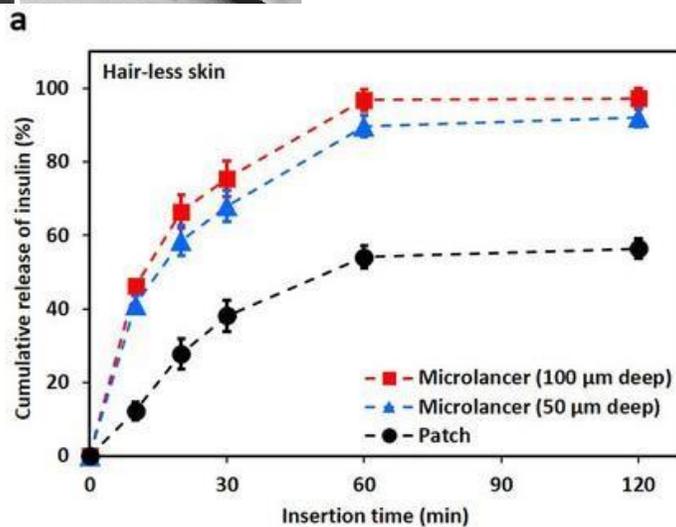
MICROEFFRACTION

SA introduites dans la peau à l'aide de micro-aiguilles dont la taille est suffisante pour ne pas générer de douleur

M.R. Prausnitz / Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 581–587



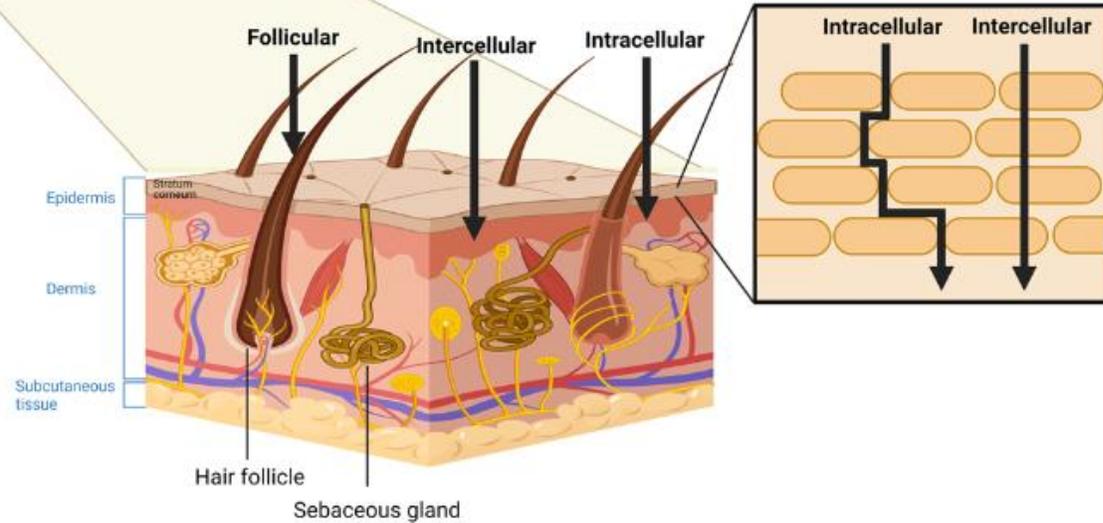
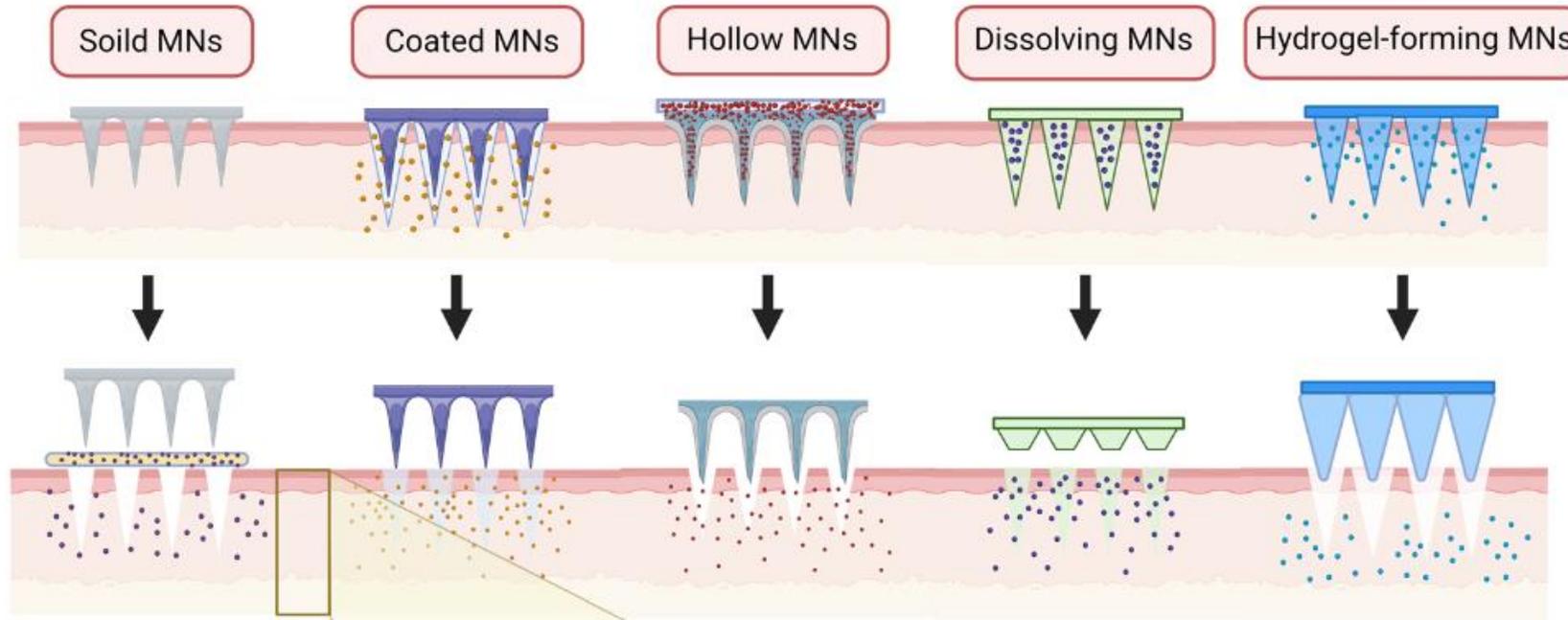
Longueur des aiguilles: 50 – 500 μm



doi:10.1038/srep07914



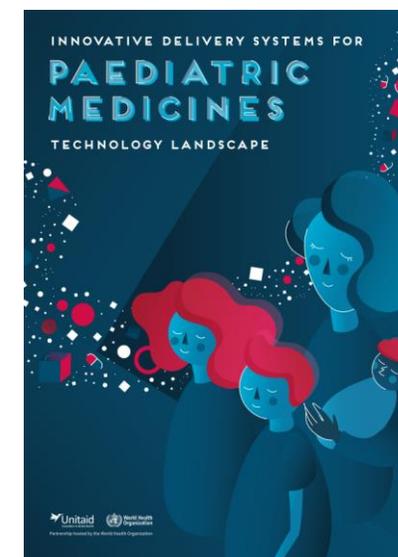
MICRO-AIGUILLES: TYPES



EXEMPLES DE « PLATEFORMES »

TABLE 12 Examples of commercially available microneedle technologies

Name	Company
Macroflux® (drug coated)	Zosano Pharma
MicronJet® (hollow)	NanoPass Technologies Ltd
AdminPen™ (hollow)	AdminMed nanoBioSciences LLC
DrugMat™ and VAXMat™ (dissolving)	TheraJect Inc
Microneedle patch technology (dissolving)	Micron Biomedical Inc
MicroCor® (dissolving)	Corium Inc
3M™ Hollow Microstructured Transdermal System (hollow) Solid Microneedle Technology (solid)	3M
Dermapen® (solid) (dermal/cosmetic use)	Dermapen
Dissolving microneedle patch (dermal/cosmetic use)	Nissha



PMOA MEDICAMENTS - CONCLUSION

Device Critical-to-Quality Attributes

...some examples



Formulation:

- Drug stability
- Dose Volume
- Particle Size
- Concentration
- Viscosity



Compatibility

- Drug stability
- Contact Surfaces
- Silicone oil/ Tungsten Content
- Leachables
- Adhesion (transdermal)



Functionality

- Injection force profile/
Piston expulsion/ break-loose forces
- Needle gauge and length
- Drug viscosity
- Injection rate
- Barrel siliconization
- Tissue backpressure
- Needle insertion depth

- Clear units of measure
- Multi-dose dose counters;
electronic features
- Spray patterns and droplet
size for sprays and inhalers
- Clarity of dose completion
- Product Differentiation
- Adhesion strength
- Permeability



Container-Closure Integrity and Fit to Autoinjector

- Dimensional tolerances
- Stopper and tip-cap
- Barrel barrier properties
- Kit component (e.g., luer)
inter-connectivity



Susan Neadle

Sr. Director, Global Value Chain Quality Design
Head, J&J Combination Products CoP
Global Quality Services

Johnson & Johnson



PLAN

- 1. Définitions et réglementaires**
- 2. PMOA Dispositif médical**
- 3. PMOA Médicament**
- 4. Nanotechnologies et dispositifs combinés**
- 5. Médecine personnalisée et connectée**
- 6. Conclusion et perspectives**



VISUDYNE®: FICHE D'IDENTITE

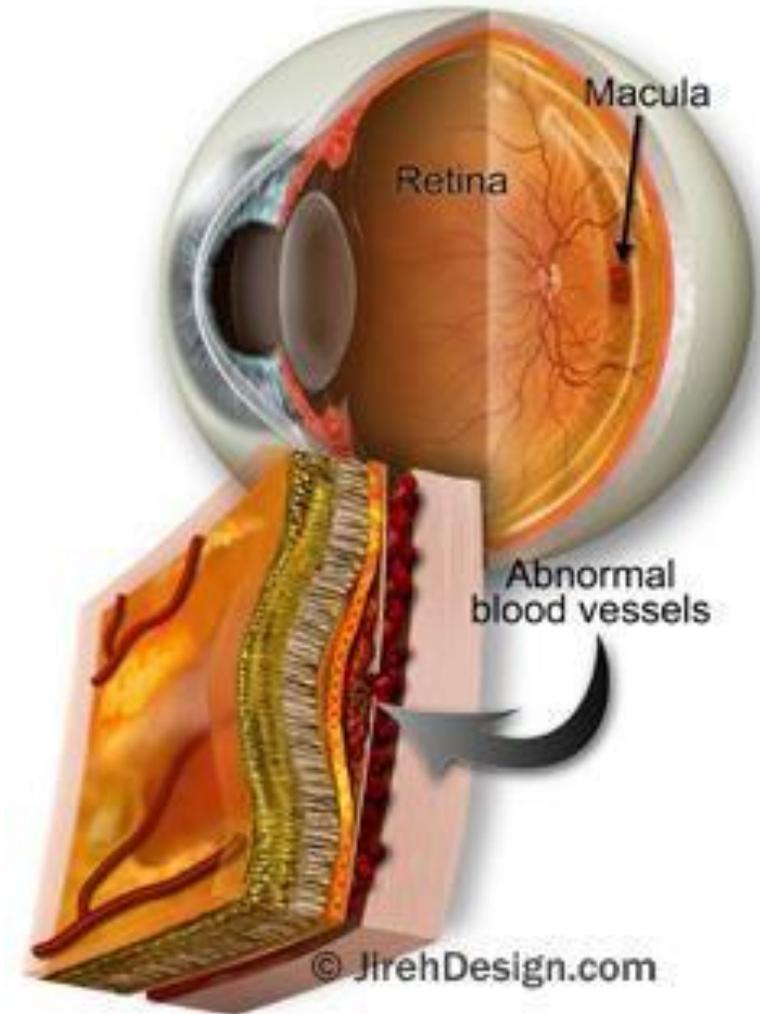
Principe actif: **VERTEPORFIN**

Indication: **Traitement par thérapie photodynamique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.**

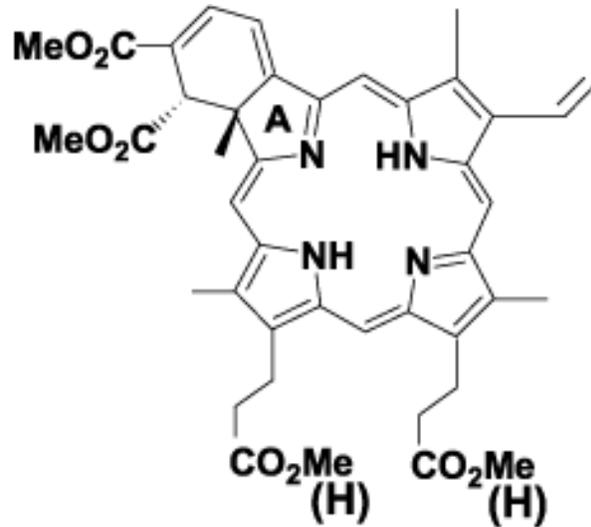
Taille: **~100 nm**

Composition: **PC d'œuf et DMPC**

Wet Macular Degeneration
Abnormal leaking blood vessels

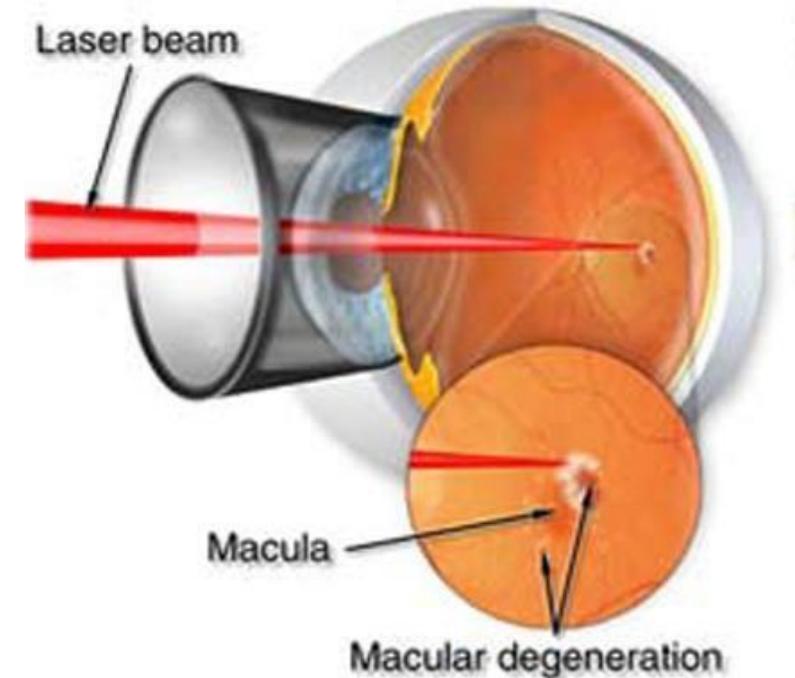


VISUDYNE[®]: PROTOCOLE



Formation d'espèces réactives de l'oxygène après activation par des photons.

Laser Treatment of Wet Macular Degeneration



2 étapes dans le protocole:

- Perfusion IV pendant 10 min. à la dose de 6 mg/m², diluée dans 30 ml de solution pour perfusion
- 15 minutes après le début de la perfusion, activation du PA photosensible (renouvellement jusqu'à 4 fois/an si besoin)

VISUDYNE®: RESULTATS

- Résultats à 1 an (analyse en ITT) :

% de répondeurs (n) :	Vertéporfine (n=159)	Placebo (n=83)	Différence (VISUDYNE - placebo)	p
<15 lettres ou 3 lignes	67,3% (107)	39,8% (33)	27,5%	p<0,001

- Résultats à 2 ans (analyse en ITT) :

% de répondeurs (n) :	Vertéporfine (n=159)	Placebo (n=83)	Différence (VISUDYNE - placebo)	p
<15 lettres ou 3 lignes	59,0% (94)	31,0% (26)	28,0%	p<0,001

Conclusion : après 1 et 2 ans de traitement, la vertéporfine a permis un ralentissement de la perte d'acuité visuelle statistiquement significatif en comparaison au placebo.

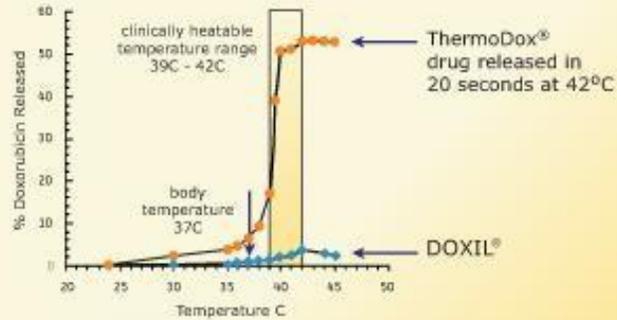


THERMODOX®: FICHE D'IDENTITE

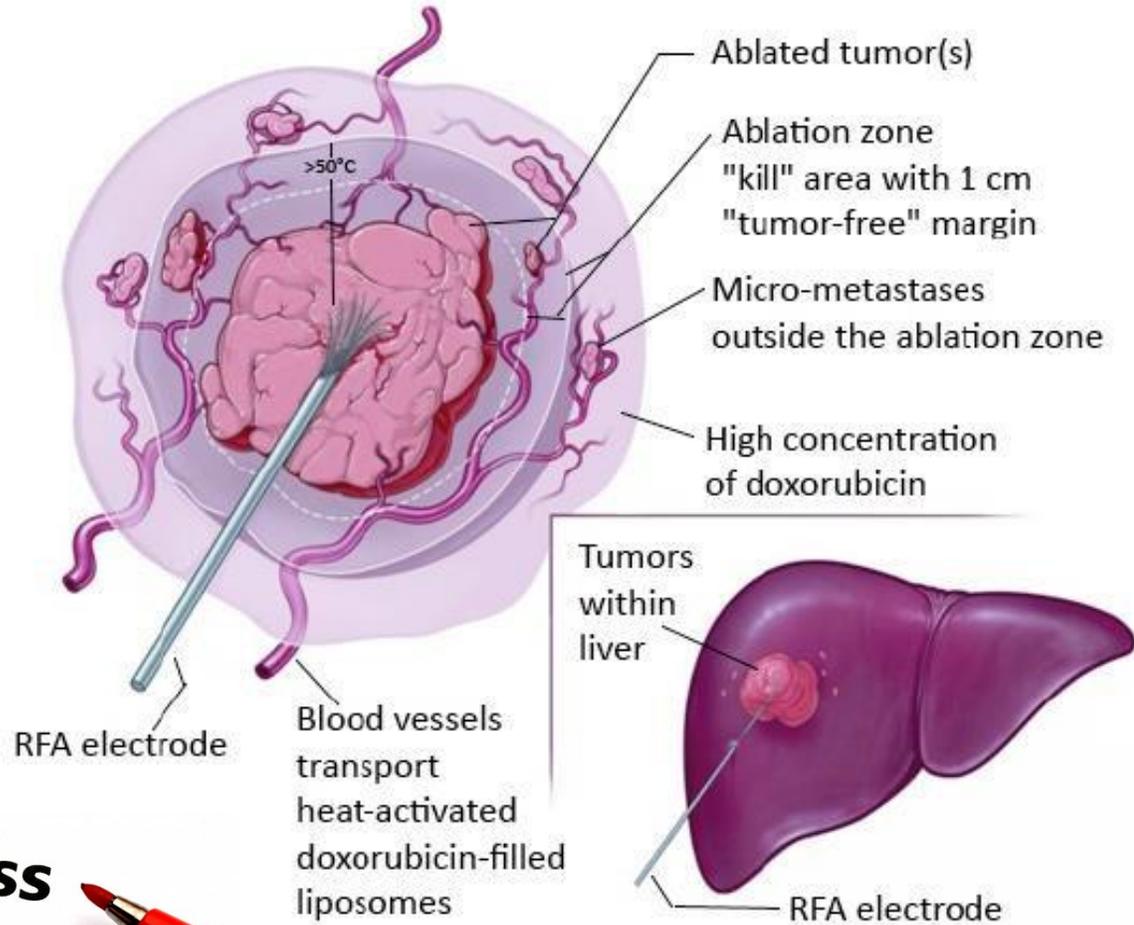
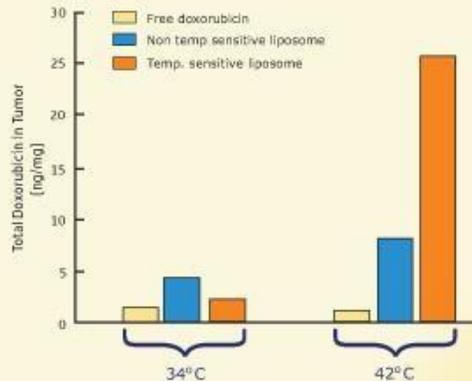
Principe actif: **DOXORUBICINE HCl**

Indication: **Traitement des hépatocarcinomes et cancers du sein récurrents**

In Vitro:
Drug Release Occurs at Clinically Achievable Temperatures



In Vivo:
After 1 hour at 42°C, heat-sensitive formulation delivered most drug to tumor.



Pass
 Fail

Essais cliniques de Phase III (Celsion®)



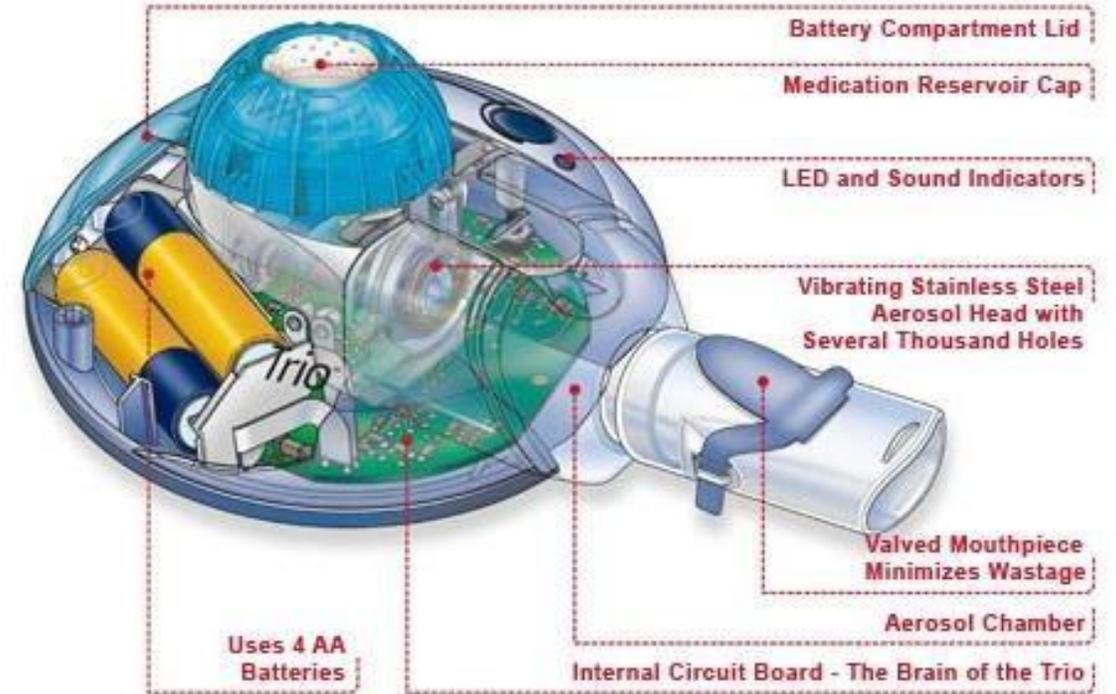
ARIKAYCE®: FICHE D'IDENTITE

Principe actif: **AMIKACINE**

Indication: **Traitement des infections bronchiques (*Pseudomonas aeruginosa, mycobacterium*) liées ou non à la mucoviscidose.**

Taille: **~200-300 nm**

Composition: **DPPC et Cholestérol, pas de PEG**



Depuis le 18 septembre 2020, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a octroyé une ATU de cohorte à la spécialité ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) dans un libellé superposable à l'indication de l'AMM.



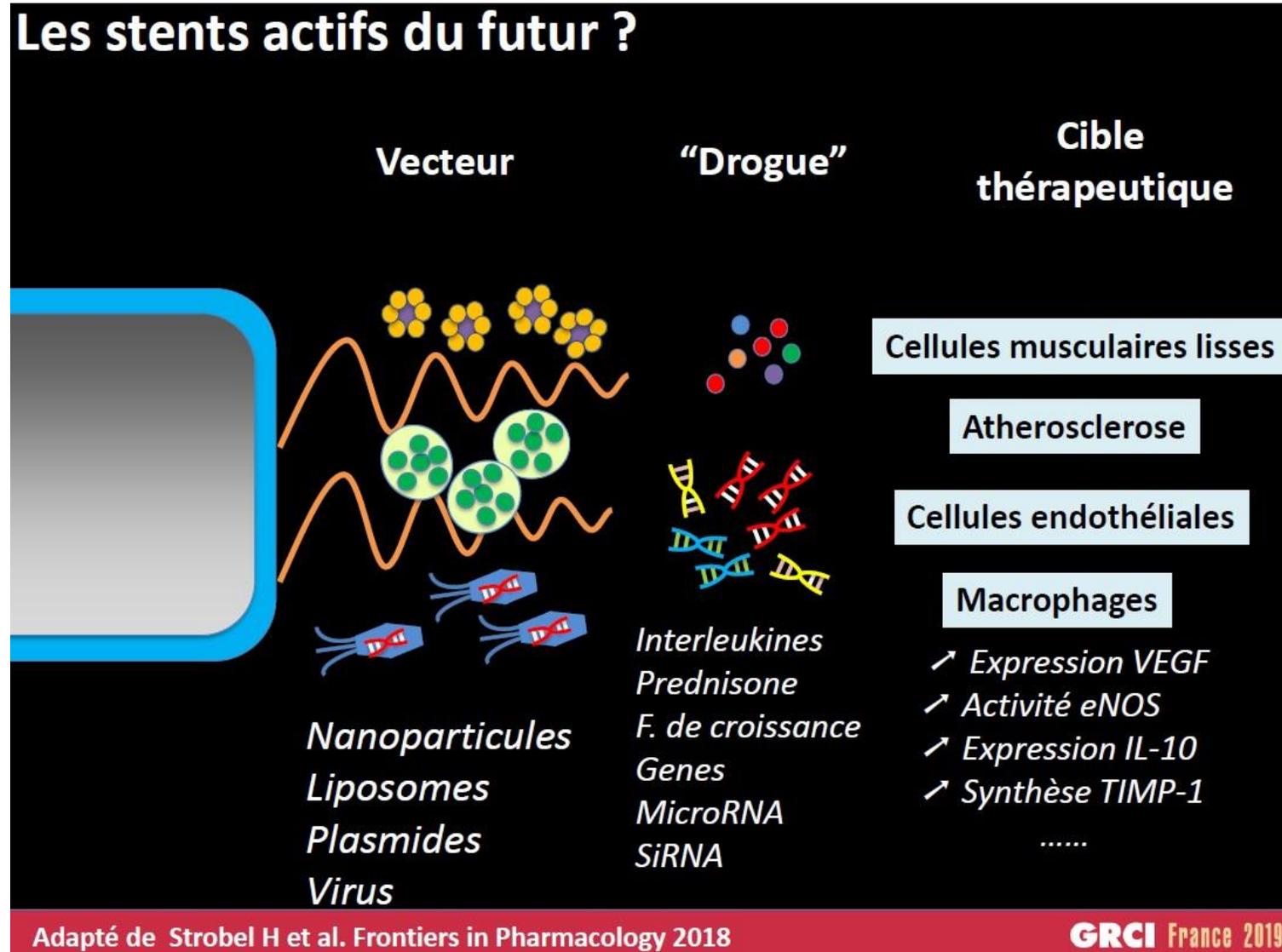
Exemple des stents actifs

Molécule	Delivery mechanism	Effects
Sirolimus	Drug eluting stents	Inhibit cellular proliferation and migration
Paclitaxel	Drug eluting stents, Nanoparticles	Inhibit cellular proliferation and migration
Novolimus	Bioresorbable vascular scaffolds	Inhibit cellular proliferation and migration
Everolimus	Bioresorbable vascular scaffolds	Inhibit cellular proliferation and migration
Amphilimus	Nanoparticles in drug eluting stents	Inhibit cellular proliferation and migration
Biolimus	Drug eluting stents	Inhibit cellular proliferation and migration
Heparin	Drug eluting stents, Synthetic vascular grafts	Prevent thrombosis
CD34	TEBVs, Drug eluting stents	Accelerate endothelialization
VEGF	Drug eluting stents	Accelerate endothelialization
Simvastatin	Nanoparticles	Inhibit SMC proliferation and migration, promote endothelial health, anti-inflammatory, lower cholesterol
IL-10	Nanoparticles	Anti-inflammatory
Prednisolone	Nanoparticles	Anti-inflammatory
Ac2-26	Nanoparticles	Anti-inflammatory
Carmustine	Nanoparticles	Inhibit cellular proliferation
VEGF plasmids	Nanoparticles	Increase VEGF production to heal damaged endothelium
SiRNA, microRNA	Drug eluting stents, nanoparticles	Enhance endothelial function, prevent macrophage accumulation, reduce adhesion molecule receptors, suppress SMC proliferation

Summary of bioactive factors discussed in Sections "Localized Drug Delivery From Vascular Stents" and "Nanoparticle-Mediated Drug Delivery for Restenosis Prevention," their delivery mechanisms, and effects.



Exemple des stents actifs







PLAN

- 1. Définitions et réglementaires**
- 2. PMOA Dispositif médical**
- 3. PMOA Médicament**
- 4. Nanotechnologies et dispositifs combinés**
- 5. Médecine personnalisée et connectée**
- 6. Conclusion et perspectives**



ET LE FUTUR ?

Systeme actuel : « One-dose-fits-all »



**36,5% de prescriptions
pédiatriques hors AMM**

Absorption:

Diminution flux salivaire, sécrétions acides (~30%), débit sanguin intestinal (~50%), péristaltisme et motilité intestinale, ...

Distribution et Elimination:

Diminution masse musculaire et eau, albuminémie, débit sanguin hépatique, clairance rénale, ...

Etat de la peau:

Diminution de l'hydratation cellulaire et de l'activité des glandes sébacées et sudoripares, épaissement fibreux du derme,...

Appareil locomoteur:

« Diminution musculaire » (masse, densité de fibres, force)

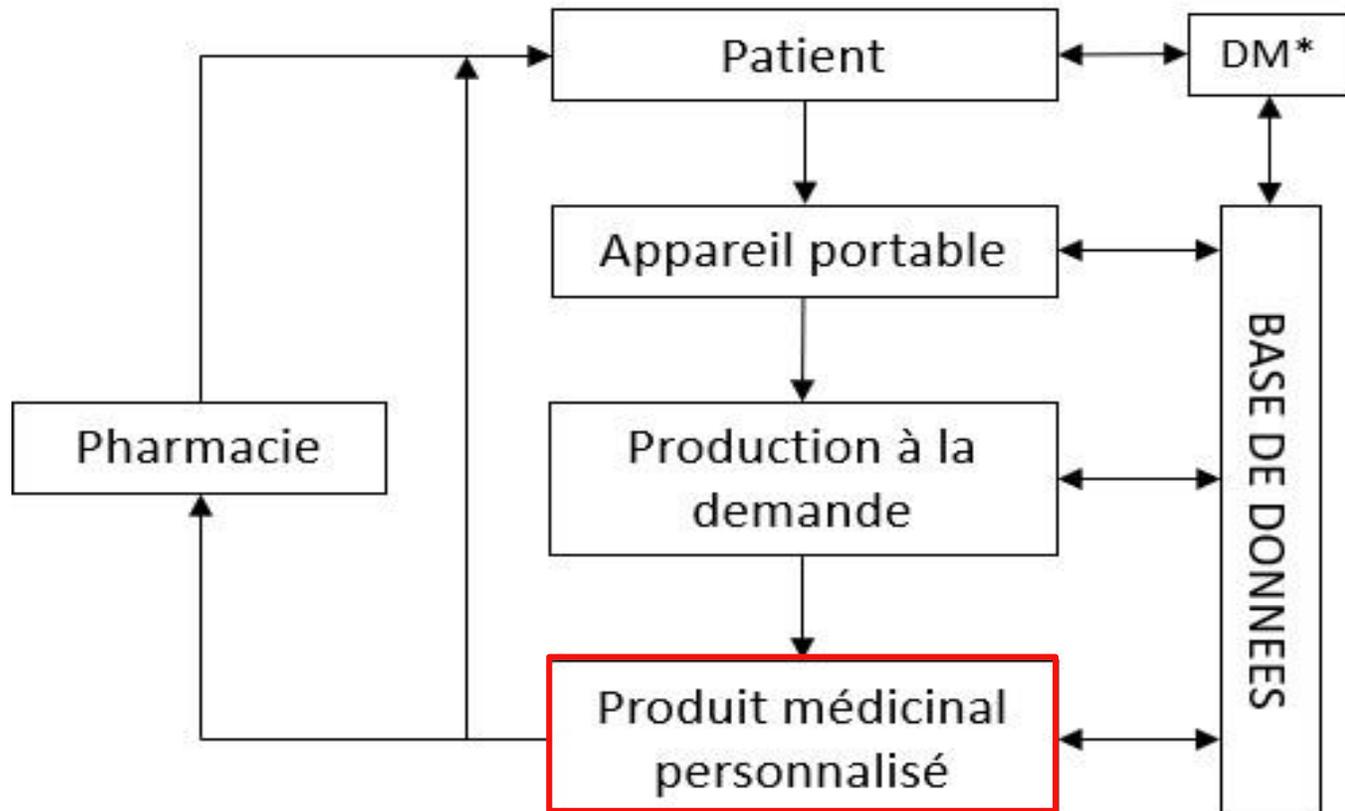
Organes des sens:

Presbytie, opacification du cristallin, modification du goût et/ou de l'olfaction...

ET LE FUTUR ?

Éléments du futur système de santé

Flux matériel/information



*Dynamique moléculaire

Paramètres associés

Génomique, diagnostique, analytique miniaturisée

Appareils sans fil/mobiles, IT

Flexible, fonctionnement en continu, ligne de production avec libération en temps réel

**Doses flexibles,
nouveaux systèmes de
délivrance, médication
combinée**



ADAPTATION DE DOSE

Couper des comprimés (aspect pratique)

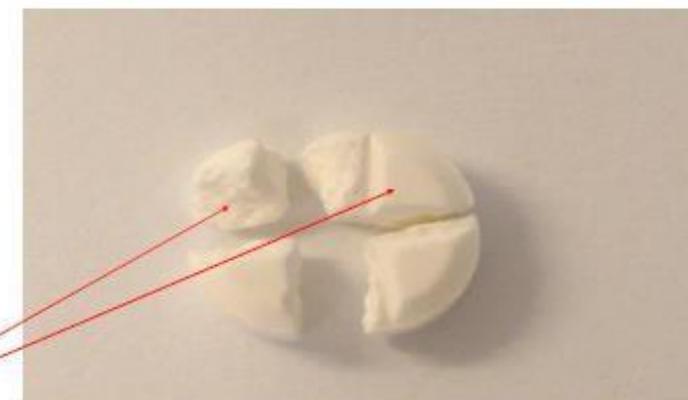
FLUINDIONE: SA FORME GALENIQUE EST-ELLE ADAPTEE A LA PERSONNE AGEE ?

Mouchoux C., Lépine M-A., Goubier-Vial C., Wesolowski S.

Service Pharmacie, Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or, 69250 Albigny-sur-Saône

12^{ème} congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique - Saint-Malo - 4/6 février 2008

Molécule	Fraction concernée	Pourcentage d'erreur	Quantité de principe actif prescrite (en mg)	Quantité de principe actif administrée (en mg)	Facteur de variation de la quantité de principe actif administrée
Fluindione	1/2	13,7 %	10	6,7 à 15,5	2,3
	1/4	24,3 %	5	1,25 à 8,75	7
Warfarine	1/2	7 %	1	0,82 à 1,18	0,7



Quarts de comprimé ?



DOSAGES PERSONNALISES

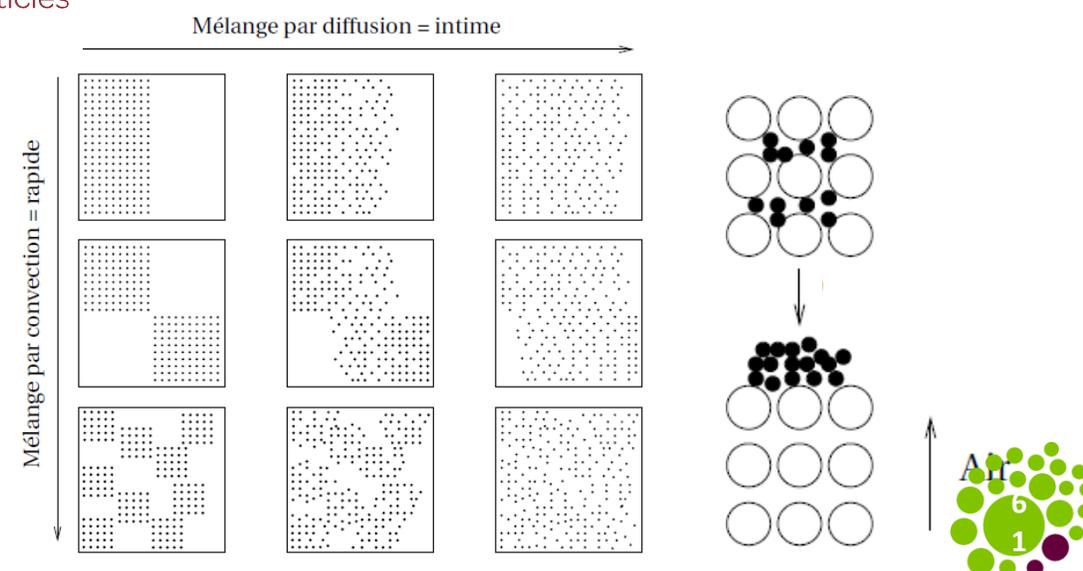


Impression 3D?

*The 3D printing of the medicines in patient facilities is intensively discussed in the scientific communities but additive manufacturing techniques are still rather new for the society and **vision that patients will print their medicines in their own houses is rather faraway perspective***



DOSAGES PERSONNALISES



SYSTEMES CONNECTES

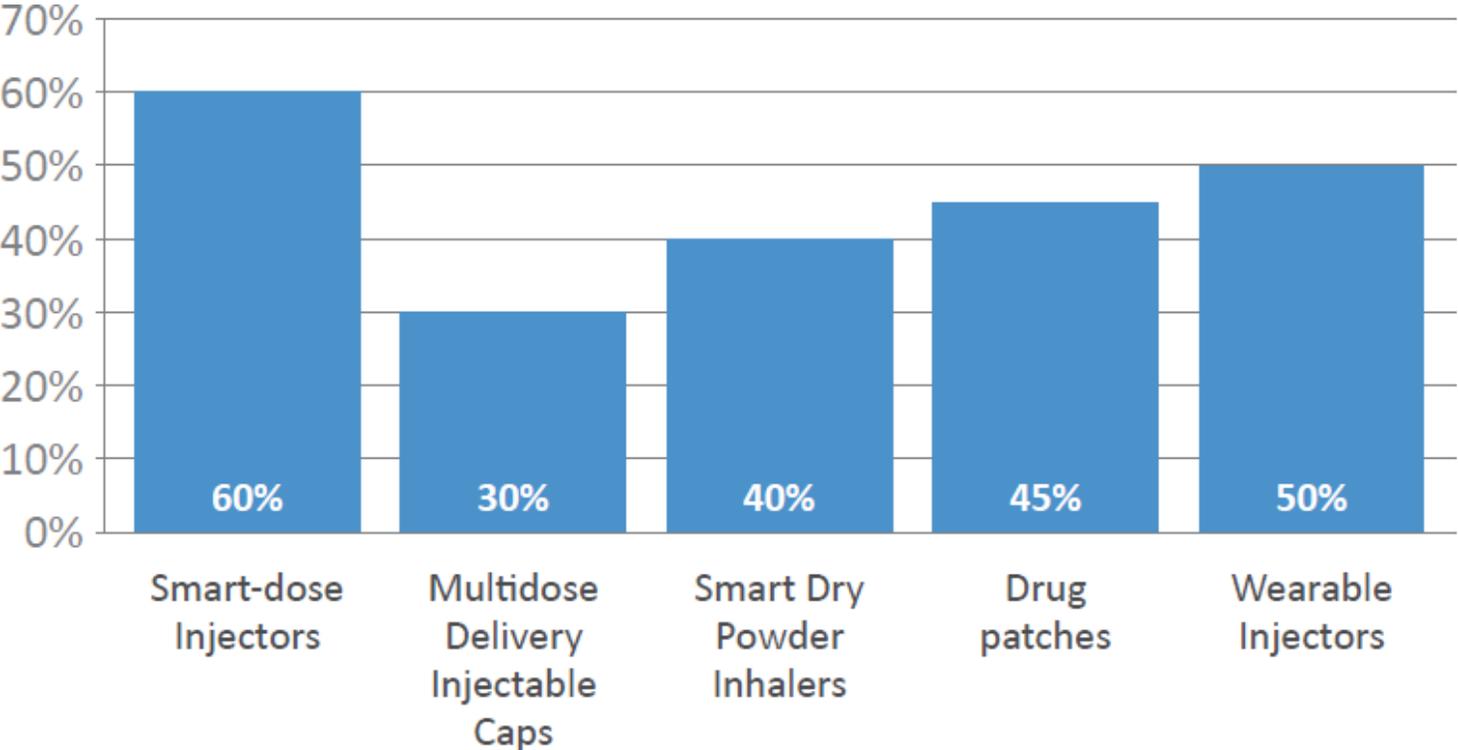


Figure 3: Which delivery form has the greatest potential for double-digit growth in 2022?



SYSTEMES CONNECTES



NOVEMBER 3RD 2021 • ISSUE N° 126

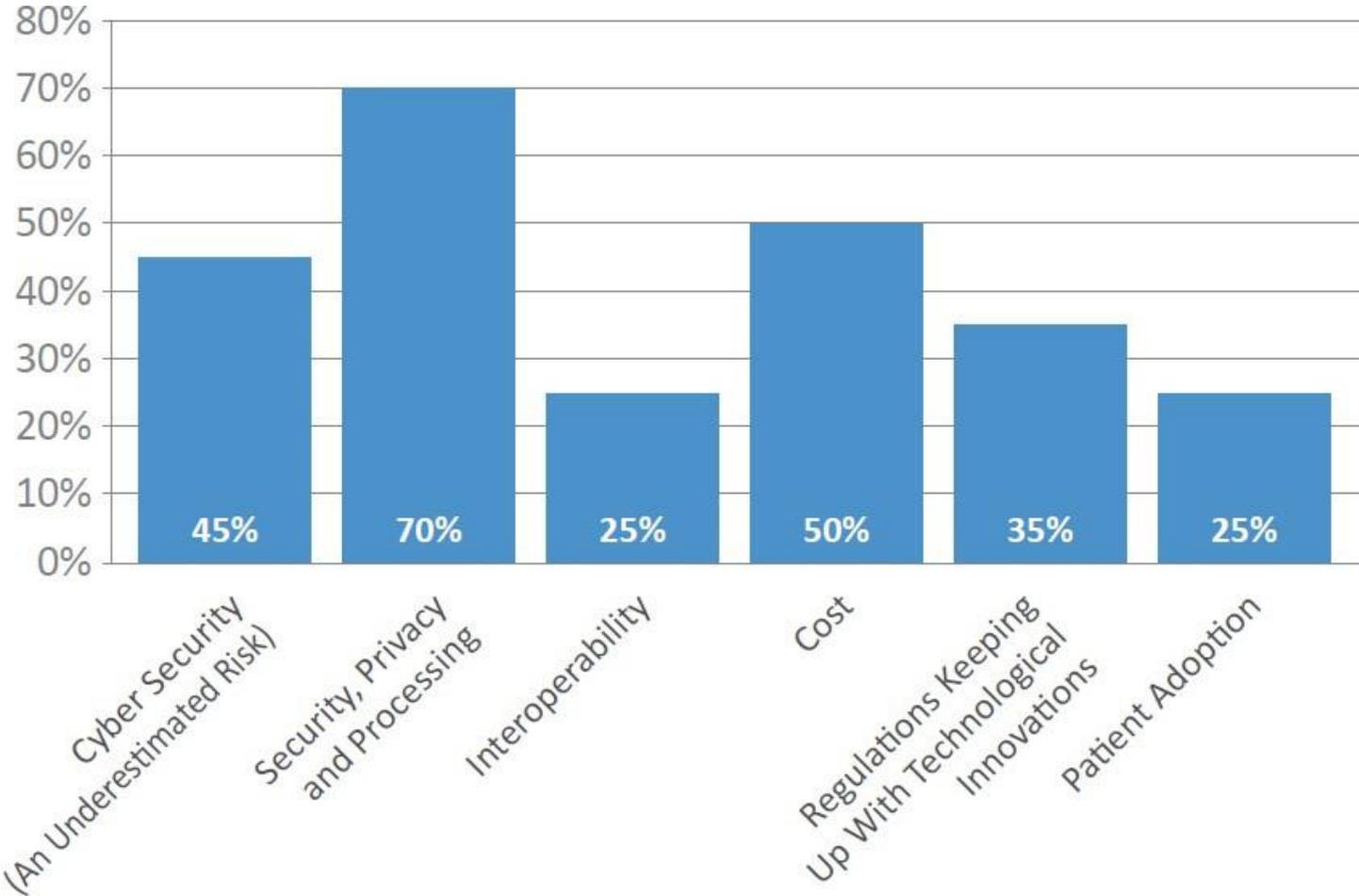


Figure 4: What is the biggest barrier facing connected devices and their widespread implementation over the next three years?



PLAN

- 1. Définitions et réglementaires**
- 2. PMOA Dispositif médical**
- 3. PMOA Médicament**
- 4. Nanotechnologies et dispositifs combinés**
- 5. Médecine personnalisée et connectée**
- 6. Conclusion et perspectives**



CONCLUSION

Life Sciences



Pharmaceutical Sciences



Engineering and Technology



vascular	wound care	drug delivery
Drug eluting stents Coated vascular prostheses	Antimicrobial dressings Sutures Creams	Implantable drug pumps Patches Inhalers Injectors

orthopedic & dental	hospital supplies	Regenerative Medicine
Bone cements Dental varnishes	Antimicrobial catheters Treated hospital gloves Eye drops	Tissue Engineering Personalized Meds. Focus on cure vs. treatment (e.g. re-grow missing or damaged tissue)

Adapted from Special Report Combination Products: Development, Regulation & Key Technologies; Medical Alley Association 2016

Susan Neadle

Sr. Director, Global Value Chain Quality Design
Head, J&J Combination Products CoP
Global Quality Services

Johnson & Johnson

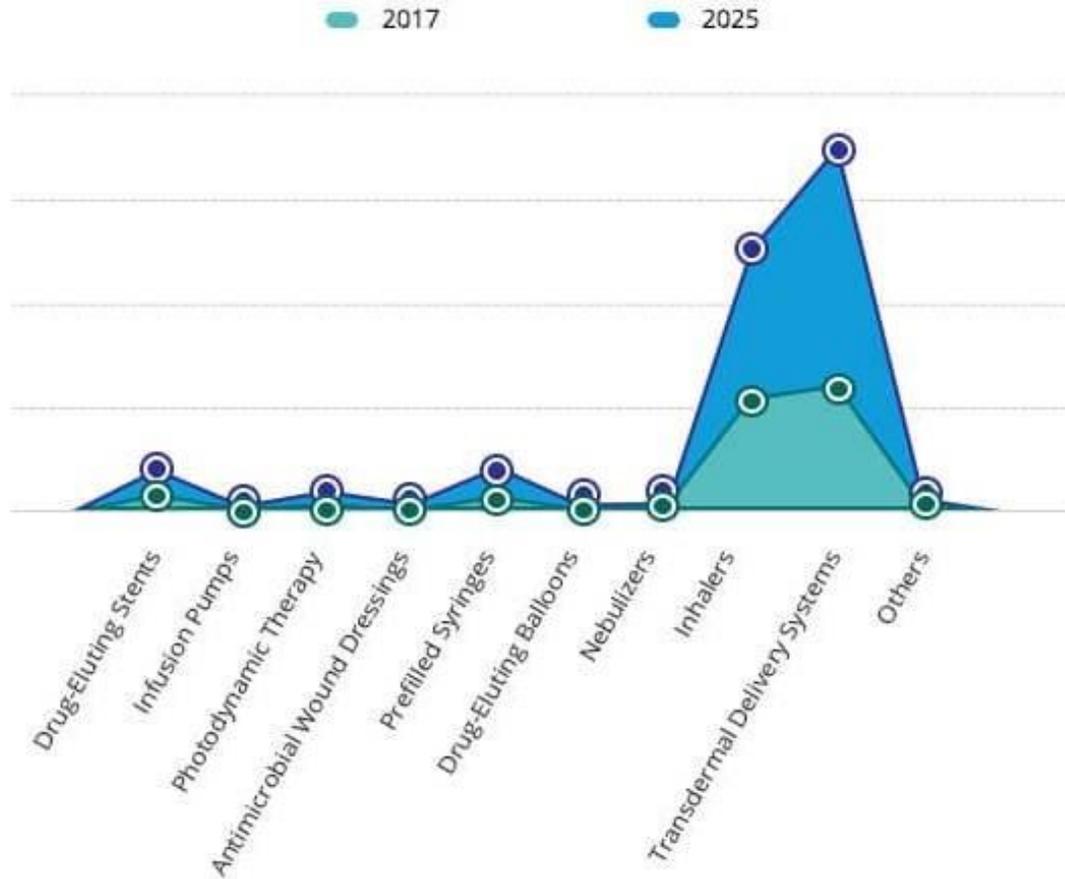


PERSPECTIVES



GLOBAL DRUG-DEVICE COMBINATION PRODUCTS MARKET

BY PRODUCT



TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS segment holds a dominant position in 2017 and would continue to maintain the lead over the forecast period.

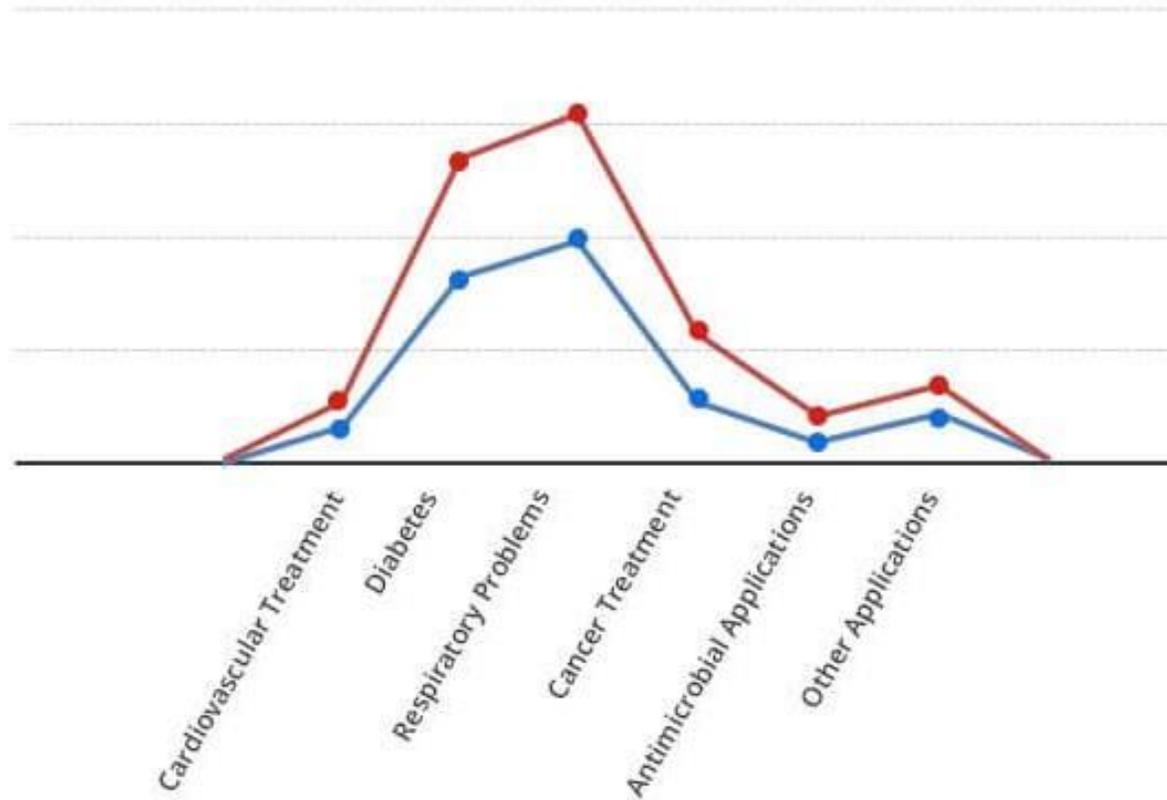


PERSPECTIVES

GLOBAL DRUG-DEVICE COMBINATION PRODUCTS MARKET

BY APPLICATION

2017 2025



ANTIMICROBIAL APPLICATIONS segment is projected as one of the most lucrative segments.

