

# Translation des nano- médicaments jusqu'à la preuve du concept clinique

**Gestion de la qualité fondée  
sur les niveaux de maturité  
technologique**

*Ancien élève de l'École Normale Supérieure de Cachan et docteur en pharmacologie, Didier Bazile est responsable de l'innovation technologique externe de Sanofi<sup>1</sup>.*

La première préoccupation d'un industriel est d'assurer une bonne gestion de la qualité des produits, et en particulier

de s'assurer que d'un lot à l'autre les nanomédicaments auront les mêmes propriétés. La difficulté est qu'en pharmacie, il existe encore peu de guidelines réglementaires

1. [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)

consacrées aux nanomédicaments. La gestion de la qualité doit donc s'appuyer sur une analyse des risques à partir de la mise en commun de compétences multidisciplinaires de haut niveau afin de pousser aussi loin que possible l'approche scientifique.

L'objectif de ce chapitre est de comprendre l'intérêt des nanomédicaments, sachant que certains produits sont déjà sur le marché et que beaucoup d'autres sont en développement. Il faut également clarifier ce qui distingue les nanomédicaments des formes standards, c'est-à-dire des comprimés et des formulations injectables, pour comprendre comment ils doivent être gérés dans la chaîne de valeurs, en particulier dans le processus translationnel qui va de la découverte jusqu'aux premières études cliniques chez l'homme.

## 1 Les nanotechnologies : leur valeur ajoutée en pharmacologie

La définition des nanotechnologies est la même dans le domaine de la santé que dans les autres industries. Il s'agit de concevoir et de produire

des objets dont la taille va de quelques nanomètres (donc quelques milliardièmes de mètres) à quelques centaines de nanomètres.

L'intérêt dans le domaine de la santé est que cette échelle nanométrique (en vert sur la **Figure 1**) est inférieure au diamètre des plus petits capillaires sanguins, les capillaires pulmonaires. Les nanomédicaments vont donc pouvoir circuler dans le sang.

## 2 Les nanomédicaments

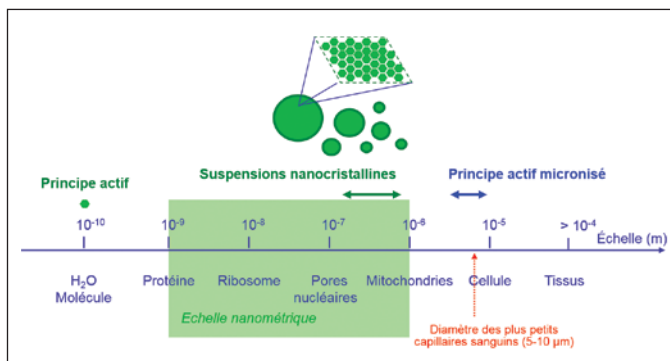
### 2.1. Les applications actuelles des nanomédicaments

Il existe actuellement deux domaines d'applications des nanomédicaments, qui correspondent à deux réalités très différentes.

La solubilisation du principe actif est le premier domaine d'intérêt des nanomédicaments. En effet aujourd'hui beaucoup de principes actifs découverts en recherche sont insolubles. Pourtant, si on veut que le principe actif soit biologiquement actif, il faut que les molécules soient séparées

Figure 1

La taille de différentes structures biologiques ou médicamenteuses influe sur leurs fonctions et utilisations : les nanomédicaments, plus petits que les capillaires sanguins, peuvent se distribuer dans l'organisme.



car elles agissent individuellement et non par paquet. Un certain nombre de nanotechnologies permettent cette dispersion (**Figure 2**). Pour être solubilisée (ou dispersée), la molécule active peut être associée à des excipients, tels que des cyclodextrines<sup>2</sup>, des micelles de tensioactifs<sup>3</sup> ou de très fines gouttelettes d'huile. Le problème est qu'il faut alors ajouter de grandes quantités de ces excipients, le pourcentage de principe actif étant très faible (de l'ordre 0,5 à 3 % p/p), ce qui pose des problèmes pratiques d'administration, notamment pour les études de toxicité.

L'avantage d'un nanocrystal est qu'il se dissout presque instantanément. En effet, sa surface spécifique étant très élevée, le déplacement d'équilibre entre le nanocrystal et la molécule sous forme libre est très rapide lorsque la suspension est diluée dans les fluides biologiques. Conformément aux lois physiques de diffusion, les suspensions nanocrystallines sont donc rapidement dissoutes et la molécule active pourra ensuite être prise en charge par les solubilisants naturels : les protéines plasmatiques<sup>4</sup> pour la

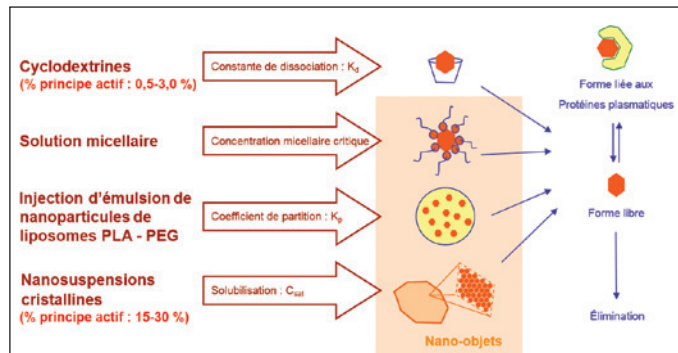
2. Cyclodextrine : cage moléculaire constituée de sucres et permettant d'encapsuler diverses molécules pour les protéger ou les disperser.  
 3. Tensioactifs : molécules possédant une partie hydrophile et une partie hydrophobe, s'assemblant sous forme de micelles capables de s'associer au principe actif pour le disperser.

4. Protéines plasmatiques : protéines contenues dans le sang et qui assurent différentes fonctions comme le transport de molécules, la défense de l'organisme...

voie intraveineuse, les sels biliaires<sup>5</sup> pour la voie orale. Le pourcentage de principe actif dans la formulation étant plus élevé (de l'ordre 15 à 30 % p/p), le nanocrystal rend possible l'administration de plus fortes doses.

La taille des nanotransporteurs étant proche des dimensions de la cellule, la facilitation du franchissement des barrières biologiques au niveau cellulaire constitue un second domaine d'intérêt des nanomédicaments. La **Figure 3B** représente un capillaire sanguin irriguant une tumeur. La spécificité de ces capillaires est qu'ils sont perméables, les nanoparticules vont donc pouvoir traverser leur paroi et ainsi s'infiltrer dans la masse tumorale ; un certain nombre de stratégies de traitement fondées

5. Sels biliaires : produits synthétisés par le foie permettant la dispersion des corps gras dans l'intestin.

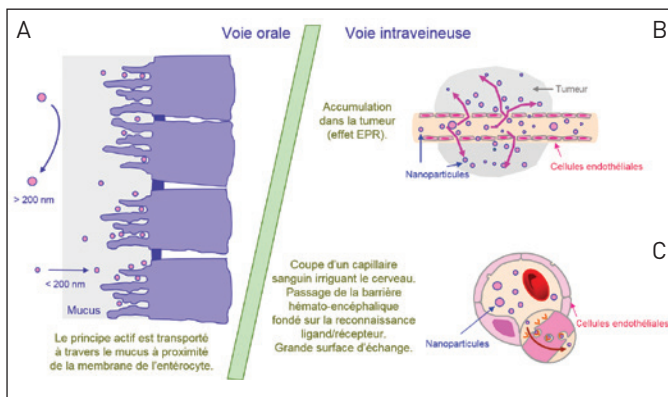


**Figure 2**

*Différentes méthodes sont employées pour solubiliser un principe actif (hexagone orange) : utilisation de cyclodextrines, de suspensions nanocrystallines ou de systèmes d'encapsulation qui libèrent le principe actif sous forme libre après dilution dans les fluides biologiques. Celui-ci va ensuite se fixer aux protéines plasmatiques, après administration intraveineuse, ou être éliminé.*

Figure 3

Applications des nanomédicaments administrés par : A) voie orale : les nanoparticules facilitent le franchissement de la barrière intestinale en protégeant le principe actif de la dégradation dans les fluides biologiques ; B) voie intraveineuse : les nanoparticules circulent dans les capillaires sanguins et peuvent diffuser au sein d'une tumeur et y libérer la molécule anticancéreuse. C) Coupe d'un capillaire cérébral : les nanoparticules sont transloquées à travers la barrière hémato-encéphalique.



sur une molécule anticancéreuse encapsulée dans des nanoparticules reposent sur cette propriété. Des résultats prometteurs ont été obtenus en recherche préclinique<sup>6</sup> puisqu'on peut ainsi multiplier par dix la concentration de molécules anticancéreuses dans certains modèles de tumeurs. Cependant, jusqu'à présent, les résultats cliniques<sup>7</sup> ne sont pas aussi encourageants.

La **Figure 3C** montre la coupe d'un capillaire sanguin irriguant le cerveau. Les nanomédicaments peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique<sup>8</sup> par l'intermédiaire d'un système ligand-récepteur associé à un processus de translocation. C'est une application importante

des nanoparticules, utilisée par exemple pour les ARN interférents<sup>9</sup>. Ne pouvant pas atteindre leurs cibles sous forme libre, ils doivent être nano-encapsulés pour être actifs.

Une troisième application, liée au fait que la taille des nanomédicaments soit proche des dimensions de la cellule, dans le cadre de l'administration par la voie orale, est la facilitation du franchissement de la barrière intestinale (**Figure 3A**). Les nanomédicaments transportent les molécules actives à proximité des cellules intestinales et facilitent leur passage, l'encapsulation protégeant les molécules actives de la dégradation dans les fluides biologiques.

## 2.2. Les nanomédicaments actuels et en développement

Pour la voie orale, l'approche est assez ancienne, des nanocristaux ayant été utilisés depuis la mise sur le marché dès

6. Préclinique : stade de développement d'un médicament consistant à évaluer l'effet thérapeutique et la toxicité d'une substance sur des modèles animaux et/ou cellulaires en laboratoire.

7. Clinique : stade de développement d'un médicament consistant à évaluer l'effet thérapeutique et la toxicité d'une substance chez l'homme.

8. Barrière hémato-encéphalique : barrière anatomique entre la circulation sanguine et le liquide dans lequel baignent les cellules du cerveau (liquide céphalo-rachidien).

9. ARN interférant : molécule de structure proche de l'ARN empêchant l'expression de gènes par appariement spécifique (dépendant de la séquence de nucléotides) avec l'ARN messager codant une protéine.

l'année 2000 de l'agent immunosuppresseur du Rapamune® (Figure 4). Néanmoins le passage de peptides par voie orale médié par un nanotransporteur n'a pas encore eu beaucoup de succès, et il n'existe pas de produit sur le marché, à ce jour, à notre connaissance. Pour l'administration d'insuline par voie orale par exemple, la technologie développée par la société Oshadi<sup>10</sup> est la seule technologie qui soit arrivée jusqu'à la phase 2.

Pour la voie intraveineuse, beaucoup de liposomes<sup>11</sup> ont été développés pour améliorer la tolérance aux principes

actifs notamment pour ceux qui peuvent présenter des effets secondaires, comme les anticancéreux (la doxorubicine par exemple). Des micelles<sup>12</sup> sont également utilisées pour solubiliser les anticancéreux peu solubles dans les fluides biologiques.

Des développements pour la voie ophtalmique tirent parti de l'accès aux cellules de l'œil par administration locale.

Compte tenu de ses propriétés anatomiques, le foie apparaît comme l'organe le plus facilement atteignable par les nanomédicaments administrés par voie intraveineuse. Il existe en particulier deux produits ciblant les cellules du foie : le Livatag®, une forme nanoparticulaire de doxorubicine,

10. Oshadi Oshadi Drug Administration Ltd. : société travaillant sur le développement de systèmes d'administration de médicaments notamment par voie orale.
11. Liposome : vésicule lipidique artificielle dont la membrane est constituée d'une ou plusieurs bicouches de lipides.

12. Micelle : agrégat de molécules insolubles maintenues en suspension dans le solvant grâce à des agents qui les stabilisent.

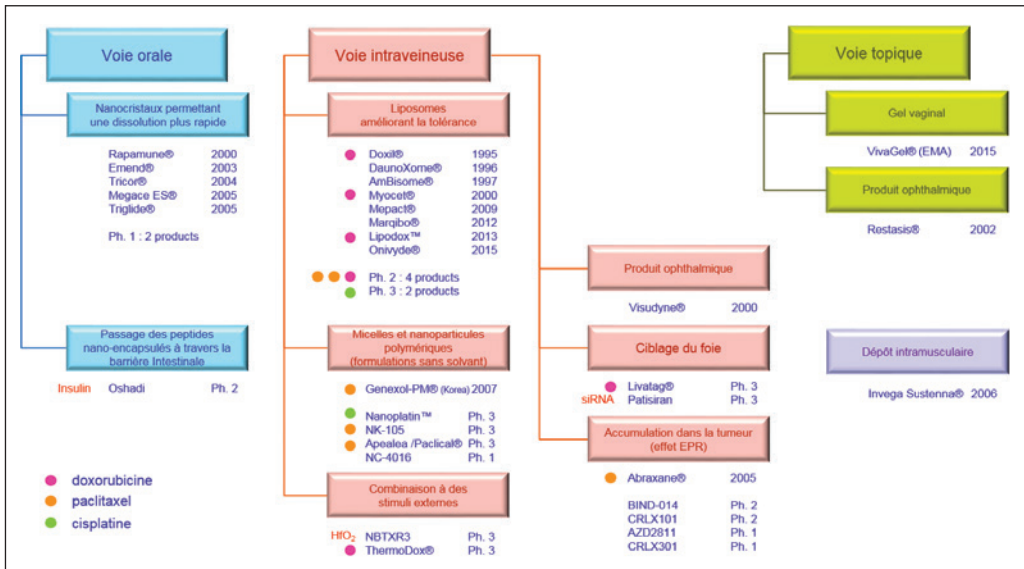


Figure 4

Les nanomédicaments en cours et en développement dans différentes voies d'administration.

conçue pour traiter l'hépatocarcinome dans le laboratoire du professeur P. Couvreur (voir l'ouvrage *Chimie et biologie de synthèse : les applications*, EDP Sciences, 2019), et le patisiran, conçu par la société Alnylam pur traiter l'amyloïdose, développé en collaboration avec Sanofi. Le patisiran, commercialisé sous la marque Onpattro™, est un produit très innovant. Approuvé aux États-Unis et en Europe en août 2018, c'est le premier ARN interférent (siRNA) nano-transporté capable d'inhiber l'expression du gène de la transthyréline<sup>13</sup> mutée. Cette mutation entraîne des dépôts fibrillaires sur les neurones et les fibres cardiaques. L'amyloïdose héréditaire à transthyréline est une maladie très invalidante dont le diagnostic est très sévère. Pour traiter cette maladie, le siRNA est associé à des nanoparticules lipidiques capables de le délivrer dans les cellules hépatiques où se situent les ARN messagers. L'approbation de ce produit fondé sur l'extinction de l'expression d'un gène est un tournant important car il ouvre la voie à beaucoup d'autres applications, notamment en cancérologie.

L'Abraxane® est un autre exemple de nanomédicament capable de s'accumuler dans les tumeurs.

13. Transthyréline : protéine très présente dans le plasma et dans le liquide céphalo-rachidien possédant un rôle dans la formation et la croissance des neurones. Si le gène de la transthyréline est muté, la protéine peut précipiter et former des dépôts au niveau de certains organes. Cette pathologie est appelée amyloïdose héréditaire à transthyréline.

En résumé, les nanomédicaments concernent la plupart des voies d'administration. Pour la voie orale, si un grand nombre de produits basés sur les propriétés dispersantes des nanocristaux sont sur le marché, peu de produits existent à ce jour pour améliorer le franchissement de la barrière intestinale par les peptides. Pour la voie intraveineuse, les efforts de recherche qui se sont par le passé essentiellement portés sur l'oncologie sont aujourd'hui également consacrés aux applications des nanomédicaments pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

### 3 Quelles différences entre les nanomédicaments et les formulations standards ?

Pour les applications fondées sur la compatibilité entre la taille des nanoparticules et la taille de la cellule, la libération par définition retardée de la molécule active rend les nanomédicaments différents des autres formulations (*Figure 5*). Lorsqu'on administre un produit standard, soit sous forme d'une solution injectable, soit sous forme d'un comprimé, la molécule active est libérée immédiatement et sa distribution, son métabolisme<sup>14</sup> et son élimination ne sont pas dépendants de la formulation.

14. Métabolisme : transformation par une ou plusieurs réactions enzymatiques d'un composé (ici un médicament) en un ou plusieurs composés, dits métabolites, qui peuvent être actifs ou inactifs, et parfois toxiques.

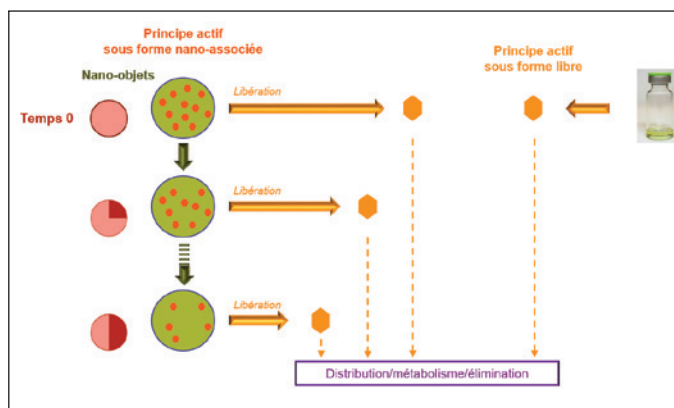


Figure 5

Contrairement aux formulations standards qui libèrent immédiatement le principe actif, les nano-transporteurs présentent une libération retardée.

Lorsque cette même molécule est administrée encapsulée dans un nano-objet, une petite partie peut être libérée rapidement mais si on veut que la molécule soit transportée efficacement, il faut que l'essentiel de la dose reste encapsulé, le temps d'atteindre la tumeur.

L'objectif est donc de gérer l'association de la molécule avec le nano-transporteur pour que l'ensemble chemine dans l'organisme par le système circulatoire jusqu'aux cellules impliquées dans la pathologie, afin d'y délivrer le principe actif. Il est également nécessaire, dès lors que le nano-transporteur est arrivé dans la tumeur, que la molécule soit libérée pour être active.

Les enjeux et les défis liés à la qualité des nanomédicaments sont donc très différents de ceux liés aux formulations standards. En effet, s'il est assez simple de concevoir plusieurs formulations libérant toutes immédiatement le principe actif, il est beaucoup plus difficile de programmer la vitesse de

libération à travers la physico-chimie d'assemblage du nanomédicament. On se heurte à un défi scientifique qui combine la chimie, la physico-chimie, la biochimie, la biopharmacie<sup>15</sup> et, en définitive, la médecine.

## 4 Les outils et technologies utilisés en recherche et développement

### 4.1. Niveau de maturité technologique : « *Technology Readiness Level* »

Afin d'harmoniser et d'optimiser les processus de développement de ces formes pharmaceutiques innovantes relativement complexes, pour lesquelles la réglementation n'a pas encore été très développée à ce jour, des niveaux de maturité technologique (« *Technology Readiness*

15. Biopharmacie : discipline des sciences pharmaceutiques qui étudie l'impact de la mise en forme d'un médicament sur son absorption par l'organisme, sa distribution, son métabolisme et son élimination.

Level », TRL)<sup>16</sup> ont été définis (Figure 6).

Le TRL1 consiste en un inventaire des bases scientifiques et des technologies de délivrance de nanomédicaments. Un profil produit<sup>17</sup> est établi au TRL2, afin de prendre en compte les caractéristiques propres des technologies retenues mais aussi les propriétés physico-chimiques

16. « *Technology Readiness Level* » : système d'évaluation du niveau de maturité d'une technologie, utilisé notamment pour financer la recherche et le développement des produits associées.

17. Profil produit : document qui décrit les caractéristiques et performances d'un produit qu'une société envisage de développer ou développe.

et biopharmaceutiques de la molécule, telles que sa solubilité en phase aqueuse ou son temps de demi-vie plasmatique. La modélisation est très utilisée au TRL2 pour réduire le nombre d'expériences afin de proposer un plan de développement plus rapide, mais aussi pour limiter le nombre de tests sur les animaux. Cette étape est cruciale car elle permet de clarifier ce qui est attendu du nanomédicament, les défis à relever en termes de délivrance et finalement la stratégie de développement à mettre en œuvre, ainsi que son coût.

Le travail de laboratoire initié au TRL3 consiste en une étude de preuve de concept chez le petit animal qui doit montrer

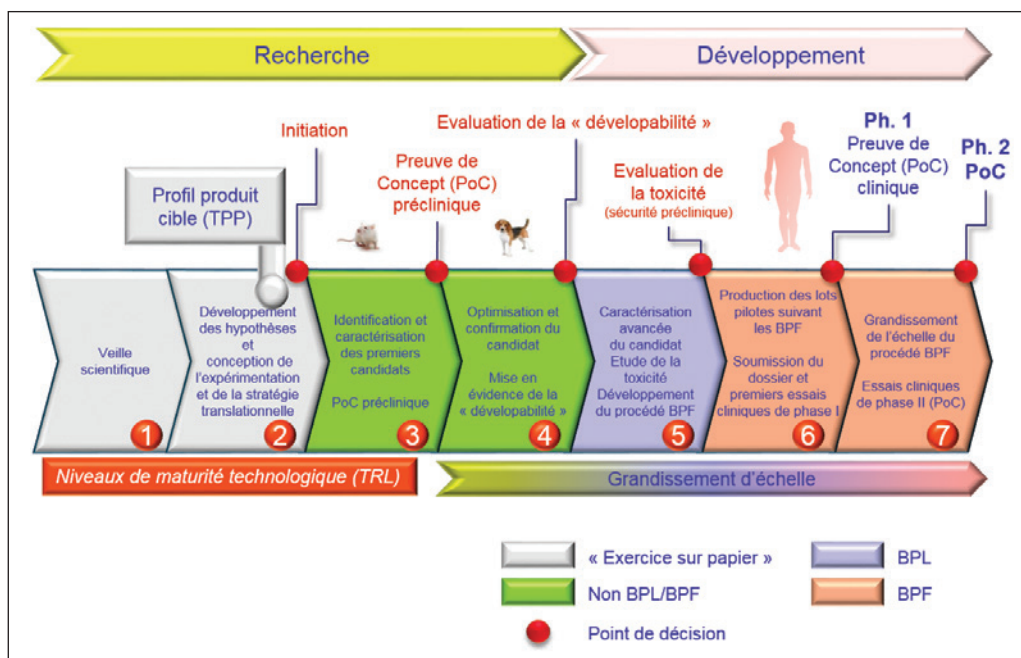


Figure 6

Différents niveaux de maturité technologique sont utilisés dans le processus de développement d'un nanomédicament.



la pertinence de la stratégie de délivrance au stade préclinique. En oncologie, l'activité du nanomédicament sur l'inhibition de la croissance tumorale sera comparée à celle de la molécule en solution.

La validité du concept de délivrance est confirmée chez un animal plus gros au TRL4. À ce niveau de maturité technologique, la démonstration d'une gestion appropriée de la qualité du nanomédicament doit également être faite. Elle consiste à vérifier que le nanomédicament pourra être fabriqué de façon sécurisée, en gérant la qualité des matières premières et le nano-assemblage de manière à toujours produire le même nano-transporteur présentant toujours la même nanostructure. Ce point est essentiel en vue d'évaluer les risques liés au développement et les chances de succès d'un produit commercial.

Ce niveau de maturité technologique permet de mettre en évidence la particularité des nanomédicaments comparés aux médicaments standards. Pour ces derniers, la formulation importe peu au TRL4 car, que l'on ait une poudre en sachet, une gélule ou un comprimé, il faut simplement, en définitive, que la molécule soit libérée immédiatement. La situation est plus complexe pour les nanomédicaments. En effet, l'association entre la molécule et la particule doit être contrôlée de façon suffisamment fine pour que la molécule soit libérée suivant une cinétique compatible avec la délivrance dans l'organe ciblé. Il faut donc concevoir un édifice supramoléculaire

extrêmement précis, très tôt dans le développement, assurant la qualité du produit.

La toxicité du nanomédicament, étudiée au TRL5, ayant pour objet de préparer la phase 1 (première administration à l'homme), au TRL6, il est nécessaire que sa qualité ait été définie avec la meilleure précision possible à la fin du TRL4. De même, la qualité mise en œuvre pour la preuve de concept en phase 2<sup>18</sup>, au TRL7, puis pour la phase 3, au TRL8, ne devra pas différer de la qualité mise en œuvre en phase 1. On observe donc que la nécessité de définir très tôt la qualité commerciale, dès la fin des étapes de recherche, distingue les nanomédicaments des médicaments standards. Cette différence représente un gros défi qui ne peut être relevé qu'en mettant en œuvre des méthodologies de physico-chimie et de biopharmacie innovantes.

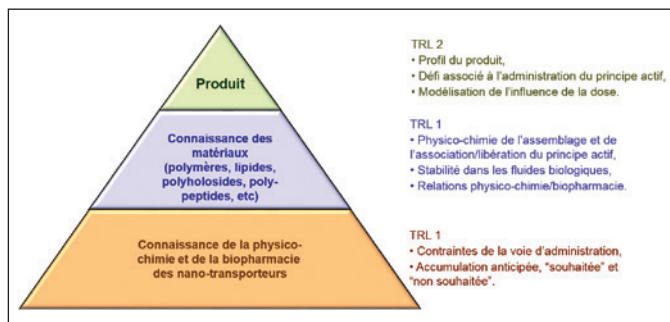
#### 4.2. « Les briques de connaissances » des étapes du processus de recherche et développement

Pour relever ce défi, des briques de connaissances concernant la physico-chimie et la biopharmacie des nanotransporteurs vont être utilisées dès les deux premières étapes (TRL1 et TRL2). Associés à des nanomatériaux connus tels que les

18. Phase 2 : deuxième phase des essais réalisés chez l'homme. Ces essais ont pour objectif de confirmer l'activité du médicament à la dose recommandée à l'issue de la phase 1.

Figure 7

Des building blocks de connaissances sont utilisés dans les TRL 1 et 2 du développement d'un candidat nanomédicament.



polymères<sup>19</sup> (Livitag®) ou les lipides (Onpattro™), ces building blocks<sup>20</sup> (Figure 7) vont permettre d'élaborer un Profil Produit à la fois ambitieux et réaliste.

#### 4.3. La gestion de la qualité

La gestion de la qualité s'appuie sur une approche méthodologique commençant par la gestion de la qualité des

19. Polymère : macromolécule constituée d'un enchaînement d'un grand nombre d'unités de répétition, d'un ou de plusieurs monomères (molécule simple), reliés les uns aux autres par des liaisons covalentes.

20. Building blocks : aussi appelés briques, c'est une représentation des étapes d'un processus à suivre avant d'arriver au bloc final représentant le produit à réaliser.

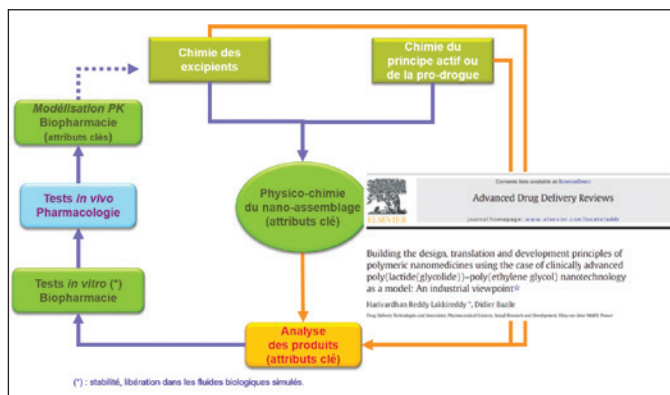
matières premières (Figure 8). Les excipients utilisés, polymères ou lipides, pouvant être nouveaux, il est nécessaire de définir, dans un premier temps, leur qualité et leur stabilité au stockage.

La reproductibilité du nano-assemblage et sa capacité à générer des nanotransporteurs ayant les attributs clés appropriés (taille, propriétés de surface) est évaluée dans un second temps. La technologie microfluidique<sup>21</sup> a permis d'améliorer considérablement la production contrôlée des nanostructures complexes. En effet, la vitesse de mélange étant très rapide par rapport

21. Microfluidique : science de la manipulation des fluides à l'échelle micrométrique.

Figure 8

Gestion de la qualité des matières premières et du nano-assemblage.



à la vitesse de nano-assemblage, les nano-objets obtenus sont très homogènes, tant du point de vue de leur taille que du point de vue de l'agencement de leurs constituants.

Dès lors que le nano-assemblage est maîtrisé, il est possible de définir les caractéristiques clés représentatives de la qualité du produit (« *key quality attributes* »<sup>22</sup>) qui seront retenues dans le bulletin d'analyse. Cette approche méthodologique a pour but de garantir autant que possible la reproductibilité des fabrications. Dès lors, des tests *in vitro*, puis des tests chez l'animal, permettront, combinés à la modélisation, de bâtir les hypothèses permettant l'extrapolation des données à l'homme.

La conception à partir des briques de connaissance, ainsi que les principes de translation vers la preuve de concept chez l'homme et le développement, ont été décrits dans un article de la revue *Advanced Drug Delivery Reviews*, prenant l'exemple du poly(lactide(glycolide))-poly(éthylène-glycol), un polymère étudié dans de nombreux laboratoires à travers le monde.

## 5 Libération du principe actif : un exemple concret de développement méthodologique

Compte tenu de l'importance de la maîtrise de l'association entre la molécule active et le

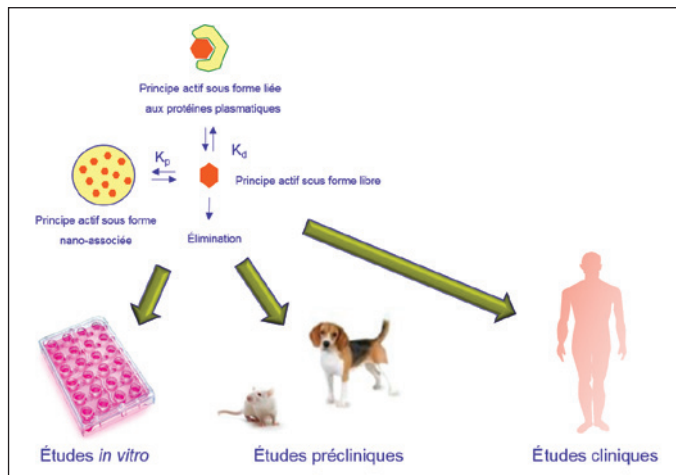
nanotransporteur, une méthodologie a été mise au point au sein des laboratoires de Sanofi afin de pouvoir faire le lien entre les résultats des études *in vitro*, les études précliniques chez l'animal, et les études cliniques chez l'homme. En particulier, il est important de déterminer quelle fraction de la dose est libre, associée au nanomédicament ou associée aux solubilisants naturels que sont les protéines plasmatiques.

Dans le cas d'un médicament standard, un équilibre, décrit par une constante de dissociation ( $K_d$ ), s'établit entre la molécule libre et la molécule fixée aux protéines plasmatiques. Dans le cas des nanomédicaments, un second équilibre doit être pris en compte entre la molécule nano-encapsulée et la molécule libre (**Figure 9**).

Quand un médicament est administré par voie intraveineuse, le système circulatoire le distribue dans les différents organes (**Figure 10-1**), et une fraction significative va notamment être dirigée vers

Figure 9

Les équilibres entre forme encapsulée (nanomédicament), forme libre et forme liée aux protéines plasmatiques doivent être pris en compte lors des études *in vitro*, chez l'animal et chez l'homme.



22. Key quality attribute : caractéristique clé que doit posséder un produit pour s'assurer de sa qualité.

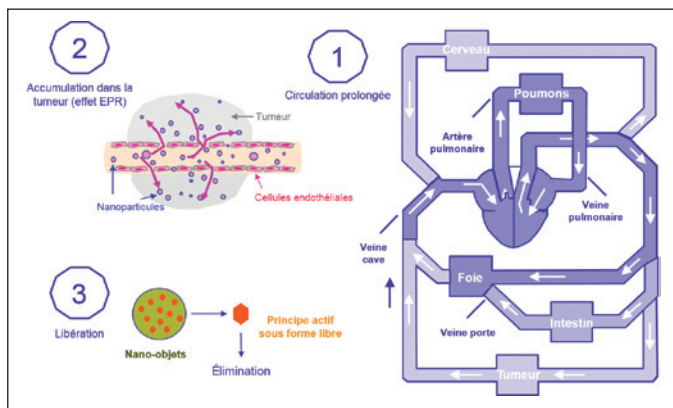


Figure 10

Transport et libération du principe actif : 1) l'appareil cardiovasculaire permet notamment le transport des nanoparticules dans l'organisme ; 2) les nanoparticules circulent dans les capillaires sanguins et diffusent au sein d'une tumeur dans le but de libérer un principe actif ; 3) la molécule encapsulée dans un nano-transporteur doit-être libérée pour pouvoir être active.

le foie. C'est une opportunité dans le cas du Patisiran<sup>®</sup> ou du Livatag<sup>®</sup>, médicaments dont les cibles sont des cellules situées dans le foie, pour lesquelles l'accès est facilité par l'anatomie. C'est en revanche un problème lorsque la cible est localisée dans la tumeur, car le médicament devra circuler plus longtemps pour atteindre celle-ci (Figure 10-2) et y déposer le principe actif (Figure 10-3). Divers types de nanoparticules ont été développés pour retarder la capture par le foie, notamment les nanoparticules de poly(lactide)-poly(éthylène-glycol).

Pour les nanoparticules de poly(lactide)-poly(éthylène-glycol), nous avons montré que l'association entre le cabazitaxel, une molécule anticancéreuse, et la matrice polymère pouvait être décrite en utilisant un coefficient de partage ( $K_p$ ) (Figure 11).

Il est donc possible, à partir de la constante de dissociation et du coefficient de partage, de calculer, quelle que soit la dose, la fraction de produit circulant sous forme libre, fixée aux protéines plasmatiques et nano-encapsulée. Cette information est essentielle lors des études précliniques pour pouvoir évaluer l'évolution de ces trois formes en fonction de la dose et établir le lien avec l'efficacité et la toxicité du produit.

Comme décrit dans un article<sup>23</sup> de la revue *Advanced Drug Delivery Reviews* prenant

23. Lakkireddy H., Bazile D. (2014). Drug delivery design for intravenous route with integrated physicochemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Illustration with the case of taxane therapeutics. *Adv. Drug Del. Rev.*, 71 : 34-57.

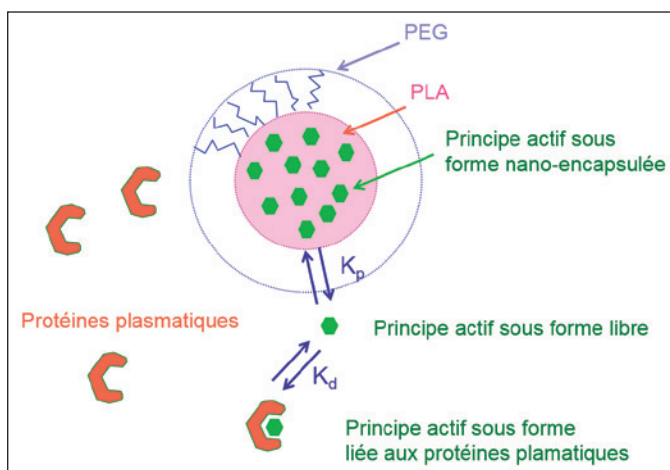


Figure 11

Libération du principe actif

comme exemple les taxanes (une série de molécules anticancéreuse), ces études physico-chimiques visant à contrôler l'association du principe actif au nano-transporteur et sa libération sont nécessaires pour faire le lien entre les études précliniques et les essais cliniques.

## L'avenir des nanomédicaments

Les nanomédicaments présentent un large domaine d'application avec de multiples nano-transporteurs innovants utilisant :

- une grande variété de matériaux : lipides, polymères, polyholosides, polypeptides ;
- diverses nanostructures : sphères, capsules, bâtonnets.

Les applications peuvent être thérapeutiques (transport et amélioration du routage du principe actif vers les organes) ou théranostiques (association de l'imagerie au traitement), elles peuvent aussi être couplées à des stimuli extérieurs tels que l'irradiation ou les ultrasons.

Beaucoup d'efforts sont faits par l'Union Européenne pour développer des recherches pré-compétitives et combler les gaps méthodologiques existants.

Certaines nanotechnologies ont déjà permis le transfert des résultats de la recherche aux études cliniques.

Beaucoup d'efforts méthodologiques sont encore nécessaires pour mieux comprendre et mieux maîtriser le transport des principes actifs associés aux nano-objets vers les organes cibles, et leur libération.