

## Résumé

Le semaglutide est un agoniste des récepteurs aux GLP-1 utilisé pour le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité. Actuellement, l'administration est réalisée soit par injection sous-cutanée hebdomadaire, soit par prise orale quotidienne. Espacer les administrations présente une alternative intéressante pour les patients qui permettrait d'améliorer l'observance au traitement.

La technologie AdoGel® est une plateforme d'hydrogels injectables et biodégradables permettant la libération prolongée de différents peptides solubles. Elle a été optimisée afin d'assurer une libération de semaglutide sur un mois. Deux formulations ont été développées : un gel formé *in situ* (GFIS) et une suspension de microgels.

Les deux formulations ont été administrées chez le rat (n=6) par injection sous-cutanée et ont permis d'obtenir un profil de libération prolongé caractérisé par une faible concentration maximale et une exposition continue pendant 28 jours. Par ailleurs, les deux formulations présentent une excellente tolérance locale.

## Introduction & Contexte

La prévalence de l'obésité dans la population générale est de 14% en 2024 et devrait augmenter à 24% en 2035. Deux milliards de personnes devraient être obèses en 2035 [1]. L'impact des complications sur la santé et la qualité de vie constitue un enjeu médical et économique majeur. Les traitements actuellement disponibles incluent la chirurgie bariatrique qui permet une perte de poids de 20 à 30% mais qui demeure une technique hautement invasive aux effets secondaires irréversibles.

Des avancées récentes basées sur un traitement hebdomadaire par des hormones incrélines comme le semaglutide ou le tirzepatide ont été approuvées pour le traitement de l'obésité, associé ou non au diabète de type 2. Des pertes de poids allant jusqu'à 15% par rapport à la valeur initiale ont été obtenues lors d'essais cliniques.

Cependant, un arrêt fréquent des traitements par incrélines a été observé : 48% à 12 mois et 70% à 24 mois [2]. Un traitement avec une injection mensuelle pourrait améliorer l'observance du traitement par le patient et donc son efficacité.

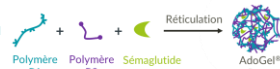
## Objectif

L'objectif est de développer des formulations permettant une libération prolongée du semaglutide, compatibles avec une fréquence d'injection mensuelle. Deux approches ont été évaluées, l'une basée sur un hydrogel formé *in situ* (GFIS), l'autre sur une suspension de microgels, toutes les deux reposant sur des polymères biocompatibles qui se dégradent à la fois par hydrolyse et par clivage enzymatique. Le cahier des charges du produit pour le semaglutide inclut :

- Une dose minimale de semaglutide de 8 mg
- Une libération initiale limitée
- Une durée de libération d'au moins un mois
- Une administration possible avec une aiguille de calibre 25 (25G)

## Technologie AdoGel®

Figure 1 Préparation de l'hydrogel



## Présentations produits AdoGel® Sema

Figure 2 Gel formé *In Situ* (GFIS)

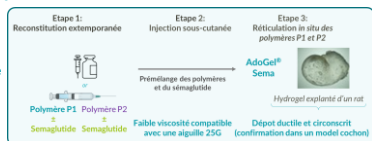
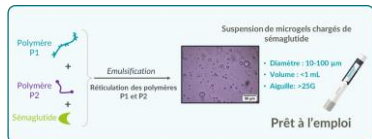


Figure 3 Suspension de microgels



## Méthodes

### Etudes *in vitro*

- Les formulations AdoGel® Sema sont préparées à partir d'un prémélange des solutions de polymères et du semaglutide (Figure 1). Des disques d'hydrogel de 100 µL sont coulés dans une entretise en silicone de 9 mm de diamètre puis démoulés après 60 min à 37 °C. Les suspensions de microgels sont préparées par émulsionification dynamique du prémélange des solutions de polymères et du semaglutide dans l'huile.
- La libération du semaglutide est mesurée en plaçant les disques d'hydrogel ou les suspensions de microgels en PBS à 37°C sous agitation. Le semaglutide libéré est dosé au cours du temps par RP-HPLC.
- Le gonflement et la dégradation de l'hydrogel ont été étudiés à 37 °C dans du PBS et dans un bain enzymatique (mélange de peptidases) en suivant la masse des disques ou par observation microscopique des microgels.

### Etudes *in vivo*

- Les études *in vivo* ont été menées sur des rats mâles de souche Wistar Han (n=6), pesant entre 250 et 300g. Chaque animal a reçu une administration unique par voie sous-cutanée de formulation GFIS ou microgels dans la zone interscapulaire.
- L'état clinique des animaux a été suivi tout au long de l'étude et le sang collecté régulièrement afin d'évaluer la concentration plasmatique en semaglutide (par LC-MS/MS) jusqu'à 56 jours.

## Cinétique de relargage *in vitro*

La libération de semaglutide à partir d'AdoGel® a été étudiée *in vitro*. La vitesse de libération en fonction de la dose de semaglutide montre une libération régulière sur une période de 2 mois de manière dépendante de la concentration (Figure 4). La vitesse de libération quotidienne est proportionnelle au volume du gel comme présenté dans la Figure 5. Des profils de libération similaires sont observés avec les deux présentations produites (Figure 6). Indépendamment de la concentration en semaglutide, du volume du gel et de la présentation (disque ou microgels), une libération complète du semaglutide à partir de l'hydrogel est observée.

Figure 4 Effet dose du semaglutide

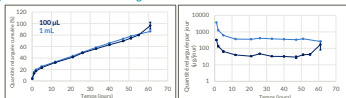


Figure 5 Effet du volume de gel

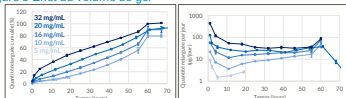
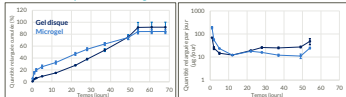


Figure 6 Gel disque vs. microgels



## Dégradation *in vitro* de l'hydrogel

AdoGel® est dégradé par voie hydrolytique et enzymatique (Figures 7 et 8). La cinétique de dégradation d'AdoGel® peut être modélisée de plusieurs semaines à plusieurs mois en conditions physiologiques à 37°C (Figure 7).

Figure 7 Gonflement du gel dans le PBS à 37°C

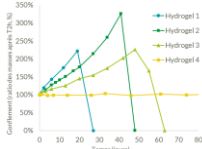
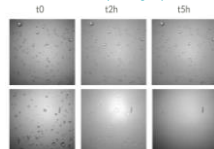


Figure 8 Dégradation enzymatique accélérée (microgels)



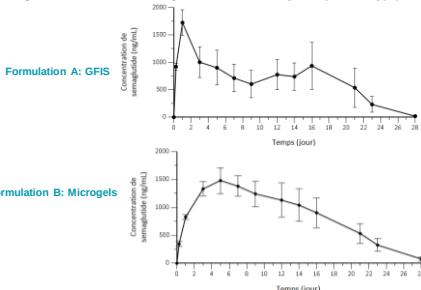
## Résultats pharmacocinétiques chez le rat

Les deux formulations AdoGel® (GFIS et microgels) ont été administrées chez le rat par voie sous-cutanée. Une excellente tolérance locale a été observée (absence d'œdème ou d'inflammation sur les 56 jours étudiés).

Pour les deux formulations AdoGel®, un profil de libération prolongé caractérisé par une faible concentration maximale et une exposition continue pendant 28 jours a été obtenu. Deux types de profils pharmacocinétiques (PK) ont été observés :

- ➔ Le profil PK de la formulation GFIS (Figure 9-A) se caractérise par une faible concentration maximale (atteinte 1 jour après administration) suivi d'un plateau jusqu'au jour 21. La valeur du C<sub>max</sub> est inférieure à 2.5 fois celle du plateau.
- ➔ Le profil PK de la suspension de microgels (Figure 9-B) se caractérise par une concentration maximale faible et retardée (atteinte au jour 5) suivi par une décroissance lente de la concentration jusqu'au jour 28. La demi-vie est d'environ 2.2 jours (contre 12h après une administration sous-cutanée chez le rat).

Figure 9 Profils PK du semaglutide chez le rat, moyenne (± erreur-type), n=6



## Conclusions

- ✓ AdoGel® est une technologie unique basée sur un hydrogel biodégradable et biocompatible permettant la libération prolongée de peptides et de protéines.
- ✓ AdoGel® Sema a été formulé sous forme de gel se formant *in situ* ou de microgels en suspension. Les deux présentations, administrées chez le rat, conduisent à une libération prolongée du semaglutide et une exposition d'un mois sans relargage intense précoce après injection. Par ailleurs, les deux hydrogels ont présenté une excellente tolérance locale. Le développement d'AdoGel® se poursuit avec des tests chez le gros animal.
- ✓ AdoGel® Sema a le potentiel d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de diabète de type 2 ou en surpoids.