

--	--	--

Université de Tours
Centre d'Etude des Pathologies
Respiratoires (INSERM U1100)

MARCHÉ PUBLIC
MARCHÉ DE SERVICES

**Développement CMC,
synthèse, formulation et
fourniture de matériel
R&D pour un candidat
médicament**

**Cahier des clauses techniques particulières
(CCTP)**

SOMMAIRE

1. OBJET DE LA PRESTATION	2
2. CONTEXTE DES PRESTATIONS	3
3. CONDITIONS DE RÉALISATION DES PRESTATIONS	3
4. VÉRIFICATION DES PRESTATIONS	3
5. DÉTAIL DES PRESTATIONS	5

Sélectionner le sommaire, appuyer sur la touche F9 (ou Fn+F9) pour mettre à jour la numérotation des pages.

1. OBJET DE LA PRESTATION

• ■ Objet de la prestation :

Le présent marché porte sur la réalisation, par un prestataire de type CDMO (*Contract Development and Manufacturing Organization*), du développement CMC (*Chemistry, Manufacturing and Control*) d'un candidat médicament petite molécule chimique, incluant :

- ☐ L'optimisation de la voie de synthèse chimique de l'acide trans-aconitique à l'échelle du multi-gramme ;
- ☐ La synthèse et la fourniture de lots de matériel R&D d'acide trans-aconitique destinés aux études analytiques, de formulation et aux évaluations précliniques, incluant les certificats d'analyse et la documentation technique associé ;
- ☐ Le développement et la mise en place des méthodes analytique associées (profil d'impuretés totalement identifié et qualifié)
- ☐ Les études de polymorphismes ;
- ☐ Les études de stabilité chimique à l'humidité, à l'oxygène, à la lumière et à la température ;
- ☐ Le développement de la formulation pharmaceutique du produit ;
- ☐ La fourniture des données brutes et de la documentation technique associée.

Le titulaire optimisera le procédé de synthèse déjà décrit (*Umbdenstock, R.R.; Bruins, P.F. Aconitic acid from citric acid by catalytic dehydration. Ind. & Eng. Chem. 1945, 37, 963–967*) et le rendre robuste, scalable et compatible avec un futur développement réglementaire GMP.

L'objectif final du projet est l'obtention d'environ 50 g de substance active de qualité R&D (pureté cible $\geq 98-99\%$), produite selon des standards compatibles avec un futur développement réglementaire, sous forme de poudre, conditionnée en aliquots d'environ 1 g par tube.

Le développement de formulation sera conduit en parallèle du développement du procédé de synthèse. Le titulaire proposera des formulations compatibles avec une administration par nébulisation.

La substance active sera fournie sous forme de poudre (active pharmaceutical ingredient, ci-après API), accompagnée des données de pureté, stabilité, de solubilité et des recommandations de stockage associées.

Le titulaire fournira également :

- ☐ la composition détaillée du ou des véhicules recommandés ;
- ☐ les instructions de préparation et de conservation du véhicule ;
- ☐ les instructions de reconstitution et de dilution de l'API dans le véhicule adapté avant administration.

• ■ Lieu d'exécution :

Les prestations seront réalisées au sein des locaux du titulaire. Des réunions en présentiel/distanciel pourront être réalisées avec l'équipe du laboratoire.

- ■ **Intervenants :**

Les prestations sont réalisées pour le compte de l'acheteur **Université de Tours** (Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel) représenté par le Président de l'Université de Tours.

Adresse et coordonnées :

60 rue du Plat D'Etain – BP 12050

37020 Tours Cedex 1

Téléphone : 02 47 36 66 00

Courriel : commande-publique@univ-tours.fr

Site internet : www.univ-tours.fr

2. CONTEXTE DES PRESTATIONS

- ■ **Contexte :**

Les épidémies annuelles de grippe touchent environ 15 % de la population mondiale et sont responsables de millions de cas sévères ainsi que de plusieurs centaines de milliers de décès chaque année. Elles représentent également un fardeau économique majeur, estimé à plusieurs dizaines de milliards de dollars par an aux États-Unis

Dans ce contexte, notre équipe pluridisciplinaire associant chercheurs en biologie et cliniciens développe un candidat médicament innovant à base d'acide trans-aconitique destiné au traitement des infections respiratoires virales sévères.

Le projet s'inscrit dans une phase de développement préclinique et nécessite la réalisation de travaux de développement CMC portant sur une petite molécule chimique, afin de permettre notamment :

- ☐ La production de matériel destiné aux études précliniques ;
- ☐ Le développement de formulations adaptées, notamment pour une administration par nébulisation ;
- ☐ La préparation des futures étapes de développement réglementaire et clinique.

- ■ **Lieu d'exécution des prestations et contact :**

La prestation sera réalisée dans les locaux du prestataire. L'ensemble des résultats sera à envoyer au Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR U1100), UMR Inserm - Université de Tours.

Contact : Dr. A. Cezard (adeline.cezard@univ-tours.fr), Pr A. Guillon (antoine.guillon@univ-tours.fr) et Dr. M. Si-Tahar (si-tahar@univ-tours.fr)

3. CONDITIONS DE RÉALISATION DES PRESTATIONS

- ■ **Normes et réglementation applicables :**

L'ensemble de la prestation sera conforme à l'état actuel du droit positif. Toute évolution de la base légale ou réglementaire susceptible d'entrer en contradiction avec la proposition du titulaire doit impérativement être modifiée après information de l'Université de Tours.

- – Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)
- – Réglementations en matière de biosécurité et de gestion des risques biologiques
- – Réglementations sur le développement de médicaments
- – Réglementation sur la gestion des déchets biologiques et chimiques
- – Confidentialité professionnelle
- – Respect de la propriété intellectuelle

- ■ **Expertise technique et scientifique du titulaire :**

Le titulaire démontrera une expertise avérée dans les domaines suivants :

- ☐ Le développement CMC de petites molécules chimiques ;
- ☐ Le développement et l'optimisation de procédés de synthèse chimique ;
- ☐ Le développement de méthodes analytiques et la caractérisation physicochimique de substances actives ;
- ☐ Les études de polymorphisme et de stabilité adaptées au stade de développement du projet ;
- ☐ Le développement de formulations pharmaceutiques destinées à l'administration par inhalation et/ou nébulisation ;
- ☐ Le développement de procédés compatibles avec une future transposition en environnement GMP ;

- ☐ Une expérience démontrée dans la production de matériel destiné à des études précliniques réglementaires sera fortement valorisée.

4. DESCRIPTION DES RÉSULTATS ATTENDUS

• ■ Développement du procédé de synthèse :

Le titulaire devra:

- ☐ Étudier et sélectionner la voie de synthèse la plus adaptée ;
- ☐ Réaliser les études de faisabilité ;
- ☐ Optimiser les conditions réactionnelles ;
- ☐ Développer les méthodes IPC (In-Process Controls) ;
- ☐ Développer les méthodes analytiques HPLC/UHPLC ;
- ☐ Évaluer les risques sécurité procédé ;
- ☐ Développer les procédés de purification et recristallisation ;
- ☐ Évaluer les paramètres critiques procédé ;
- ☐ Développer un procédé scalable, robuste et reproductible sur plusieurs batch.
- ☐ Fournir, après optimisation du procédé de synthèse, un échantillon représentatif de la substance active permettant la confirmation de l'activité biologique in vitro par l'équipe de recherche.
- ☐ Permettre, lorsque cela est pertinent, l'évaluation de l'activité biologique du composé dans les différentes formulations développées avant sélection de la formulation finale.
- ☐ Identifier les impuretés organiques (solvants résiduels, traces de métaux)
- ☐ proposer des voies alternatives plus "propres" et éviter les impuretés génotoxiques

• ■ Production de matériel R&D

Le titulaire produira ≥ 50 g de substance active sous forme poudre.

Les spécifications attendues incluent :

- ☐ Matériel R&D de haute pureté $\geq 98-99\%$
- ☐ Conditionnement en tubes de 1 g ;
- ☐ Contrôle analytique associé ;
- ☐ Certificat d'analyse ;
- ☐ Documentation batch associée.
- ☐ Traçabilité complète

Le titulaire est informé que le conditionnement du matériel R&D et son envoi au laboratoire de l'Université de Tours est à sa charge et sous sa responsabilité.

• ■ Etudes de polymorphisme

Le titulaire réalisera une étude de polymorphisme incluant :

- ☐ Recherche de formes cristallines ;
- ☐ Identification des formes stables ;
- ☐ Recommandation de la forme à développer.

- ■ **Etudes de stabilité**

- Le titulaire réalisera des études de stabilité sur le matériel R&D à l'humidité, à l'oxygène, à la lumière et à la température

Les études comprendront les éléments suivants :

- ☐ Conditions ICH long terme (stockage: 25°C; suivi : 0,1,3 et 5 mois)
- ☐ Conditions accélérées ;
- ☐ Analyse de pureté ;
- ☐ Contrôle, identification et caractérisation des impuretés ;
- ☐ Évaluation de la stabilité polymorphique ;
- ☐ Évaluation visuelle et physicochimique.

- ■ **Développement pharmaceutique et formulation**

Le développement pharmaceutique de la formulation sera conduit en parallèle du développement du procédé de synthèse afin d'intégrer précocement les contraintes liées à l'administration par nébulisation ainsi qu'aux évaluations biologiques du candidat médicament.

Pour cette partie, le titulaire pourra s'approvisionner en acide trans-acitonique auprès de fournisseurs commerciaux qualifiés.

Le développement de la formulation comprendra notamment :

- ☐ Le développement et la sélection de formulations(s) à vocation nébulisable adaptée à une administration par nébuliseur à membrane vibrante (vibrating mesh nebulizer) (ex. : *Aerogen Solo*), avec pour objectif une concentration finale en principe actif d'environ 50mg/mL, en intégrant les principaux paramètres physicochimiques susceptibles d'impacter les performances de nébulisation et la stabilité de la formulation, notamment : solubilité, viscosité, pH (cible autour de 4–5), stabilité physicochimique, propriétés aérodynamiques des aérosols générés, ou tout autre paramètre jugé pertinent ;
- ☐ La prise en compte des exigences et recommandations applicables aux formulations destinées à l'administration par nébulisation, (*Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal medicinal products* - https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-medicinal-products-revision-1_en.pdf)
- ☐ La réalisation d'études de stabilité pertinentes au regard du stade de développement ;
- ☐ Le développement et la qualification des méthodes analytiques associées.

Les orientations du développement de la formulation ainsi que les principaux paramètres physicochimiques et techniques associés seront définis en concertation avec l'équipe de recherche.

- ■ **Livrables attendus :**

Les livrables documentaires attendus incluent notamment :

- ☐ Un rapport de développement du procédé de synthèse ;
- ☐ Un rapport de développement analytique ;
- ☐ Un rapport relatif aux études de polymorphisme ;
- ☐ Un rapport relatif aux études de stabilité ;
- ☐ Un rapport de développement de formulation incluant notamment : la composition des formulations évaluées, les paramètres de préparation, les conditions de conservation, les résultats de stabilité disponibles,
- ☐ Les recommandations relatives à la poursuite d'un futur développement compatible avec

un environnement GMP.

Le matériel final attendu est le suivant :

- ☐ Environ 50 g d'API de qualité R&D (pureté cible $\geq 98-99\%$) sous forme de poudre ;
- ☐ Conditionnement en aliquots d'environ 1 g ;
- ☐ Les certificats d'analyse, données analytiques brutes et documentation technique associée aux lots fournis ;
- ☐ Pour chaque formulation développée, fourniture d'environ 10 mL de la formulation finale prête à l'emploi, incluant l'ensemble des excipients, tampons, agents de solubilisation et autres constituants requis pour la préparation, la conservation et l'administration de l'API ;

5. GARANTIE ET SERVICE APRES-VENTE

Le prestataire s'engage à assurer un suivi post-prestation afin de garantir la conformité et la qualité des travaux réalisés. Cela inclut :

- – La transmission des résultats complets dans un format exploitable.
- – La garantie de la qualité et de la traçabilité des données expérimentales.
- – La disponibilité pour répondre à d'éventuelles demandes de clarification ou d'explication des données obtenues.

Le prestataire est engagé par les délais de réalisation maximum indiquée dans son offre, ce pour la réalisation des prestations d'étude mais également pour toute demande d'éclaircissement ou d'ajustement mineur des analyses fournies.