








Open Archive Toulouse Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/25354>

To cite this version:

Ruffel, Lucas  and Brouillet, Fabien  and Soulié, Jérémy  and Frances, Christine  and Tourbin, Mallorie  *Procédé innovant pour la formulation de nanovecteurs d'agents anticancéreux par co-spray drying*. (2018) In: 9ème colloque Sciences et Technologie des Poudres STP 2018, July 2018 (Compiègne, France). (Unpublished)

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

Procédé innovant pour la formulation de nanovecteurs d'agents anticancéreux par co-spray drying

L. Ruffel¹, F. Brouillet², J. Soulié², C. Frances¹, M. Tourbin¹

¹ Laboratoire de Génie Chimique, Université de Toulouse, CNRS, 31432 TOULOUSE

² CIRIMAT, Université de Toulouse, CNRS, 31030 TOULOUSE

Introduction

Les nanosystèmes présentent un intérêt important dans le monde biomédical, pour leur utilisation comme outils diagnostiques ou thérapeutiques afin de réaliser une délivrance contrôlée de principes actifs. Parmi tous ces systèmes, les nanoparticules de silice mésoporeuse (MSN), biocompatibles et capables de se dégrader naturellement dans le corps (Lu et al. 2007, Slowing et al. 2008), possèdent un véritable potentiel en tant que vecteurs de molécules actives. Leur capacité d'encapsulation par physisorption ou chimisorption est également un atout majeur. La silice de type MCM-41 est l'une des plus synthétisées et utilisées, notamment grâce à sa forte porosité et à sa très grande surface spécifique (Vallet-Regi et al. 2001, Wilczewska et al. 2012).

Dans ce projet, des MSN de type MCM-41 sont synthétisées en réacteur batch par voie sol-gel en catalyse basique en présence de tensioactif permettant l'obtention de mésopores. Ce procédé semi-continu, robuste et répétable, permet d'obtenir des particules de propriétés contrôlées : organisation et diamètre de pores ainsi que diamètre des particules.

Les méthodes d'imprégnation, de mélange ou encore de fusion suivi d'une trempe, sont des méthodes assez conventionnelles pour la charge de médicaments au sein d'une matrice. Le procédé de co-atomisation séchage, encore peu utilisé dans cet objectif, semble être un procédé alternatif intéressant pour l'encapsulation de principe actif au sein de pores des MSN. En effet, ce procédé est attractif pour la formulation de nanovecteurs du fait de sa rapidité de mise en œuvre, son rendement et de la possibilité de disposer d'un produit sous forme sèche, plus stable qu'une suspension (Shen et al. 2010, Shen et al. 2011).

Le travail réalisé consiste à étudier et développer un procédé innovant basé sur cette technologie de « co-spray drying ». L'ibuprofène, faiblement hydrosoluble, et dont les propriétés de précipitation sont connues, a été choisi comme molécule modèle (Figure 1).

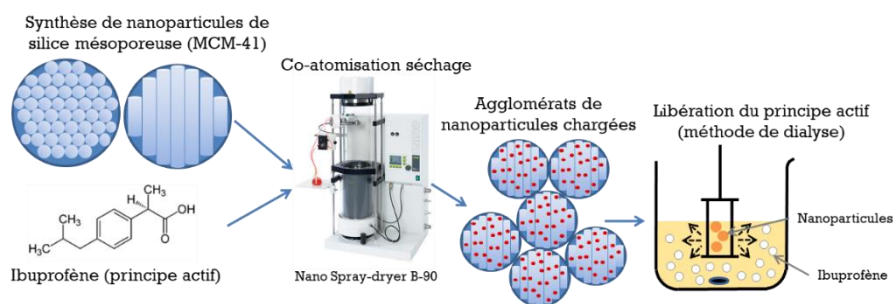


Figure 1 : Etapes clés de l'encapsulation du principe actif par co-spray drying

Expérimental

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer les mécanismes de charge lors du séchage. En effet, les caractéristiques des particules après encapsulation et leurs propriétés d'usage (stabilité, dispersabilité, profil de libération) peuvent être modifiées avec la variation de paramètres de formulation (ratio R=ibuprofène:silice, masse et concentration de la silice dans la suspension à sécher, composition du solvant, ...) et/ou les paramètres du procédé (débit d'alimentation en suspension, température du gaz de séchage, durée du séchage, préparation de la suspension, caractéristiques de la buse, ...). Après séchage, les cinétiques de libération du principe actif sont étudiées dans un milieu tampon grâce à un dispositif de dialyse. Le croisement des données obtenues par des techniques de caractérisation complémentaires

et multi-échelles a permis d'obtenir des informations sur les nanoparticules de silice mésoporeuse (MEB, MET, SAXS, DLS, Adsorption de N₂), sur l'encapsulation du principe actif dans cette matrice (DRX, SAXS, RMN du solide), et sur la libération du principe actif (dosage en UV), dans le but d'avoir une meilleure compréhension de l'influence des paramètres sur les propriétés finales des particules. Parmi les paramètres cités, l'étude de l'influence du ratio R=ibuprofène:silice sera présentée ici.

Résultats et discussion

La combinaison de caractérisations par microscopie (MEB, MET) et de caractérisations physico-chimiques (DLS, Adsorption N₂, SAXS) permet d'obtenir de nombreuses informations sur les propriétés des MSN en particulier avant l'encapsulation de principe actif à l'intérieur de cette matrice (Tableau 1). Après co-atomisation séchage, différentes morphologies d'agglomérats ont été obtenues selon les ratios ibuprofène:silice (Figure 2). En effet, les agglomérats de nanoparticules poreuses ont une forme de couronne pour des ratios compris entre 0:100 et 50:50 tandis qu'avec un ratio R=75:25, on peut noter la présence hors pores de matériau qui est le principal constituant de l'agglomérat.

Tableau 1 : Propriétés des MSN déterminées par différentes techniques de caractérisation

Technique	Propriété	Valeur
Dynamic Light Scattering	d _{particules}	301 nm
	Surface spécifique	809 m ² /g
Adsorption N ₂	d _{pores}	3,31 nm
	d _{pores} centre à centre	4,51 nm
SAXS	d _{pores} centre à centre	4,51 nm

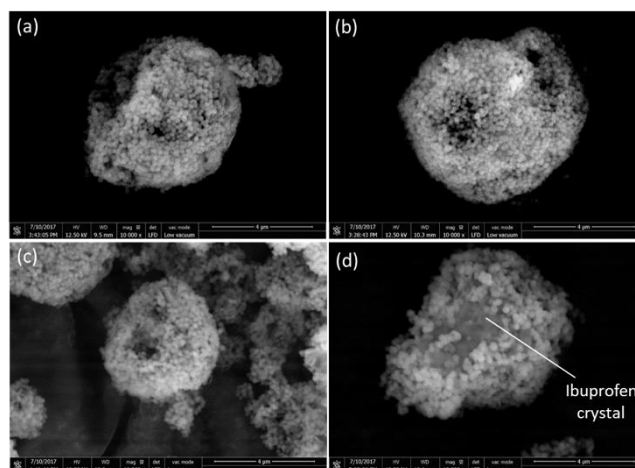


Figure 2 : Clichés MEB (x10k) d'agglomérats de MSN chargés à différents ratios R : 0:100 (a), 25:75 (b), 50:50 (c), 75:25 (d)

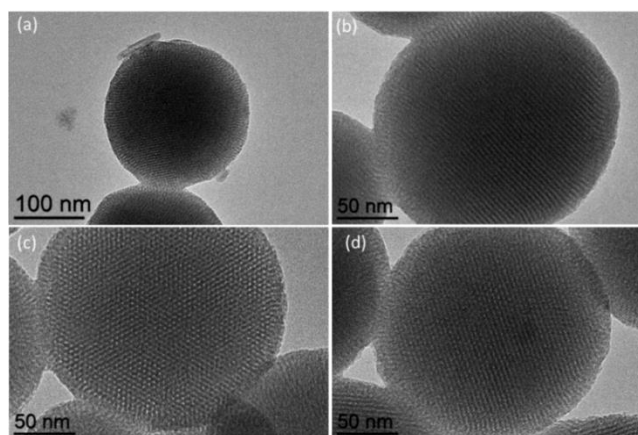


Figure 3 : Clichés MET d'agglomérats de MSN chargés à différents ratios R : 0:100 (a) (x50k), 25:75 (b), 30:70 (c), 40:60 (d) (x100k)

La Microscopie Electronique à Transmission (MET) révèle le réseau de pores ainsi que la taille des MSN (Figure 3) (Slowing et al. 2008). D'après la littérature, le réseau de pores cylindriques organisés en hexagone ne semble pas modifié après encapsulation de divers principes actifs. Le SAXS (Small Angle X-rays Scattering) est une technique de caractérisation donnant des informations sur le réseau de pores du système (Solovyov 2013).

Cependant, il est nécessaire d'utiliser d'autres caractérisations physico-chimiques pour obtenir des informations sur la présence ou non d'ibuprofène dans le système. La Diffraction de Rayons X (DRX) révèle la présence d'ibuprofène dans un état cristallin au sein des échantillons atomisés à partir du ratio R=40:60 (Figure 4) (Shen et al. 2010). C'est également à partir de ce ratio que la présence de matériau hors pores est observée en MEB. De plus, la RMN du solide donne des informations complémentaires sur l'état physique du principe actif (Shen et al. 2011). En effet, on peut noter la présence d'ibuprofène amorphe quel que soit le ratio ibuprofène:silice (Figure 5). De plus on observe en DRX que le principe actif se retrouve également dans un état pseudo-liquide (RMN ^{13}C INEPT MAS, non montré) pour les faibles ratios d'ibuprofène:silice, et cristallin pour les ratios importants.

La superposition de toutes ces informations permet d'émettre des hypothèses sur la localisation et l'état de l'ibuprofène selon le ratio R=ibuprofène:silice imposé en entrée de l'atomisation. En effet, selon la quantité d'ibuprofène présente dans le système, cette molécule peut se trouver dans un état amorphe ou pseudo-liquide à l'intérieur des pores des nanoparticules de silice ; il peut également être présent sous forme de cristaux qui, eux, ne peuvent se former qu'en dehors des pores de la matrice.

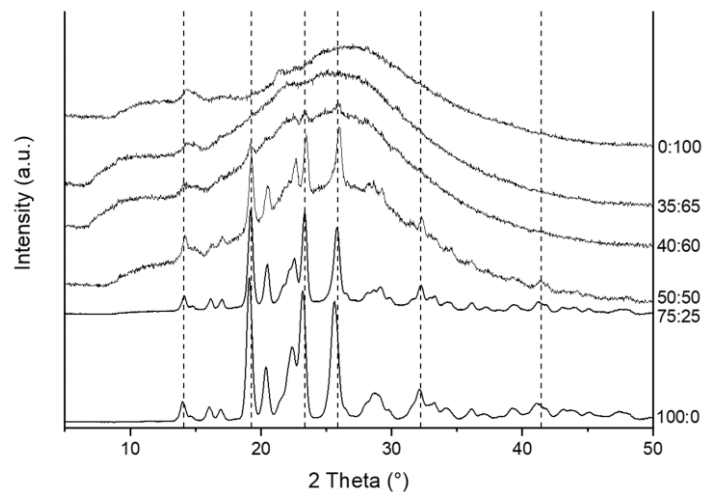


Figure 4 : Courbes DRX d'agglomérats de MSN chargés à différents ratios R allant de 0:100 à 100:0

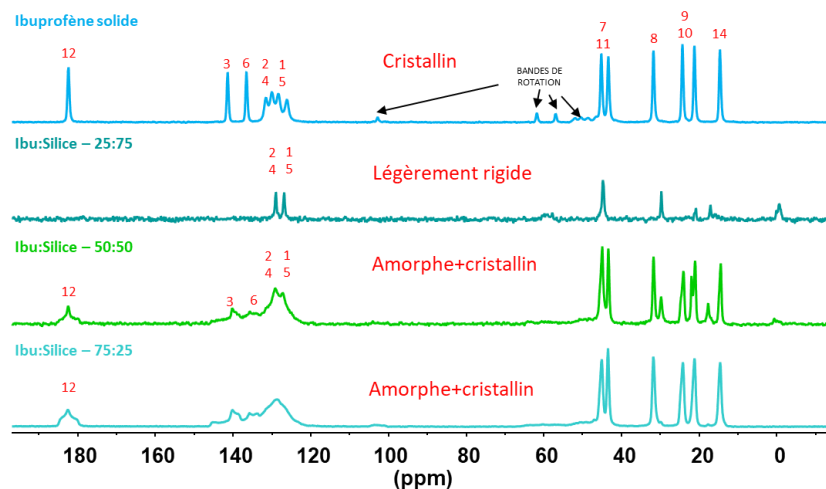


Figure 5 : RMN ^{13}C du solide Polarisation croisée (CP-MAS) d'ibuprofène pur et d'échantillons atomisés

La mise en œuvre de l'encapsulation d'une substance active à l'intérieur d'une matrice poreuse a pour principal objectif de réaliser une libération contrôlée du médicament. Des libérations de l'ibuprofène ont donc été réalisées et les cinétiques ont pu être déterminées grâce à la méthode de dialyse (D'Souza 2014), avec plusieurs objectifs:

- Déterminer des cinétiques de libération du principe actif selon les paramètres opératoires du séchage
- Etablir une relation entre l'état physique de l'ibuprofène et les cinétiques de libération
- Déterminer le meilleur ratio massique R=ibuprofène:silice selon le type d'application pharmaceutique visée.

Les cinétiques de libération de principe actif sont comparées à la libération d'une solution et d'une suspension d'ibuprofène comme références. Pour le ratio R=25:75, la libération du principe actif est plus rapide et importante que la dissolution d'ibuprofène cristallin (référence), ce qui démontre l'intérêt de l'encapsulation de ce principe actif dans la matrice de silice.

Conclusion

La combinaison de méthodes de caractérisations physico-chimiques et microscopiques permet d'obtenir une connaissance importante sur les propriétés du système silice-ibuprofène avant et après encapsulation du principe actif. L'état physique de la molécule active dépend notamment du ratio massique ibuprofène:silice et de sa localisation au sein de la matrice (à l'intérieur ou non des pores).

Des études de libération ont permis de voir l'effet de la charge de l'ibuprofène dans les MSN sur la cinétique de relargage. Ce principe actif, dans un état amorphe à l'intérieur des pores de MSN, possède une cinétique de libération plus importante à haute concentration. L'influence de l'état physique de l'ibuprofène semble donc avoir une grande importance sur la libération de celui-ci.

Enfin, les paramètres opératoires du procédé de co-atomisation séchage peuvent avoir une influence sur l'encapsulation et sont à optimiser afin d'obtenir les propriétés finales les plus favorables selon l'utilisation.

Références

- D'Souza, Susan. 2014. "A Review of In Vitro Drug Release Test Methods for Nano-Sized Dosage Forms." *Advances in Pharmaceutics* 2014: 1–12.
- Lu, Jie, Monty Liang, Jeffrey I. Zink, and Fuyuhiko Tamanoi. 2007. "Mesoporous Silica Nanoparticles as a Delivery System for Hydrophobic Anticancer Drugs." *Small* 3 (8): 1341–46.
- Shen, Shou-Cang, Wai Kiong Ng, Leonard Chia, Yuan-Cai Dong, and Reginald B.H. Tan. 2010. "Stabilized Amorphous State of Ibuprofen by Co-Spray Drying With Mesoporous SBA-15 to Enhance Dissolution Properties." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (4): 1997–2007.
- Shen, Shou-Cang, Wai Kiong Ng, Leonard Chia, Jun Hu, and Reginald B.H. Tan. 2011. "Physical State and Dissolution of Ibuprofen Formulated by Co-Spray Drying with Mesoporous Silica: Effect of Pore and Particle Size." *International Journal of Pharmaceutics* 410 (1–2): 188–95.
- Slowing, I, J Viveroescoto, C Wu, and V Lin. 2008. "Mesoporous Silica Nanoparticles as Controlled Release Drug Delivery and Gene Transfection Carriers☆." *Advanced Drug Delivery Reviews* 60 (11): 1278–88.
- Solovyov, Leonid A. 2013. "Diffraction Analysis of Mesostructured Mesoporous Materials." *Chem. Soc. Rev.* 42 (9): 3708–20.
- Vallet-Regi, M., A. Rámila, R. P. del Real, and J. Pérez-Pariente. 2001. "A New Property of MCM-41: Drug Delivery System." *Chemistry of Materials* 13 (2): 308–11.
- Wilczewska, Agnieszka Z., Katarzyna Niemirowicz, Karolina H. Markiewicz, and Halina Car. 2012. "Nanoparticles as Drug Delivery Systems." *Pharmacological Reports* 64 (5): 1020–1037.