

Jeudi **15 décembre** 2011

2^e rencontre
Plateforme

gala
une nouvelle offre
en Galénique avancée

**Comment améliorer la biodisponibilité
de molécules bioactives peu solubles
dans des milieux aqueux ?**

SOMMAIRE

LA PLATEFORME GALA® : UNE NOUVELLE OFFRE TECHNOLOGIQUE EN MIDI-PYRENEES, DE NOUVEAUX SERVICES AUX ENTREPRISES	2
GALA® ET SA GOUVERNANCE	3
LES RENCONTRES GALA®	4
LE PROGRAMME DE LA JOURNEE	6/7
LES RESUMES DES INTERVENTIONS	8
APPROCHE 1. LES NANOCRISTAUX	
F1. Synthèse de nanoparticules d'une molécule hydrophobe peu soluble en vue d'améliorer sa biodisponibilité orale - le cas de la rifampicine	8
F2. Miniaturisation et modélisation du procédé de broyage à billes pour l'obtention des nano particules	9
APPROCHE 2. LES DISPERSIONS SOLIDES	
F3. Procédé continu d'obtention de formulations solides : dispersion d'une charge dans une matrice polymère par extrusion	9
F4. Evaluation des capacités de relargage d'un ciment injectable antibactérien : influence de la formulation	10
F5. Contrôle de la biodisponibilité de PA par diffusion via implant	11
APPROCHE 3. LES DISPERSIONS COLLOÏDALES	
F6. Dispersions de nanoparticules d'organogels pour le transport d'actifs hydrophobes	11
F7. Etude de la stabilité de suspensions colloïdales à usage biomédical : cas de biomatériaux à base d'apatites biomimétiques	12
LISTE DE POSTERS	
CIRIMAT (Centre Interuniversitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux) - équipe Phosphates, Pharmacotechnie, Biomatériaux	13
IMRCP - Laboratoire d'Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique	13
LGC (Laboratoire de Génie Chimique)	14
RAPSODEE (Centre de Recherche d'Albi en Procédés des Solides Divisés, de l'Énergie et de l'Environnement)	14
Équipe Systèmes Moléculaires Organisés et Développement Durable	16
Contribution industrielle	16

LA PLATEFORME GALA® : UNE NOUVELLE OFFRE TECHNOLOGIQUE REGIONALE, DE NOUVEAUX SERVICES AUX ENTREPRISES

Philippe Leroux, *Président de Castres-Mazamet Technopole^{CEEI}*,
Maria-Inês Ré, EMAC

La plateforme technologique régionale GALA®, orientée *recherche et innovation*, **comporte deux éléments constitutifs :**

- **Un réseau d'expertises dans le domaine, associant chimistes, pharmaciens, physico-chimistes et ingénieurs, de 5 laboratoires de recherche en Midi-Pyrénées :** Centre Rapsodee FRE 3213 CNRS/EMAC ; Laboratoire SPCMIB UMR 5068 CNRS/UPS ; Laboratoire de Génie Chimique UMR 5503 CNRS/INPT/UPS ; Laboratoire IMRCP UMR 5623 CNRS/UPS (Équipe SMODD) et CIRIMAT UMR 5085 CNRS/INPT/UPS (Équipe PPB) ;
- **Un plateau technique de 400 mètres carrés situé sur la Zone d'Activité du Causse à Castres.** Ce plateau constitue un outil mutualisé proposant des équipements permettant d'expérimenter et de caractériser des procédés et matériaux en conditions BPF et de manipuler des actifs pharmaceutiques dans le respect des règles de sécurité.

Une **collaboration privilégiée** entre les 5 Laboratoires membres est établie pour réaliser des recherches coordonnées à plusieurs ou tous ensemble ; fournir des services scientifiques à des partenaires extérieurs (industriels, académiques, autres...) ; développer la recherche partenariale des Laboratoires avec des tiers aux niveaux régional, national, européen et international.

La plateforme GALA® est identifiée comme un **projet structurant du Pôle de Compétitivité Cancer-Bio-Santé** (labellisé en avril 2009). Cette plateforme est portée par l'EMAC dans le cadre du Contrat de Plan État-Région 2007-2013, avec le soutien financier de l'État, de la région Midi-Pyrénées, de la Communauté d'agglomération de Castres-Mazamet et de Castres-Mazamet Technopole^{CEEI}.

Associée au réseau des laboratoires rassemblés sous les tutelles de L'Institut National Polytechnique de Toulouse, de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, de L'École des Mines d'Albi-Carmaux (Mines Albi) et du CNRS, cette plateforme de compétences en Galénique avancée s'inscrit en cohérence avec les politiques régionales et locales en matière de recherche médicale. Sa mise en œuvre se définit au plan régional, mais son rayonnement est appelé, à terme, à un déploiement d'envergure nationale. L'implantation de ce plateau technique de la plateforme GALA® à Castres, avec l'appui de Castres-Mazamet Technopole^{CEEI}, s'inscrit en cohérence avec la réalité industrielle de l'agglomération de Castres-Mazamet, 2e bassin industriel de Midi-Pyrénées.

GALA® ET SA GOUVERNANCE

La gouvernance de la plateforme GALA® réunissant les différents partenaires s'articule autour d'un **Comité d'Orientation et de Gestion**¹, associé à un **Conseil Scientifique et Technique**². Elle est liée par une convention de collaboration avec les laboratoires partenaires qui a été signée en juin 2011. Des contrats de prestations ou de recherche seront établis avec les clients industriels.

Comité d'Organisation et de Gestion (COG)¹

- **Mines Albi : Bruno Verlon** (Directeur)
- **UPS : Christophe Cazaux** (Vice-président de l'Association du Cancéropôle et vice-président délégué de l'Université Paul-Sabatier)
- **INPT : Marie-Elisabeth Borredon** (Vice-Présidente, Directrice du Laboratoire de Chimie Agro-Industrielle (LCA))
- **CNRS : Marie-Thérèse Bernard** (Service Partenariat et Valorisation)
- **Castres-Mazamet Technopole^{CEEI} : Philippe Leroux** (Président de Castres-Mazamet Technopole^{CEEI} et Vice-président de la Communauté d'agglomération de Castres-Mazamet)
- **Communauté d'agglomération de Castres-Mazamet : Pierre Fabre** (Vice-Président de la Communauté d'agglomération de Castres-Mazamet, délégué à l'enseignement supérieur, à la recherche et au transfert de technologie)
- **ARMINES : René David** (Directeur du Centre Commun EMAC-ALBI)
- **Pôle Cancer-Bio-Santé : Pierre Montoriol** (Président)
- **Conseil Régional de Midi-Pyrénées : Gérard Onesta** (Vice-président)
- **Représentant du CST***
- **Directeur de la plateforme****

** désigné par le CST ; ** nommé par le COG*

Conseil Scientifique et Technique (CST)²

- **Mines Albi : Maria Inès RÉ** (Maître de recherche, Directrice adjointe du Centre Rapsodee)
- **LGC : Christine Frances** (Directeur de recherche CNRS), titulaire ; **Mallorie Tourbin** (Maître de Conférences ENSIACET), suppléante
- **CIRIMAT : Anne Marie Sautereau** (Professeur UPS), titulaire ; **Stéphanie Sarda** (Maître de Conférences UPS / IUT-Castres), suppléante
- **IMRCP : Isabelle Rico-Lattes** (Directeur de recherche CNRS)
- **LSPCMIB : Michel Baltas** (Directeur de recherche CNRS, Directeur du LSPCMIB)
- **Pôle de Compétitivité Cancer-Bio-Santé***
- **Castres-Mazamet Technopole^{CEEI} : Caroline Lapellerie** (Directrice)
- **Des représentants d'industriels des différents secteurs d'activités de la plateforme GALA®** (dans le cadre d'accord de confidentialité)

** désigné par le pôle CBS*

LES RENCONTRES GALA®

La journée du 17 décembre 2009 a inauguré le volet des rencontres de la plateforme GALA®. Pour cette 2e édition, le thème retenu est celui de **l'amélioration de la biodisponibilité de molécules bioactives peu solubles dans des milieux aqueux**.

Les molécules de faible biodisponibilité représentent une proportion croissante des nouveaux médicaments en développement. De nombreux facteurs peuvent expliquer une faible biodisponibilité telle qu'une mauvaise vitesse de dissolution, une faible solubilité ou une faible perméabilité. De nos jours, ils constituent une des principales causes d'échec dans le développement d'un médicament. Afin de répondre à cette problématique, différentes approches galéniques peuvent être explorées. Parmi les différentes approches possibles, cette journée va se concentrer sur les **nanocristaux**, les **dispersions solides** et les **dispersions colloïdales**.

L'introduction à la thématique de la journée portera sur les caractéristiques de ces différents systèmes qui permettent d'accroître la biodisponibilité de molécules peu solubles, les procédés qui peuvent être mis en œuvre pour les produire. Des **interventions « Focus »** sont organisées à cet effet. Elles permettront une présentation coordonnée des compétences que l'on trouve autour de GALA® pour le développement de nanocristaux ou des nanosuspensions de molécules peu solubles, de dispersions solides ou dispersions colloïdales.

La visite du plateau technique sur le site du Causse à Castres, dédié aux procédés de génération et mise en forme galénique et à la caractérisation de matériaux, complète le programme de cette journée.

Le Programme

2^e rencontre
Plateforme

gala
une nouvelle offre
en Galénique avancée

**Comment améliorer la biodisponibilité
de molécules bioactives peu solubles
dans des milieux aqueux ?**



LE PROGRAMME

Jeudi 15 Décembre 2011

8h45 - 9h00 **ACCUEIL**

9h00 - 9h30 **INTRODUCTION**

- **Bruno VERLON**, Directeur de l'Ecole des Mines d'Albi-Carmaux
- **Philippe LEROUX**, Président de Castres-Mazamet Technopole^{CEEI} et Vice-président de la Communauté d'agglomération de Castres-Mazamet
- **Pierre MONTORIOL**, Président du Pôle Cancer-Bio-Santé

• **Les actualités de la plate-forme**

Les potentialités des laboratoires et l'aspect structurant de la plateforme

Maria Inès RÉ (RAPSOEE FRE 3123 CNRS/EMAC)

9h30 - 9h50 **INTRODUCTION A LA THEMATIQUE :
COMMENT AMELIORER LA BIODISPONIBILITE DES MOLECULES BIOACTIVES ?**
Maria Inès RÉ (RAPSOEE FRE 3123 CNRS/EMAC)

9h50 - 12h00 **INTERVENTIONS « FOCUS »**

9h50 - 10h20 **APPROCHE 1. LES NANOCRISTAUX**

9h50 - 10h05 **F1. Synthèse de nanoparticules d'une molécule hydrophobe peu soluble en vue d'améliorer sa biodisponibilité orale - le cas de la rifampicine**
Fabienne ESPITALIER (RAPSOEE FRE 3123 CNRS/EMAC/Groupe Poudres&Procédés)
Yves GENISSON (SPCMIB UMR 5068 CNRS/UPS/ Équipe Santé)

10h05-10h20 **F2. Miniaturisation et modélisation du procédé de broyage à billes pour l'obtention des nanoparticules**
Mostafa NAKACH (Sanofi-Aventis, Paris)

10h20 - 10h45 Pause café

10h45 - 11h30 **APPROCHE 2. LES DISPERSIONS SOLIDES**

10h45 - 11h00 **F3. Procédé continu d'obtention de formulations solides : dispersion d'une charge dans une matrice polymère par extrusion**
Martial SAUCEAU (RAPSOEE FRE 3123 CNRS/EMAC/Groupe Poudres&Procédés)

11h00 - 11h15 **F4. Evaluation des capacités de relargage d'un ciment injectable antibactérien : influence de la formulation**
Sophie GIROD (CIRIMAT UMR 5085 CNRS/INPT/UPS /Équipe PPB)

11h15 - 11h30 **F5. Contrôle de la biodisponibilité de PA par diffusion via implant**
Marina FIALLO (SIMAD, LU50, CHU de Rangueil)



11h30 - 12h00

APPROCHE 3. LES DISPERSIONS COLLOÏDALES

11h30 - 11h45

F6. Dispersions de nanoparticules d'organogels pour le transport d'actifs hydrophobes

Emile PEREZ (IMRCP UMR 5623 CNRS/UPS/Équipe SMODD)

11h45 - 12h00

F7. Etude de la stabilité de suspensions colloïdales à usage biomédical : cas de biomatériaux à base d'apatites biomimétiques

Mallorie TOURBIN (LGC UMR 5503 CNRS/INPT/UPS) - collaboration LGC/CIRIMAT

12h00 - 12h30

DISCUSSION / DEBAT

L'occasion d'échanger sur les sujets abordés lors des interventions « focus ».

12h30 - 13h00

TEMOIGNAGE INDUSTRIEL SUR LA CARACTERISATION DES FORMES GALENIQUES PAR IMAGERIE

L'imagerie à travers une expérience industrielle.

Comment le principe actif est-il distribué dans une forme galénique ? Le procédé a-t-il modifié la forme cristalline du principe actif ? À travers différents exemples, le couplage confocal-raman ou le couplage MEB-sonde X ou l'AFM seront illustrés.

Jean ALIÉ (Sanofi-Aventis, Montpellier)

13h00 - 15h00

DEJEUNER BUFFET SUR PLACE ET EXPOSITION DE POSTERS

L'occasion de connaître les différentes compétences des laboratoires membres de GALA® autour de la thématique « galénique avancée », **sous la forme de posters** (en complément ou au-delà de la thématique de cette 2e journée).

15h00

VISITE DU PLATEAU TECHNIQUE GALA®

16h00

CLOTURE DE LA JOURNEE

Maria Inès RÉ (RAPSOEE FRE 3123 CNRS/EMAC)

Caroline LAPELERIE (Directrice de Castres-Mazamet Technopole^{CEEI})

LES RESUMES DES INTERVENTIONS

F1.

Synthèse de nanoparticules d'une molécule hydrophobe peu soluble en vue d'améliorer sa biodisponibilité orale - le cas de la rifampicine

Alessandra Viçosa^{1,2}, Jean-Jacques LETOURNEAU¹, Fabienne Espitalier¹, Maria Inês RÉ¹

¹Université de Toulouse ; Ecole des Mines d'Albi ; CNRS ; Centre RAPSODEE,
F-81013 Albi, France

²Laboratoire de Technologie Pharmaceutique, Farmanguinhos/Fondation Oswaldo Cruz,
21041-250, Rio de Janeiro/RJ, BRÉSIL

Plusieurs techniques sont communément utilisées pour améliorer la biodisponibilité de molécules faiblement solubles dans l'eau, telles que la réduction de taille qui augmente la cinétique de dissolution, l'utilisation de tensio-actifs, la formation de dispersions solides et la solidification sous forme amorphe qui accroît la solubilité de ces molécules. Le procédé de cristallisation par effet antisolvant est une technique prometteuse pour préparer des nanoparticules. Une difficulté associée à cette technologie est que la molécule doit être soluble dans au moins un solvant, ce qui crée un problème pour une grande majorité des molécules nouvellement synthétisées ou découvertes, car elles sont faiblement solubles dans l'eau et dans les solvants organiques. Des exemples typiques de solvants utilisés sont le diméthyl sulfoxyde (DMSO), l'éthanol ou l'acétone. Mais l'utilisation de ces solvants est limitée car : ils sont plus ou moins toxiques, ils doivent être séparés et recyclés.

Parmi les solvants destinés à être utilisés dans le cadre d'une chimie « propre », les liquides ioniques laissent présager des applications multiples. En effet, les liquides ioniques, sels organiques fondus à température ambiante, ont la particularité d'avoir une tension de vapeur nulle. Ils constituent donc une nouvelle classe de solvants non volatiles et ininflammables qui présentent des propriétés originales et répondent à plusieurs des critères de la chimie verte. Régulièrement sont synthétisés de nouveaux liquides ioniques, non toxiques et entièrement organiques. Leur grande stabilité et leur non-volatilité les destinent à remplacer les solvants classiques : halogénés, toxiques et/ou volatiles. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude de la recristallisation par effet antisolvant de la rifampicine, une molécule hydrophobe d'intérêt pharmaceutique (BCS II). A la place de solvants organiques classiques un liquide ionique (LI) a été utilisé comme solvant de cette molécule et une solution aqueuse comme anti-solvant. Des mesures de solubilité ont été effectuées dans différents ratios LI/eau. Les nanoparticules formées par effet anti-solvant ont été comparées aux particules d'origine par observation au MEB et des tests de dissolution. Ces tests ont permis de montrer que les nanoparticules de rifampicine présentent une solubilité plus grande et une cinétique de dissolution plus rapide.

F2. Miniaturisation et modélisation du procédé de broyage à billes pour l'obtention des nano particules

Mostafa NAKACH

Sanofi-Aventis, Département des Sciences Pharmaceutiques, Vitry-sur-Seine

Le but de cette présentation est de répondre à un certain nombre de questions d'un point de vue de l'ingénieur à savoir :

Le développement du procédé de broyage à billes pour l'obtention des nano particules est très consommateur en temps et en produit. Quelle est la méthodologie à mettre en place pour miniaturiser le développement du procédé?

Quelles sont les informations pertinentes à acquérir à l'échelle labo pour garantir la transposition d'échelle?

Comment éviter une divergence entre l'échelle laboratoire, pilote et industrielle ?

Quelle type de méthodologie à mettre en place en fonction du l'étape du développement du médicament ?

F3. Procédé continu d'obtention de formulations solides : dispersion d'une charge dans une matrice polymère par extrusion

Martial SAUCEAU, Elisabeth RODIER, Jacques FAGES

Université de Toulouse ; Ecole des Mines d'Albi ; CNRS ; Centre RAPSODEE, F-81013 Albi, France

L'extrusion fusion (hot melt) est un procédé largement éprouvé dans l'industrie des plastiques. Ces dernières années, il a reçu un intérêt croissant pour la formulation galénique car il présente plusieurs avantages. Il répond à plusieurs des principes de la chimie verte : absence de solvant, procédé compact et continu en une seule étape (intensification). Il permet des dosages relativement élevés en principe actif et un haut degré de dispersion de ce dernier dans une matrice polymère. De nombreuses formes thérapeutiques ont ainsi déjà été réalisées : granules, comprimés, systèmes transdermiques et transmuco-siques, implants, ...

Au cours de cette présentation, 3 exemples de cas seront évoqués. Le premier s'intéressera à la dispersion de nanoparticules d'argiles dans du poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate), un polymère issu de la fermentation bactérienne. Une dispersion des nanoparticules a pu être obtenue par l'utilisation d'un procédé d'extrusion bivis.

Le deuxième concernera la dispersion d'un PA, le carvedilol, dans un polymère pharmaceutique, l'Eu-dragit E100, par une extrusion monovis. Une amorphisation du PA a été observée, avec une dispersion à l'échelle moléculaire, se traduisant par une augmentation de la vitesse de dissolution.

Enfin, l'apport au procédé du dioxyde de carbone supercritique sera montré. En effet, sa solubilité importante dans la plupart des polymères lui permet de modifier significativement les propriétés des polymères dans lesquels il se dissout. Ceci permet en particulier un abaissement des contraintes mécaniques et des températures opératoires. En outre, lors du passage dans une filière, il se comporte comme un agent d'expansion en retournant à l'état gazeux et permet l'obtention de mousses de porosité contrôlée.

F4. Evaluation des capacités de relargage d'un ciment injectable antibactérien : influence de la formulation

**Sophie GIROD FULLANA¹, Sylvaine JACQUART², Mohamed FATNASSI²,
Fabien BROUILLET¹, Christian REY², Christèle COMBES²**

¹Université Toulouse III, CIRIMAT INPT-CNRS-UPS, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse, France

²Université Toulouse III, CIRIMAT INPT-CNRS-UPS, ENSIACET, Toulouse, France

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet ANR BIOSINJECT, visant à formuler et évaluer l'efficacité d'un ciment composite minéral/organique injectable présentant des propriétés antibactériennes, conférées par la présence d'un sel d'argent dans la matrice. La solubilité des sels d'argent pouvant être un frein à leur formulation dans une dispersion solide minérale, leur inclusion dans des microsphères polymères a été envisagée dans le but d'en modifier la biodisponibilité.

Ainsi, un ciment biocompatible à base de carbonate de calcium [1] a été optimisé en l'associant avec un polymère biodégradable, susceptible d'en améliorer la résorption, la cohésion ainsi que de lui conférer des capacités de libération contrôlée de principes actifs [2]. La mise en forme des polymères ainsi que le contrôle simultané des propriétés morphologiques et des capacités d'encapsulation des microparticules résultantes constituent un défi important pour la conception d'un tel composite. Le choix de la formulation des microsphères et la maîtrise de leur procédé de mise en forme font partie des points clefs de sa conception. En plus de leurs capacités à encapsuler et contrôler la libération d'actifs, l'obtention d'une morphologie sphérique à une échelle micrométrique permet de générer une porosité au sein du matériau et ainsi améliorer ses propriétés de résorption.

L'objectif de ce travail est de proposer la synthèse, en une seule étape, de microsphères de polysaccharides chargées en agent antibactérien, tout en contrôlant à la fois leur morphologie, leur texture et leur taux d'encapsulation. Pour l'élaboration des particules polymériques, le procédé d'atomisation-séchage, qui permet d'obtenir des particules sphériques en séchant des gouttelettes micrométriques dans un flux de gaz chaud [3], a été utilisé. Ce procédé peut fonctionner en continu ce qui présente un avantage dans la perspective d'un développement industriel.

Les conditions d'atomisation-séchage permettant l'obtention de particules de taille moyenne de 10 µm ont été optimisées. Des microsphères de carboxyméthylcellulose (CMC), d'acide hyaluronique (AH) ou de carraghénane (CA) chargées en sel d'argent comme agent antibactérien ont ainsi été obtenues et caractérisées. Différentes teneurs de microsphères allant de 2 à 20% massique dans la phase solide du ciment ont été testées. La présence de macropores liés à la présence des microsphères dans le ciment composite final a été mise en évidence par microscopie électronique à balayage (MEB).

Leurs propriétés de libération d'argent ont été étudiées avant et après inclusion dans le ciment minéral. La diffraction des rayons X, la microscopie électronique à balayage, la spectroscopie FTIR et la microspectroscopie Raman ont été employées pour caractériser les matériaux afin de corréler les résultats obtenus en termes de cinétique de libération de l'argent, à partir des microsphères et du composite final, avec la forme et l'état de dispersion de l'argent au sein des particules.

[1] Combes et al. (2006) *Biomaterials* 27 : 1945-1954

[2] Girod et al (2010) *Acta Biomaterialia* 6 : 2294-2300

[3] Iskandar et al. (2006) *Advanced Powder Technol.*, Vol. 17, No. 6, pp. 587-611

F5. Contrôle de la biodisponibilité de PA par diffusion via implant

Marina FIALLO, Véronique BRUMAS, Patrick SHARROCK, Olivier CASELLES

SIMAD, LUSO, CHU de Rangueil, Toulouse, France

En particulier, la modification de l'apatite avec des métaux permet de complexer certains ligands et de les libérer au pH inflammatoire. Le cuivre retient la doxorubicine sur la surface des implants en hydroxyapatite et la relargue localement vers un pH inférieur à 6.

Des essais avec la métronidazole et le chloramphénicol ont montré une maîtrise de la vitesse de libération en fonction de la porosité de l'implant et de la localisation du PA à l'intérieur des céramiques. Ceci permet d'éviter le relargage initial trop rapide et prolonge le relargage sur une période plus conforme aux visées thérapeutiques. La durée du traitement peut aussi être modifiée par introduction de polymères biodégradables dans les pores des céramiques.

Les principes actifs destinés au traitement des pathologies osseuses doivent entrer dans la sphère osseuse pour atteindre leur cible. Il devient plus propice d'introduire le PA par implantation et localisation proche de la zone à traiter. Nous avons mis au point des hydroxyapatites poreuses implantables avec possibilité de maîtriser le relargage des PA en fonction du temps et du pH. Nous présenterons ces méthodes innovantes de contrôle de la biodisponibilité en montrant la modularité des techniques.

F6. Dispersions de nanoparticules d'organogels pour le transport d'actifs hydrophobes

Emile PEREZ, Sophie FRANCESCHI-MESSANT, Isabelle RICO-LATTES

Laboratoire des IMRCP, UMR 5623, Université Paul-Sabatier, Toulouse, France

Malgré la grande diversité des systèmes de vectorisation, le transport et la délivrance des principes actifs hydrophobes reste encore un défi. Dans ce contexte, nous présentons des dispersions colloïdales originales constituées de nanoparticules à base d'organogel. Elles sont obtenues par émulsification à chaud de l'organogel suivi par un refroidissement à température ambiante. L'organogel est formé à partir du HSA (acide 12-hydroxystéarique) et d'une huile pouvant jouer le rôle de principe actif ou contenant le principe actif. Ces nanoparticules d'organogel sont des objets semi-solides dispersés dans une phase aqueuse contenant un stabilisant.

L'utilisation de nanoparticules d'organogel comme ingrédient finement dispersé dans une formulation peut présenter différents intérêts tels que le transport et la délivrance de principes actifs hydrophobes d'intérêt pharmaceutiques ou cosmétiques. Également dans le domaine du transport et immobilisation de filtres solaires, de tels systèmes peuvent permettre d'améliorer la texture, l'application et la protection.

Des formulations à base de nanoparticules de filtres solaires gélifiées ont été obtenues avec pour conséquence un accroissement de l'activité protectrice et de la texture du système. Ces objets ont également permis de transporter un anticancéreux hydrophobe permettant le traitement de mélanomes ou de lésions cutanées par photothérapie dynamique de la lumière.

F7.

Etude de la stabilité de suspensions colloïdales à usage biomédical : cas de biomatériaux à base d'apatites biomimétiques

Mallorie TOURBIN¹, Ahmed Al-KATTAN², Christophe DROUET²

¹ Université de Toulouse ; INPT ; UPS ; LGC (Laboratoire de Génie Chimique), Toulouse France

² Institut Carnot CIRIMAT, Université de Toulouse, UMR CNRS/INPT/UPS, Toulouse, France

Lors du procédé d'élaboration de suspensions colloïdales à usage biomédical, il apparaît important d'évaluer la stabilité des dispersions formulées afin d'assurer la conservation de leurs propriétés d'usage jusqu'au moment de leur utilisation.

Dans cette étude, nous prendrons l'exemple de suspensions de nanoparticules à base de phosphates de calcium apatitiques qui représentent des matériaux de choix pour la mise au point de (nano)systèmes biocompatibles, puisqu'ils sont très proches (en composition, structure, microstructure...) des apatites biologiques rencontrés dans les tissus durs des vertébrés.

Nous nous intéressons ici à l'évolution temporelle, après génération, de ces suspensions colloïdales afin d'évaluer la stabilité du système. Pour cela, certaines propriétés physiques et physico-chimiques d'intérêt, susceptibles d'être modifiées et d'avoir une incidence sur l'état de dispersion de la suspension, ont été caractérisées. Ainsi, les évolutions de la distribution de taille des particules mesurée par DLS, de leur charge de surface mesurée par zétamétrie, du pH de la suspension ainsi que de certaines propriétés rhéologiques seront présentées. Ces mesures mettent en évidence un vieillissement des suspensions, nous permettant d'identifier des voies de progrès en vue d'une meilleure stabilisation de ces suspensions colloïdales.

De plus, ces mêmes propriétés ont aussi été caractérisées lors du procédé de purification par dialyse, mettant en évidence une agglomération et une structuration des suspensions, menant à une gélification du système.

Les résultats confirment cependant bien l'intérêt potentiel de tels systèmes hybrides pour des applications à visée intracellulaire, notamment en lien avec la cancérologie.

Cette étude résulte d'une collaboration entre chercheurs du Laboratoire de Génie Chimique (LGC) et l'Institut Carnot CIRIMAT de Toulouse.

LISTE DE POSTERS

CIRIMAT (Centre Interuniversitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux) - équipe Phosphates, Pharmacotechnie, Biomatériaux

Formulation d'un substitut osseux à visée thérapeutique à base d'apatites biomimétiques : influence de la voie d'association de l'antibiotique sur les propriétés du biomatériau et la libération du principe actif

H. NOUKRATI, I. DEMNATI, S. CAZALBOU, O. MARSAN, C. REY, A. BARROUG, C. COMBES

Nous avons étudié différentes voies d'association d'un antibiotique (acide fusidique ou fusidate de sodium) avec un ciment biomimétique pour la substitution osseuse en vue de prévenir les risques d'infections post-opératoires et d'éviter une prise journalière d'antibiotique inhérente à la voie d'administration générale. La formulation et la caractérisation du matériau ainsi que l'étude préliminaire de libération du principe actif seront présentées.

Biocompatible and biodegradable «grenner» cationic surfactants for cosmetic applications

P. KIRILOV, F. BROUILLET, A. TOURETTE, S. CAZALBOU, S. GIROD, A. PETIT, AM. SAUTEREAU

Ces travaux de recherche concernent la conception, la synthèse et la valorisation de molécules tensioactives biocompatibles et biodégradables, à la base de matière premières d'origine végétale. Ainsi, nous avons mis au point un nouveau procédé de synthèse d'émulsifiants pour l'industrie cosmétique, pharmaceutique et détergente. Ce procédé repose sur la synthèse de tensioactifs dérivés d'un co-produit de l'industrie sucrière (betterave à sucre), la Glycine Bétaïne, et d'autre part de chaînes lipophiles issues d'huiles de colza ou de tournesol, extraites en Métropole.

Nanocrystalline apatites as model of bone mineral for drug delivery : Mechanism of action of bisphosphonates.

P. PASCAU., F. ERRASSIFI, S SARDA., A BARROUG., A. LEGROURI, C. REY

Nanocrystalline apatites are the inorganic components of mineralised tissues and they have been recently proposed as biomaterials for drug delivery systems. Bisphosphonates (BPs) are currently the major class of drugs used for the treatment of osteoporosis and other diseases characterized by bone resorption. The mechanism of action of bisphosphonates and especially their interactions with the apatite nanocrystals of bone are not well understood. The aim of this work was to clarify the interactions between nanocrystalline apatites analogous to bone mineral and bisphosphonates molecules (risedronate, tiludronate). Such findings appear important for the development and applications of drug delivery systems based on apatite nanocrystals.

Dual pH and temperature responsive microgels for controlled drug delivery

A. TOURETTE, F. BROUILLET, S. CAZALBOU, S. GIROD, S. CAVALIE, H. TERNET, P. KIRILOV, AM. SAUTEREAU

Dual pH and temperature responsive microgels were prepared by surfactant emulsion polymerization method. The physico-chemical characterization of the microgels was done by microscopy techniques and dynamic light scattering to determine the hydrodynamic diameter of the particles and their stimuli responsiveness. The assessment of microgels temperature responsiveness in an aqueous medium was done by spectrophotometric method.

IMRCP - Laboratoire d'Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique

Mise au point de nanocristaux organiques fluorescents pour le diagnostic précoce des tumeurs

A. GHODBANE, C. FOURNIER-NOËL et S. FERY-FORGUES.

Le dépistage précoce des cancers s'appuie sur différentes techniques, parmi lesquelles l'imagerie par fluorescence, qui offre une grande sensibilité et permet de détecter in-vivo de très petites tumeurs. Or,

cette technique est largement sous-employée, car l'auto-fluorescence des cellules n'est pas suffisante pour bien distinguer les tissus sains des tissus tumoraux. Pour améliorer la détection, il faut disposer de marqueurs ayant d'excellentes propriétés optiques et qui soient capables de s'insérer dans les cellules cibles. Dans ce contexte, les nanocristaux organiques fluorescents apparaissent comme des outils originaux et prometteurs [1]. Nous présentons ici un travail effectué sur des dérivés du phényl-2-benzoxazole. Nous montrons comment des suspensions aqueuses de nanocristaux organiques fluorescents ont été obtenues à partir d'une méthode simple basée sur un échange de solvants et comment les propriétés optiques ont été optimisées en tenant compte des limitations propres à la fluorescence de l'état solide [2]. Ces molécules ne sont pas cytotoxiques aux doses utilisées pour le marquage cellulaire. Le projet que nous développons vise aussi à contrôler la croissance cristalline, à améliorer la stabilité et la biodisponibilité des nanocristaux grâce à leur enrobage dans une enveloppe de polymères et à étudier leur comportement vis-à-vis des cellules cancéreuses et sur le petit animal, ceci dans le cadre de multiples collaborations.

(1) Y. Yu, C. Feng, Y. Hong, J. Liu, S. Chen, K. M. Ng, K. Q. Luo, and B. Z. Tang, *Adv. Mater.* 2011, 23, 3298.

(2) A. Ghodbane, S. D'Altério, N. Saffon, N. D. McClenaghan, L. Scarpantonio, P. Jolinat, S. Fery-Forgues. *Sous presse (Langmuir)*.

LGC (Laboratoire de Génie Chimique)

Multilevel structure of reinforcing precipitated silica

D. MOUSSA RAGUEH, M. CLOUIN, S. NEVEU, B. CABANE, M. MEIRELES

La caractérisation locale des morphologies multi-échelles de silices précipitées a été réalisée par diffusion aux petits angles de rayons X (SAXS). Ces investigations nous ont permis de quantifier différentes échelles locales et d'étudier leur évolution à la formation de dépôts de filtration. Ces travaux ont été poursuivis en corrélant les performances du procédé à l'étape de filtration aux échelles locales d'organisation.

SAP : Le Service Analyse et Procédés du LGC

C. REY, P. DESTRAC

Au sein du LGC, le Service Analyse et Procédés a pour vocation d'assurer des prestations de qualité aux équipes de recherche, mais aussi à toute entreprise souhaitant une aide dans le domaine du Génie des Procédés. De par son environnement scientifique et la compétence du laboratoire, le SAP peut mettre en œuvre un ensemble d'équipements analytique spécifiques destinés à produire des données «Procédés».

CRITT Génie des Procédés – Technologies Environnementales

C. REY, P. DESTRAC

Le CRITT Génie des Procédés - Technologies Environnementales est un opérateur technique qui répond aux demandes d'information et de prestation des entreprises régionales et nationales.

Il est placé sous la tutelle conjointe de l'INP Toulouse et de l'INSA-Toulouse à travers leurs SAIC (Service d'Activités Industrielles et Commerciales) et est adossé à deux laboratoires : le LGC - Laboratoire de Génie Chimique à l'INPT et le LISBP - Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés à l'INSA.

RAPSODEE (Centre de Recherche d'Albi en Procédés des Solides Divisés, de l'Énergie et de l'Environnement)

Cristallisation assistée par ultrasons

F. BAILLON, O. LOUISNARD, F. ESPITALIER

La cristallisation/précipitation assistée par ultrasons est universellement reconnue très efficace (diminution du temps d'induction, diminution de la largeur de zone métastable, modification de la distribution de taille, de la forme et du nombre des cristaux formés). Dans ces travaux, nous nous intéressons aux mécanismes mis en jeu lors de la nucleation en présence de bulles de cavitation.

Formulation solide et mise en forme assistée par CO2 supercritique

J. FAGES, J.J. LETOURNEAU, E. RODIER, M. SAUCEAU

L'addition de CO2 comprimé à un polymère fondu peut conduire à des modifications remarquables de ses propriétés physiques telles que la viscosité, la température de fusion, la tension de surface et la température de transition vitreuse. Dans ce cadre nous nous intéressons à différents procédés de mise en forme assistée par CO2 supercritique comme l'extrusion ou la formulation de particules.

Mesure et Modélisation de propriétés physiques sous CO2 supercritique

J. FAGES, J.J. LETOURNEAU, E. RODIER, M. SAUCEAU

Nous nous intéressons à la détermination de la viscosité, la tension interfaciale milieu fondu/solide, la masse volumique de corps gras en présence de CO2 supercritique, et l'acquisition de données de solubilités sous pression et à la modélisation de ces propriétés.

Cristallisation par effet anti-solvant avec comme solvant un liquide ionique

J. J. LETOURNEAU, F. ESPITALIER, M. I. RE

Dans ces travaux nous nous intéressons à la génération de solide en utilisant des liquides ioniques comme solvant et une phase aqueuse ou du CO2 supercritique comme anti-solvant. La génération de solide est réalisée soit en cuve agitée soit en microcapillaire sous haute pression.

Surface modification of talc particles by hydrophobic nano-silica (by dry coating) : Effect on their physical chemistry properties and on their dispersibility in an aqueous phase

G. LEFEBVRE, L. GALET, A. CHAMAYOU, R. CALVET, F. SAITO

Cette étude porte sur le contrôle de la modification de surface de particules par le procédé d'enrobage à sec. Plusieurs paramètres procédé (appareil, conditions opératoires) ont été mis en œuvre pour modifier la propriété de dispersibilité en phase liquide des poudres composites obtenues.

Assessment of the surface energy with Inverse Gas Chromatography (IGC) and sessile drop method to characterize the surface modification of talc particles by dry coating with hydrophobic silica nano particles

G. LEFEBVRE, L. GALET, A. CHAMAYOU, R. CALVET, F. SAITO, S. DELCONFETTO, A. PORTELETTE

Le poster présente des résultats de caractérisation de surface (par goutte posée et chromatographie gazeuse inverse) de particules composites obtenues par un procédé d'enrobage à sec.

Mise en forme de poudres par compression, granulation sèche et granulation humide

D. OULAHNA - A. MICHRAFY

Nos travaux s'intéressent à l'étude des relations entre les propriétés de poudres, les paramètres procédés et les propriétés d'usage des produits. Cela passe par la caractérisation des paramètres et des propriétés à l'aide de moyens instrumentés développés au laboratoire (presse uniaxiale, compacteur à rouleaux, différents granulateurs) et par la modélisation numérique par éléments finis pour simuler les procédés et le changement d'échelles.

Mélange de poudres

C. GATUMEL, J.L. DIRION, L. DEVRIENDT, D. MARTY, H. BERTHIAUX

Le programme de recherche « mélange des poudres » a pour but le développement d'outils méthodologiques pour relever les challenges industriels qui concernent cette opération, notamment pour les systèmes cohésifs. Avec une approche « Génie des Procédés », nous nous intéressons particulièrement au contrôle-commande en mélange continu, à la mesure de l'homogénéité de mélange, ainsi qu'aux nouvelles technologies et aux nouveaux mélanges.

Équipe Systèmes Moléculaires Organisés et Développement Durable

Carbohydrate-based surfactants: Rationalisation of their self-assembly behaviour in non-conventional media

S. CASSEL, R. RAMSCH, I. RICO-LATTES

Catanionic surfactants are of special interest in supramolecular chemistry since they are able to spontaneously form aggregates such as vesicles in water. Carbohydrate-based ones, obtained from renewable resources and most of the time biocompatible and biodegradable are good candidates for applications in drug delivery [1]. Moreover, the sugar moiety can allow the targeting of the vector towards specific cells or tissues, or bring specific properties (anti-inflammatory).

According to the application, the formulation has to be adapted and therefore a potentially destabilizing effect of a co-solvent such as glycerol or ethanol can occur. This is why we have initiated a study in which we rationalise the formation of aggregates (size, shape, stability) in different media according to the size/nature of the polar head group and the length of the hydrocarbon tail. Glucose-based catanionic surfactants (N-alkylamino-1-deoxy-d-glucitol) were combined with fatty acids of different chain lengths to yield the catanionic surfactants. General behaviour of non-ionic and ionic surfactants in non-aqueous media already described in the literature could be confirmed and extended. The role of some physical parameters of the solvents in the aggregation process was investigated [2,3]. The formation of vesicles or micelles could be observed in the different solvents and solvent mixtures. The results allowed a better understanding of the aggregation mechanism of carbohydrate-based catanionic surfactants in non-aqueous solvents and of the key parameters required to obtain specific self-organised aggregates.

(1) Soussan, E. ; Cassel, S. ; Blanzat, M. ; Rico-Lattes, I., *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2009, 48, 274-288.

(2) Ramsch, R. ; Cassel, S. ; Rico-Lattes, I., *Jorn. Com. Esp. Deterg., Commun.*, 2009, 39, 83-92.

(3) Ramsch, R. ; Cassel, S. ; Rico-Lattes, I., *Langmuir*, 2009, 25, 6733-6738.

Carbohydrate-Functionalized Catanionic Vesicles: Study of Their Internalization Mechanisms into Cells

P. CASTAGNOS, M. BLANZAT, I. RICO-LATTES

Among drug delivery systems, catanionic vesicles have appeared as powerful candidates for pharmaceutical applications because they are relatively cheap and easy to use, thus well corresponding to industrial requirements [1]. Using labelled vesicles made of a sugar-based catanionic surfactant [2], the work reported here aims at exploring the mechanisms of their internalisation into cells. The study was performed on various cell types such as phagocytic as well as non-phagocytic cells using confocal laser scanning microscopy and flow cytometry. Using various inhibitors and various temperature of incubation, endocytosis and also membrane fusion were found to be the prominent mechanisms involved in cellular uptake of catanionic vesicles. Finally, to highlight the potential of catanionic vesicles for future pharmaceutical applications as a drug delivery system, an example of application of this catanionic system is presented. A photosensitizer used in photodynamic therapy was solubilised in catanionic vesicles, incubated with cells and then irradiated with a laser. First results tend to confirm the gain in photocytotoxicity and then the efficiency of the drug delivery system.

(1) E. Soussan, S. Cassel, M. Blanzat, I. Rico-Lattes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 274-288.

(2) E. Soussan, C. Mille, M. Blanzat, P. Bordat, I. Rico-Lattes, *Langmuir*, 2008, 24(6), 2326-2330.

Contribution industrielle

Caractérisation des dispersions concentrées par diffusion multiple de la lumière

C. TISSERAND, M. FLEURY, L. BRUNEL, P. BRU, G. MEUNIER

Formulation, 10 Impasse Borde Basse – 31240 L'Union – France

Formulation développe et commercialise des appareils de mesures basés sur des techniques optiques non intrusives, de diffusion multiple de la lumière en statique et en dynamique. Les trois gammes d'appareils développées permettent actuellement de suivre la stabilité physique et le comportement viscoélastique de la matière molle telle que gels, mousses, suspensions concentrées, émulsions concentrées etc.



Coorganisée par Castres-Mazamet Technopole^{CEEI} et l'Ecole des Mines d'Albi-Carmaux



En partenariat avec le pôle de compétitivité Cancer-Bio-Santé et BioMedical Alliance



et des laboratoires de recherche publique :

- **RAPSODEE FRE 3123 CNRS/EMAC** - Centre de Recherche en Génie des Procédés des Solides Divisés, de l'Énergie et de l'Environnement
- **IMRCP UMR 5623 CNRS/UPS** - Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique/Équipe « Systèmes Moléculaires Organisés et Développement Durable »
- **CIRIMAT UMR 5085 CNRS/INPT/UPS** - Centre Interuniversitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux Équipe « Phosphates, Pharmacotechnie, Biomatériaux »
- **LGC UMR 5503 CNRS/INPT/UPS** - Laboratoire de Génie Chimique
- **SPCMIB UMR 5068 CNRS/UPS** - Laboratoire de Synthèse et Physicochimie de Molécules d'Intérêt Biologique



Avec le soutien de l'Union Européenne, de l'État, de la Région Midi-Pyrénées et de la Communauté d'agglomération de Castres-Mazamet

