



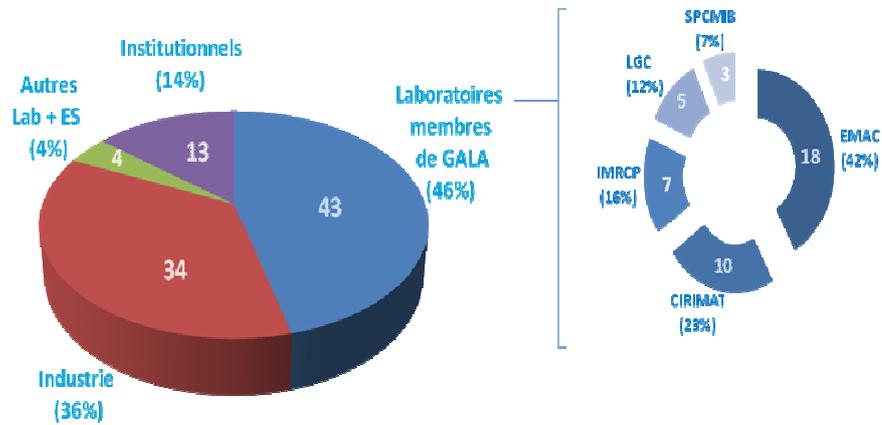
## **Les cahiers 2009**

**Journée du 17 décembre 2009**

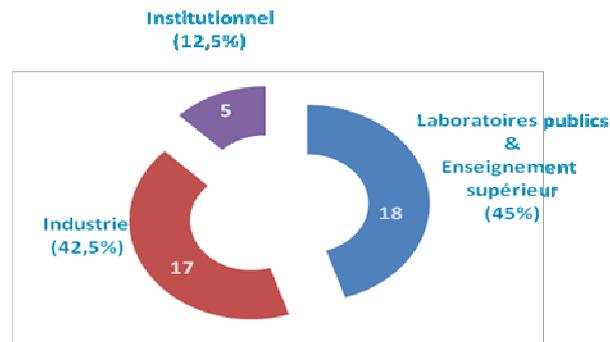
**à Castres**

## Distribution de la participation à cette 1ière Rencontre Gala® :

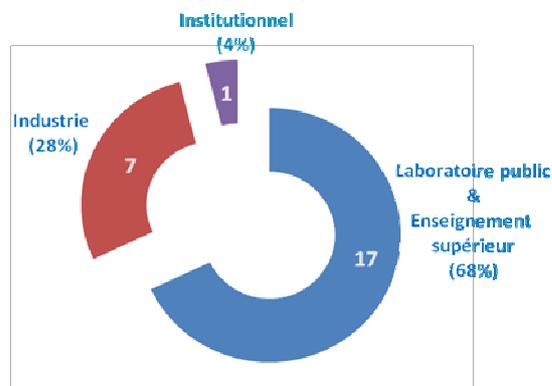
### PARTICIPATION GLOBALE



### PARTICIPATION ATELIER FORMULATION/ENROBAGE/ENCAPSULATION



### PARTICIPATION ATELIER ANALYSE ET CARACTERISATION



# SOMMAIRE

<b>LA PLATEFORME GALA® : UNE NOUVELLE OFFRE TECHNOLOGIQUE EN MIDI-PYRENEES, DE NOUVEAUX SERVICES AUX ENTREPRISES.....</b>	<b>2</b>
<i>Philippe Leroux, Président de Castres-Mazamet Technopole (CEEI)</i>	
<i>Maria-Inês Ré, EMAC – Rapsodee</i>	
<b>PRESENTATION DES COMPETENCES DE GALA® :.....</b>	<b>3</b>
<b>Extrudeur-Sphéronisateur : un outil de développement pour la R&amp;D industrielle.....</b>	<b>3</b>
<b>Les vésicules catanioniques : des formes galéniques innovantes.....</b>	<b>5</b>
<b>Liquides ioniques, des solvants alternatifs pour l'industrie pharmaceutiques ?.....</b>	<b>6</b>
<b>Deux ateliers thématiques :.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Formulation/galénique/enrobage/ Encapsulation.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Analyse et caractérisation.....</b>	<b>11</b>
<b>LES REPONSES DE GALA® AUX ATTENTES DES INDUSTRIELS :</b>	
<b>Compétences humaines et gouvernance.....</b>	<b>12</b>
<b>CONCLUSION DE LA JOURNEE.....</b>	<b>14</b>
<i>René David, Directeur de la Recherche de l'EMAC</i>	
<i>Caroline Lapellerie, Directrice de Castres-Mazamet Technopole (CEEI)</i>	
<b>RAPPEL DU PROGRAMME DE LA JOURNEE DU 17 DECEMBRE 2009.....</b>	<b>15</b>



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

*Philippe Leroux, Président de Castres-Mazamet Technopole (CEEI) et Maria-Inês Ré, EMAC*

La formulation galénique, qui vise, entre autres, à délivrer le principe actif à la concentration optimale afin d'assurer la meilleure efficacité thérapeutique à la dose la plus faible et d'améliorer la tolérance, est envisagée de nos jours comme un des enjeux du développement du médicament innovant.

Pour mieux anticiper et développer les innovations galéniques, la nouvelle plateforme technologique régionale GALA®, orientée *recherche et innovation*, apporte son soutien sous la forme d'une mise à disposition d'un ensemble de services de la part de la recherche académique et industrielle, conçu comme un « **hub scientifique et technologique** » à destination des secteurs de la biologie-santé, de la chimie, de la cosmétologie et de l'agroalimentaire :

- **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 CNRS 3213 de l'École des Mines d'Albi-Carmaux (EMAC) ; Laboratoire SPCMIB UMR 5068 CNRS/UPS ; Laboratoire de Génie Chimique UMR 5503 CNRS/INPT/UPS ; Laboratoire I.M.R.C.P. UMR 5623 CNRS/UPS (Groupe S.M.O.D.D.) et CIRIMAT UMR 5085 CNRS/INPT/UPS (Équipe « Phosphates, Pharmacotechnie, Biomatériaux ») ;
- **Un nouveau 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 innovants 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. Les premiers procédés disponibles sur le plateau technique reposeront sur l'extrusion-sphéronisation et le « *dripping* ». Le premier moyen de caractérisation est un microscope qui associe les techniques Confocal-Raman-AFM. D'autres équipements de pointe compléteront ce dispositif.

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 (EMAC) 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.

La plateforme GALA® 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).

Cette plateforme est identifiée comme un projet structurant du Pôle de Compétitivité Cancer-Bio-Santé et labellisée par le pôle en avril 2009.

L'implantation 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, 2<sup>ème</sup> bassin industriel de Midi-Pyrénées.

Structure d'appui à l'innovation en Midi-Pyrénées pour l'accompagnement des créateurs et entreprises innovantes autour d'un positionnement « santé, numérique et chimie fine », Castres-Mazamet Technopole a été labellisée en décembre 2005 par RETIS (le réseau français des Technopoles, Incubateurs et Centres Européens d'Entreprise et d'Innovation) et a obtenu en juin 2009, le label de CEEI de la Commission Européenne, décerné par le réseau européen, European Business Network (EBN).

La gouvernance de la plateforme GALA® réunissant les différents partenaires, dont les représentants des sociétés industrielles, s'articule autour d'un Comité d'Orientation et de Gestion, associé à un Conseil Scientifique et Technique. Elle est liée par une convention de collaboration avec les laboratoires partenaires. Des contrats de prestations ou de recherche seront établis avec les clients industriels.

La journée du 17 décembre 2009 a inauguré le volet des rencontres de la plateforme GALA®. Ce volet s'articulera autour d'un événement annuel se déroulant toujours en décembre, et de rencontres intermédiaires thématiques en plus petit comité, à visées scientifique et technologique, réunissant des experts appartenant aux laboratoires constitutifs de GALA® et des industriels concernés par le thème abordé. Ces sessions intermédiaires permettront de faire vivre la dynamique de la plateforme et favoriser son développement.

Ce document contient une synthèse des ateliers thématiques de la journée et un résumé de quelques unes des présentations de compétences spécifiques liées à cette plateforme.

## Extrudeur-Sphéronisateur : un outil de développement pour la R&D industrielle

*Bruno Paillard/Pierre Fabre Développement Médicaments*

### 1. Les formes divisées dans le domaine pharmaceutique

Aux niveaux pharmaceutique et thérapeutique, les formes divisées telles que les microgranules destinées à la voie orale, à libération prolongée ou différée, présentent l'intérêt certain d'être peu dépendantes de la vidange gastrique et de pouvoir ainsi se répartir de manière homogène dans le tube digestif. Leurs propriétés présentent de nombreux avantages indéniables, comme la diminution des effets secondaires au niveau stomacal ; la réduction de l'influence de l'alimentation sur l'absorption du médicament une fois libéré ; mais aussi une variabilité inter et intra individuelle limitée ; ou encore une adaptabilité aux procédés d'enrobage à action prolongée qui permettent de limiter la prise de médicaments. Enfin, il est possible de développer des combinaisons de principes actifs incompatibles et de les associer au sein d'un même médicament.

Ces micro-granules trouvent également toute leur place dans la médication à usage pédiatrique. Elles prennent des formes adaptées aux enfants à partir de six ans, grâce à l'ajustement des doses en fonction de la masse corporelle, à la possibilité d'incorporation des micro-granules à la nourriture et de masquage du goût et de l'odeur.

Différentes techniques d'élaboration de ces formes divisées coexistent.

Tout d'abord, le procédé en turbine, relativement ancien, s'avère peu paramétrisable et très long. Il s'agit d'effectuer la première étape de montage du principe actif à partir d'une granule de saccharose, avant enrobage de ce dernier.

Ensuite, le procédé Würster en lit d'air fluidisé autorise la réalisation des deux étapes de montage et d'enrobage du principe actif, de façon plus sophistiquée.

La rotogranulation en lit d'air fluidisé permet à la fois de déposer un principe actif sur une minigranule neutre, avant enrobage de ce dernier, et à partir d'un mélange de principe actif/excipient, de réaliser une granulation humide, puis sérique, grâce à la force centrifuge développée par le système de rotor.

Parmi ces différentes techniques d'élaboration de formes divisées, le procédé d'extrusion-sphéronisation trouve un intérêt tout particulier. Cette technologie permet notamment d'élaborer des minigranules fortement chargées en principe actif et permet d'éviter l'emploi de solvants organiques.

Le procédé d'extrusion-sphéronisation permet d'obtenir par malaxage une masse humide, simplement avec de l'eau, à partir d'un mélange de poudres constitué du principe actif et des excipients. La masse obtenue présente une plasticité suffisante pour être ensuite extrudée. Les extrudats sont alors sphéronisés dans un système rotor, puis cassés par les pyramides tronquées selon une certaine taille, afin d'obtenir des microgranules qui sont ensuite séchées.

Ce procédé présente l'avantage d'éviter l'emploi de solvants organiques, d'intégrer des proportions élevées de principes actifs, d'utiliser différents types d'excipients et d'être semi-continu, donc facilement transposable.

En outre, les extrudeurs peuvent être alimentés par gravité – grâce à des rouleaux, engrenages ou cylindres – ou par vis.

## **2. Étude de procédés d'extrusion-sphéronisation : expérimenter le scaling-up jusqu'au stade pilote**

Une première approche sur un équipement de taille laboratoire a déjà été entreprise démontrant l'intérêt de cette technologie et sa faisabilité. La démarche expérimentale du travail en cours doit répondre à deux objectifs principaux. D'une part, développer un procédé sans solvants automatisable, alternatif au procédé classique de fabrication des formes divisées. D'autre part, maîtriser la fabrication à échelle pilote de formes divisées à visée pédiatrique et/ou à libération différée et/ou prolongée. Deux plans d'expériences ont donc été mis en place sur un équipement de taille laboratoire offrant plusieurs possibilités d'extrusion, afin d'orienter le choix de l'extrudeur de taille pilote dont sera équipé la plateforme GALA®, et sur lequel sera transposé le procédé.

Dans le cadre de cette étude, trois systèmes d'extrusion ont été comparés en faisant varier différents paramètres « procédés » et « formulation », afin d'identifier les paramètres critiques du procédé et de sélectionner le type d'extrusion optimale, à la fois en termes de robustesse du procédé et de qualité des minigranules obtenues.

Pour ce faire, un extrudeur de laboratoire MG-55 (FujiPaudal) a été utilisé, lequel propose trois types d'extrusion : radiale, dôme et frontale. Cette étude repose sur l'utilisation d'un plan d'expériences, qui met en évidence l'impact de différents facteurs et leurs interactions sur les réponses relatives : aux process en termes de rendement et de débit de l'extrusion, aux extrudats en termes de morphologie et de friabilité, et aux minigranules en termes de morphologie, de taille, de friabilité, de dureté et de cinétiques de dissolution.

Deux plans d'expériences ont été construits dans le cadre de cette étude.

Dans le premier cas plan, les variables : type d'extrusion, quantité d'eau et vitesse d'extrusion ont été étudiées en utilisant une formulation fixe avec un principe actif très soluble. Cette analyse a mis en évidence l'intérêt des extrusions frontale et dôme par rapport à l'extrusion radiale. L'extrusion frontale présente des caractéristiques mécaniques plus importantes et l'extrusion dôme des caractéristiques morphologiques très intéressantes. Les variations de la quantité d'eau ont permis d'optimiser la qualité des minigranules. Enfin, la vitesse d'extrusion n'a montré aucune influence.

Cette étude a cependant montré ses limites : la formulation fixe s'est révélée favorable avec une sphéronisation qui était également fixe ; ce résultat a incité à tester différents types de sphéronisation, à travers un second plan d'expérience.

Ce second plan s'est donc attaché à étudier les variables : solubilité, concentration des principes actifs, type d'extrusion, ainsi que temps et vitesse de sphéronisation. La quantité d'eau a été adaptée pour chaque formule. Ces expériences font apparaître des différences

significatives entre les trois types d'extrusion quant à leur impact sur les caractéristiques des minigranules. L'exploitation de ces résultats est actuellement en cours.

Par ailleurs, une étude prospective des extrudeurs pilotes les plus fréquemment retrouvés chez les fabricants et sous-traitants, est également menée. Les extrudeurs sont testés sur plusieurs formules faisant varier les solubilités et concentrations des principes actifs, afin d'identifier les plus performants. Un excipient classique a été utilisé pour les deux plans de l'expérience.

Le plan d'expériences devrait s'achever en janvier 2010, l'étude prospective en février 2010, en vue d'identifier vers mars 2010 l'extrudeur pilote optimal à installer sur la plateforme GALA®.

Après définition du cahier des charges puis installation, il sera vérifié que l'extrudeur pilote qui sera acquis reproduit correctement les résultats obtenus. Le transfert d'échelle du procédé pourra être réalisé.

## **Les vésicules catanioniques : des formes galéniques innovantes**

*Intervenant : Isabelle Rico-Lattes/IMRCP*

Les tensioactifs catanioniques représentent une nouvelle classe de molécules amphiphiles particulièrement prometteuse en galénique. Ils sont constitués d'une paire d'ions dans laquelle les deux ions sont chacun amphiphiles. Ainsi en modulant chacun des ions on peut décliner toute une série de nouveaux tensioactifs dont la particularité la plus marquante est leur aptitude à former spontanément des vésicules. Ces formes galéniques sont particulièrement innovantes et nous montrerons sur quelques exemples comment on peut les utiliser pour formuler divers principes actifs de manière originale.

Le lactose, sucre bon marché issu de l'industrie du fromage et présent dans le petit lait, est porteur de galactose, qui joue un rôle biologique important. A partir de ce sucre, ont été créés des dérivés catanioniques. A la fois cationiques et anioniques, ils peuvent constituer un intermédiaire entre des tensioactifs monocaténaires – qui génèrent des micelles –, et bicaténaires –qui produisent plutôt des membranes. Sous certaines conditions, le mélange de ces tensioactifs forme des vésicules spontanément et thermodynamiquement stables. Le premier brevet américain date de 1992. En 1999, à partir d'un aminosucre et d'acides gras, une expérience a mis en œuvre une réaction acido-basique qui permet d'éviter la formation de sels résiduels. A partir du lactose, une amination réductrice a ainsi été expérimentée.

### **1. Application permettant l'encapsulation de médicaments contre le virus du sida**

Le galactocyl céramide (GalCer) est un récepteur du virus du sida. Une nouvelle piste de recherche est née d'une hypothèse de travail selon laquelle la création d'analogues peut provoquer une compétition avec une cellule porteuse du galactocyl céramide et empêcher ainsi le virus d'entrer.

Lorsqu'une cellule est infectée par le virus du sida, une fois que celui-ci est répliqué et sort de la cellule hôte, son récepteur (gp120) reste sur la membrane de cette dernière. En créant un analogue aux vésicules GalCer, il sera donc possible de cibler les cellules infectées et de favoriser l'entrée d'un principe actif (AZT) au niveau de la cellule. Deux familles de produits ont ainsi été créées : les *Two-Chain* et les *Gemini*. Ces deux familles de tensioactifs sont obtenues à

partir d'une réaction acido-basique dans l'eau au cours de laquelle la solubilisation au fur et à mesure de l'acide en suspension rend la réaction totale conduisant à la paire d'ions finale (sel). Ce dernier pourra être lyophilisé, rester à l'état de sel et être réutilisé. Pour renforcer les membranes des vésicules, un système tri-caténaire a été ensuite créé, conduisant à des taux d'encapsulation importants, de l'ordre de 10 % pour l'AZT par exemple. Ce vecteur simple, polyvalent, permet d'encapsuler un certain nombre d'autres principes actifs : hydrophiles, hydrophobes ou amphiphiles.

## **2. Reformulation de principes actifs existants en vue de la fabrication des produits inflammatoires pour des applications cutanées**

Bien que la peau soit un système protecteur au travers duquel il est parfois difficile de faire passer un produit, c'est une voie d'administration de médicaments actuellement recherchée pour traiter des pathologies dermatologiques mais aussi générales. Une nouvelle piste relative aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, difficilement utilisés par voie cutanée, a donc été explorée. En utilisant le tensioactif aminosucre dérivé du lactose et la molécule bioactive (acide) comme deuxième partie d'un système catanionique, un amphiphile bioactif est synthétisé et il constitue l'interface de la membrane de vésicules catanioniques. L'ibuprofène, le ketoprofène et l'indométacine ont pu ainsi être utilisés selon ce procédé pour obtenir des amphiphiles bioactifs catanioniques. Comme dans le cadre d'un système catanionique classique, les vésicules sont obtenues spontanément et dans ce cas précis, une partie de la molécule catanionique est un anti-inflammatoire.

La comparaison entre la molécule anti-inflammatoire placée dans un mélange eau-éthanol et celle placée dans le système paire d'ions, dans l'eau, montre que l'efficacité de cette dernière est fortement améliorée. En effet, dans ce dernier cas, la biodisponibilité est meilleure et le produit ainsi obtenu diffuse deux fois plus lentement que le produit initial. En effet, la paire d'ions peut progressivement s'échapper de la vésicule, laquelle reste à la surface de la peau. C'est donc la paire d'ions qui diffuse progressivement au niveau cutané. Un brevet à ce sujet a été déposé et il est possible d'imaginer d'autres reformulations de principes actifs non seulement acides, mais également basiques. Toutefois, comme toute mise sur le marché de nouveaux médicaments, le développement industriel prendra du temps : il faut en effet compter une dizaine d'années entre la prise d'un brevet et la mise sur le marché d'un médicament. Ainsi notre équipe SMODD a déjà une formulation bioactive sur le marché : le Trixera + développé par Avène à partir d'un amphiphile dérivé du rhamnose. Le produit a été breveté en 2000 et Trixera + a été mis sur le marché en 2007.

## **Les liquides ioniques, des solvants alternatifs pour l'industrie pharmaceutique ?**

*Intervenant : Jean-Christophe Plaquevent/SPCMIB*

La majorité des réactions de synthèse organique est réalisée en solution. Cependant, la question de l'environnement suscite une inquiétude dans le monde de la recherche industrielle et académique. Une priorité vers laquelle converge nombre d'approches consiste à remplacer ou à supprimer les solvants organiques, membres de la famille des COV participant au réchauffement climatique.

Ainsi, l'attention des chimistes s'est portée ces dernières années sur le remplacement des solvants organiques volatils. Dans ce contexte est envisagée l'utilisation de nouveaux milieux comme l'eau, les fluides supercritiques, les phases fluorées et les liquides ioniques.

*Les liquides ioniques* sont des sels – cations et anions – qui ont été fabriqués de telle manière que leur point de fusion soit relativement bas, inférieur à 100°C. Ces sels ne s'évaporent pas, ils ne peuvent donc pas polluer l'atmosphère et sont recyclables, d'autant plus qu'ils sont généralement ininflammables. Le nitrate d'éthylammonium est le premier sel historiquement décrit comme un liquide ionique. Généralement, le cation est un cation azoté. La diversité des anions est très importante, sachant que l'on utilise de préférence les gros anions inorganiques non complexants ou des acides carboxyliques.

Leurs caractéristiques répondent aux critères voulus, comme leur point d'ébullition élevé qui permet à la fois d'éviter leur évaporation et de permettre leur recyclage. Ils sont en général peu toxiques et ininflammables. Leur utilisation stimule l'imagination tant pour ces propriétés appropriées à la chimie éco-compatible que pour les défis scientifiques qu'ils suscitent : modulables à l'infini, leurs propriétés peuvent être finement définies en fonction de leur structure.

Enfin, outre leurs remarquables propriétés pour la synthèse, les liquides ioniques présentent des atouts inédits pour la chimie des biomolécules, notamment macromoléculaires, avec une capacité de solubilisation ouvrant la voie à leur fonctionnalisation contrôlée, à la construction de nouveaux matériaux, ainsi qu'à de nouveaux concepts quant à leur transport en milieu biologique.

L'équipe multidisciplinaire réunie autour de la plateforme GALA® mène des activités de recherche liées à la synthèse et à l'utilisation des liquides ioniques comme solvants alternatifs de molécules d'intérêt pharmaceutique classe II ou IV BCS et cherche des partenaires industriels potentiellement intéressés par cette démarche.

## 2 ATELIERS THEMATIQUES

*Ces ateliers de travail ont rassemblé des partenaires industriels et des représentants des laboratoires associés, avec pour ambition de recueillir les besoins des industriels afin de structurer l'offre de la plateforme GALA®. Ils ont permis :*

- ✓ d'approfondir la connaissance de la plateforme GALA® et de ses partenaires académiques,
- ✓ de compléter le cahier des charges d'une étude de marché en fonction des besoins des partenaires industriels.

### 1. Formulation/Galénique/Enrobage/Encapsulation

Presque toutes les formes galéniques intéressent les participants, mais principalement les formes sèches (particules, poudres, nanoparticules et microparticules, comprimés), également

les formes semi-solides (capsules molles, gélules) et les formes liquides (émulsions, injectables, suspensions colloïdales, vésicules).

Les technologies clés mises en avant par les industriels portent sur l'enrobage/encapsulation, la génération de particules, le spray cooling, le prilling, l'homogénéisation haute pression, le malaxage, la rhéologie, la dissolution, l'évaluation de la toxicité et de l'écotoxicité.

Plusieurs points ont fait débat, et pour commencer, la définition d'une nanoparticule et les enjeux liés à leur écotoxicité. La première ne pose aucun problème, une nanoparticule, d'origine naturelle ou manufacturée, insoluble ou biorésistante, est une particule dont l'une des dimensions est inférieure ou égale à 100 nanomètres. La seconde, bien que réelle, est difficile à caractériser. Elle soulève des questions de sécurité souvent bien gérées par les grands industriels contrairement aux laboratoires de recherche. Une première réponse a été donnée et reportée ci-dessous.

#### ***a. Comment caractériser la nocivité d'une particule et quel paramètre utiliser en ce sens ?***

La problématique de la sécurité d'un point de vue environnemental et de l'écotoxicité a été largement débattue au ministère de l'Écologie pendant un an. Lors de réunions organisées entre producteurs de nanoparticules, utilisateurs et industriels, la question a été posée de savoir comment caractériser la nocivité d'une particule et quel paramètre utiliser en ce sens. Sa taille permet d'affirmer qu'elle relève du domaine de la nano. Mais que doit-on considérer d'autre ? La surface, l'hétérogénéité de la surface, la distribution des charges ? Tous les moyens physiques pour les mesures sont disponibles. En revanche, personne ne sait quelle mesure opérer pour pouvoir caractériser la nocivité d'une particule de très faible dimension.

En effet, nul ne connaît la toxicité des particules dès lors qu'elles sont d'une taille aussi petite, et s'avèrent donc potentiellement dangereuses. Le passage de certaines barrières biologiques qui constituent normalement des obstacles aux particules solides, pourrait représenter un critère simple. La barrière hémato-encéphalique est notamment extrêmement sensible.

En termes de chimie, les nanoparticules sont au centre de plusieurs débats : l'environnement, l'inhalation et le topique.

Des études menées par les Laboratoires Pierre Fabre ont montré que les dioxydes de titane utilisés dans les produits finis n'opéraient pas de passage de barrières biologiques. Par ailleurs, les fournisseurs donnent des consignes de sécurité, avec des tailles de particules d'environ 20 à 30 nanomètres. Or les dioxydes de titanés ne sont pas enrobés. De plus, dans les produits finis des laboratoires Pierre Fabre, les particules ne restent pas seules, il existe également des agrégats. Dans les produits finis, les tailles de particules peuvent dépasser les 100 nanomètres. La définition des nanoparticules est donc un large débat.

#### ***b. Comment mesurer l'existence ou la non-existence de nanoparticules ?***

Certains industriels ont suggéré de réfléchir à la possibilité de développer de nouveaux moyens pour mesurer, sur les sites de production, l'existence ou la non-existence de nanoparticules. **Cette thématique serait intéressante à développer au sein de la plateforme Gala® en**

**partenariat avec les entreprises :** il s'agirait de définir ce qu'il convient de mesurer pour établir la toxicité des nanoparticules et développer des outils permettant d'identifier, dans l'environnement, les nanoparticules qui sont lâchées dans la nature au fur et à mesure de la production et qui ne sont pas visibles.

En France, certaines sociétés fabriquent déjà des nanoparticules à la tonne, voire à la dizaine de tonnes – notamment Arkéma Inc., qui produit du monoxyde de carbone. Auditionnée par le ministère de l'Écologie, elle a montré qu'elle possédait un système de protection parfait. La surveillance des nanoparticules ne pose aucun problème dans les grandes sociétés. En revanche, le problème survient lorsque ces nanoparticules partent dans les PME qui les utilisent, ce qui n'est pas contrôlable.

**Enfin, l'utilisation des formes agglomérées et redispersables des nanoparticules serait peut-être une piste de solution.**

## 2. Analyse et caractérisation

Les participants ont été interrogés sur les deux thématiques suivantes : Tout d'abord leur lien avec les techniques de caractérisation et ensuite leur échelle d'intervention (surface-interface ; nanométrique ; micrométrique ; globale ; moléculaire). Tous les profils ont été mentionnés : utilisateur-manipulateur, décideur de la technique de caractérisation à utiliser, demandeur de caractérisation, prestataires de service. Toutes les échelles ont été évoquées. Il apparaît néanmoins que l'échelle surface-interface (à savoir micrométrique-nanométrique) est la plus représentée par opposition à l'échelle moléculaire.

L'intérêt s'est ensuite porté sur la nature des produits caractérisés. Les réponses ont été diverses : ont été cités des poudres, des particules composites, des suspensions, des émulsions, des gels, des crèmes ainsi que des liquides. Ce sont les poudres et les composites qui font le plus souvent l'objet de caractérisations.

### **a. Ces mesures ont pour objectifs de permettre :**

- ✓ l'évaluation, en amont, des produits ou réactifs utilisés ;
- ✓ l'évaluation, en aval, du produit formulé ;
- ✓ l'estimation des performances d'une opération de transformation et donc d'une opération de procédé ;
- ✓ la quantification et la compréhension des mécanismes impliqués lors de la formation et de la mise en forme de produits ;
- ✓ la caractérisation ou l'identification du contenu potentiellement toxique des déchets industriels, gazeux ou liquides ;
- ✓ l'évaluation d'incidents à l'échelle industrielle.

### **b. Les difficultés rencontrées en termes d'analyse et de caractérisation portent principalement sur :**

- ✓ la manipulation d'échantillons déformables (gels) et susceptibles de se décomposer ou se dégrader ;
- ✓ la méconnaissance des propriétés à utiliser dans les modèles d'estimation des propriétés recherchées – par exemple l'indice de réfraction lors de la mesure de distribution de tailles ;

- ✓ la mise en suspension de solides divisés ;
- ✓ la détermination d'une mesure pertinente sur un très petit échantillon, d'où la nécessité d'avoir des microsystèmes d'analyse et de caractérisation. Quoi qu'il en soit se pose le problème de la représentativité de telles mesures ;
- ✓ la réduction des données obtenues en vue de leur interprétation : quelles données ou quels paramètres sont les plus représentatifs ? ;
- ✓ les mesures in situ, notamment dans les milieux très concentrés.

**c. Les besoins exprimés par les industriels concernent :**

- ✓ le suivi in situ des matériaux déformables et des matériaux concentrés ;
- ✓ le sondage dans la masse du produit par RMN, tomographie RX, ... ;
- ✓ la nécessité de disposer d'appareils pour des micro-mesures à l'échelle du grain et d'un recul par rapport aux informations que l'on peut en tirer ;
- ✓ la connaissance qui en résulte en termes de propriétés électrostatiques, d'écoulement ou d'autres éléments liés à la caractérisation de la surface, de sa rugosité et de sa porosité ;
- ✓ enfin, le thème des techniques couplées a été abordé. L'expérience acquise sur ce domaine concerne l'ATG-DSC, le MEB couplé au RX – pour de l'analyse qualitative par exemple. Ces techniques restent pour l'instant minoritaires et relativement peu ou mal connues. Donc l'intérêt potentiel de telles techniques n'a pas pu être évalué.

## **LES RÉPONSES DE GALA® AUX ATTENTES DES INDUSTRIELS**

### **COMPÉTENCES HUMAINES ET GOUVERNANCE**

#### **Les compétences humaines présentes au sein de la plateforme GALA®**

Outre, le plateau technique de Castres, la dynamique propre de la plateforme inclut les compétences présentes dans les différents laboratoires membres de GALA®. Eu égard aux technologies utilisées, cinq équipes sont d'ores et déjà mobilisées au sein de GALA® : pour l'EMAC : le centre RAPSODEE (centre de Recherche d'Albi en Procédés des Solides Divisés, de l'Énergie et de l'Environnement) ; et pour les laboratoires associés : SCPMIB (Synthèse et Physico-chimie de Molécules d'Intérêt Biologique), IMRCP (Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique, équipe SMODD (Systèmes Moléculaires Organisés et développement Durable ), CIRIMAT (Centre Interuniversitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux, équipe Phosphates, Pharmacotechnie, Biomatériaux ) et LGC (Laboratoire de Génie Chimique).

Un ingénieur d'étude spécialisé sera recruté et basé à Castres. Les experts scientifiques des structures susmentionnées travailleront depuis leur propre laboratoire, en appui de l'équipe de permanents du plateau technique de Castres et en fonction de leur implication directe dans les études menées. Ainsi, dès le départ, la plateforme offrira une compétence technique permanente sous la gouvernance d'un Comité Scientifique et Technique, d'un Comité de Gestion et d'Orientation, et s'appuiera sur une participation tournante d'une dizaine de personnes venant travailler dans les locaux castrais. Une extension de la plateforme n'est pas exclue, selon le succès rencontré par le montage initial. Dans l'immédiat, il convient de s'attacher à rendre l'offre aux industriels et entreprises suffisamment attractive pour les amener à venir travailler sur la plateforme ou à confier leurs travaux à ses spécialistes.

Dans le cadre plus général de la participation des laboratoires à la dynamique de cette plateforme, un agenda de mise en place de l'offre sera établi. Les laboratoires institutionnels disposent de compétences et de moyens techniques qui pourront être utilisés en appui par la plateforme.

#### **Les modalités de coopération entre la plateforme Gala® et les industriels**

La plateforme GALA® entend coopérer avec les industriels selon des modalités traditionnelles : des prestations avec obligation de résultats, notamment vis-à-vis des PME, dans le cadre des opérations de caractérisation (contrat de recherche, contrat de doctorat). Il est tout à fait envisageable de mener aussi d'autres travaux collaboratifs pouvant s'inscrire dans le cadre d'un contrat national ou européen regroupant plusieurs partenaires industriels. Enfin, la procédure relative à la confidentialité est contractuellement régulée entre les industriels et la plateforme GALA®.

#### **Intervention et/ou formation du personnel d'entreprises clientes sur le plateau**

La signature d'une convention relative à l'intervention d'un technicien ne pose aucun problème, dès lors que la personne est techniquement compétente et formée aux questions

de sécurité. Sous cette condition, les personnes en formation pourront effectuer des manipulations en autonome sur les appareillages existants.

Outre la plateforme technologique à proprement parler, le plateau technique comprendra également de l'ingénierie de formation. Il sera possible de former, sur le plateau, des personnes envoyées par des utilisateurs potentiels des clients industriels.

### **Les futurs équipements de la plateforme Gala®**

La première tranche d'équipements présents sur la plateforme – tels que les extrudeurs-sphérisateurs – résulte de l'expression de besoins de différents acteurs. En revanche, la plateforme n'a encore opéré aucun choix d'appareillage en ce qui concerne le volet des autres procédés et l'objectif de la rencontre du 17 décembre était précisément de faire émerger des besoins des utilisateurs potentiels, afin de structurer l'offre qui sera réalisée par la suite. La plateforme GALA® envisage de se diriger vers le développement de techniques associées, notamment en ce qui concerne les outils de caractérisation permettant d'obtenir le plus d'informations possible sur un échantillon donné. Les évolutions de la plateforme GALA® seront communiquées sur le site web dédié qui va être mis en place au 1<sup>ier</sup> semestre 2010.

La plateforme GALA® se structurera en fonction des attentes et des échanges entre les différents participants et partenaires du Comité scientifique et Technique qui comprendra des représentants des sociétés industrielles.

### **Le développement d'une approche en génie pharmaceutique**

La plateforme a déjà initié cette démarche et envisage à terme, dans la mesure du possible, de mener des études dans ce domaine grâce à des outils appropriés.

### **Le niveau de sécurité des produits pharmaceutiques sur la plateforme GALA®**

Dans ce domaine, GALA® a déjà bénéficié en amont d'une étude mandatée par Castres-Mazamet Technopole (CEEI) auprès d'un cabinet spécialisé, dont les recommandations ont été intégrées dans le cahier des charges pour la construction de la plateforme. Elle bénéficiera aussi du suivi performant des ingénieurs sécurité de l'EMAC, des ingénieurs régionaux du CNRS et de bureaux d'études spécialisés dans les laboratoires pharmaceutiques.

### **La confidentialité des travaux menés sur la plateforme GALA®**

En termes de confidentialité, la plateforme comprend deux espaces pilotes séparés. Il est donc tout à fait possible d'y accueillir en même temps des équipes de deux entreprises sans qu'elles aient à se croiser sur le plateau technique. De surcroît, tous les personnels travaillant sur GALA® signent des accords de confidentialité, tant vis-à-vis de leur employeur, qu'à titre individuel.

## CONCLUSION DE LA 1<sup>IERE</sup> RENCONTRE GALA®

Ces échanges et travaux ont mis en exergue l'importance des enjeux de la plateforme GALA® tant pour les acteurs académiques que pour les acteurs industriels, les fabricants d'instrumentation scientifique et d'appareillages industriels, mais aussi pour la diversité des compétences en présence (procédés, caractérisation, encapsulation, phase solide/liquide, formulation mixte). La plateforme GALA® se donne comme objectif de devenir un point de référence en galénique avancée auprès de tous les acteurs et instances impliquées dans les développements et innovations futures de ce pan de l'industrie.

**Il ressort des échanges que GALA® doit se structurer autour des axes suivants :**

- ✓ **la chimie verte et le développement durable ;**
- ✓ **les nanoparticules, production et implications sur la santé et l'environnement ;**
- ✓ **la caractérisation multi-propriétés multi-échelles ;**
- ✓ **le « recyclage » des principes actifs ;**
- ✓ **la proposition d'une offre intégrée comprenant des installations de taille pilote.**

Le Comité Scientifique et Technique sera composé de représentants de RAPSODEE (EMAC) et des laboratoires publics partenaires, ainsi que d'industriels. Il est notamment chargé de donner des avis sur les équipements à acquérir pour le plateau technique de la plateforme GALA® et sur les programmes de recherche non confidentiels.

Depuis l'origine, ce projet de plateforme est conçu comme un réseau de compétences autour d'un plateau technique, évolutif qui s'adaptera en fonction de l'expression des besoins, notamment ceux des industriels.

Comme il a été fait mention plus haut, un site internet va être mis en place au premier semestre 2010 qui permettra la diffusion d'information sur les rencontres thématiques et la rencontre annuelle, ainsi que sur les avancées des travaux de construction de la plateforme. D'autres outils de communication seront développés et mis à disposition des acteurs et clients de la plateforme GALA®.

Cette plateforme GALA®, dont le plateau technique va voir le jour sur la Zone d'Activité du Causse, à Castres, s'inscrit dans un territoire industriel. Il convient de noter le souci des élus de la Communauté d'agglomération de Castres-Mazamet et celui de la Technopole Castres-Mazamet de positionner d'emblée la plateforme à un niveau national, apportant une valeur ajoutée à un tissu industriel déjà riche d'entreprises d'envergure aux compétences reconnues au plan national et international.

## Programme de la journée du 17 décembre 2009 – 1<sup>ère</sup> Rencontre GALA®

### MATIN

**8:15 – Accueil & Introduction** : Philippe Leroux / Président de Castres-Mazamet Technopole

**8:30 – La plateforme GALA®, une nouvelle offre technologique régionale, de nouveaux services aux entreprises**

*Intervenant : Maria Inês Ré/EMAC*

**8:45 – 10:15 Séance Plénière I : Enjeux, problématiques et perspectives pour la galénique avancée dans le développement pharmaceutique**

*Les présentations de cette séance plénière seront axées sur les enjeux, les problématiques, les perspectives pour la galénique avancée dans le développement pharmaceutique*

**8:45 – Eco-conception des formulations galéniques : état des lieux, enjeux et perspectives.**

*Intervenant : Gérard Trouvé/SEPPIC – Modérateur : Armand Lattes/IMRC*

**9:15 – La galénique des médicaments biopharmaceutiques : quels enjeux et quelles perspectives en Midi-Pyrénées ?**

*Intervenant : Gilles Cambois /Cayla-Invivogen*

*Modérateur : Michel Baltas/SPCMIB*

**9:45 – Les nanotechnologies pour l'adressage (ciblage) des médicaments.**

*Intervenant : M. Mostafa Nakach/Sanofi Aventis – Modérateur : Anne-Marie Sautereau/CIRIMAT*

**10:15 – 12:00 Séance Plénière II : Les formes galéniques : quels outils de caractérisation avons-nous aujourd'hui pour les développer et les évaluer ?**

*Modérateur : Maria Inês Ré/EMAC*

**10:15 – "Production des protéines au LSPCMIB et applications: de l'échelle de mg à celle de la centaine de mg"**

*Intervenant : Michel Baltas/SPCMIB*

**10:30 – La DLS et la zétamétrie pour l'étude de la taille et de la stabilité des formes galéniques colloïdales**

*Intervenant : Mallorie Tourbin/LGC*

**10:45 – Formulations Bioactives pour de nouveaux médicaments : du concept à la mise sur le marché**

*Intervenant : Isabelle Rico-Lattes/IMRCP*

**11:00 – Apport de la microencapsulation dans l'élaboration de biomatériaux composites et en thérapie cellulaire**

*Intervenant : Sophie Girod-Fullana/CIRIMAT*

**11:15 – Modification de surface de poudres par enrobage à sec et caractérisation**

*Intervenant : Laurence Galet/EMAC*

**11:30 – Les méthodes confocal-Raman-AFM couplées et leurs applications en pharma (présentation de cas d'études)**

*Intervenant : Dr Ute Schmidt WITec GmbH – Modérateur : Olivier Lecoq/EMAC*

**12:00 – 13:30 Cocktail déjeunatoire**

*Exposition de posters préparés par les laboratoires membres de GALA®*

## APRES-MIDI

**13:30 – 15:00** Séance Plénière III : *Les compétences spécifiques de GALA® et l'offre de services*

**13:30** Extrudeur-Sphéronisateur: un outil de développement pour la R&D industrielle

*Intervenants : Bruno Paillard/Pierre Fabre Développement Médicaments et Michel Baron/EMAC*

**14:00** Les vésicules catanioniques : des formes galéniques innovantes

*Intervenant : Isabelle Rico-Lattes/IMRCP*

**14:30** Liquides ioniques, des solvants alternatifs pour l'industrie pharma ?

*Intervenant : Jean-Christophe Plaquevent/SPCMIB*

**15:00 – 16:00** **2 Ateliers de travail thématique / en parallèle**

Ces ateliers de travail permettront de :

- ✓ approfondir la connaissance de la plateforme GALA® et de ses partenaires académiques
- ✓ prendre en compte les besoins des partenaires industriels
- ✓ favoriser l'émergence de projets

### **1. Formulation/galénique/enrobage/encapsulation**

*Animateurs : Jacques Fages/EMAC & Valérie Périer/Pierre Fabre Dermo-Cosmétique*

*Cet atelier permettra de faire émerger les besoins et préoccupations des entreprises sur les notions de nouvelles molécules, de galénique, de stabilité par différentes techniques (enrobage, encapsulation, etc.) toujours dans le sens « innovant »*

### **2. Analyse et caractérisation**

*Animateurs : Fabienne Espitalier et Elisabeth Rodier / EMAC*

*Les laboratoires de recherche pourront échanger leurs compétences et expériences dans le domaine de l'analyse et caractérisation des formes galéniques. Les industriels pourront préciser leurs besoins, donnant lieu à une discussion sur les techniques innovantes et/ou complémentaires.*

**16:00** Restitution des ateliers & Conclusion de la Journée 1<sup>ière</sup> Rencontre GALA®

*Animateur : René David/EMAC*

Une restitution générale en séance plénière sera donnée par les animateurs de chaque atelier à partir de la synthèse établie par atelier.

