

Préparation et Caractérisation de Polymères Vecteurs de Médicaments à Base de Biopolymères et de Nanoparticules Métalliques

S. CHALAL^{1*}, N. HADDADINE¹, N. BOUSLAH¹.

¹ USTHB, Laboratoire de Synthèse Macromoléculaire et Thio-organique Macromoléculaire (LSMTM), BP 32, El Alia 16111, Alger, Algeria.

*E-mail : sam_keliche@yahoo.fr

Résumé

Des microcapsules hybrides porteuses de médicament cœur-coquille à guidage magnétique, ont été synthétisées pour le traitement ciblé des cellules cancéreuses. Ces microcapsules, élaborées en suivant un protocole d'émulsion/évaporation, dans une solution (huile/eau) [1], Tout d'abord, des nanoparticules d'oxyde de fer (Fe_3O_4) ont été synthétisées et recouvertes de silice SiO_2 en utilisant une méthode sol-gel. Elles ont ensuite été fonctionnalisées par le silane éthoxy (3-aminopropyl) (APS). Par la suite, on a intégré le (Dox) pour former le $\text{Fe}_3\text{O}_4@(\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-(Dox)})$, puis l'ensemble a été enveloppé en ajoutant une solution aqueuse de chitosane/ CaCl_2 . Au final, on a ajouté un mélange de dextran et de PVP dans le chloroforme pour constituer l'enveloppe externe des microcapsules. Cette microcapsule porteuse de médicament magnétique à structure cœur-coquille a été notée (A). Une seconde microcapsule notée (B) a été obtenue en incorporant le (Dox) à la couche extérieure de la coque polymère.

Mots-clés: Biopolymères, magnéti, encapsulation, doxorubicine.

Introduction

Les systèmes de libération de médicaments à base d'émulsion (huile/eau), constitués de nanoparticules magnétiques encapsulées, sont considérés comme les transporteurs de médicaments les plus adaptés aux applications de thérapie tumorale, en raison de leur réponse au champ magnétique local ainsi que de leur capacité de libération prolongée du principe actif doxorubicin (Dox) [1, 2]. De plus, ils démontrent une excellente stabilité chimique, une biocompatibilité et un processus de synthèse relativement simple [3]. Les microstructures synthétisées, ont été caractérisées par FTIR-ATR et observées par microscopie optique, (TEM), et. De plus, leurs caractéristiques magnétiques ont été comparées ainsi que l'étude cinétique de la libération du médicament dans des solutions tamponnées à pH 4,9 ; 5,8 ; 7,4 à 37 °C.

Matériels et méthode

Nous avons procédé à la synthèse de Fe_3O_4 , voir Figure 1, que nous avons ensuite enrobées de silice. Par la suite, nous les avons fonctionnalisées en utilisant du (3-aminopropyl) méthoxyle silane. Des nanoparticules $\text{Fe}_3\text{O}_4@(\text{SiO}_2\text{-NH}_2\text{-(Dox)})$ ont été obtenues en fixant la doxorubicine sur les groupes amines [4]. Par la suite, les nanoparticules préparées ont été enrobées par (chitosane/ CaCl_2 en milieu aqueux). Ce processus a été suivi par l'ajout (PVP/dextran dans du chloroforme) Figure 2.



Figure 1. Suspension aqueuse de Fe_3O_4 avant et après application d'un champ magnétique externe et Fe_3O_4 sèches

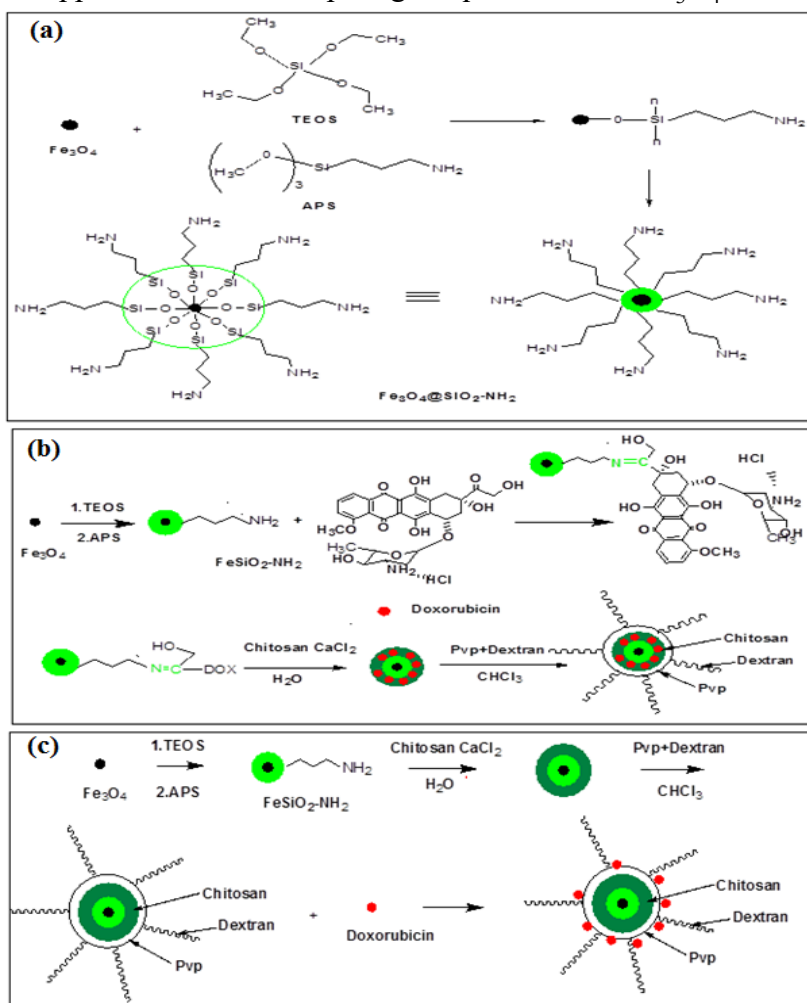


Figure 2. Synthèse de multicouches et multifonctionnelle : (a) nanoparticules hybrides $\text{Fe}_3\text{O}_4@(\text{SiO}_2\text{-NH}_2)$, et le processus de chargement de médicament de : (b) Système (A) et (c) Système (B).

Conclusion

L'objectif de ce travail est de développer des systèmes de bio-polymères, capables de limiter la cardiotoxicité du principe actif (Doxorubicin) et de cibler les cellules cancéreuses, grâce à leur double sensibilité au pH et à la température. Les résultats ont démontré que les microcapsules A et B, porteuses du principe actif, ont montré l'efficacité de libération du médicament la plus élevée pour le système (A) par rapport au système (B). De ce fait, (A) a été sélectionné en tant que vecteur potentiel de médicament anti-cancer guidé magnétiquement. Ce sont des dispositifs qui réagissent au pH et qui ont la capacité de gérer une libération prolongée du principe actif, favorisant une libération à un pH de 5.8 et 7.6, spécifiques à l'environnement des cellules cancéreuses. Néanmoins, le système (A) a démontré une capacité d'absorption et de libération du Dox plus élevée que le système (B), ainsi que des propriétés magnétiques plus prononcées, ce qui en fait un candidat idéal pour les essais cliniques liés à la thérapie prolongée des cellules cancéreuses.

Références bibliographiques

- [1] Kanwal, U., et al., *Advances in nano-delivery systems for doxorubicin: an updated insight*. Journal of drug targeting, 2018. **26**(4): p. 296-310.
- [2] Li, J., Y. Yang, and P. Liu, *Hybrid Micelles of Carbon Quantum Dot-Doxorubicin Conjugates as Nanotheranostics for Tumor Therapy and Turn-On Fluorescence Imaging: Impact of Conjugated Structures and On-Off-On Mechanism*. Molecular Pharmaceutics, 2023. **20**(2): p. 1426-1434.
- [3] Kumar, V.B., et al., *Peptide Self-Assembled Nanocarriers for Cancer Drug Delivery*. The Journal of Physical Chemistry B, 2023.
- [4] Xu, D.-Z., et al., *Esterase-Responsive Polymeric Micelles Containing Tetraphenylethene and Poly (ethylene glycol) Moieties for Efficient Doxorubicin Delivery and Tumor Therapy*. Bioconjugate Chemistry, 2023.
- [5] Dengue R, Bajpai M, Bajpai SK, Release of vitamin B12 from poly(N-vinyl-2- pyrrolidone)-crosslinked polyacrylamide hydrogels: a kinetic study, J Appl Polym Sci, 76, 1706-1714, 2000.

Résultats et discussion

□ Morphologie par TEM:

Des structures sphériques sont observées dans les micrographies de Fe_3O_4 et de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2\text{-NH}_2$. Il est donc plausible que les particules magnétiques ont été correctement recouvertes de silice, Figure 3. Par ailleurs, les images TEM des systèmes A et B ont démontré l'existence de pores notables sur la surface plissée des microcapsules, ce qui explique le rendement de diffusion du Dox observé.

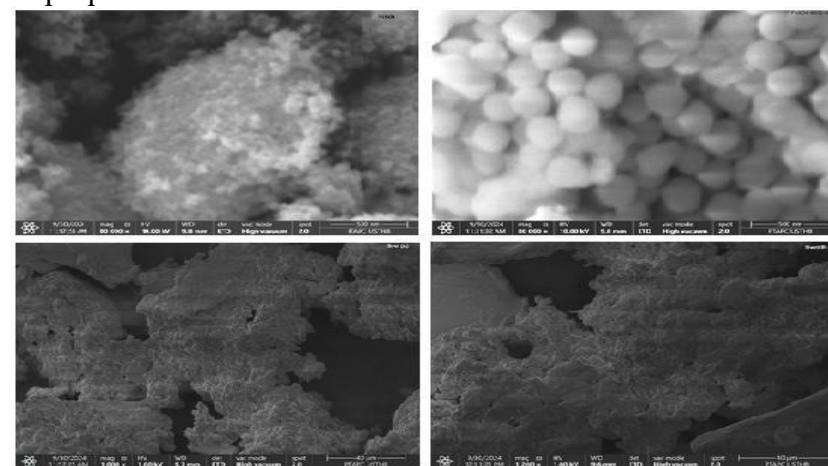


Figure 3: Images TEM de Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{SiO}_2\text{NH}_2$, Système (A) et (B) respectivement.

□ La Diffusion du Médicament :

Pendant 120 h, le taux de libération de Dox à 37°C a augmenté pour les premières (210 min), et tend vers la saturation puis se stabilise, indiquant la fin de la libération du médicament en fonction du temps, la libération de (Dox) est plus élevée à pH 7,4 > pH 5,8 > pH 4,9 pour les deux systèmes (A) et (B). L'étude de la cinétique de libération a démontré que le mécanisme de diffusion du Dox dans le système (A) suivait un modèle Fickien à PH 5,8 et 7,4, mais devenait non Fickien lorsque le PH 4,9. Pour le système (B), le comportement de diffusion est «moins Fickien»[5]. Cela indique que la libération est influencée par le pH Figure 4

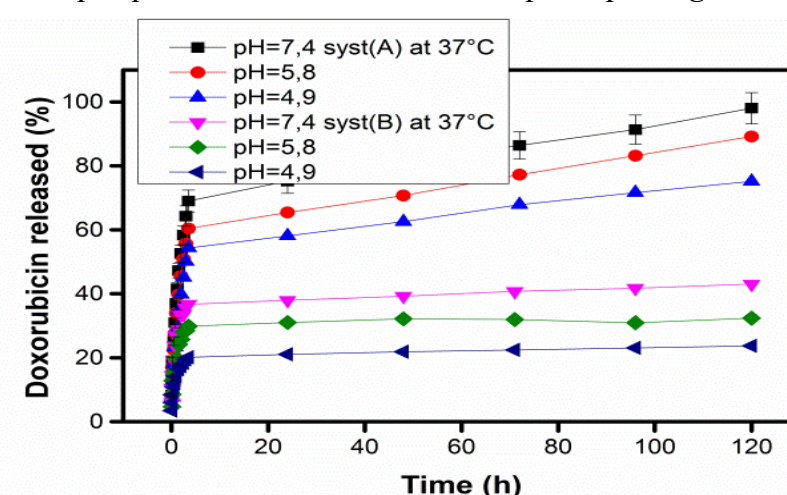


Figure 4: Profils de libération du Dox des systèmes(A) et (B) à différents pHs à 37°C.

□ Les propriétés magnétiques:

L'évaluation des propriétés magnétiques des microcapsules a montré une réduction de la saturation magnétique par rapport aux Fe_3O_4 , s'explique par le revêtement des Fe_3O_4 Figure 5.

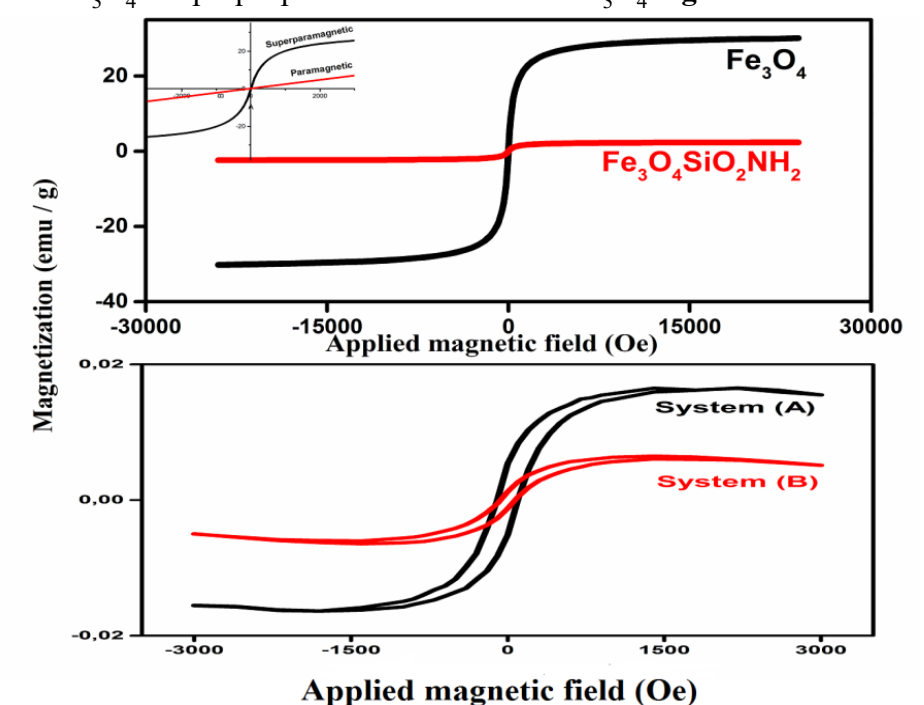


Figure 5: Courbes d'aimantation des nanoparticules Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2\text{-NH}_2$ et des systèmes (A) et (B).

□ Spectroscopie FTIR-ATR:

Dans les spectres FTIR des systèmes (A) et (B) révèlent des vibrations symétriques et asymétriques des groupes carboxylates apparaissent autour de 1645/1643 cm^{-1} et 1428/1425 cm^{-1} respectivement en raison de la liaison hydrogène intermoléculaire. Des interactions hydrogène entre le dextran, PVP, le Dox et le chitosane sont confirmées par des décalages des bandes O-H et NH_2 à 3334 et 3386 cm^{-1} . Le système (A) montre un décalage plus marqué, suggérant des liaisons hydrogène plus fortes. D'autre part, le Dox a été chargée dans les microcapsules hybrides par des interactions électrostatiques. La présence d'un pic à 1754 cm^{-1} dans le spectre FTIR du système (A) confirme la formation des liaisons hydrogène entre les chaînes hydroxyles ($-\text{OH}$) du dextran et le ($\text{NH}-\text{COCl}$) du PVP en présence de chloroforme à travers des réactions chimiques d'estérification. Les bandes à 562/695 cm^{-1} de ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2\text{-NH}_2$) et leur décalage à 557/642 cm^{-1} aux systèmes (A) et (B) confirment la présence de nanoparticules magnétiques. Enfin, le décalage du pic Si-O-Si de 1080 vers 1070/1069 cm^{-1} indique la formation d'une coque de silice liée via des liaisons

Fe-O-Si. Figure 6

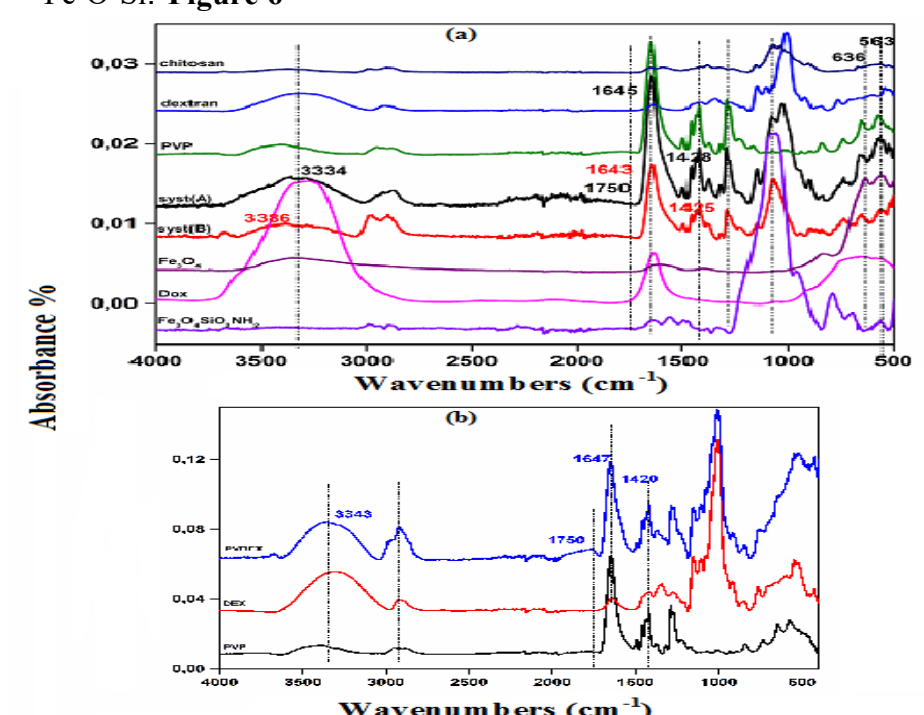


Figure 6 : Spectres FTIR : (a) des polymères purs et Système (A), Système (B), Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{SiO}_2\text{NH}_2$, et (b) spectres du mélange PVP-dextran dans le chloroforme.