

Élaboration de nano-vecteurs thérapeutiques par cristallisation/précipitation en milieu confiné

Elaboration of therapeutic nanovectors via crystallization/precipitation in confined systems

Mots-clés : émulsion, procédé sol/gel, nanoparticules, cristallisation, précipitation, optimisation de procédé, cinétique, modélisation

Place : LAGEPP, Laboratoire d'Automatique, de Génie des Procédés et de Génie Pharmaceutique, UMR CNRS 5007 – Université Lyon 1 – CPE Lyon. Campus de La Doua, Villeurbanne, France.

Directeur de thèse : Emilie GAGNIERE ¹

Encadrant : Noureddine LEBAZ

La nécessité d'augmenter la biodisponibilité des principes actifs dans l'industrie pharmaceutique et de permettre à ces principes actifs d'atteindre leurs organes cibles sous leur forme la plus stable garantissant leur activité thérapeutique a ouvert la voie à de nombreuses avancées dans la préparation de principes actifs encapsulés et de particules de taille permettant de franchir les barrières biologiques. Le franchissement de ces barrières rime avec des particules submicroniques. Les nanoparticules peuvent être générées par cristallisation en émulsion, et par la suite encapsulées selon l'application envisagée. Cette étape est réalisée par différents procédés, tel que le procédé sol-gel².

La littérature décrit de nombreuses études utilisant les émulsions inverses pour synthétiser différents types de nanoparticules, comme les nanoparticules métalliques, les oxydes métalliques et les nanoparticules polymériques – procédé à fort intérêt pour l'industrie pharmaceutique. La sursaturation est alors générée généralement par réaction chimique (précipitation). D'autres modes de génération de la sursaturation peuvent être également envisagés, comme la cristallisation par basculement de solvant, ou par modification du pH. Cette technique pourrait également être appliquée à la synthèse de polymorphes³ et de co-cristaux⁴.

L'objectif de la thèse est de maîtriser la génération et l'encapsulation de nanoparticules en milieu confiné. Dans un premier temps, le travail devra porter sur les aspects thermodynamiques des systèmes ternaires étudiés. Une seconde partie de la thèse sera consacrée à l'étude expérimentale en réacteur agité afin d'explorer différents modes de génération de la sursaturation au niveau des nano-réacteurs (gouttelettes dispersées). Par la suite, le procédé sol-gel (ou la nano-coprecipitation) sera étudié dans le but d'encapsuler directement les nano-cristaux générés. L'encapsulation sera induite soit en utilisant un polymère capable de former l'écorce ou de réaliser une polymérisation interfaciale à posteriori^{5,6}. Les résultats seront alors utilisés pour développer et ajuster un modèle de transferts de matière. La modélisation est en effet indispensable pour découpler les effets des différents mécanismes et interpréter les résultats expérimentaux⁷.

1. E-mail : emilie.gagniere@univ-lyon1.fr

2. J. Yuan, S. Zhou, G. Gu, L. Wu, *Encapsulation of organic pigment particles with silica via Sol-Gel process*, Journal of Sol-Gel Science and Technology, 2005, 36, 265-274.

3. Y. Tahri, E. Gagnière, E. Chabanon, T. Bounahmidi, D. Mangin, *Investigation of the L-Glutamic acid polymorphism : Comparison between stirred and stagnant conditions*, Journal of Crystal Growth, 2016, 435, 98-104

4. E. Gagnière, D. Mangin, F. Puel, A. Rivoire, O. Monnier, E. Garcia, J.P. Klein, *Formation of co-crystals : kinetic and thermodynamic aspects*, Journal of Crystal Growth, 2009, 311, 2689-2695

5. A. Bitar, J. Vega-Chacon, Z. Lgourna, H. Fessi, M. Jafellicci Jr, A. Elaissari, *Submicron silica shell-magnetic core preparation and characterization*, Colloids and Surfaces A, 2018, 537, 318-324

6. T. Jamshaid, M. Eissa, Q. Lelong, A. Bonhommé, G. Agusti, N. Zine, A. Errachid, A. Elaissari, *Tailoring of carboxyl-decorated magnetic latex particles using seeded emulsion polymerization*, Polymers for Advanced Technologies, 2017, 28, 1088-1096

7. B. Niemann, F. Rauscher, D. Adityawarman, A. Voigt, K. Sundmacher, *Microemulsion-assisted precipitation of particles : Experimental and model-based process analysis*, Chemical Engineering and Processing : Process Intensification, 2006, 45, 917-935