

Analyse thermique de nanoparticules à base de poly(alkylcyanoacrylate) et évaluation quantitative des différents constituants

A. Chauvet * et J. Masse

Laboratoire de Chimie Minérale et Générale, Faculté de Pharmacie, 34060 Montpellier (France)

M.A. Egea, J. Valero et M.L. Garcia

Unité de Physicochimie Département de Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Barcelone, Barcelone (Espagne)

(Reçu le 20 août 1992; accepté le 12 septembre 1992)

Résumé

L'industrie pharmaceutique essaie de concevoir des formes susceptibles de transporter des substances médicamenteuses sur le site même de leur action sans que celles-ci ne subissent aucune dégradation. Par ailleurs lorsque cette première étape est franchie, il importe de pouvoir maintenir une libération fractionnée dans le temps.

De nouvelles substances polymères telles que le dextran, le pluronique ou les alkylcyanoacrylates sont susceptibles par leur rôle, soit tensioactifs soit de transporteur, (par adsorption du principe actif) de former des nanoparticules qui répondent aux critères de transporter tout en libérant progressivement la substance médicamenteuse.

Cependant, les poids moléculaires des différents dextrans et la proportion relative de ces excipients y conditionnent la qualité des nanoparticules, taille uniforme donc polydispersité réduite, et la quantité de principe actif transporté.

Utilisant les méthodes thermoanalytiques nous avons étudié le comportement thermique des différents constituants en présence dans la nanoparticule "blanche", par ailleurs nous avons essayé d'évaluer par l'analyse thermogravimétrique la proportion relative des éléments constitutifs de la nanoparticule.

Thermal analysis of nanoparticles of poly(alkylcyanoacrylate) and quantitative evaluation of the constituents

Abstract

The pharmaceutical industry is endeavouring to design vesicular colloidal dosage forms able to carry the drug to the organ following administration, without any degradation occurring. When this first step is solved it will be necessary to maintain constant release.

* Correspondant.

Biodegradable polymers such as dextrans, poly(*d,l*-lactide) or poly(alkylcyanoacrylate) are able to play the part of surface active agents or suspending agents (in drug adsorbancy), by making nanoparticles which are able to meet the two standards of carrying the drug and delivering it progressively.

Meanwhile the various molecular weights of dextrans used as suspending agents and their relative proportions can greatly modify the size, polydispersity index and encapsulation efficiency of the drug carrier.

Using thermal methods we have studied the behaviour of the different components of the "white" nanoparticle. We have also tried to estimate by thermogravimetric analysis the relative quantities of the nanoparticle components.

INTRODUCTION

Les systèmes susceptibles de fixer les principes actifs ont été très étudiés durant ces dix dernières années dans le but de concevoir et développer des formes pour transporter le principe actif médicamenteux en des sites précis après l'administration parentérale [1]. Les liposomes furent les premiers utilisés mais leur peu de stabilité dans le tractus gastro intestinal impose d'envisager un transporteur stable comme les nanoparticules ou les nanocapsules [2].

Dans ce but des polymères biodégradables tels que les poly(alkylcyanoacrylate) (PACA), le poly(*d,l*)lactide, poly- ϵ -caprolactone, ont un intérêt particulier pour la conception et la réalisation de nanoparticules dont le dosage aurait une action prolongée [3, 4]. Les nanoparticules, constituées d'un poly(alkylcyanoacrylate) obtenues par un procédé de polymérisation d'une émulsion impliquant l'usage d'agents de surface tensioactifs et stabilisateurs de la formulation [5] fournissent des transporteurs, de principe actif, biodégradables développés dans ces dernières années.

Les dextrans (stabilisateurs polyhydroxylés), peuvent se polymériser avec l'alkylcyanoacrylate (ACA monomère) en formant des liaisons covalentes entre eux ce qui a pour conséquences la formation d'une couche interfaciale de dextran fortement attachée à la surface des nanoparticules [6].

Le poids moléculaire des dextrans utilisés comme agents de suspension jouent un rôle important dans la formulation de la nanoparticule en alkylcyanoacrylate car il peut modifier de façon importante la taille, l'indice de polydispersité et l'efficacité de l'encapsulation du transporteur de principe actif.

Par ailleurs ces polymères peuvent influencer l'ensemble de la distribution de la vitesse de libération du principe actif et par la même, jouer un rôle important dans la biodisponibilité d'un principe médicamenteux [7].

Les méthodes thermiques comme l'analyse calorimétrique différentielle, la thermogravimétrie et spectrales comme la diffraction de rayons X ou l'infrarouge sont susceptibles de fournir des informations sur la structure morphologique de systèmes comprenant des alliages de polymères, comme les nanoparticules [8].

En vue de mieux appréhender la structure de nanoparticules à base de

PACA, réalisées avec des dextrans de différents poids moléculaires, l'analyse thermique, la spectroscopie infrarouge, la diffraction des rayons X ont été conduites pour caractériser les différents composés polymères. Un essai d'évaluation du dosage de chacun des composants de la nanoparticule a été mené. L'effet des différents dextrans sur la taille des nanoparticules a été déterminé par spectroscopie à corrélation de photons.

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareils

Nous avons utilisé:

Le Mettler FP 800 associé à un microordinateur Hewlett-Packard avec le module pour analyse calorimétrique différentielle FP 51, le programmeur FP5 et l'enregistreur GA 11.

L'analyseur thermique différentiel Du Pont de Nemours 990 avec le module 951 pour l'analyse thermogravimétrique.

Pour l'examen thermomicroscopique, la platine chauffante Mettler FP 52 associée au programmeur de température FP 5. Une caméra vidéo Sony permet de visualiser les phénomènes au travers d'un microscope polarisant Leitz SM POL,

Le spectrophotomètre infra rouge Perkin-Elmer 983 G.

Le goniomètre CGR avec monochromateur, le cuivre étant l'anticathode ($K\alpha = 1.5505 \text{ \AA}$) pour la diffraction de rayons X.

Un spectroscopie Malvern Autosizer II C (Malvern Instruments, Malvern, Angleterre) équipé d'un corrélateur Malvern Multi 8 (type 7032 CE) est interfacé avec un ordinateur Olivetti type 12 A/4009 pour la spectroscopie de corrélation à photon.

Conditions opératoires

Analyse thermogravimétrique (TG) et dérivée (TGD)

Pour les mesures de perte de masse, les courbes thermogravimétriques sont obtenues avec des prises d'essai de 6 à 15 mg soumises à une vitesse de chauffage de $10^\circ\text{C min}^{-1}$. La courbe thermogravimétrique dérivée a été enregistrée simultanément et indique la vitesse de décomposition. Toutes les manipulations ont été effectuées avec un courant d'azote de 20 ml min^{-1} .

Les manipulations ont été réalisées trois fois avec une très bonne reproductibilité, de ce fait aucun calcul d'erreur n'a été effectué sur les résultats de perte de masse.

Analyse calorimétrique différentielle (ACD)

Les prises d'essai de 2 à 6 mg, ont été pesées dans des capsules d'aluminium serties non étanches. Afin de mettre en évidence les phénomènes de départ d'eau, le couvercle des capsules était percé à l'aide

d'une aiguille. Le four placé dans un congélateur permettait de débiter les manipulations à 0°C, la vitesse de chauffage étant de 10°C min⁻¹.

Les températures sont déterminées par mesure de T_f au point d'intersection du prolongement de la ligne de fase avec la tangente à la pente du pic du côté des basses températures. Cinq tracés ont été effectués, les calculs d'erreur ont été réalisés par la méthode de distribution de Student ($t = 2.776$).

Analyse dans l'infrarouge (IR)

Les principes actifs ont été légèrement dispersés dans du KBr préalablement maintenu à l'étuve (1:300 mg). Les spectres ont été enregistrés entre 800 et 4000 cm⁻¹.

Thermomicroscopie (TM)

Pour visualiser au microscope les départs éventuels d'eau ou de solvant, les manipulations ont été réalisées entre lame et lamelle avec de l'huile de silicone. Ce départ d'eau se concrétise sous forme de bulles qui sortent du cristal. La lumière était polarisée pour observer les éventuels changements de phase à l'état solide et neutre pour mettre en évidence les changements de phase solide liquide. La vitesse de chauffage est de 3°C min⁻¹.

Diffraction de rayons X

Les diagrammes de diffraction de rayons X ont été réalisés avec une vitesse de 15° h⁻¹; le réglage est vérifié au moyen de l'enregistrement des diagrammes fournis par un échantillon référence de gypse. La reproductibilité des mesures est de 2% sur l'ensemble du diffractogramme.

Polydispersité

La distribution des tailles des particules a été réalisée avec un réglage à 5 mW, 632.8 nm et un rayon laser He-Ne, traversant une cellule de mesure thermorégulée à 25 ± 0.05°C. La méthode par cumulation a été privilégiée pour améliorer l'analyse et donner une idée de la distribution relative des tailles moyennes d'un index polydispersé [9].

Réactifs

Pluronique F68

Le polyoxypropylène glycol résulte de la polymérisation contrôlée en milieu basique de l'oxyde de propylène et du propylène glycol. Le poids moléculaire varie selon le degré de polymérisation. Le pluronique F88 nous a été fourni par Tenneco (Espagne) et se présente sous forme d'une poudre blanche, inodore.

Poly(butyl-2-cyanoacrylate) (pBCA)

Il résulte d'une polymérisation anionique de monomère actif; le butyl-2-cyanoacrylate se présente sous forme d'une poudre blanche, inodore. Le monomère nous a été fourni par Sichel Werke (Hannovre, Allemagne).

Dextrans 10, 40, 70, 500

Ce sont des polymères moyens du D-glucopyranose, dont les poids moléculaires s'élevaient respectivement à 1000 fois le nombre indiqué pour les décrire. Ils se présentent sous forme d'une poudre blanche inodore. Ils ont été fournis par Pharmacie Fine Chemicals.

Nanoparticules

Les nanoparticules de poly(butyl-2-cyanoacrylate) sont préparées par le procédé de polymérisation émulsive décrit par Couvreur et al. [5]: $10 \mu\text{l ml}^{-1}$ de monomère sont ajoutés goutte à goutte dans le milieu de polymérisation (HCl 0.001 N) contenant un des différents dextrans comme agent suspenseur et 0.1% de Pluronique F68 comme agent tensioactif. Le mélange est agité pendant 3 h à température ambiante. Les nanoparticules dites "blanches" ne renferment pas de principe actif et ce sont elles qui seront étudiées dans le présent travail.

RESULTATS

Polybutylcyanoacrylate

L'examen de la courbe TG et TGD montre une très légère déviation du palier initial due à de l'eau adsorbée en très petite quantité. A 100°C commence le début de décomposition en deux stades très imbriqués l'un dans l'autre jusqu'à 250°C . La cinétique de décomposition est $0.72 \pm 0.01 \text{ mg min}^{-1}$ (Fig. 1).

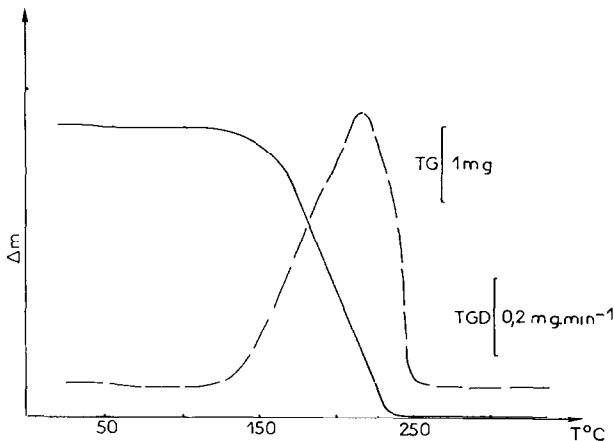


Fig. 1. Courbes (—) TG et TGD (---) du pBCA; prise d'essai 4.00 mg.

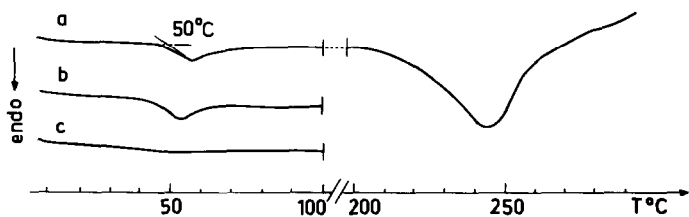


Fig. 2. Courbes ACD du pBCA, prise d'essai 3.8 mg: (a) 1er traitement thermique; (b) 2ème traitement thermique jusqu'à 100°C; (c) 3ème traitement thermique après refroidissement de 100 à 0°C.

Les courbes obtenues par ACD décèlent un accident faiblement endothermique à $50 \pm 1^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 5.65 \pm 0.1 \text{ J g}^{-1}$) reproductible et un accident endothermique non reproductible qui s'étend de 180° à 300°C avec une enthalpie comprise entre 185 et 200 J g^{-1} , non significative puisque l'endotherme se trouve dans le domaine de décomposition; l'accident initial disparaît lors d'un cycle chauffage refroidissement conduit jusqu'à 100°C (Fig. 2).

L'examen thermomicroscopique indique lorsqu'il est conduit sans huile de silicone une fusion à $49 \pm 2^\circ\text{C}$.

Dextran 10

L'examen de la courbe TG et TGD (Fig. 3a) du dextran 10 indique une perte de masse en quatre stades (Tableau 1). A 600°C il ne reste plus que 1.1 mg de résidu.

Les courbes (ACD) du dextran (Fig. 4) mettent en évidence plusieurs phénomènes énergétiques survenant à des températures différentes: une succession d'accidents endothermiques et exothermiques entre 30 et 100°C reproductibles; un accident endothermique entre $150 \pm 2^\circ\text{C}$ et $180 \pm 2^\circ\text{C}$ avec une enthalpie de $155 \pm 5 \text{ J g}^{-1}$.

La courbe retrouve la ligne de base à 200°C . A 260°C un accident endothermique reproductible dans son allure est présent mais ne peut être pris en compte puisqu'il est situé dans le domaine de décomposition. La manipulation réalisée en capsule perforée conduit à une courbe présentant un grand accident endothermique entre 30 et 160°C , très large et aplati (Fig. 5).

En thermomicroscopie il apparaît un départ d'eau, jusqu'à environ y $180 \pm 10^\circ\text{C}$ avec un maximum proche de $110 \pm 10^\circ\text{C}$.

Dextran 40

Les courbes TG et TGD du dextran 40 (Fig. 3b) montrent une perte de masse en 3 stades (Tableau 1). A partir de 375°C un quasi palier est observé, il ne reste alors plus que 2.8 mg de résidu.

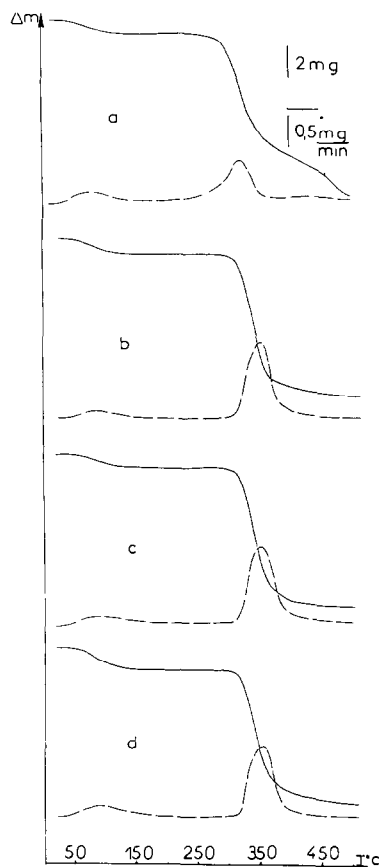


Fig. 3. Courbes (—) TG et TGD (---): (a) dextran 10; (b) dextran 40; (c) dextran 70; (d) dextran 500.

La courbe ACD (Fig. 4) révèle entre 30 et 100°C plusieurs phénomènes endothermiques et exothermiques reproductibles. Entre 140°C et 210°C intervient un accident endothermique important dont l'enthalpie est $105 \pm 5 \text{ J g}^{-1}$. La courbe retrouve la ligne de base à 210°C. A 240°C apparaît un accident endothermique de même allure que pour le dextran 10. La manipulation menée en capsule perforée conduit à un grand accident endothermique entre 30 et 180°C (Fig. 5).

L'analyse thermomicroscopique confirme un départ d'eau, avec un maximum à $110 \pm 10^\circ\text{C}$.

Dextran 70

La perte de masse observée pour le dextran 70 en TG et TGD s'effectue en 3 stades (Fig. 3c), les pertes de masse et les cinétiques de décomposition

TABLEAU 1

Résultats de la TG et TGD menés sur les dextrans 10, 40, 70 et 500

Échantillon	Masse (mg)	Stades de décomposition	Température (°C)		Perte de poids		Vitesse de décomposition (mg min ⁻¹)
			début	fin	(mg)	(%)	
Dextran 10	12.7	I	20	150	1.0	8.8	0.02
		II	225	360	7.0	55.1	0.04
		III	360		3.6	28.3	<0.02
Dextran 40	12.2	I	20	150	1.0	8.1	0.31
		II	250	375	8.4	68.8	2.50
		III	375		2.8	résidu	
Dextran 70	12.6	I	20	150	1.0	7.9	0.31
		II	250	380	8.2	65.0	2.49
		III	380		3.4	résidu	
Dextran 500	12.0	I	25	175	1.4	11.6	0.78
		II	175	370	7.5	62.5	2.40
		III	370		3.1	résidu	

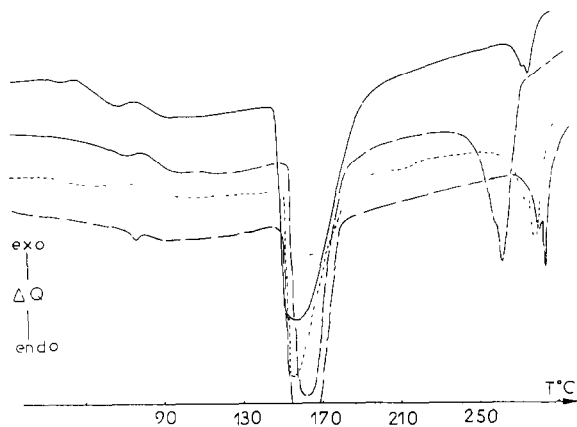


Fig. 4. Courbes ACD, prise d'essai 3.28 mg: —, dextran 10; ---, dextran 40; ---, dextran 70; - · -, dextran 500.

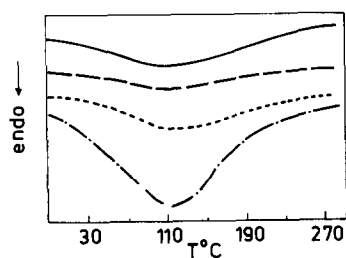


Fig. 5. Courbes ACD menées avec des capsules perforées, prise d'essai 3.25 mg: —, dextran 10; ---, dextran 40; ---, dextran 70; - · -, dextran 500.

sont indiquées (Tableau 1). Au delà de 375 et jusqu'à 600°C un quasi palier est observé, il reste 3.1 mg de résidu.

La courbe ACD (Fig. 4) met en évidence entre 30 et 150°C plusieurs phénomènes énergétiques de faibles intensités reproductibles puis un pic de forte intensité entre 150 et 210°C avec une enthalpie de $63 \pm 2 \text{ J g}^{-1}$ et un accident endothermique à 260°C. L'utilisation d'une capsule perforée met en évidence la perte d'eau qui se traduit par un large pic endothermique débutant dès $35 \pm 5^\circ\text{C}$ (Fig. 5).

L'analyse thermomicroscopique confirme ces résultats. La formation de bulles intervient entre 40 et 110°C avec un maximum à $90 \pm 10^\circ\text{C}$.

Dextran 500

L'examen des courbes TG et TGD du dextran 500 (Fig. 3d) indiquent une perte de masse en 3 stades (Tableau 1) au delà de 600°C un quasi palier est observé, il ne reste alors plus que 3.4 mg de résidu.

Dès 30°C la courbe d'ACD (Fig. 4) révèle plusieurs accidents endothermiques et exothermiques de faible intensité. A 160°C intervient un accident endothermique de forte intensité dont l'enthalpie a été évaluée à $124 \pm 5 \text{ J g}^{-1}$.

Le tracé des courbes lorsque la manipulation a été réalisée en capsule perforée présente un grand accident endothermique entre 30 et 200°C (Fig. 5).

L'analyse thermomicroscopique confirme ces résultats.

Pluronique F68

La courbes TG et TGD met en évidence une perte de masse, en un seul stade, entre 200 et 429°C, la cinétique étant de $4.56 \pm 0.02 \text{ mg min}^{-1}$ (Fig. 6).

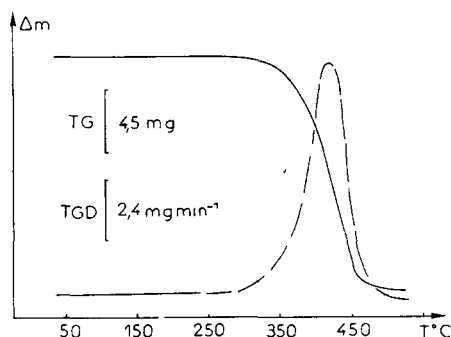


Fig. 6. Courbes (—) TG et TGD (---) du pluronique F68; prise d'essai 19 mg.

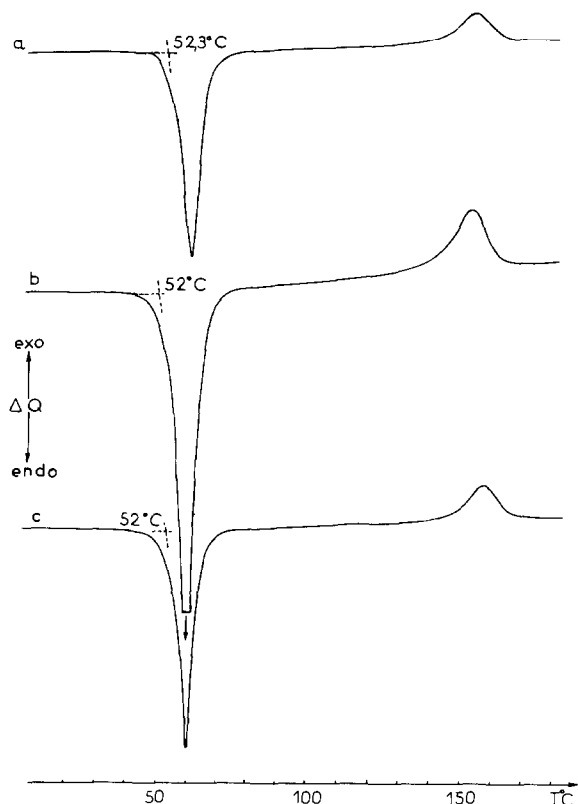


Fig. 7. Courbes ACD du pluronique F68, prise d'essai 3.25 mg: (a) 1^{er} traitement thermique en capsules serties; (b) 2^{ème} traitement thermique après chauffage jusqu'à 100°C et refroidissement à 0°C; (c) 3^{ème} traitement thermique après trituration.

L'examen thermomicroscopique permet d'observer la fusion à $53 \pm 1^\circ\text{C}$. Par refroidissement le pluronique recristallise en sphérulites.

La courbe ACD du pluronique (Fig. 7a) réalisée en capsules serties met en évidence un accident endothermique la fusion à $52.3 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $\Delta H_f = 112.4 \pm 1.9 \text{ J g}^{-1}$, un accident exothermique à $141.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ($\Delta H = -32.0 \pm 0.9 \text{ J g}^{-1}$).

Lors de cycles de chauffage refroidissement (Fig. 7b), après fusion à 180°C et refroidissement à 0°C du pluronique F68 la fusion se produit à $52.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$ à une température légèrement inférieure à la précédente.

Après trituration la température de fusion n'est pas modifiée mais l'enthalpie de fusion est augmentée (Fig. 7c) ($\Delta H_f = 132.7 \pm 2.4 \text{ J g}^{-1}$); l'accident exothermique, se produit à $142.7 \pm 0.5^\circ\text{C}$ l'enthalpie ayant pour valeur $\Delta H = -42.7 \pm 1.1 \text{ J g}^{-1}$.

Les manipulations en capsule perforée (Fig. 8) mettent en évidence une dérive exothermique se manifestant à une température de plus en plus basse par répétition des cycles de chauffage refroidissement. Après le 3^{ème}

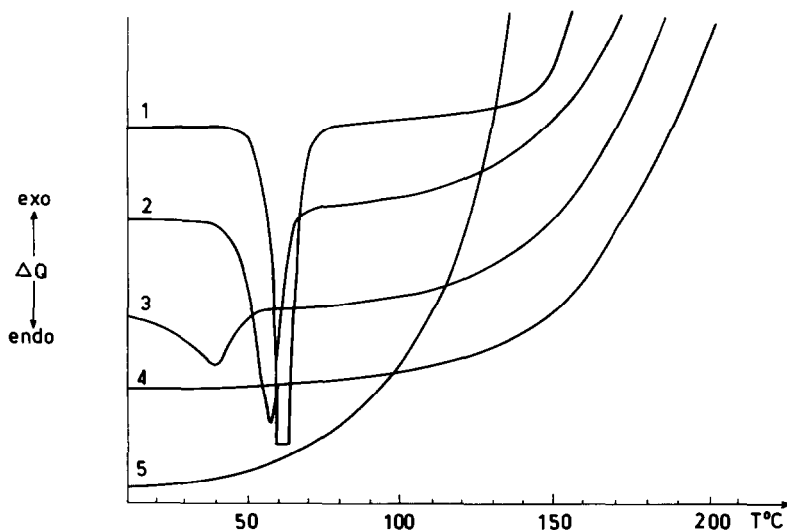


Fig. 8. Courbes ACD de cinq cycles chauffage refroidissement du pluronique F68 en capsules perforées; prise d'essai 3.25 mg.

traitement thermique la perte de poids est importante environ 2 mg après fusion à 180°C et refroidissement à 0°C du pluronique F68 (pesée de la capsule), initialement et après le traitement thermique la fusion n'apparaît plus. Il s'est produit une dégradation et une vaporisation notable.

La spectroscopie infrarouge (Fig. 9b) met en évidence une modification d'intensité notamment à 530 cm^{-1} , 1722 cm^{-1} comparativement au produit initial (Fig. 9a).

Par son comportement thermique le pluronique semble se rapprocher d'un autre polymère le PEG 6000, lui aussi connu en tant qu'excipient.

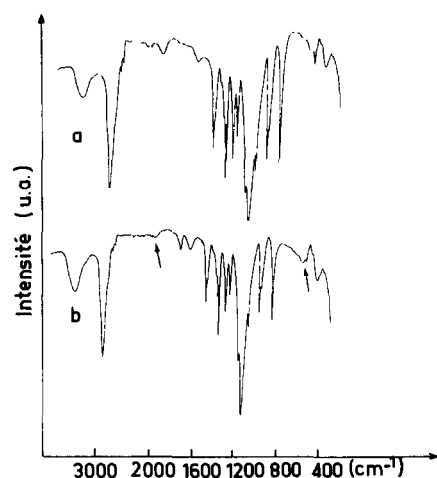


Fig. 9. Spectres IR du pluronique F68: (a) échantillon initial; (b) échantillon après fusion.

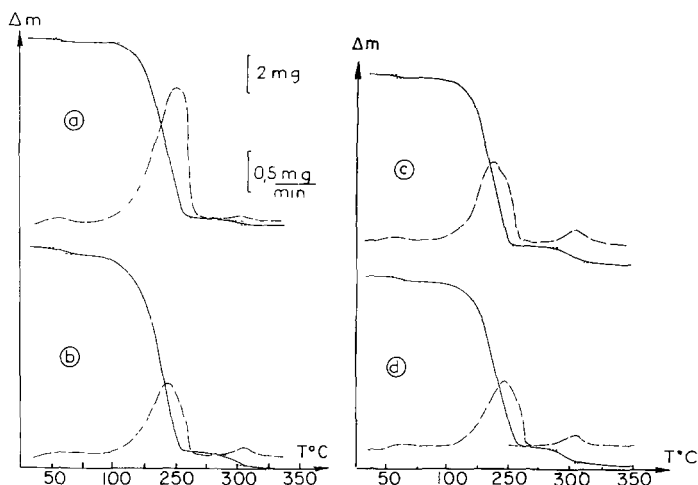


Fig. 10. Courbes (—) TG et TGD (---) de nanoparticules "blanches"; (a) dextran 10; (b) dextran 40; (c) dextran 70; (d) dextran 500.

Nanoparticules "blanches"

Les nanoparticules "blanches" ont été réalisées avec différents dextrans 10, 40, 70, 500, le pluronique et le pBCA dans les conditions indiquées précédemment.

Les allures des courbes TG obtenues sont très proches les uns des autres, seule varie l'importance des pertes de masse (Fig. 10). Les pertes de masse s'effectuent en quatre stades, les résultats sont consignés dans le Tableau 2.

Les courbes ACD (Fig. 11) permettent de déceler un accident endothermique à 50°C, un accident à des températures comprises entre 210 et 230 ± 4°C (dextran 10) entre 190 et 205 ± 4°C (dextran 40), entre 180 et 270 ± 4°C (dextran 70) entre 185 et 205 ± 4°C (dextran 500).

L'examen thermomicroscopique effectué sous huile de silicone sur les différentes nanoparticules confirme les résultats obtenus par ACD avec un départ d'eau aux environs de 130 ± 10°C.

La spectroscopie IR (Fig. 12) ne permet que de différencier les nanoparticules obtenues avec les dextrans 70 et 500 au niveau de la raie située à 2989 cm⁻¹. Par contre les spectres IR des nanoparticules diffèrent de celui obtenu pour le pBCA seul au niveau du domaine 2850–3000 cm⁻¹ et 3446 cm⁻¹.

DISCUSSION

Relative aux différents éléments constitutifs de la nanoparticule

Les cycles chauffage refroidissement réalisés avec les dextrans 10, 40, 70, 500 n'indiquent aucun phénomène exothermique ou endothermique.

TABLEAU 2

Résultats de la TG et TGD menés sur les nanoparticules “blanches” réalisées avec les dextrans 10, 40, 70 et 500

Nano-particules avec le dextran	Masse (mg)	Stades de décomposition	Température (°C)		Perte de poids		Vitesse de décomposition (mg min ⁻¹)
			début	fin	(mg)	(%)	
Dextran 10	11.8	I	25	90	0.16	1.35	0.05
		II	90	270	9.84	83.00	2.15
		III	270	370	0.40	3,38	0.07
		IV	370		1.40	résidu	
Dextran 40	14.6	I	25	90	0.05	0.34	0.025
		II	90	260	12.41	85.40	1.650
		III	260	370	0.30	4.50	0.175
		IV	370		0.79	résidu	
Dextran 70	12.4	I	25	80	0.20	1.60	0.020
		II	80	255	10.80	87.00	2.400
		III	255	370	1.00	8.30	0.300
		IV	370		0.36	résidu	
Dextran 500	12.6	I	25	100	0.30	2.40	0.050
		II	100	265	10.60	84.10	2.100
		III	265	370	1.20	9.50	0.600
		IV	370		0.50	résidu	

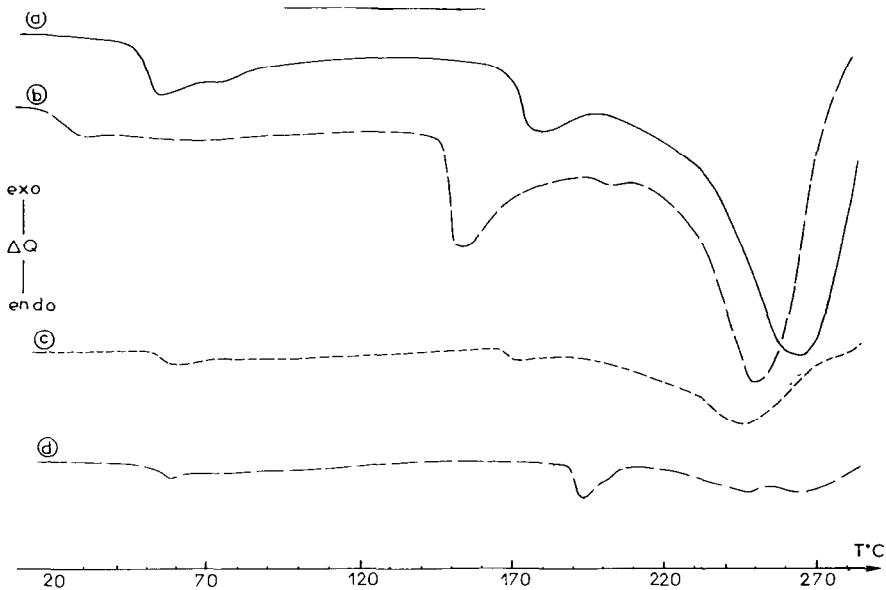


Fig. 11. Courbes ACD des nanoparticules “blanches”: (a) —, dextran 10; (b) ---, dextran 40; (c) - · -, dextran 70; (d) · · ·, dextran 500.

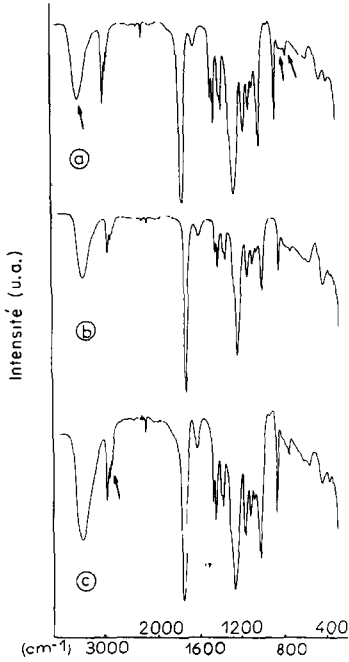


Fig. 12. Spectre IR des différentes nanoparticules "blanches": (a) pBCA; (b) dextran 70; (c) dextran 500.

Chaque élément constitutif de la nanoparticule a son propre comportement thermique en ACD. Le pluronique F68 apparaît comme très proche du PEG 6000 tant du point de vue de l'ACD que de la thermomicroscopie. La possibilité pour ce polymère de recristalliser par refroidissement le différencie du pBCA; elle pourrait permettre d'évaluer par des cycles chauffage refroidissement la quantité relative de pluronique dans les nanoparticules.

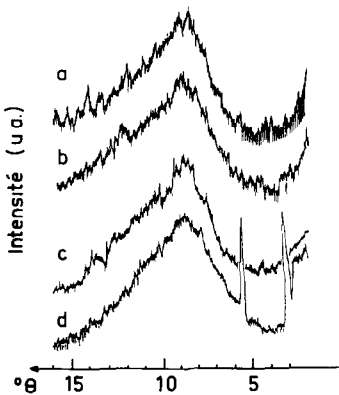


Fig. 13. Spectres de diffraction de rayons X: (a) dextran 10; (b) dextran 40; (c) dextran 70; (d) dextran 500.

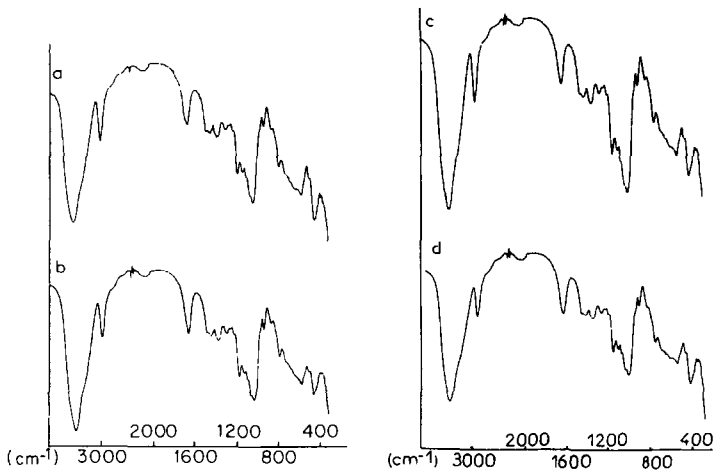


Fig. 14. Spectres infrarouge des différents dextrans: (a) dextran 10; (b) dextran 40; (c) dextran 70; (d) dextran 500.

Les spectres de rayons X montrent le peu de cristallinité des dextrans. Seul le dextran 500 se différencie de ses homologues par l'apparition de deux raies à 3 et $5^\circ\theta$. Les spectres obtenus laissent penser que la cristallinité est plus marquée dans le cas de poids moléculaire du dextran élevé (Fig. 13).

Les spectres infrarouges des différents dextrans (Fig. 14) ne permettent pas de les différencier.

Relative au dosage des différents excipients constituant la nanoparticule

En comparant les différents comportements thermiques des matières premières en présence dans les nanoparticules il ressort que l'étude thermogravimétrique peut seule, dans les présentes conditions de manipulations, permettre d'accéder à la composition relative des excipients utilisés. En effet, les pertes de masse de chaque constituant interviennent à des températures différentes, ainsi la première perte de masse est relative à la perte d'eau du dextran, la deuxième à la décomposition du pBCA et la troisième au pluronique F68.

Le Tableau 2 indique que les pertes d'eau due aux différents dextrans 10, 40, 70, 500 sont respectivement 1.35; 0.34; 1.60; 2.40% des prises d'essai initiales ce qui, ramené en pourcentage de dextran conduit à 2.03; 0.24; 2.52; 2.57 respectivement pour chacun des quatre dextrans. Par contre les pourcentages en pluronique à l'intérieur des nanoparticules augmentent avec le poids moléculaire du dextran et s'échelonnent de la façon suivante de 3.4; 4.50; 8.30; 9.50. Enfin la proportion de pBCA avoisine les 85% quelque soit les dextrans utilisés.

Relative à la morphologie des nanoparticules "blanches"

L'usage de différents dextrans implique une modification de la mor-

TABLEAU 3

Résultats de l'évaluation de la taille et de la polydispersité des nanoparticules "blanches" réalisées avec des dextrans de poids moléculaire différents et évaluation des différences significatives, deux à deux, en utilisant la méthode de distribution de Student

Dextran	Taille (nm)			Polydispersité			Groupes p		
	Z	\bar{Z}	DS	Q	\bar{Q}	DS	Taille	Polydispersité	
Dextran 10 (A)	119.0	114.6	3.837	0.053	0.074	0.028	A/B	-6.590 ^a	0.217
	111.8			0.107			A/C	-8.993 ^a	2.130
	113.1			0.062			A/D	-24.879 ^a	-2.533
Dextran 40 (B)	133.7	136.3	4.219	0.096	0.066	0.050	B/C	-2.451	1.022
	141.2			0.096			B/D	-14.013 ^a	-1.945
	134.1			0.008			C/D	-10.120 ^a	-5.865 ^a
Dextran 70 (C)	148.4	144.9	4.409	0.033	0.036	0.010			
	146.5			0.048					
	140.0			0.027					
Dextran 500 (D)	170.2	171.2	0.890	0.154	0.131	0.025			
	171.1			0.103					
	171.8			0.135					

^a Différence significative; $t_{0,05} = 2.776$.

phologie des nanoparticules taille et polydispersité. Dans le Tableau 3 sont indiqués les résultats pour les dextrans de poids moléculaire variable.

Les résultats semblent indiquer que d'une part la taille augmente avec le poids moléculaire du dextran et d'autre part que le système est monodispersé, taille identique ($Q < 0.1$) pour les dextrans 10, 40, 70 et polydispersé, taille non identique ($Q > 0.1$) pour le dextran 500.

Cependant l'étude statistique de la comparaison des différents dextrans (Tableau 3) montre, en ce qui concerne la taille, que la différence n'est significative que dans les cas A/B, A/C, A/D, B/D, C/D.

La morphologie de la nanoparticule implique l'existence d'une couche

TABLEAU 4

Résultats en pourcentage des dextrans, du Pluronique et du pBCA présents dans les nanoparticules: polydispersité et taille de ces nanoparticules

Nanoparticules avec le dextran	pBCA (%)	Pluronique (%)	Dextran (%)	Polydispersité	Taille (nm)
Dextran 10	83.00	3.40	2.03	0.074	114.6
Dextran 40	85.40	4.50	0.24	0.066	136.3
Dextran 70	87.00	8.30	2.52	0.036	144.9
Dextran 500	84.10	9.50	2.57	0.031	171.2

interfaciale externe ou le dextran est lié par des liaisons covalentes aux copolymères pBCA et pluronique. Nos résultats (Tableau 4) indiquent une faible augmentation de la quantité de dextran fixé; une quantité élevée de pBCA proche de 85% et une augmentation du pluronique.

L'interprétation peut se faire en terme de taille et de surface de la nanoparticule, en effet les résultats du dextran peuvent impliquer soit une surface totale uniforme des nanoparticules (monodispersité) soit un mélange de grosses et petites nanoparticules (polydispersité). Cependant la quantité de pluronique augmentant, cela laisse supposer une augmentation de la taille des nanoparticules (quand le poids moléculaire augmente). Cela est incompatible avec les proportions de dextrans sensiblement identiques pour tous les types de nanoparticules. A la vue des résultats il est possible d'envisager de plus en plus de nanoparticules de tailles différentes (polydispersité) lorsque le poids moléculaire augmente. L'augmentation de taille, donc de surface globale est compensée par l'augmentation de la polydispersité. Par ailleurs les nanoparticules réalisées avec le dextran 40 ont un comportement thermogravimétrique particulier qui est en accord avec l'étude statistique.

CONCLUSION

Les méthodes thermoanalytiques apparaissent comme un moyen efficace d'appréhender le comportement thermique des polymères utilisés comme transporteurs de principe actif.

La thermogravimétrie permet une première approche de l'évaluation de la quantité relative des différents constituants de la nanoparticule "blanche" qui constitue une forme galénique d'application récente.

Par ailleurs les méthodes spectroscopiques semblent ne pas pouvoir, du fait du caractère amorphe des agents utilisés, apporter des renseignements décisifs.

Cependant du fait même des caractéristiques des polymères, dont certaines ne constituent que des moyennes, ce travail nécessite une étude complémentaire qui permettrait d'une part de préciser la reproductibilité des mesures avec des lots différents des polymères intervenant dans les nanoparticules "blanches", d'autre part d'évaluer thermodynamiquement les interactions entre les polymères et entre les polymères et les principes actifs.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. Kreuter, *Ophthalmic Drug Delivery*, Fidia Research Series, Vol. 11, Liviana Press, Padova, 1987, pp. 101–106.
- 2 G. Gregoriadis, G. Gregoriadis (Ed.), in *Liposomes as Drug Carriers*, John Wiley, Chichester, England, 1988, pp. 3–18.

- 3 J. Kreuter, *Pharm. Acta Helv.*, 58(7) (1983) 196–208.
- 4 M.A. Alsina, M.A. Egea, M.L. Garcia et O. Valls, *Farm. Clin.*, 5(8) (1988) 585–596.
- 5 P. Couvreur, B. Kante, P. Roland, P. Guiot, P. Baudouin et P. Speiser, *J. Pharm. Pharmacol.*, 31 (1979) 331–332.
- 6 S.J. Douglas, L. Illum et S.S. Davis, *J. Colloid Interface Sci.*, 103 (1985) 154–163.
- 7 L. Vansnick, P. Couvreur, D. Christiaens-Leyh et M. Roland, *Pharm. Res.*, 1 (1985) 36–41.
- 8 V.W. Gedde, *Thermal analysis of polymers, Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16(17) (1990) 2465–2486.
- 9 M.L. McConnel, *Anal. Chem.*, 53 (1981) 1007A–1018A.