

MICRO- NANO-PARTICULES LIPIDIQUES

Vincent Faivre

Institut Galien Paris-Saclay

Eq. MULTIPHASE

Multiscale Physical-Chemistry For Pharmaceutical Sciences

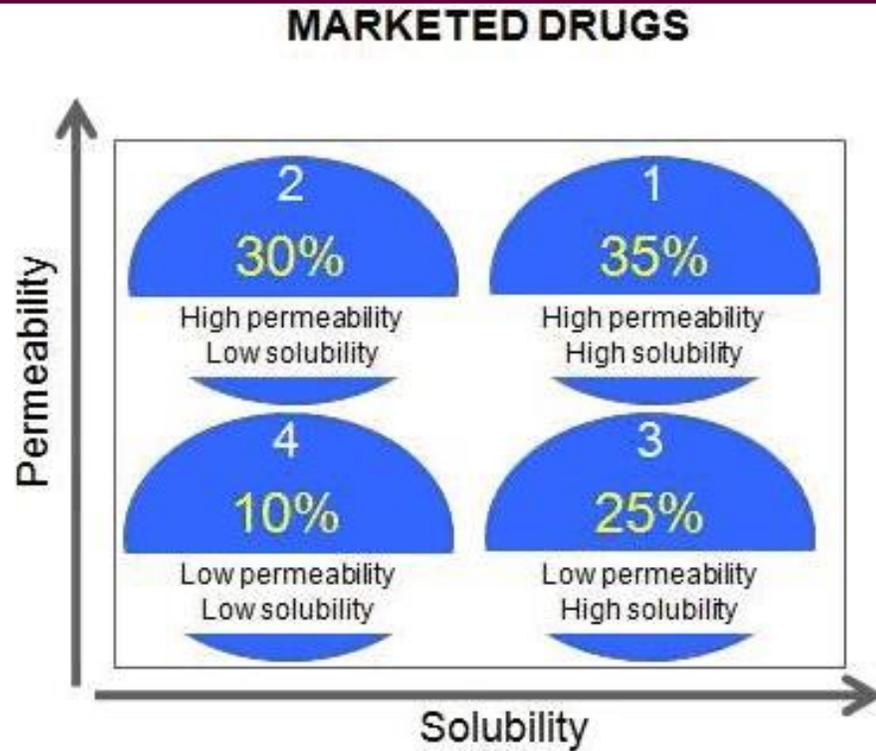
HM1. 2.642

vincent.faivre@universite-paris-saclay.fr

Octobre 2024

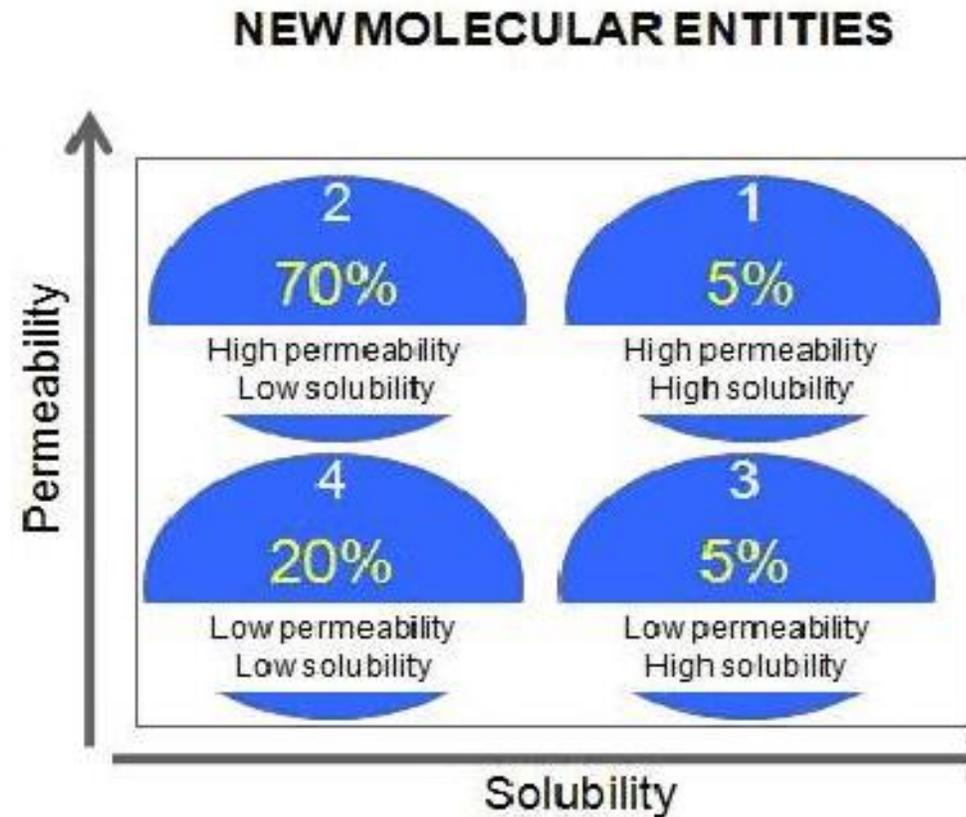


INTRODUCTION



Un PA est considéré comme très soluble quand sa dose maximale est soluble dans 250 ml (ou moins) de milieu aqueux sur une gamme de pH 1 – 7.5

Un PA est considéré comme très perméable quand son absorption représente 90% (ou plus) de la dose administrée



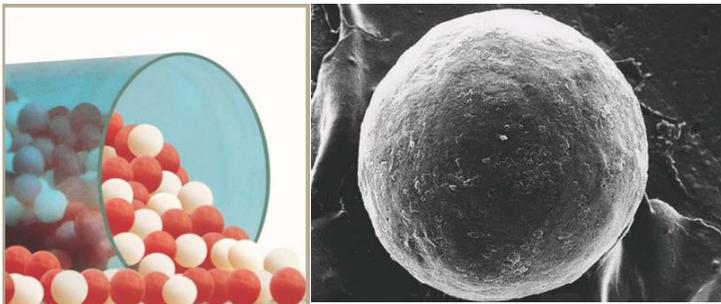
INTRODUCTION



Formes divisées:

Constituées d'un ensemble de particules qui jouent chacune le rôle de réservoir à partir duquel la substance active est libérée

- Potentiellement moins irritantes
- Surface de contact importante permettant un meilleur contrôle de la libération même pour des substances présentant une solubilité limitée
- Pas de phénomène de « tout ou rien »; diminution des variabilités inter- et intra- individuelles des temps de transit dans le tractus gastro-intestinal



INTRODUCTION

Formes divisées:

Une nouvelle formulation galénique à effet prolongé

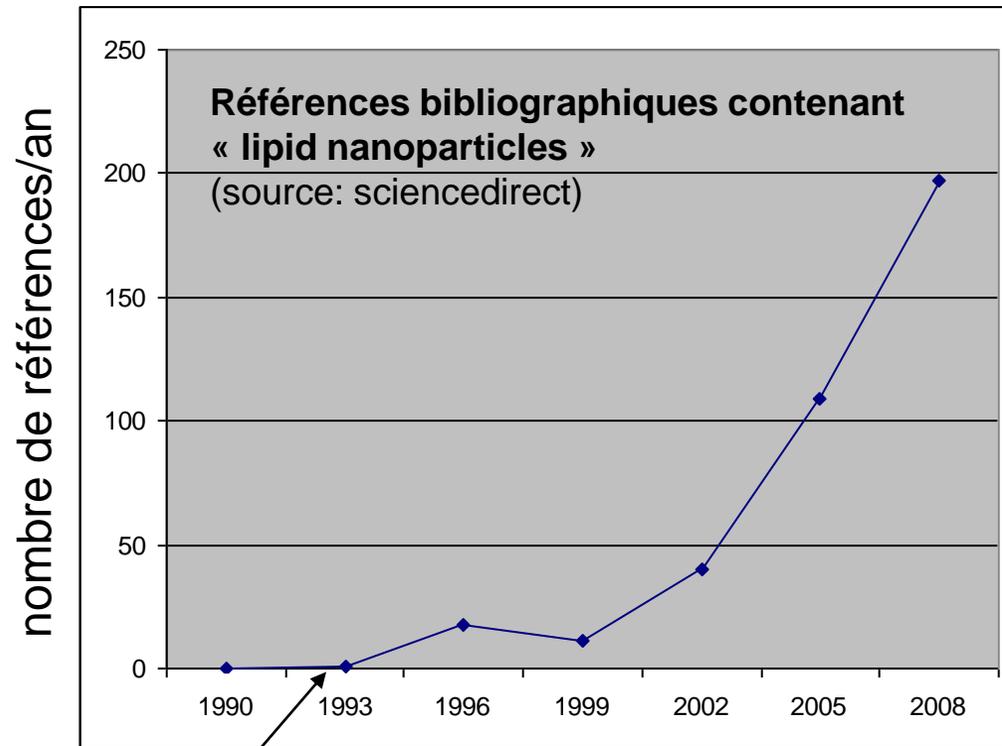
Dépakine® est disponible sous une large gamme de formulations (sirop, solution buvable, injectable, comprimés) pour mieux répondre à tous les types de patients. Ainsi, la forme Chrono® des comprimés à libération prolongée avec 1 à 2 prises par jour, favorise l'observance du traitement et la prise en charge globale du patient. Dépakine® Chrono® est commercialisé dans la plupart des pays. Depuis 2003, Dépakine® Chronosphère, une nouvelle forme galénique à libération prolongée en microsphères assurant une facilité d'absorption plus importante, est commercialisée en France sous le nom de Micropakine®. Cette nouvelle forme innovante facilite l'utilisation, notamment chez l'enfant et la personne âgée. En 2004, la nouvelle formulation Chronosphère® sous forme de stick packs a été lancée en Autriche. L'enregistrement de cette forme est en cours en Europe avec des lancements prévus dans la majorité des pays européens en 2005 et 2006.



INTRODUCTION

La vectorisation de principes actifs

- protéger et éviter les routes non-productives ou toxiques
- cibler les tissus/cellules pathologiques



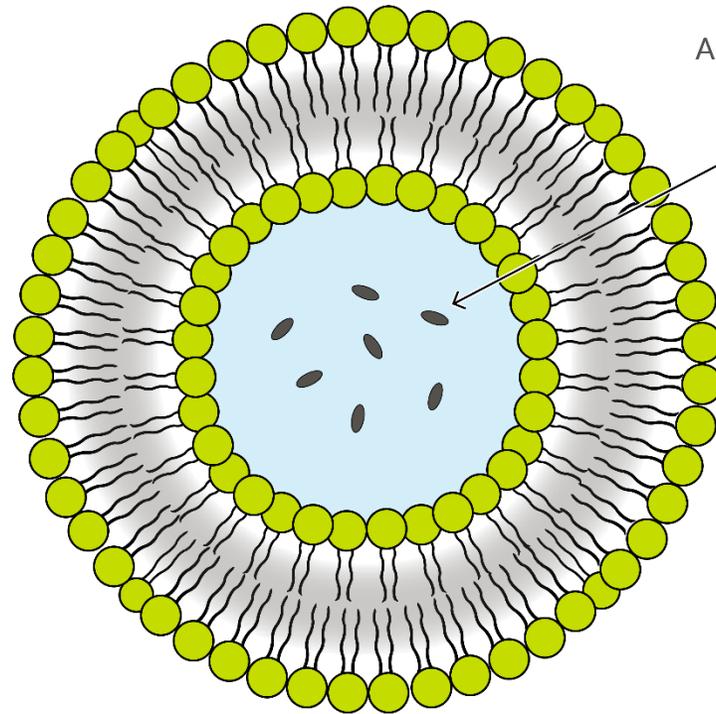
2022: 2619
2020: 1417
2017: 1000

1. [Investigations on the physical state of lipid nanoparticles by synchrotron radiation X-ray diffraction](#)
International Journal of Pharmaceutics, Volume 93, Issues 1-3, 31 May 1993, Pages 189-199
Kirsten Westesen, Britta Siekmann, Michel H.J. Koch
[Preview](#) [Related Articles](#)
2. [Solid lipid nanoparticles \(SLN\) for controlled drug delivery. I. Production, characterization and sterilization](#)
Journal of Controlled Release, Volume 30, Issue 1, April 1994, Pages 83-96
C. Schwarz, W. Mehnert, J.S. Lucks, R.H. Müller
[Preview](#) [Related Articles](#)

INTRODUCTION

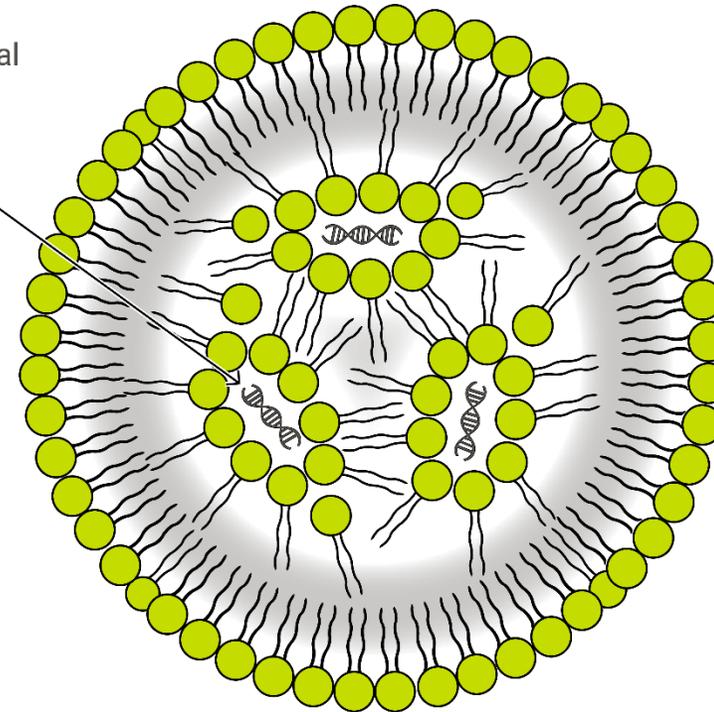
Liposomes et « LNP » pour l'administration d'acides nucléiques ne seront pas traités ici

Liposome



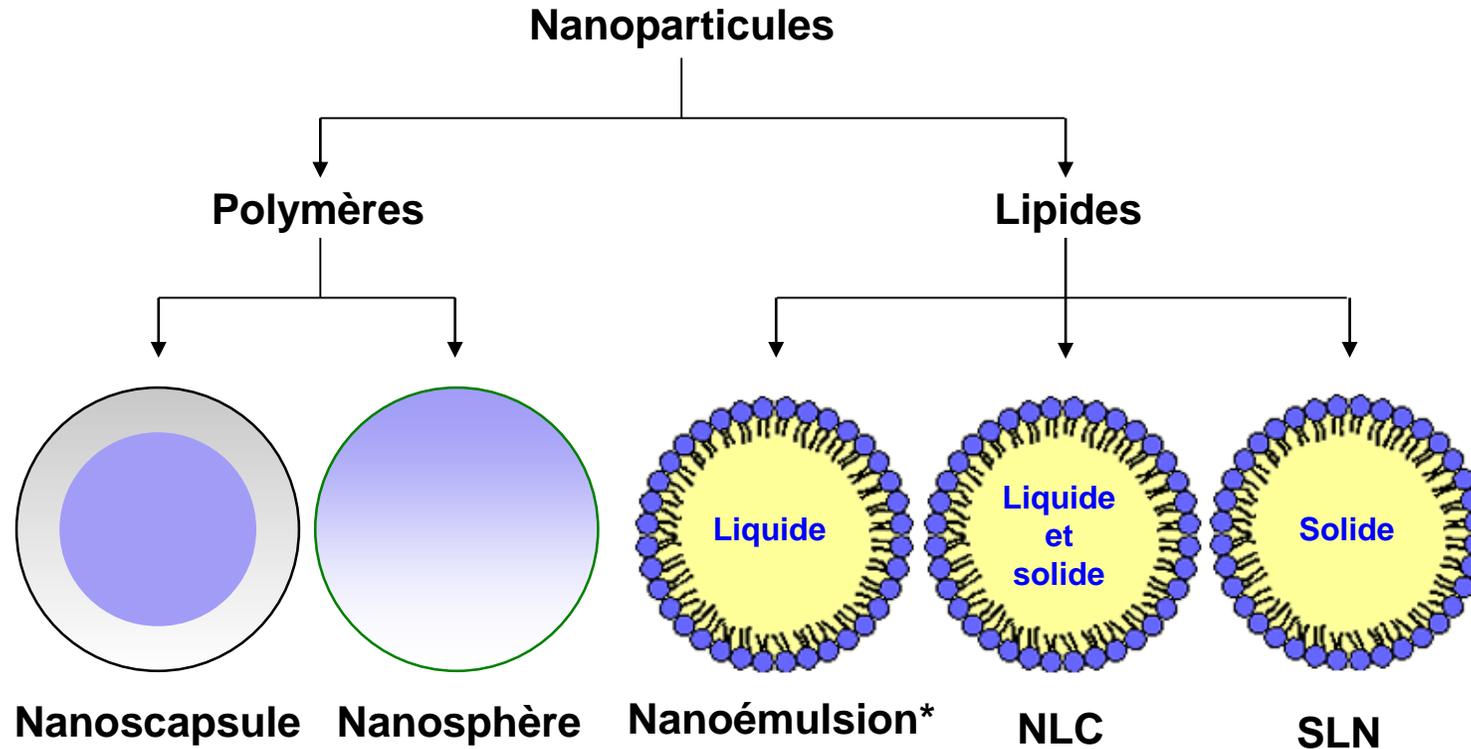
Active Pharmaceutical Ingredient

Lipid Nanoparticle



INTRODUCTION

- Pour des particules de tailles $< 1 \mu\text{m}$



- Pour des particules de tailles $> 1 \mu\text{m}$: microsphères et microcapsules

* émulsions parentérales commercialisées



INTRODUCTION



Tableau 4-IV

Exemples de produits cosmétiques commercialisés à base de SLN

Nom du produit	Commercialisé par...	Rôle(s)
<i>Allure Body Cream</i>	Chanel	Hydratant
<i>Allure Parfum Bottle</i>	Chanel	Libération prolongée de parfums
<i>Allure Eau Parfum Spray</i>	Chanel	Libération prolongée de parfums
<i>Soosion Facial Lifting Cream</i>	Soosion	Anti-rides

Tableau 4-V

Exemples de produits cosmétiques commercialisés à base de NLC

Nom du produit	Commercialisé par...	Rôle(s)
<i>Cutanova-Cream Nanorepair Q10</i>	Dr. Rimpler	Anti-âge, lissant et restructurant cutané
<i>Intensive Serum Nanorepair Q10</i>	Dr. Rimpler	Sérum anti-rides
<i>Cutanova Cream Nanovital Q10</i>	Dr. Rimpler	Traitement anti-âge avec protection contre les UV
<i>IOPE Super Vital Extra Moist Softener</i>	Amore Pacific	Hydratant
<i>IOPE Super Vital Extra Moist Eye Cream</i>	Amore Pacific	Lutte contre les rides autour des yeux, améliore l'élasticité cutanée
<i>Summer Masque Crème Nano-Hydratant</i>	Isabelle Lancray	Hydratant, anti-rides
<i>Summer Crème Légère Nano-Protection</i>	Isabelle Lancray	Hydratant
<i>Regenerations Cream Intensive Ampoules</i>	Scholl	Favorise la régénération cellulaire, anti-rides
<i>Swiss Cellular White Illuminating Eye Essence</i>	La prairie	Réduction des cernes
<i>Phyto NLC Active Cell Repair</i>	Sireh Emas	Lutte contre l'hyperpigmentation, hydratant
<i>NLC Deep Effect Eye Serum</i>	Beate Johnen	Lutte contre les cernes
<i>NLC Deep Effect Eye Serum</i>	Beate Johnen	Anti-âge, anti-rides

Inclusion of lipid nanoparticles in skin care products

17/02/2015 BY MARILENE ESTANQUEIRO, LABORATORY OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, UNIVERSITY OF PORTO
IN EUROPE, SKINCARE, TECHNOLOGY & COSMETIC INGREDIENTS, WORKSHOPS



PLAN

INTRODUCTION

→ I- MATIERES PREMIERES

II- PROCEDES DE FABRICATION

III- CARACTERISATIONS

IV- APPLICATIONS

CONCLUSION

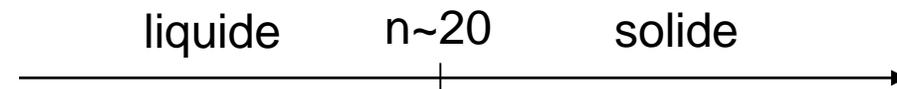
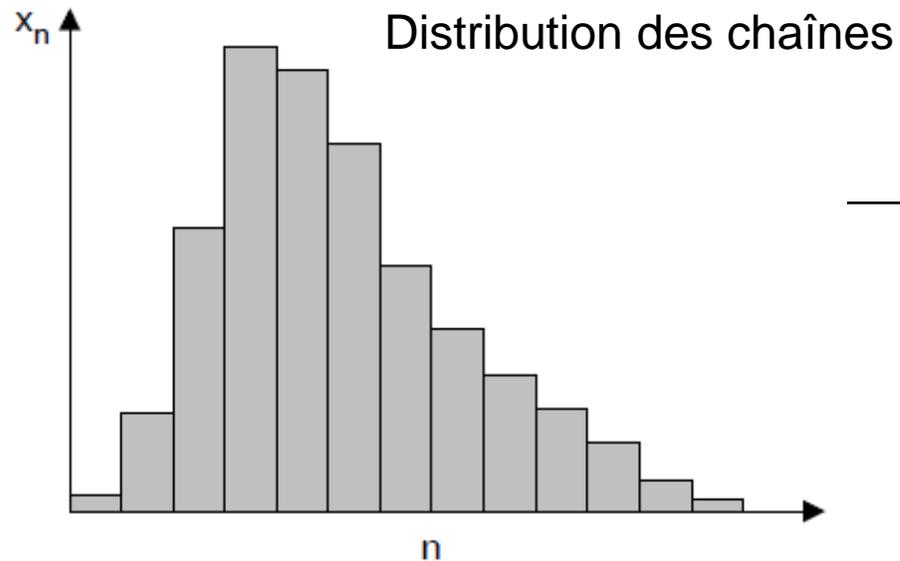
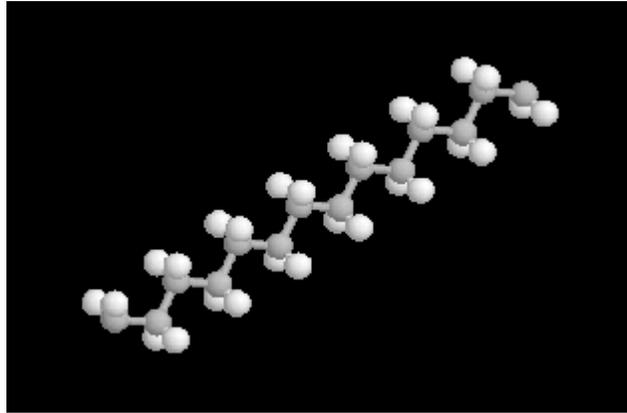
MATIERES PREMIERES

Matières premières les plus fréquemment utilisées pour constituer le cœur lipidique des nanoémulsions, SLN et NLC.

Nom	Composition	T °C de fusion (°C)
Solide à température ambiante		
Cire d'abeille	Esters d'acides gras et de d'alcools à longue chaîne	~ 60-65 °C
Cire de Carnauba	Mélange d'esters aliphatiques, de diesters d'acide 4-hydroxycinnamique et d'alcools gras	78-85 °C
Palmitate de cétyle	Ester dérivé de l'acide palmitique et de l'alcool cétylique	54 °C
Béhénate de glycérol	Mélange de mono-, di- et triester de glycérol et d'acide béhénique (C22:0)	65-75 °C
Palmito-stéarate de glycérol	Mélange de mono-, di- et triester de glycérol et d'acide palmitique (C16:0) et stéarique (C18:0)	50-60 °C
Trimyristate de glycérol	Triester de glycérol et d'acide myristique (C14:0)	55 °C
Tripalmitate de glycérol	Triester de glycérol et d'acide palmitique (C16:0)	64 °C
Tristéarate de glycérol	Triester de glycérol et d'acide stéarique (C18:0)	73 °C
Monostéarate de glycérol	Monoester de glycérol et d'acide stéarique (C18:0)	67 °C
Acide stéarique	Acide gras en C18:0	70 °C
Alcool stéarylique	Alcool gras en C18:0	59 °C
Alcool cétylique	Alcool gras en C16:0	49 °C
Liquide à température ambiante		
Tricaprylate/tricaprate de glycérol	Mélange de triesters de glycérol et d'acides caprylique (C8:0) et caprique (C10)	< 0 °C
Huile de ricin	Huile riche en ricinoléine, un triglycéride de l'acide ricinoléique (acide 12-hydroxy-9-cis-octadécénoïque)	- 12 à - 18 °C
Huile de soja	Huile riche en glycérides des acides linoléique, oléique et alpha-linolénique	- 15 °C à - 20 °C
Huile d'olive	Huile riche en glycérides des acides oléique, linoléique et palmitique	- 5 °C à - 10 °C
Acide oléique	Acide gras en C18:1	16 °C

PARAFFINES / ALCANES

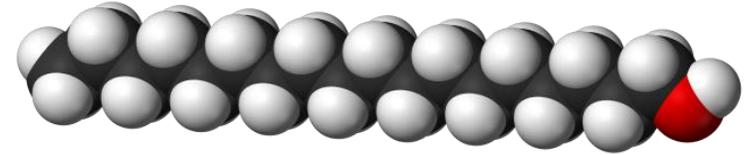
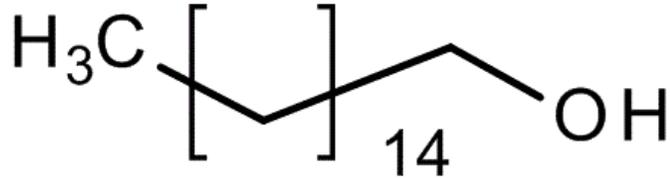
Molécules linéaires d'hydrocarbures saturés obtenus par un traitement approprié de certaines fractions du pétrole.



* *Parum affinis*: qui a peu d'affinité

ALCOOLS GRAS

Fonction alcool à une extrémité de la chaîne alcane

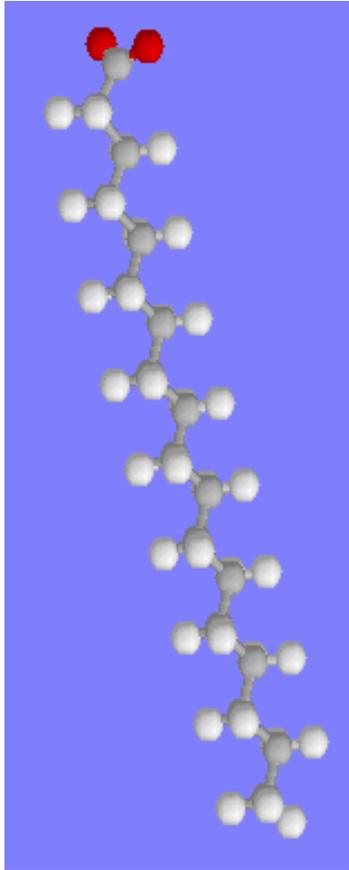


Systematic name	Trivial name (x alc.)	Carbon number	d^{20} ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	Melting point ($^{\circ}\text{C}$)
Octanol	Caprylic	8	0.827	-16
Nonanol	Pelorgonyl	9	0.828	-5
Decanol	Capryl	10	0.830	6.4
Undecanol		11	0.832	15
Dodecanol	Lauryl	12	0.831@24°C	24
Tridecanol		13	0.915	30
Tetradecanol	Myristyl	14	0.824	38
Pentadecanol		15	0.893	42
Hexadecanol	Cetyl	16	0.811	49
Heptadecanol	Margaryl	17	0.885	53
Octadecanol	Stearyl	18	0.811	59
Nonadecanol		19	0.882	62
Eicosanol	Arachidyl	20	0.88	65

Exemple:
alcool cétylique très utilisé dans les préparations pour administration cutanée.

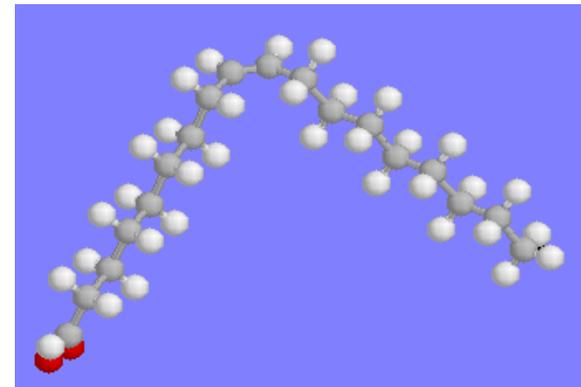
ACIDES GRAS

Fonction carboxylique à une extrémité de la chaîne alcane



Nomenclature and characteristics of fatty acids found in lipid-based excipients

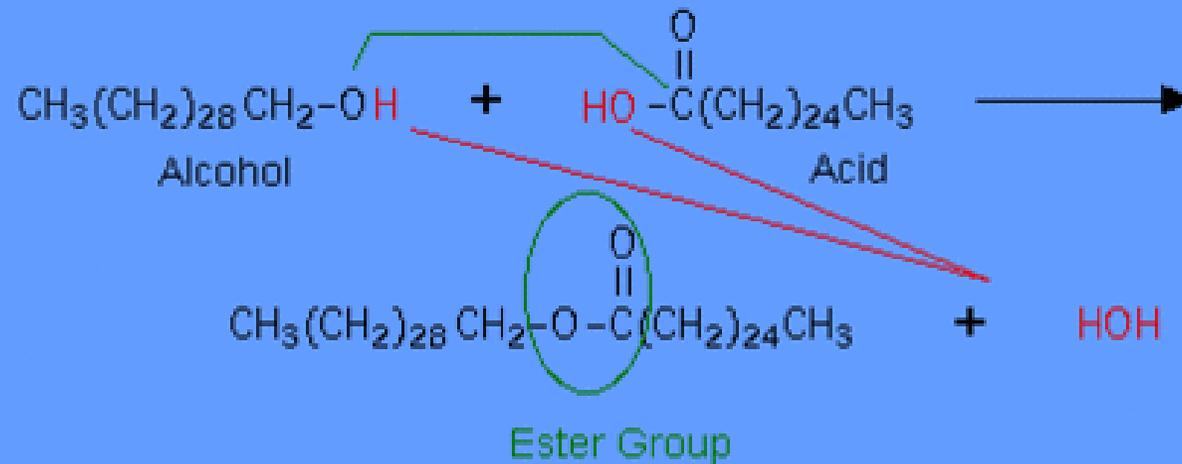
Fatty acid chain length (number of carbons)	Number and position (Δ) of unsaturated bonds	Common name	Melting temperature ($^{\circ}\text{C}$)
8	0	Caprylic acid	16.5
10	0	Capric acid	31.6
12	0	Lauric acid	44.8
14	0	Myristic acid	54.4
16	0	Palmitic acid	62.9
18	0	Stearic acid	70.1
18	1 Δ 9	Oleic acid	16.0
18	2 Δ 9,12	Linoleic acid	-5.0
18	3 Δ 6,9,12	γ -linolenic acid	-11.0
18	1 Δ 9 (-OH:12)	Ricinoleic acid	6.0
20	0	Arachidic acid	76.1
22	0	Behenic acid	80.0



CIRES

Esters d'acides gras et d'alcools gras

Ester Synthesis of Carnuba Wax



C. Ophardt, c. 2003

Cire d'abeille

Blanc de baleine

Cire de carnauba

Huile de jojoba

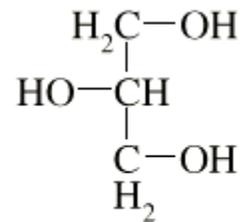
...

GLYCERIDES

Structures chimiques des glycérides:

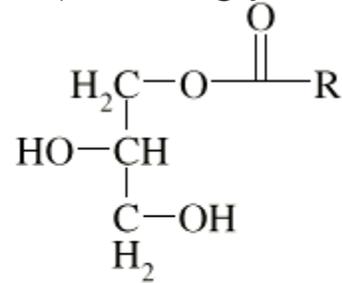
- Estérification des acides gras sur du glycérol

glycérol



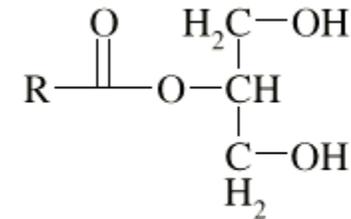
(a)

1 (ou α)-monoglycéride



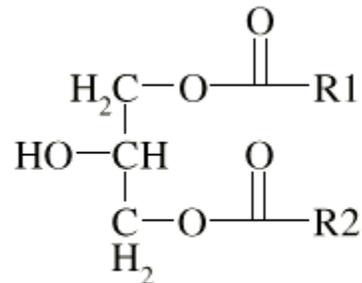
(b)

2 (ou β)-monoglycéride



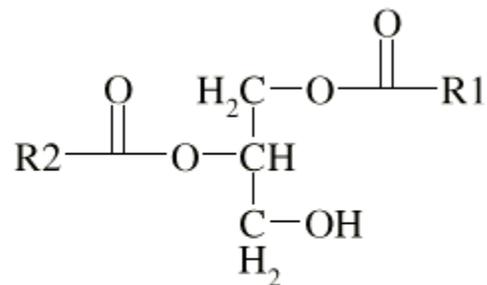
(c)

1,3 (α, α')-diglycéride



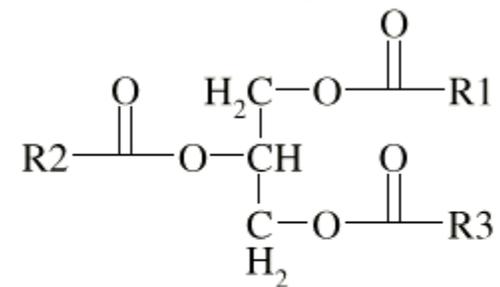
(d)

1,2 (α, β)-diglycéride



(e)

triglycéride



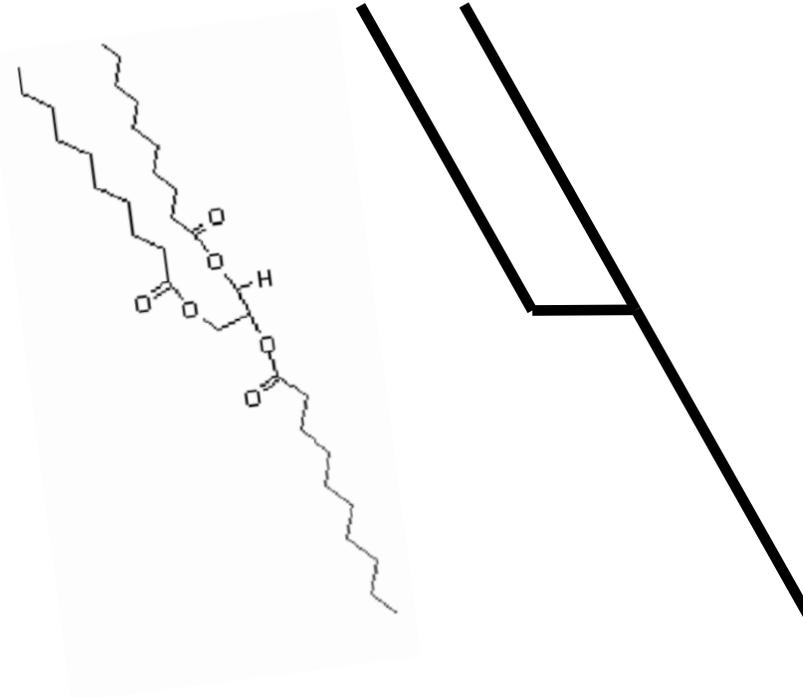
(f)

- Homogène / Hétérogène

GLYCERIDES

Abréviations usuelles des principaux acides gras.

Butyrique	Bu	Myristoléique	Mo
Caproïque	Ca	Palmitoléique	Po
Caprylique	Cy	Oléique	O
Caprique	C	Elaïdique	El
Laurique	La	Gadoléique	Ga
Myristique	M	Gondoïque	Go
Palmitique	P	Erucique	Er
Stéarique	S		
Arachidique	Ar	Linoléique	Ln
Béhénique	Be	Linoléinique	Ln
Lignocérique	Lg	Arachidonique	Ao



Isomère parfaitement défini:

- palmito 1, oléo 2, stéarine 3 soit POS
- dipalmito 1,3 oléine 2 soit POP
- distéaro 1,3 oléine 2 soit SOS

Forme isomère non définie:

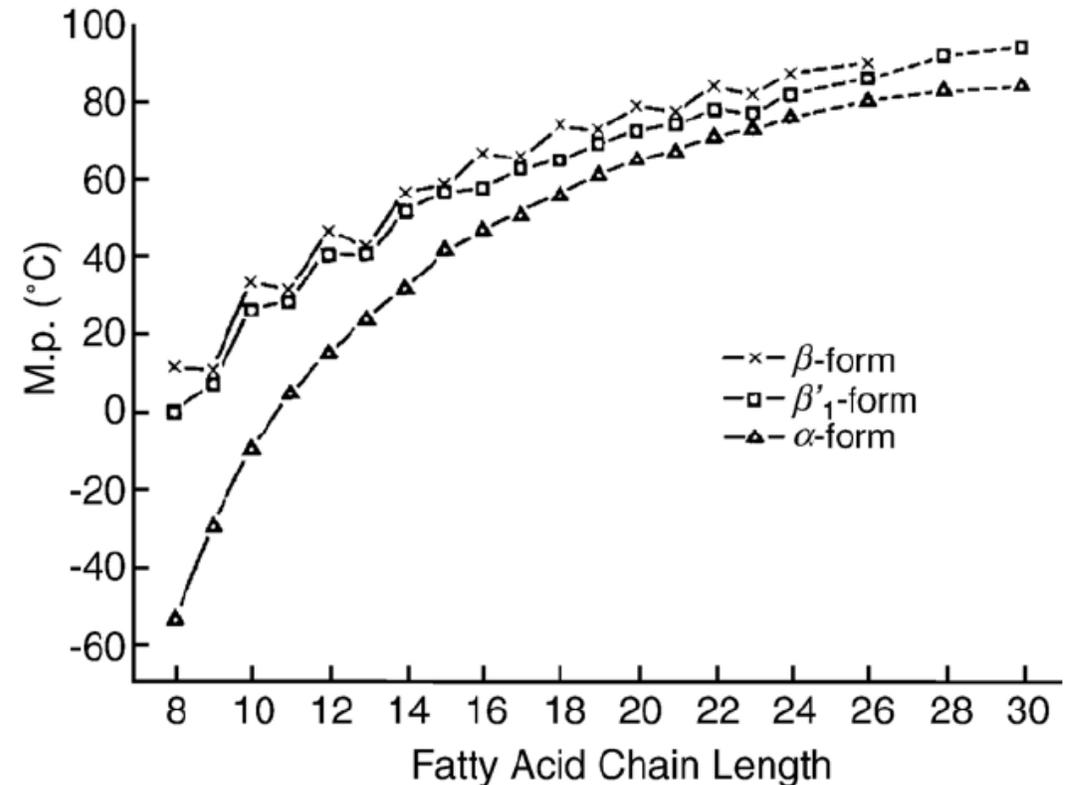
- palmito-stéaro-oléique soit PSO (mélange d'isomères)
- dioléolinoléine non définie soit O2L ou OOL

TEMPERATURE DE FUSION

Température de fusion des acides gras

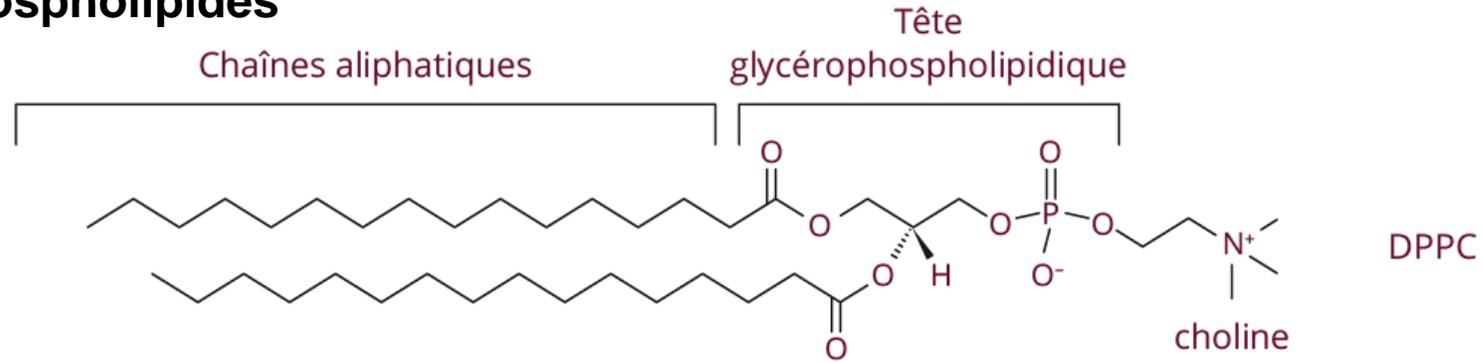
	<i>Acide gras saturé</i>	<i>Masse moléculaire (Kda)</i>	<i>Point de fusion (°C)</i>
C4 : 0	butyrique	88.10	-7.9
C6 : 0	caproïque	116.16	-3.4
C8 : 0	caprylique	144.21	16.7
C10 : 0	caprique	172.26	31.6
C12 : 0	laurique	200.31	44.2
C14 : 0	myristique	228.36	54.4
C16 : 0	palmitique	256.42	62.9
C18 : 0	stéarique	284.47	69.6
C20 : 0	arachidique	312.52	75.4
C22 : 0	béhénique	340.57	80.0
C24 : 0	lignocérique	368.62	84.2

Température de fusion des triglycérides

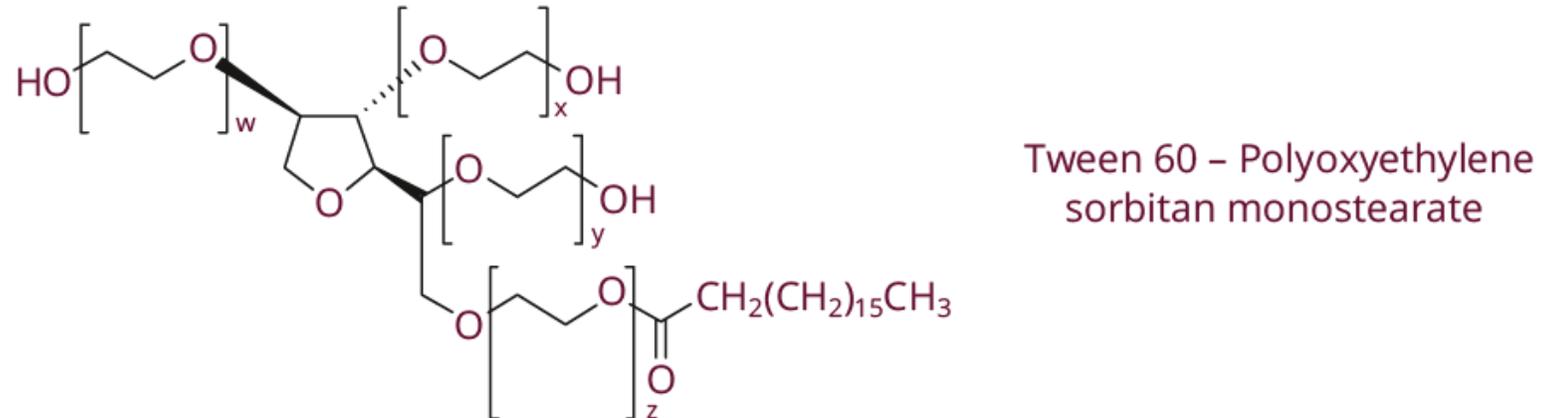


STABILISANTS

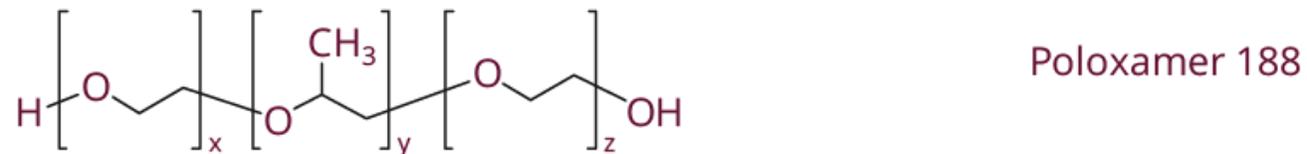
Phospholipides



Polysorbates



Poloxamers



DU PRODUIT PUR A L'EXCIPIENT PHARMACEUTIQUE

Complexité de composition

Exemple: **glycérol monooléate** (Ph. Eur)

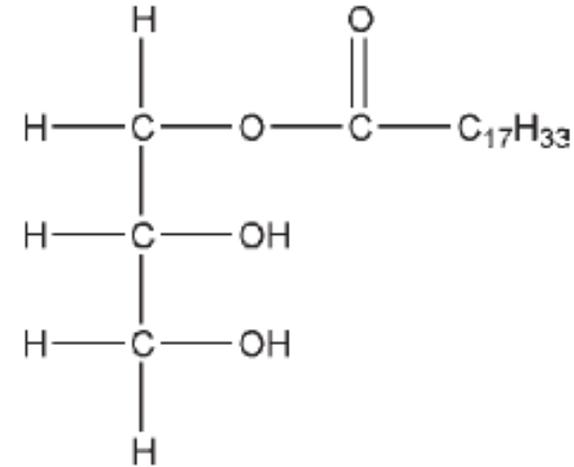


Table II: Pharmacopeial specifications for glyceryl monooleate.

Test	PhEur 6.3	USP32-NF27
Identification	+	+
Characters	+	-
Acid value	≤6.0	≤6.0
Iodine value	65.0–95.0	65.0–95.0
Peroxide value	≤12.0	≤12.0
Saponification value	150–175	150–175
Free glycerol	≤6.0%	≤6.0%
Composition of fatty acids		
Palmitic acid	≤12.0%	≤12.0%
Stearic acid	≤6.0%	≤6.0%
Oleic acid	≥60.0%	≥60.0%
Linoleic acid	≤35.0%	≤35.0%
Linolenic acid	≤2.0%	≤2.0%
Arachidic acid	≤2.0%	≤2.0%
Eicosenoic acid	≤2.0%	≤2.0%
Content of acylglycerol	see Table I	-
Water	≤1.0%	≤1.0%
Total ash	≤0.1%	≤0.1%

Table I: Nominal content of acylglycerols in glycerol monooleate defined in the PhEur 6.3.

	Nominal content of acylglycerol (%)		
	40	60	90
Monoacylglycerols	32.0–52.0	55.0–65.0	90.0–101.0
Diacylglycerols	30.0–50.0	15.0–35.0	<10.0
Triacylglycerols	5.0–20.0	2.0–10.0	<2.0

REGLEMENTAIRE ET TOXICITE

Statut **Generally Recognized as Safe** (GRAS Status) de la **FDA**.

Permet la régulation de substances ou extraits ajoutés aux aliments et qui sont considérés comme sans danger par un panel d'expert.

Reconnaissance par les **Pharmacopées Européenne, Américaines, Japonaise** mais les voies d'administration autorisées dépendent de chaque produit.

Souvent considérés comme moins toxiques que les polymères.



Toutefois, quelques effets toxiques sont à prendre en considération, notamment pour les produits tensioactifs. Quelques exemples:

- interaction entre les membranes biologiques et les promoteurs d'absorption
- effets des tensioactifs cationiques sur les surfaces biologiques (chargées négativement)
- toxicité aquatique
- ...

REGLEMENTAIRE ET TOXICITE

Excipients lipidiques à effet notoire*

(Guidelines Européennes, mise à jour AFSSAPS 2009)

Huile d'arachide, de bergamote, de sésame, de soja.

Hypersensibilités sévères

Alcool cétylique, stearylique

Réactions cutanées

Lanoline (Graisse de Laine)

Hypersensibilité sévère

Esters de propylène glycol

Réactions cutanées

Huile de ricin polyoxyl

Hypersensibilité sévère

* n'empêchent pas la commercialisation mais doivent être mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques Produits (RCP), sur l'étiquette et la notice



PLAN

INTRODUCTION

I- MATIERES PREMIERES

➔ II- PROCEDES DE FABRICATION

III- CARACTERISATIONS

IV- APPLICATIONS

CONCLUSION

PROCEDES DE PREPARATION

Emulsion + solvant

Emulsification - Evaporation de solvant
Emulsification - Diffusion de solvant

Solvant sans émulsion

Nanoprécipitation (+ Microfluidique)
Atomisation par spray-drying

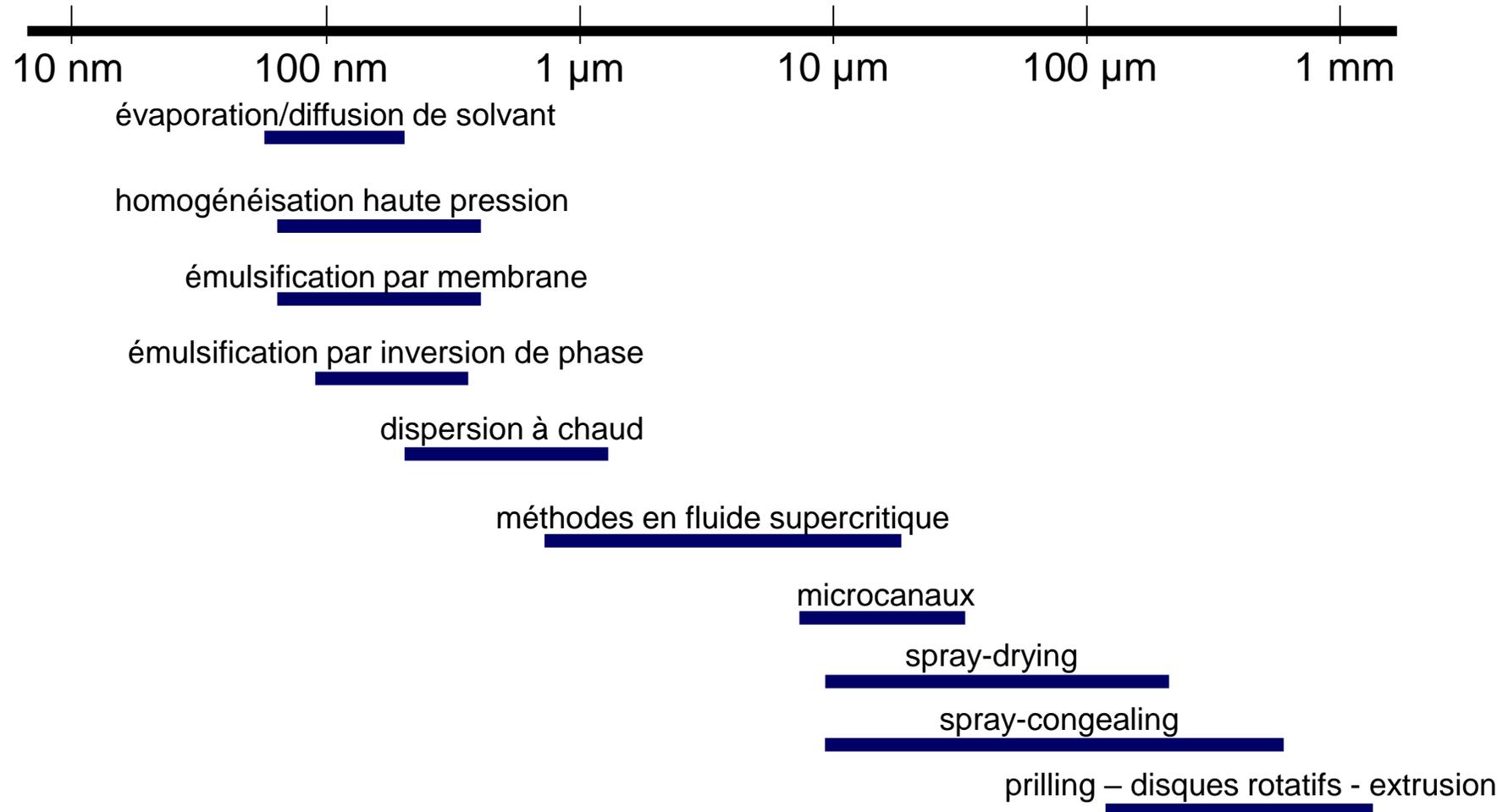
Emulsion sans solvant

Dispersion à chaud
Homogénéisation haute pression
(Emulsification par microcanal)
Emulsification par membrane
Emulsification par inversion de phase

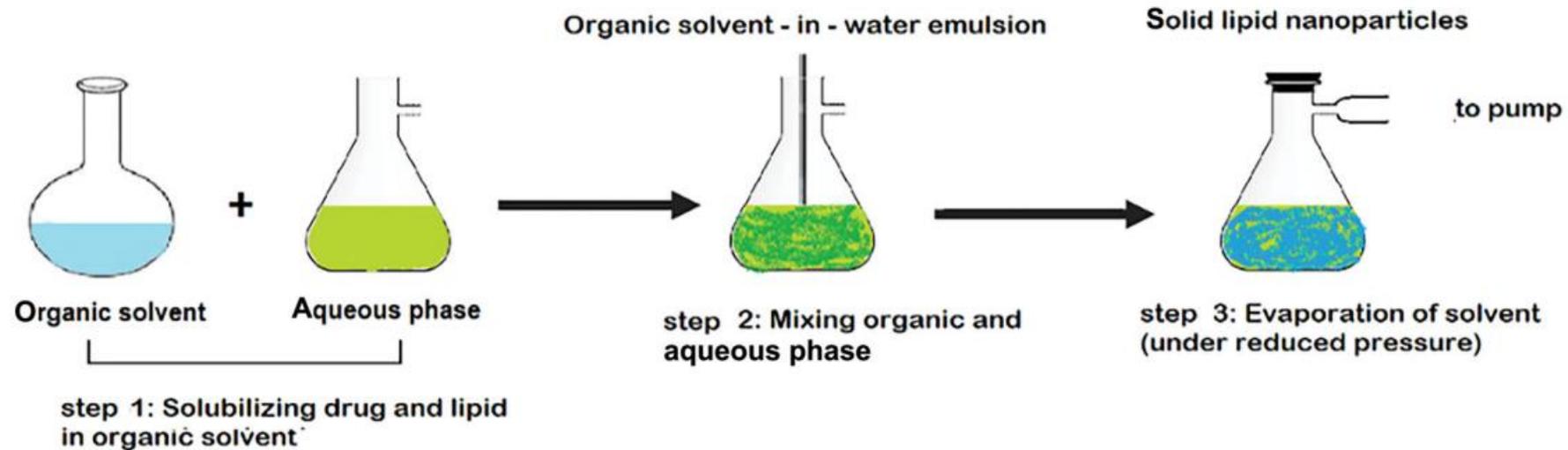
Ni émulsion, ni solvant

Fractionnement - solidification
Atomisation par spray-congealing, prilling,
disques rotatifs...
Méthodes en fluide supercritique
Extrusion – sphéronisation

PROCEDES DE PREPARATION



EMULSIFICATION - EVAPORATION DE SOLVANTS



Avantages:

Méthode simple

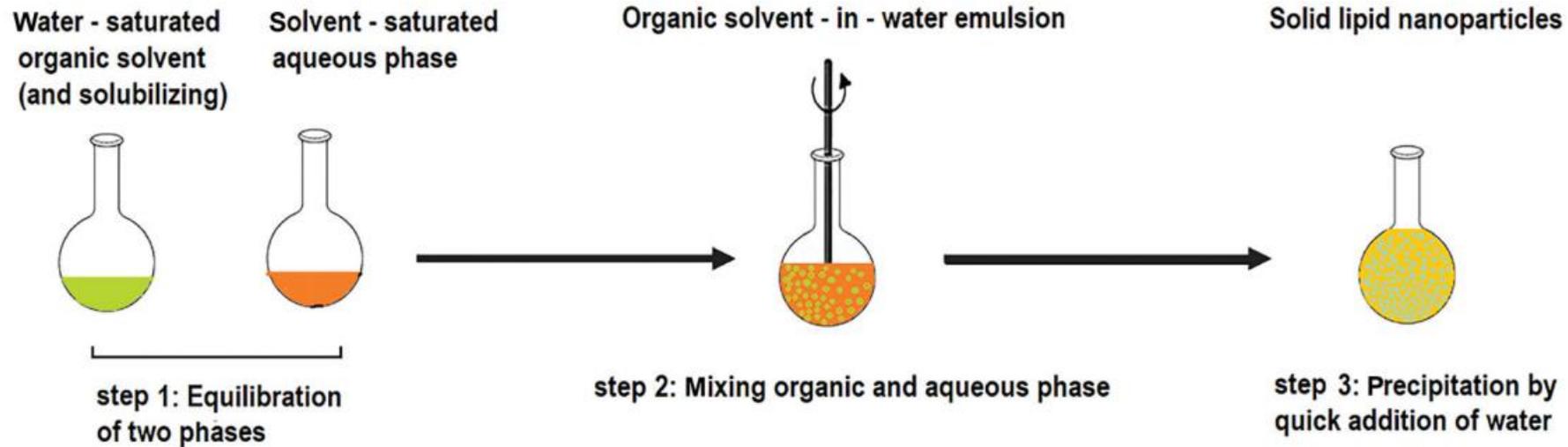
Pas d'étape de chauffage (PA thermosensibles)

Inconvénients:

Utilisation de solvants et risque de traces résiduelles

Systemes dilués (~0.1 g/l lipides totaux)

EMULSIFICATION - DIFFUSION DE SOLVANTS



Avantages:

Méthode simple
Distributions de tailles étroites

Inconvénients:

Utilisation de solvants et risque de traces résiduelles
Systèmes dilués (~0.1-0.3 g/l lipides totaux)

DISPERSION A CHAUD

Principe:

- 1- Faire fondre les lipides contenant le(s) principe(s) actif(s)
- 2- Emulsifier à chaud la phase lipidique dans la phase aqueuse contenant un ou plusieurs tensioactifs.
- 3- Refroidir l'émulsion formée

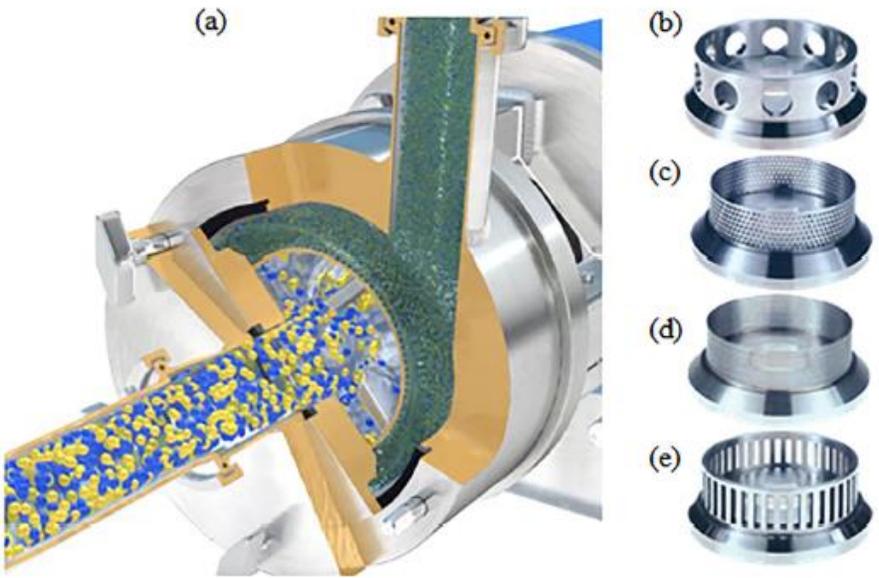
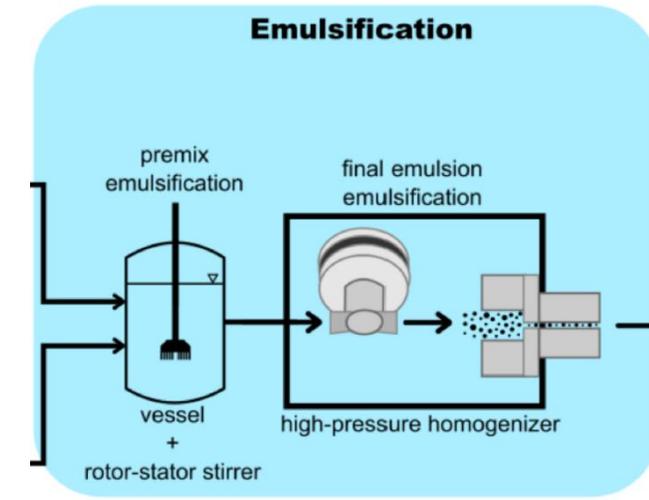
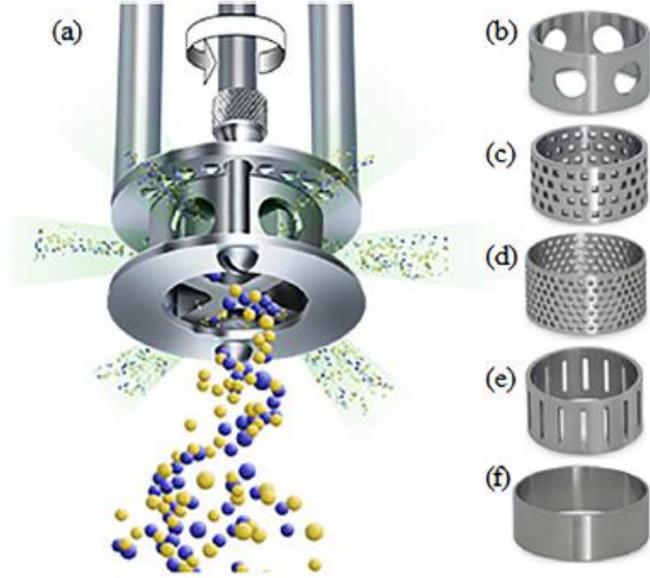
Avantages:

Méthode simple
Bons rendements d'encapsulation
Pas d'utilisation de solvant

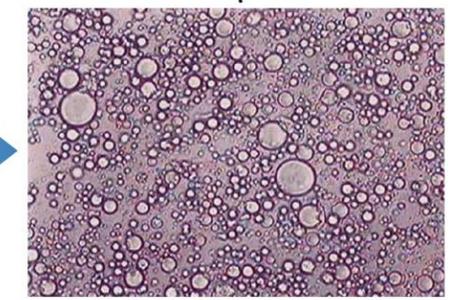
Inconvénients:

Température relativement importante pendant le procédé

EMULSIFICATION A CHAUD - HOMOGENEISATION



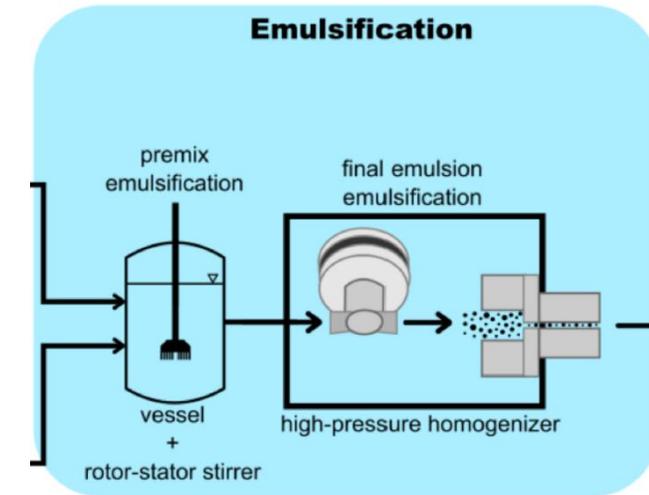
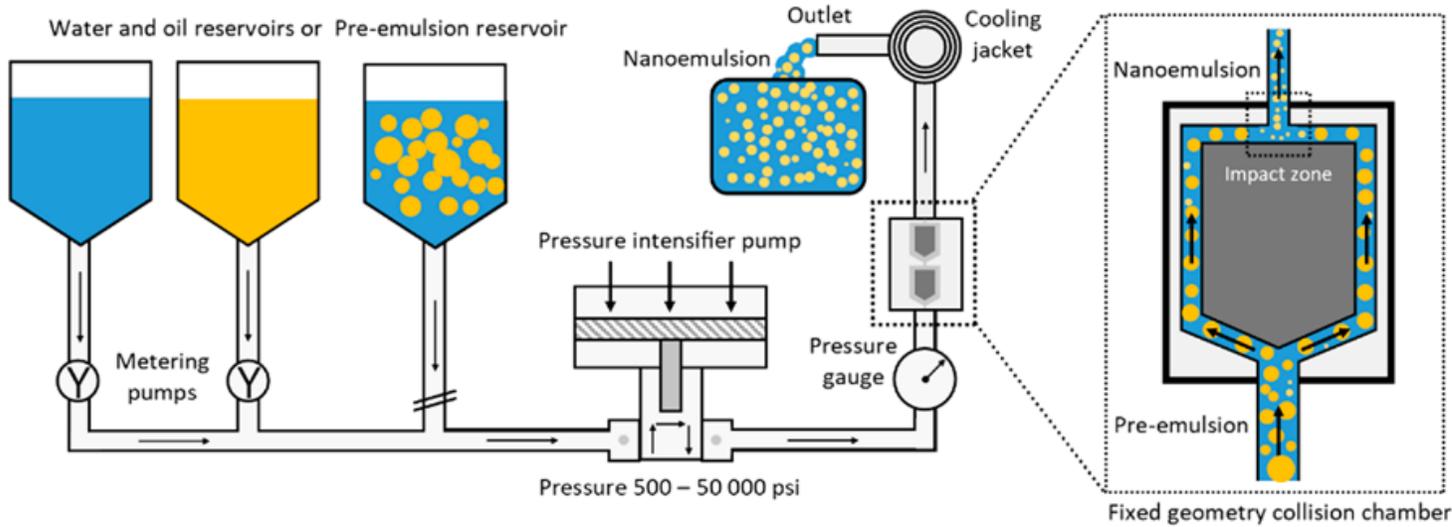
High shear mixing at 16,000 rpm



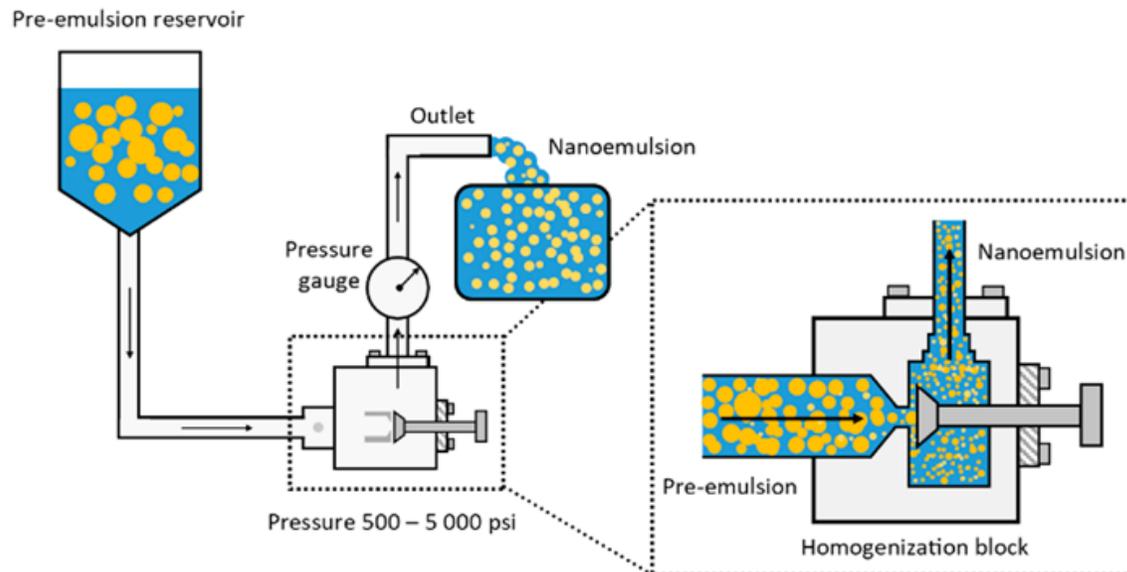
$\approx 1 \mu\text{m}$

EMULSIFICATION A CHAUD - HOMOGENEISATION

A. Microfluidization



B. High pressure homogenization



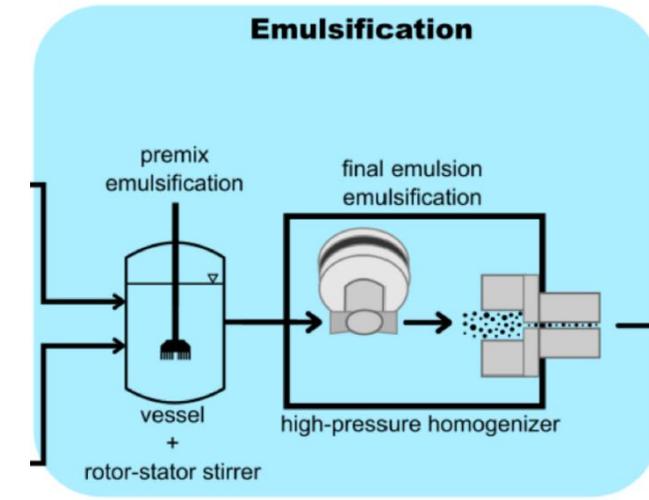
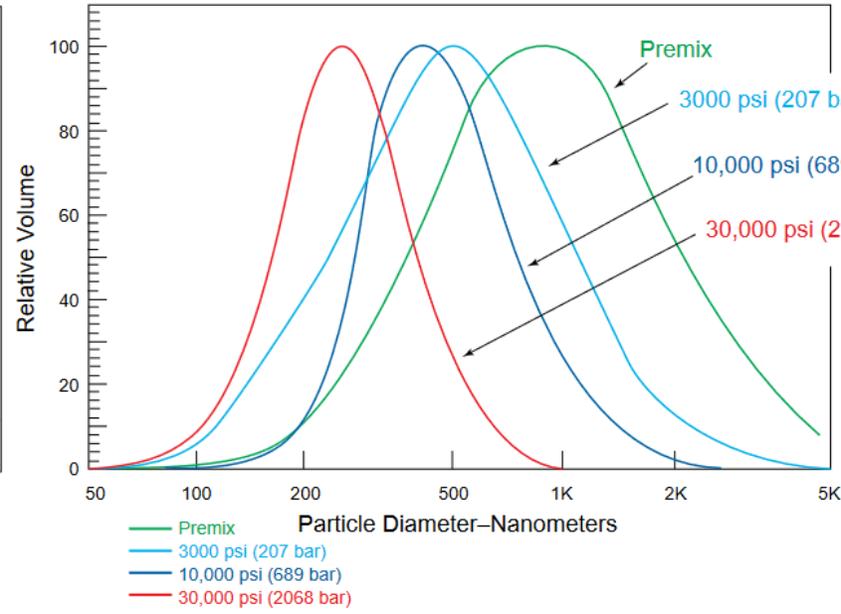
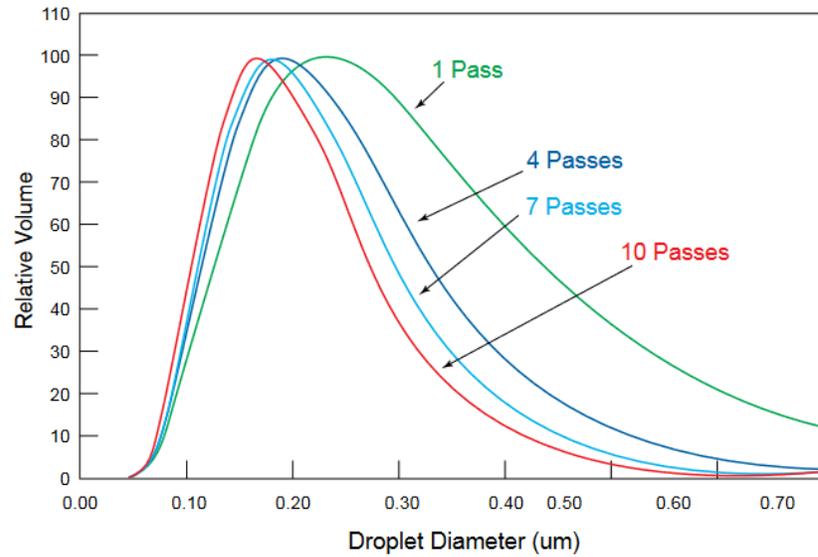
Mécanismes impliqués

Cisaillement

Cavitation

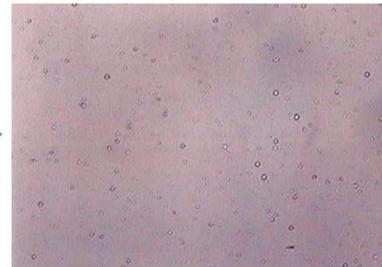
Turbulences

EMULSIFICATION A CHAUD - HOMOGENEISATION



- Paramètres critiques
- Pression(s) appliquée(s)**
 - Nombre de cycles**
 - Stabilité de l'émulsion primaire**
 - Viscosité du fluide**

High pressure homogenization
1,000 bars

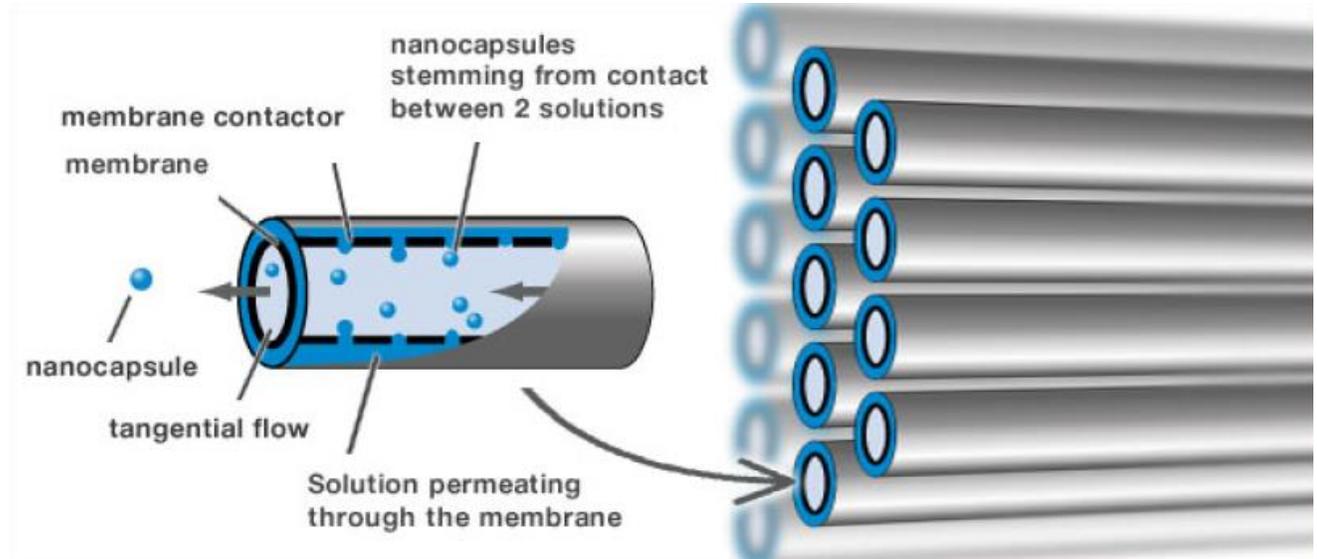
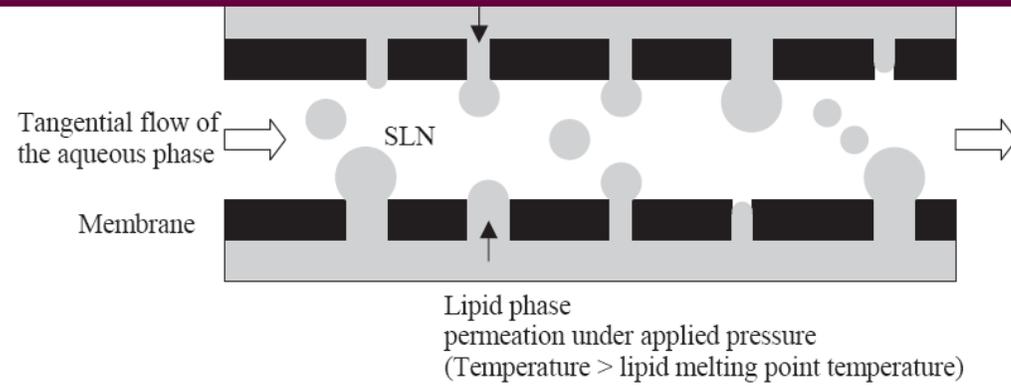
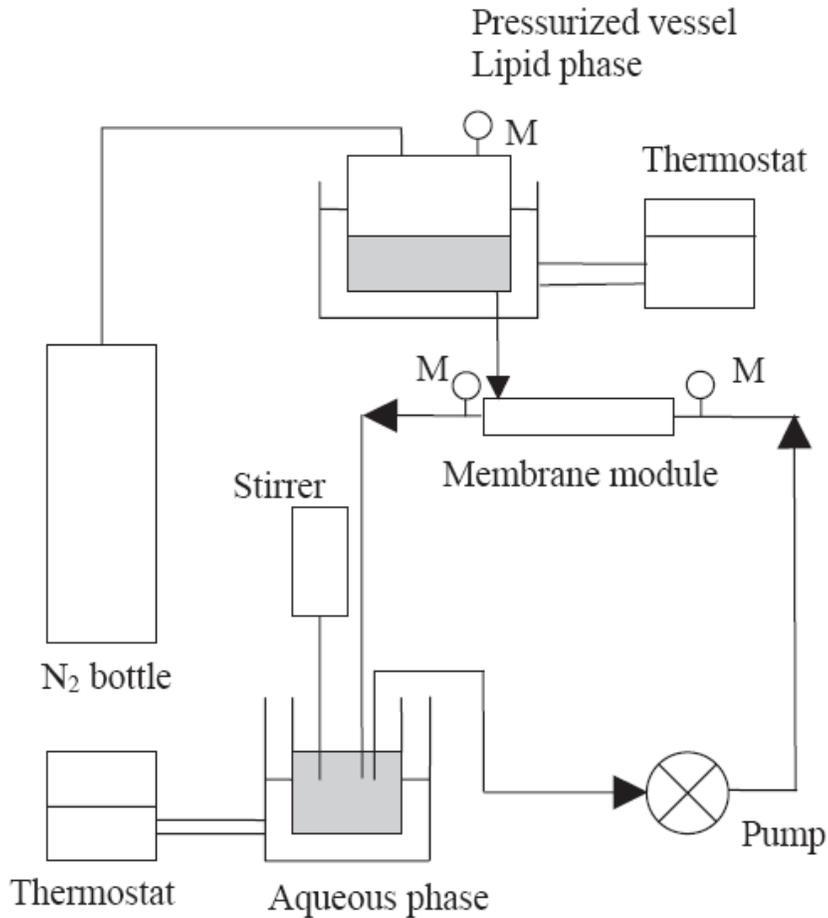


150-200 nm

- Points de vigilance
- Température**
(+ 2-3°C / 100 bars)

« Mousse »
Maintenance

EMULSIFICATION PAR MEMBRANE

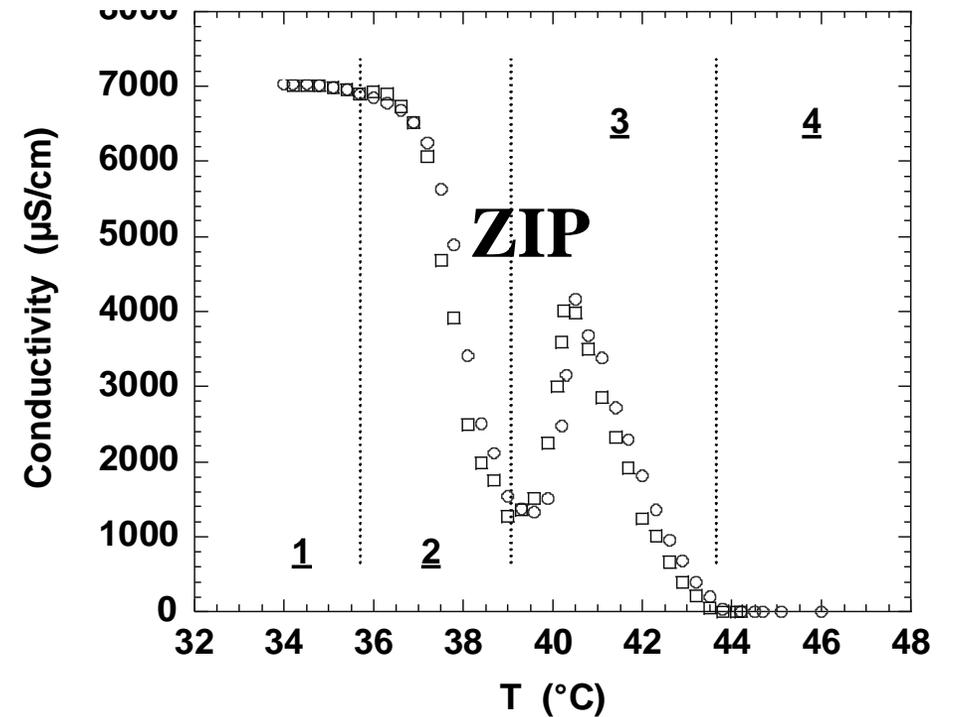
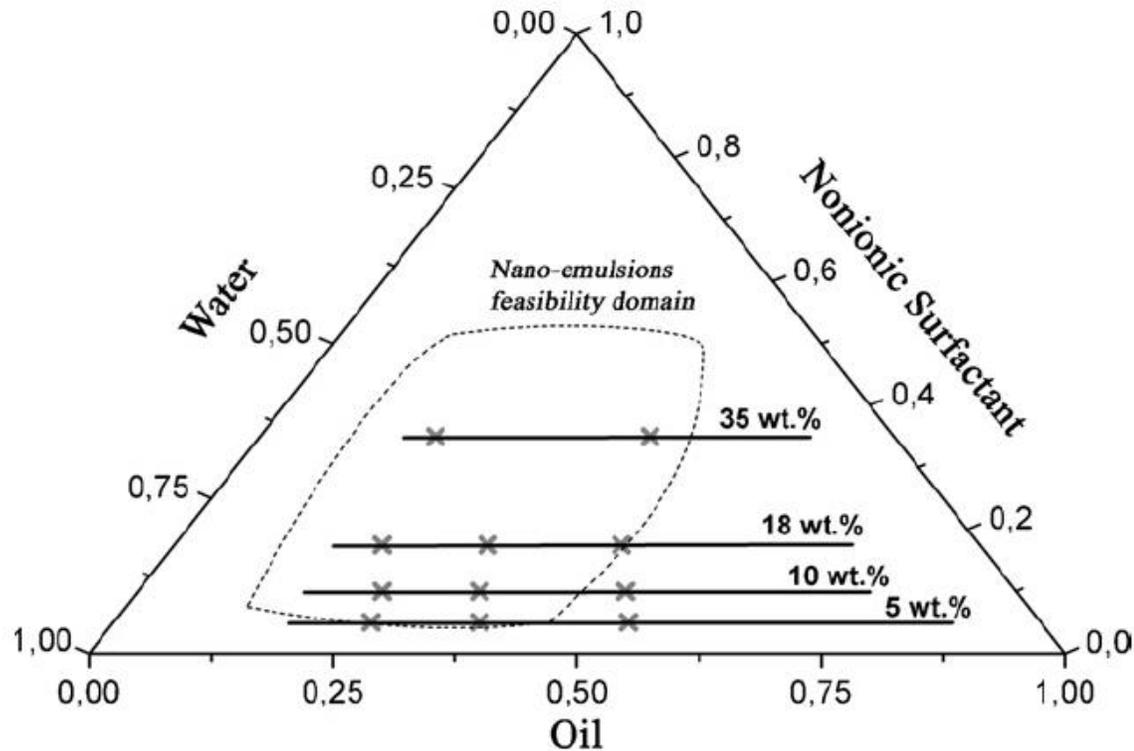


Example of solid lipid nanoparticles :

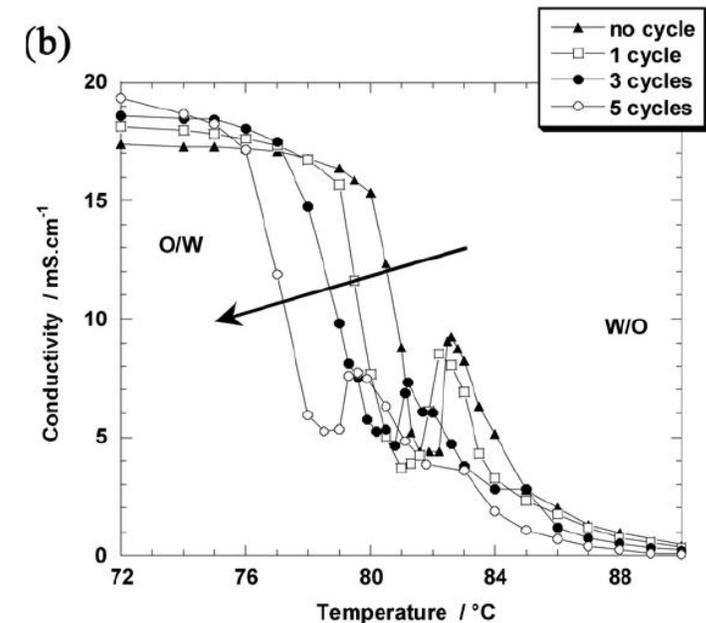
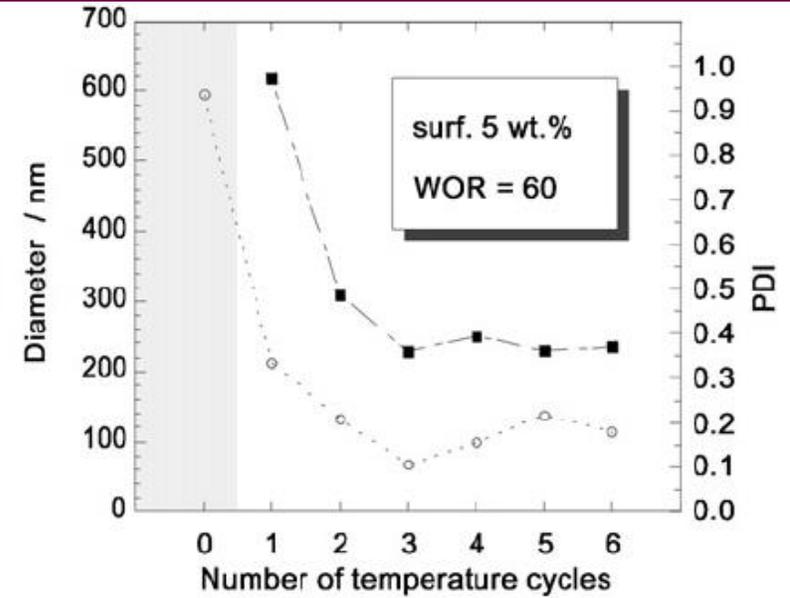
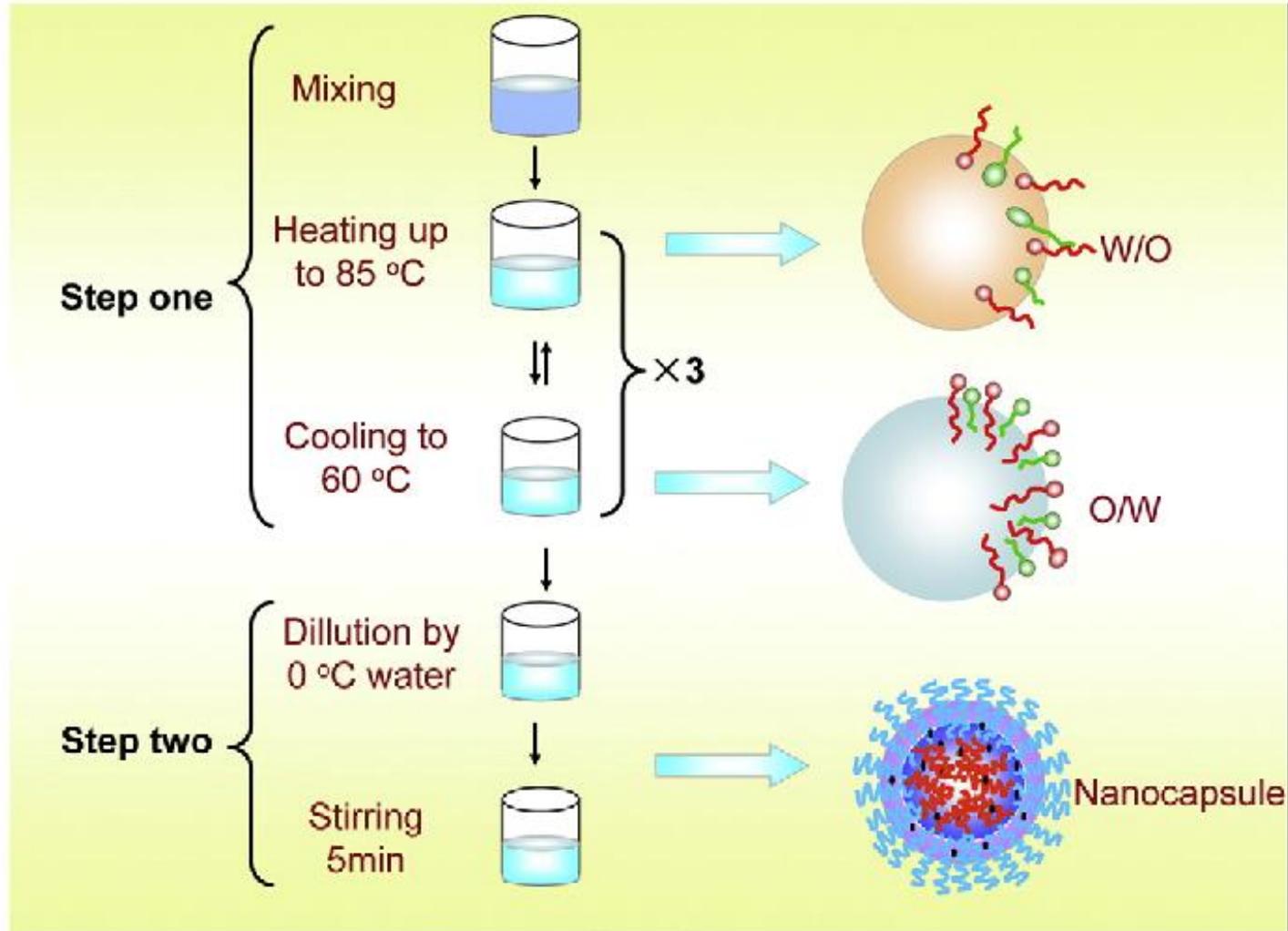
The membrane contactor allows the preparation of solid lipid nanoparticles (SLN) with a lipid phase flux between 0.15 and $0.35 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ and a mean SLN size between 70 and 215 nm .

INVERSION DE PHASE

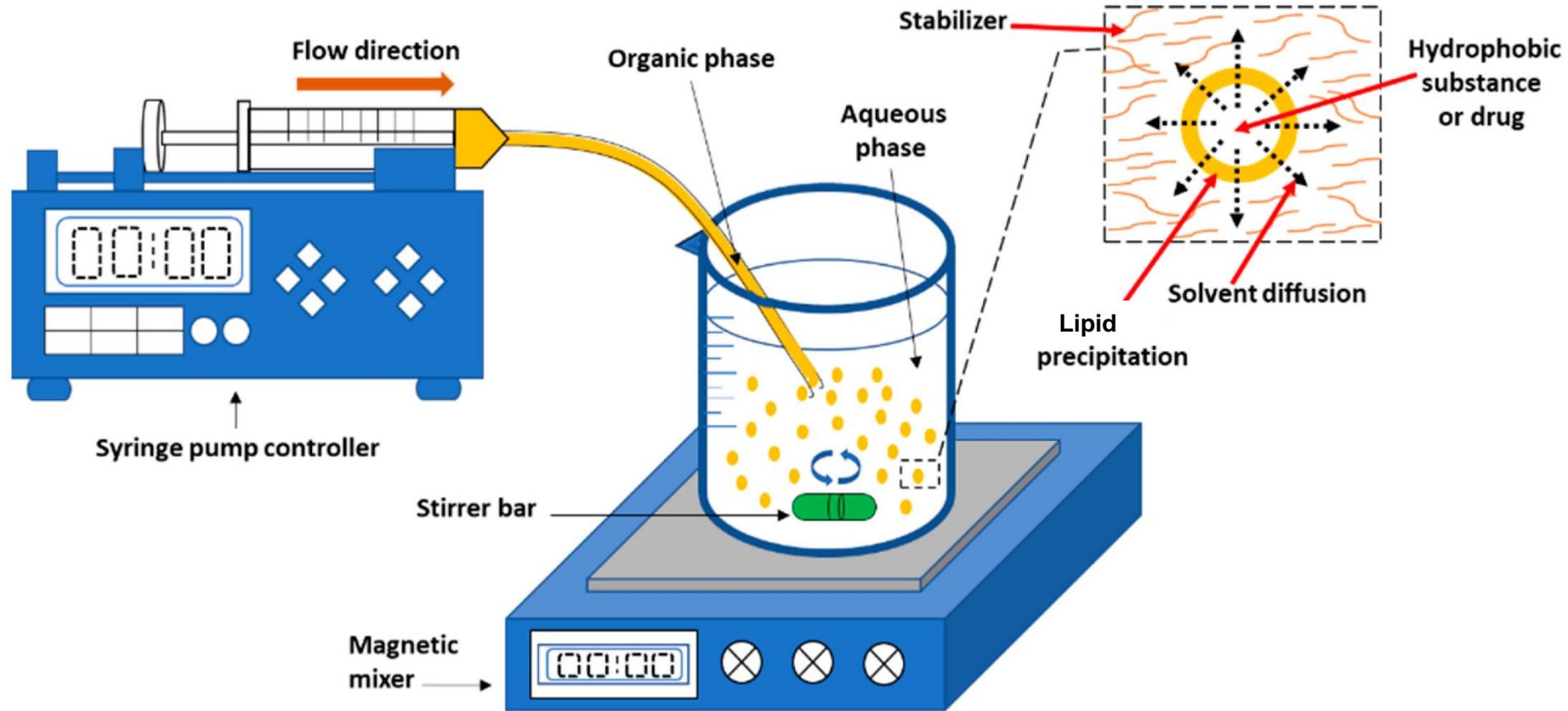
Principe: basée sur les différences de solubilité des tensioactifs polyoxyéthylénés. Augmentation de la lipophilie par deshydratation des chaînes PEO.



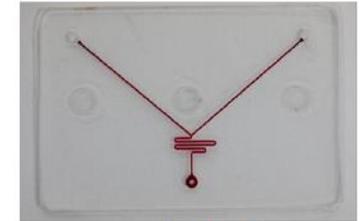
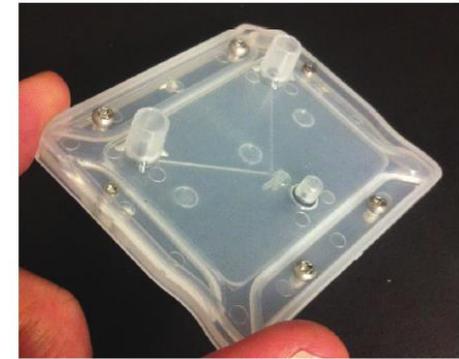
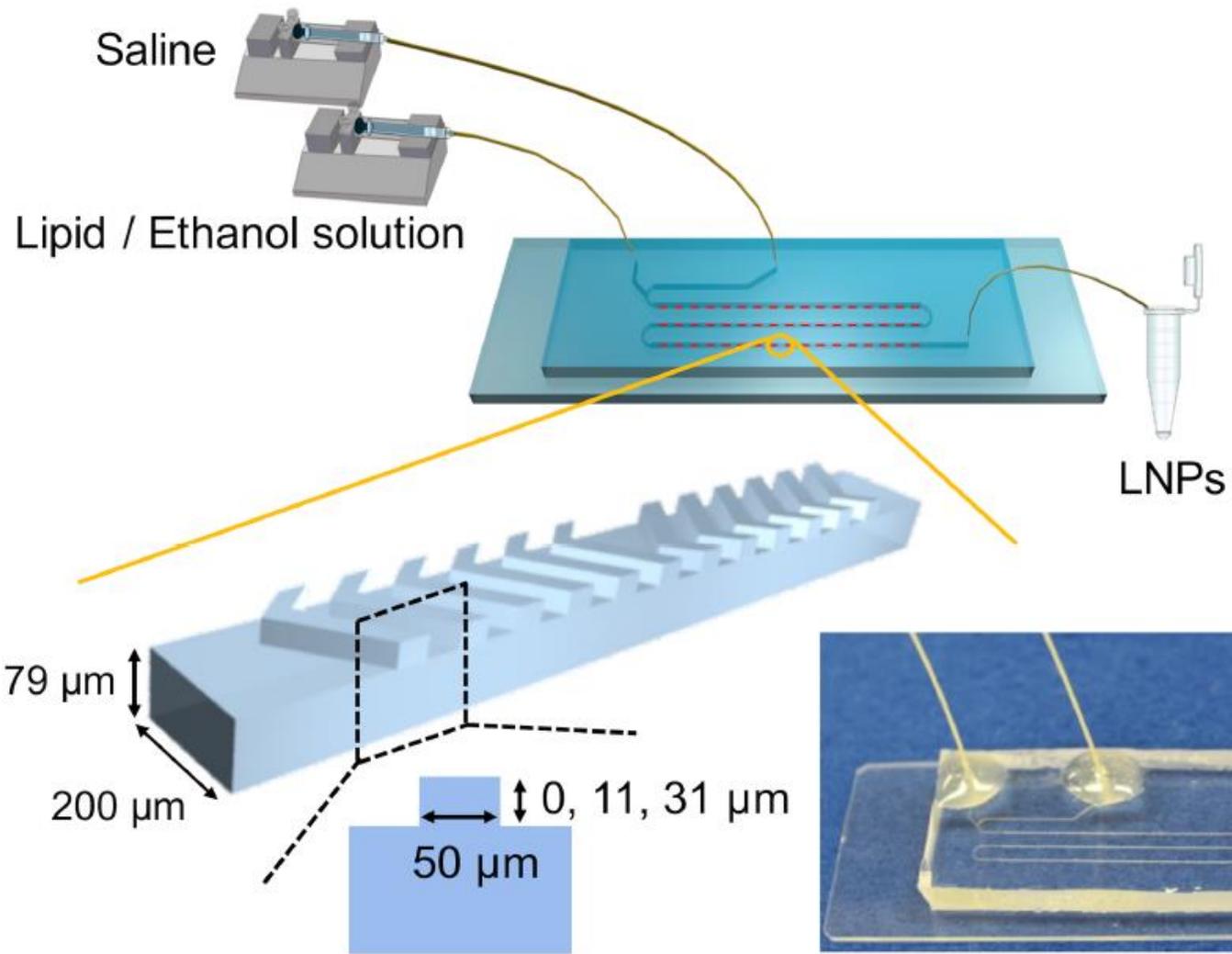
INVERSION DE PHASE



NANOPRECIPITATION

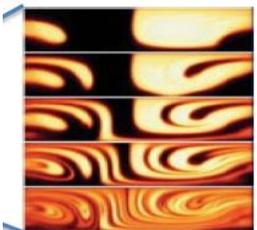


MICROFLUIDIQUE

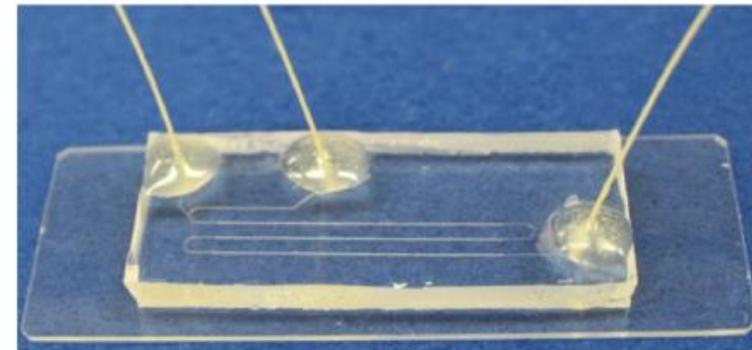


Microfluidic Chip
NanoAssemblr

Rapid & Controlled
Mixing

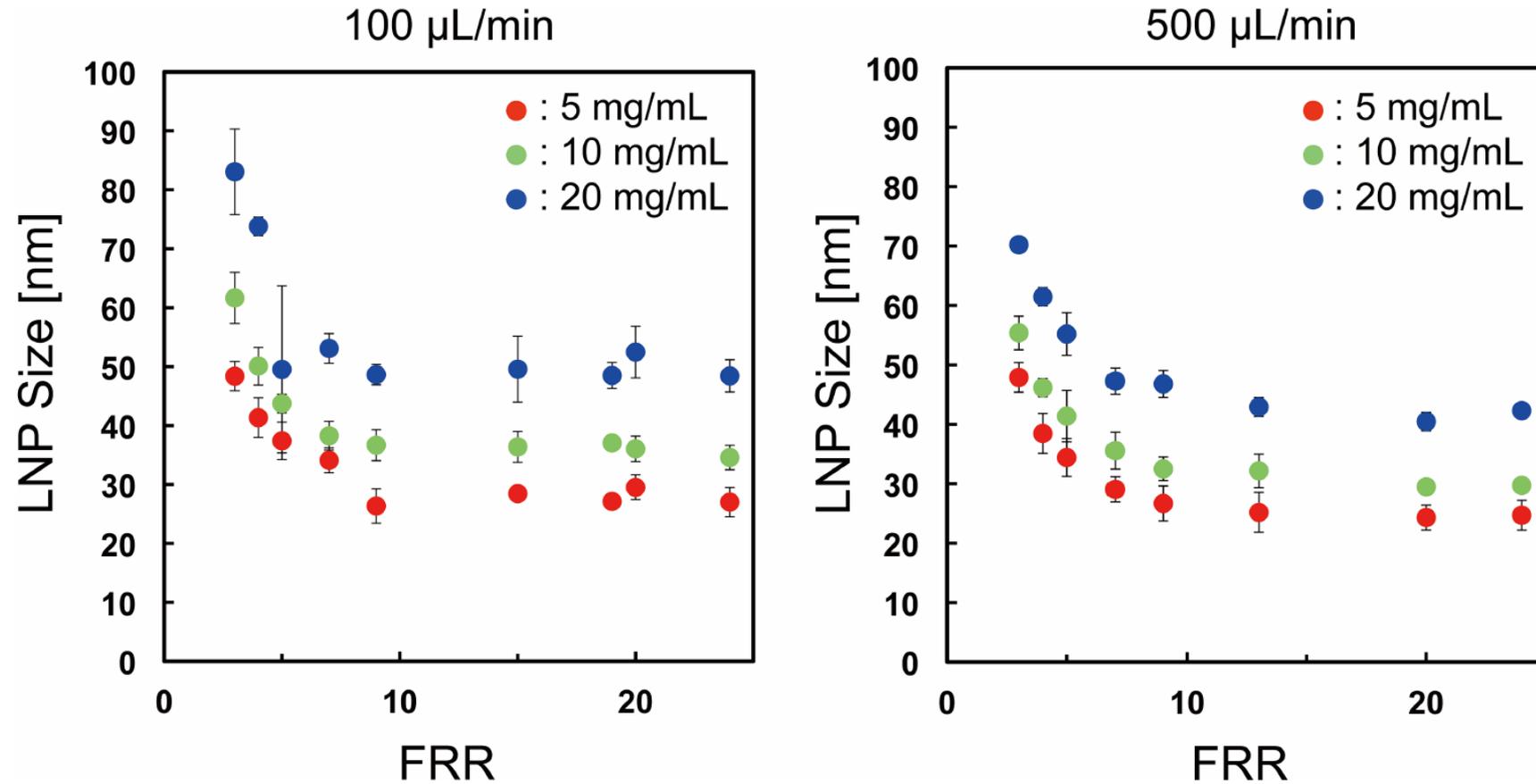


Stroock et al.,
Science 2002



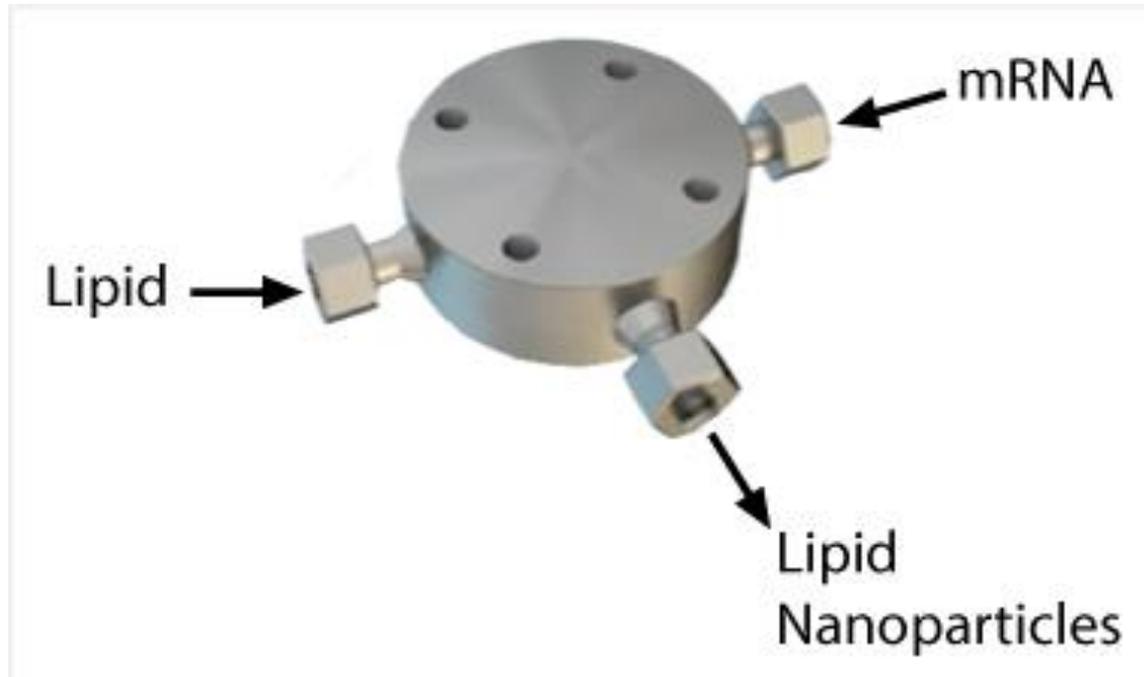
MICROFLUIDIQUE

Ex: influence de certains paramètres process sur le diamètre des particules



FRR = débit Phase Aqueuse / débit Phase Lipidique

MICROFLUIDIQUE



ATOMISATION PAR SPRAY-DRYING

Principe:

1- Dissoudre (ou disperser) les lipides et le(s) principe(s) actif(s) dans un solvant organique.

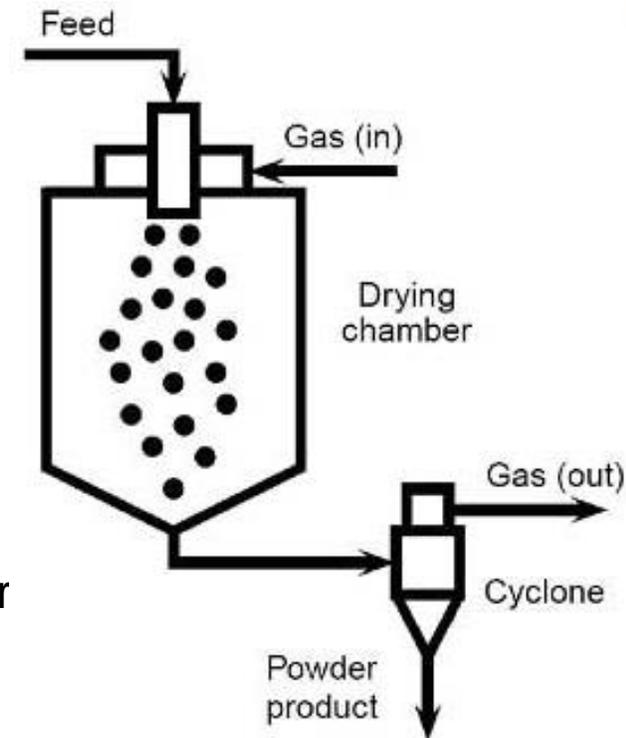
2- Atomiser la solution (suspension) dans une chambre de séchage contenant un gaz inerte chauffé.

Avantages:

Méthode simple

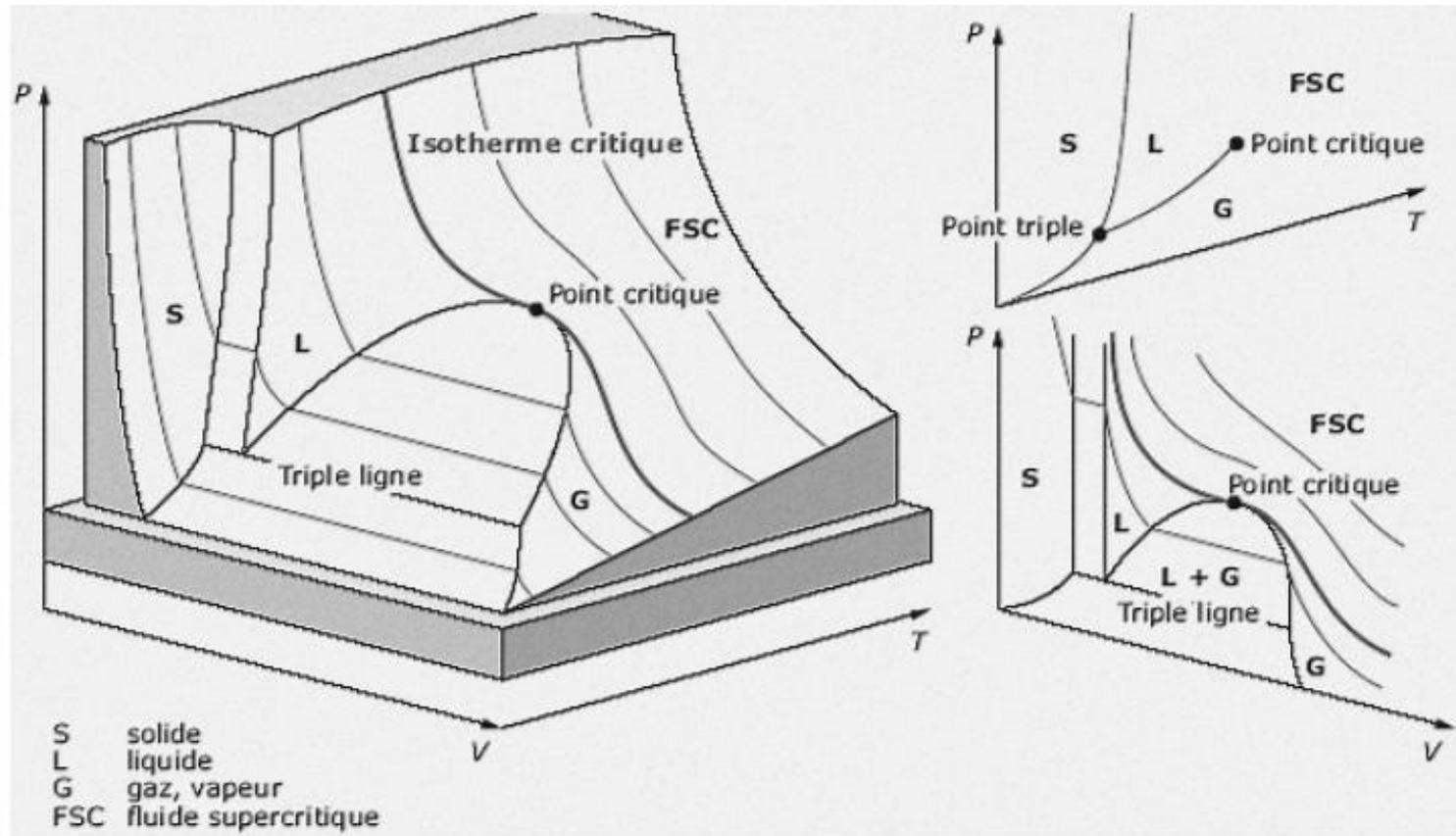
Inconvénients:

Même si de courte durée, exposition à la chaleur
Risque de traces de solvant résiduel



FLUIDES SUPERCRITIQUES

Tout corps pur possède un couple de température et de pression ($T_c; P_c$) où les phases liquide et gazeuse ont la même densité, appelé le point critique.
Au-delà, se situe le domaine supercritique de ce composé.

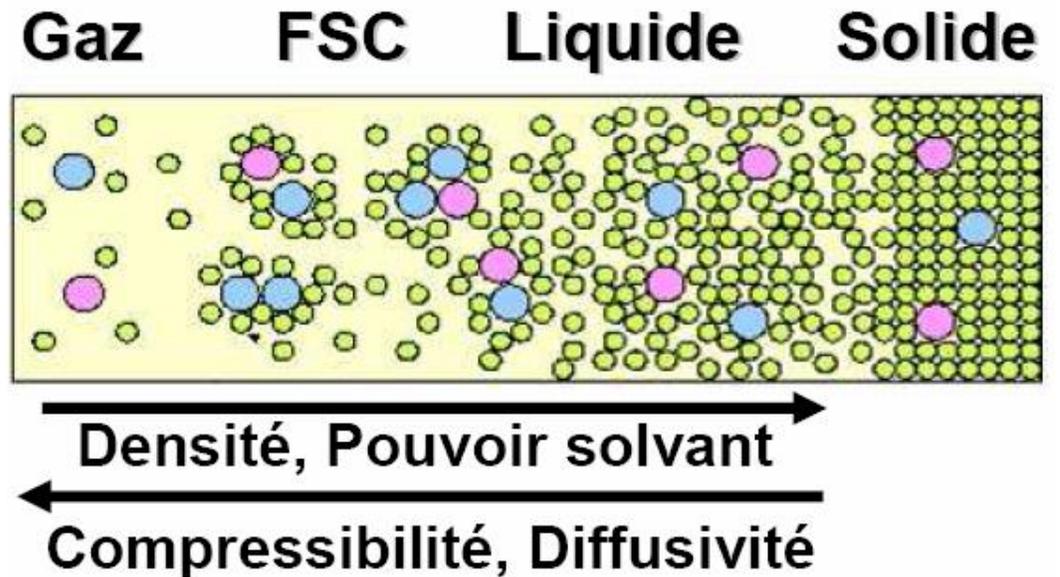


FLUIDES SUPERCRITIQUES

Etats	Densité	Viscosité (Pa.s)	Compressibilité (MPa ⁻¹)	Coefficient de diffusion (m ² /s)
Gaz	0,5-2 × 10 ⁻³	1-5 × 10 ⁻⁵	1-10	1-3 × 10 ⁻⁵
FSC				
à <i>T_c</i> et <i>P_c</i>	0,2-0,5	1-3 × 10 ⁻⁵	→ ∞	7 × 10 ⁻⁸
à <i>T_c</i> et 4 <i>P_c</i>	0,4-1	3-9 × 10 ⁻⁵	0,1-10	1 × 10 ⁻⁸
Liquides	0,6-1,6	0,2-3 × 10 ⁻³	1-5 × 10 ⁻³	0,2-2 × 10 ⁻⁹

* FSC : Fluides Supercritiques

- Densité proche des liquides
- Viscosité et coefficient de diffusion proche des gaz.



CO₂ SUPERCRITIQUE: PROPRIETES

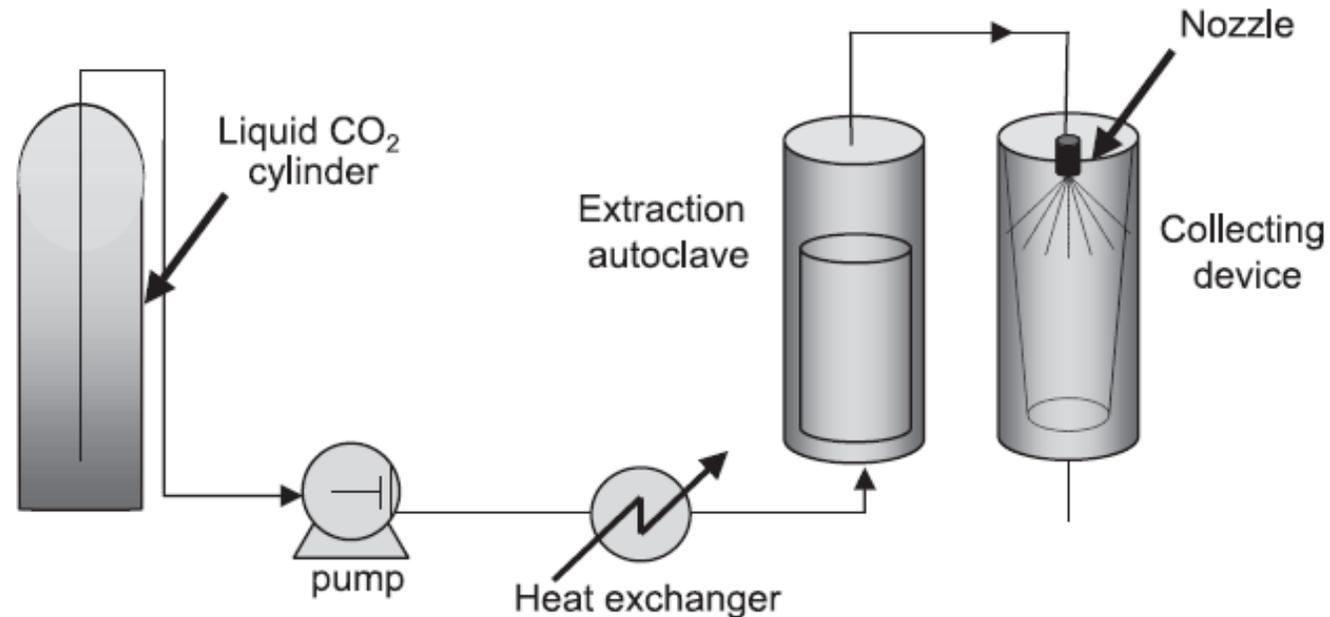
Intérêts du CO₂:

- Facilité d'obtention (sous produit de fabrication de l'ammoniac)
- Non explosif, non inflammable, inodore
- Facilement recyclable par passage à l'état gazeux
- Coordonnées critiques accessibles
$$T_c = 31,1 \text{ °C}$$
$$P_c = 73,8 \text{ bars}$$
- Tension de surface réduite
- Pouvoir solvant (**proche de l'hexane**)

PROCEDES EN CO₂ SUPERCRITIQUE

Procédé RESS (« Rapid Expansion from Supercritical Solutions »)

- 1- **solubilisation** des composants dans le CO₂ supercritique (rôle solvant)
- 2- **détente** (dépressurisation brutale) au niveau des buses d'injection: retour au CO₂ gazeux et cristallisation des lipides.



PROCEDES EN CO₂ SUPERCRITIQUE

Procédé RESS (« Rapid Expansion from Supercritical Solutions »)

L'inconvénient majeur de ce procédé est la faible solubilité des composés d'intérêt pharmaceutique dans le CO₂ supercritique.

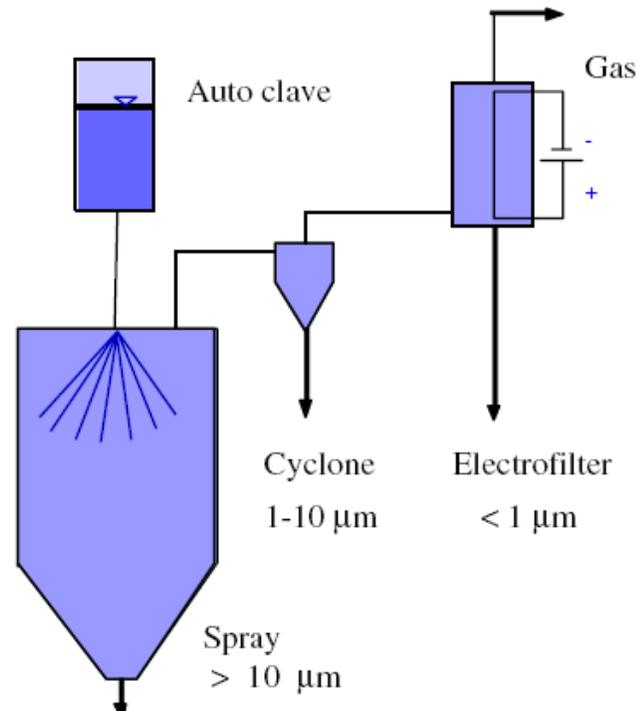
Alternatives possibles:

- **Changement de fluide supercritique:** NO₂ ou hydrocarbures « légers » (mais augmentation des risques d'utilisation)
- **Ajout d'un co-solvant** comme l'acétone ou l'éthanol en faible quantité (affiner le procédé pour minimiser la présence de solvant résiduel)

PROCEDES EN CO₂ SUPERCRITIQUE

Procédé PGSS (« Particle Generation from Gas Saturated Solutions »)

- 1- **solubilisation** (à saturation) du CO₂ supercritique dans le mélange excipient fondu - PA
- 2- **détente** (dépressurisation brutale) au niveau des buses d'injection
- 3- **collecte** des particules générées



PROCEDES EN CO₂ SUPERCRITIQUE

Procédé PGSS (« Particle Generation from Gas Saturated Solutions »)

- Ce procédé a été testé avec succès à l'échelle pilote (génération de particules polymères – *PEG*, *PMMA* – ou lipidiques – *mélanges glycéridiques*)
- Obtention de particules composites contenant des principes actifs:
théophylline + huile de palme
pseudoéphédrine + précirol®

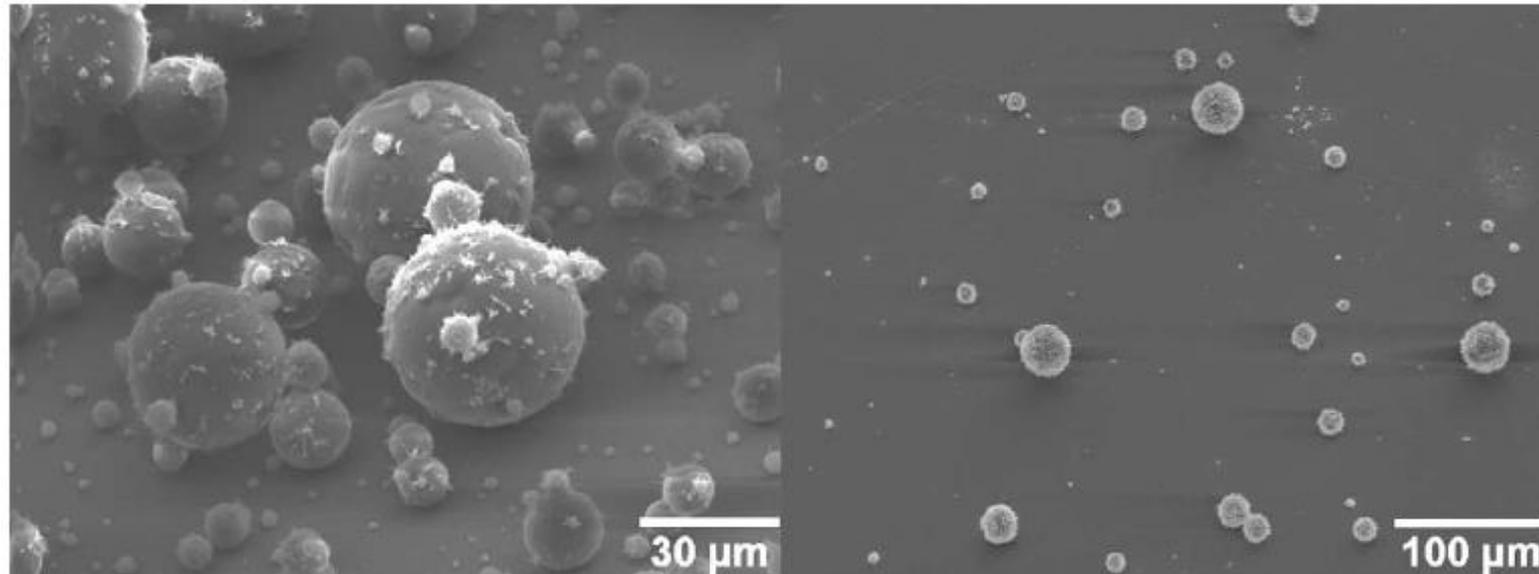


Fig. 2. SEM images of theophylline/HPO composite particles obtained by PGSS expansion from 359 K and 18 MPa to atmospheric conditions.

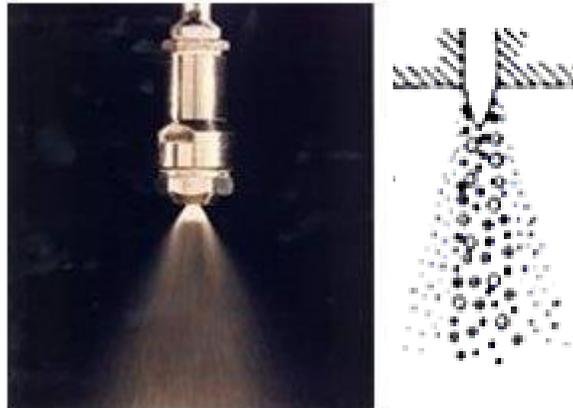
DISPERSION - SOLIDIFICATION

- Fusion des lipides + incorporation PA (fusion, solubilisation, suspension)
- Fractionnement du jet en fines gouttelettes

Disque rotatif

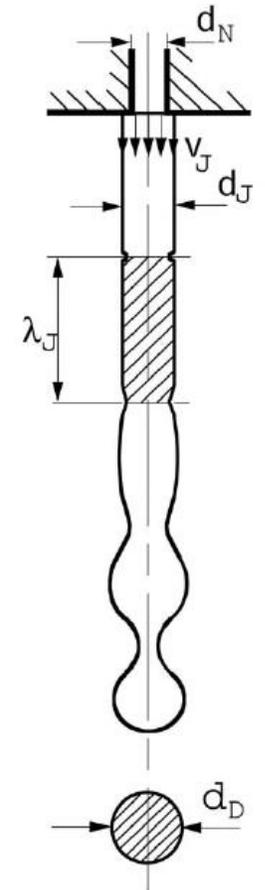


Atomisation



Prilling

0.6 bar
8.2 kHz

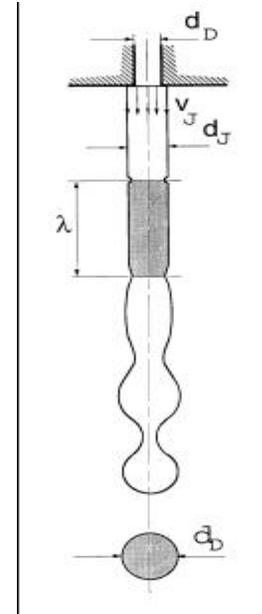
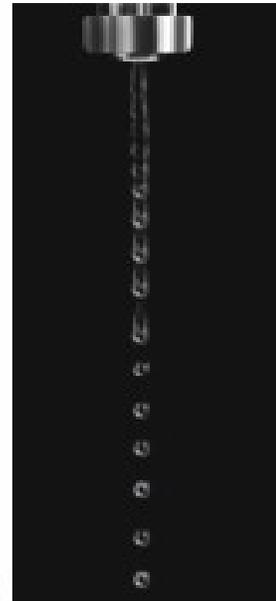
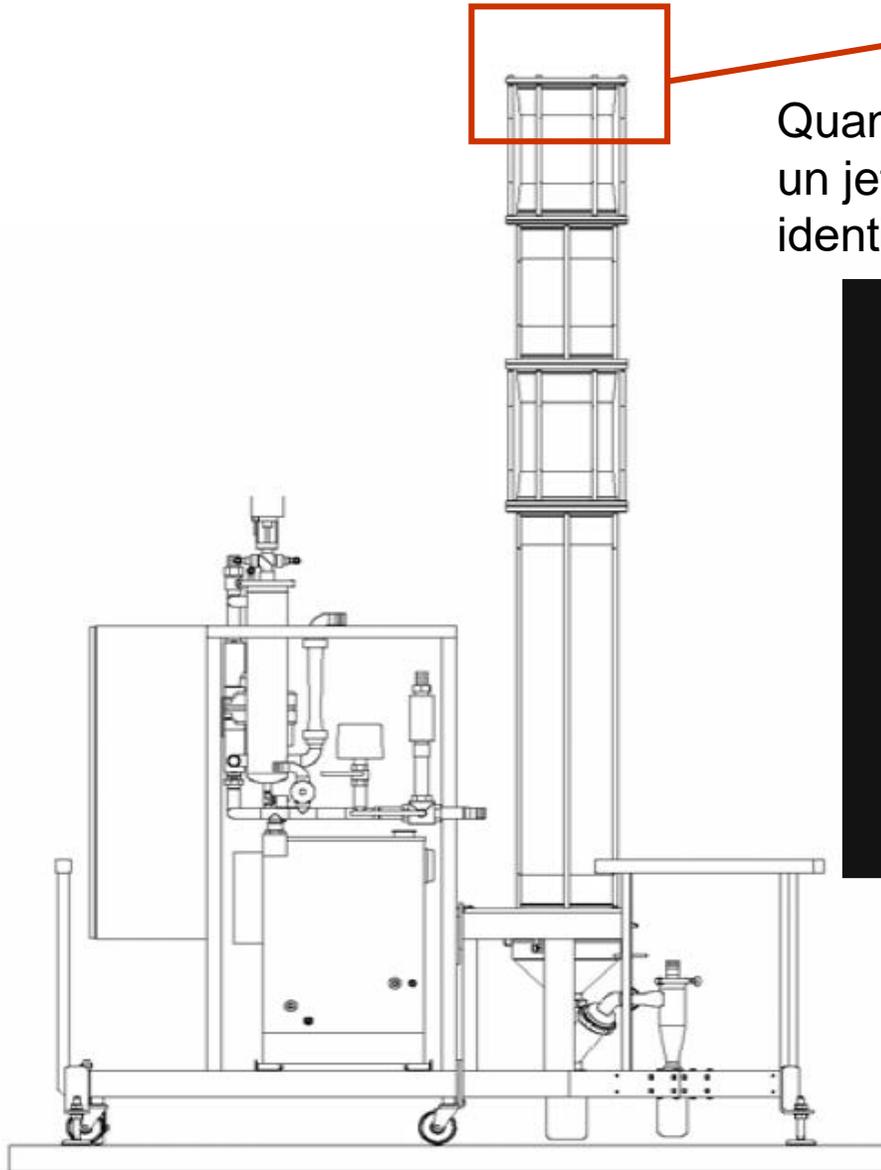


- Solidification par refroidissement

PRILLING

Tête de prilling

Quand une perturbation sinusoïdale est imposée à un jet laminaire, un cylindre de liquide de longueur identique à une longueur d'onde se forme.



$$f = \frac{v}{\lambda}$$

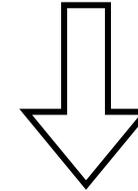
Avec: f = la fréquence de la perturbation (Hz)
 λ = la longueur d'onde de cette fréquence
 v = la vitesse du jet (m/s)

PRILLING

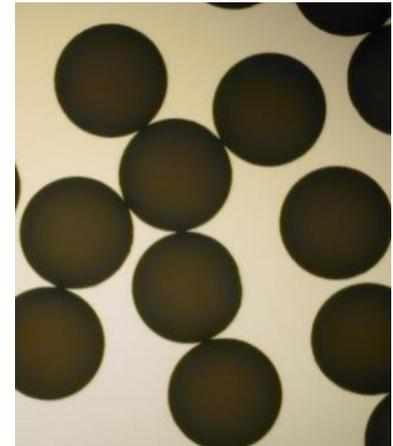
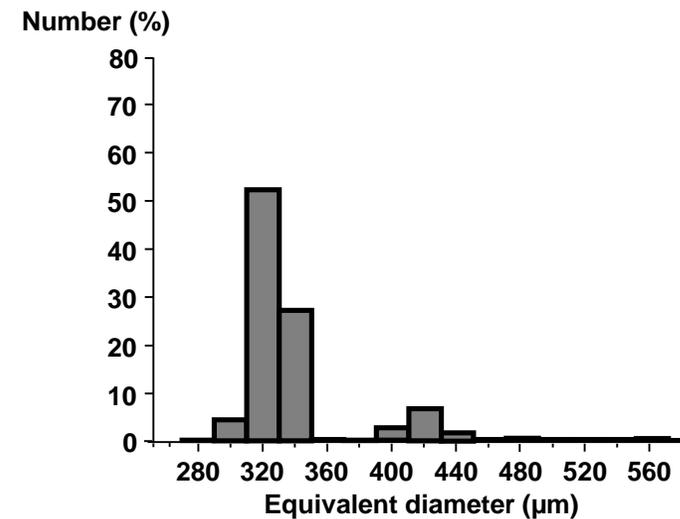
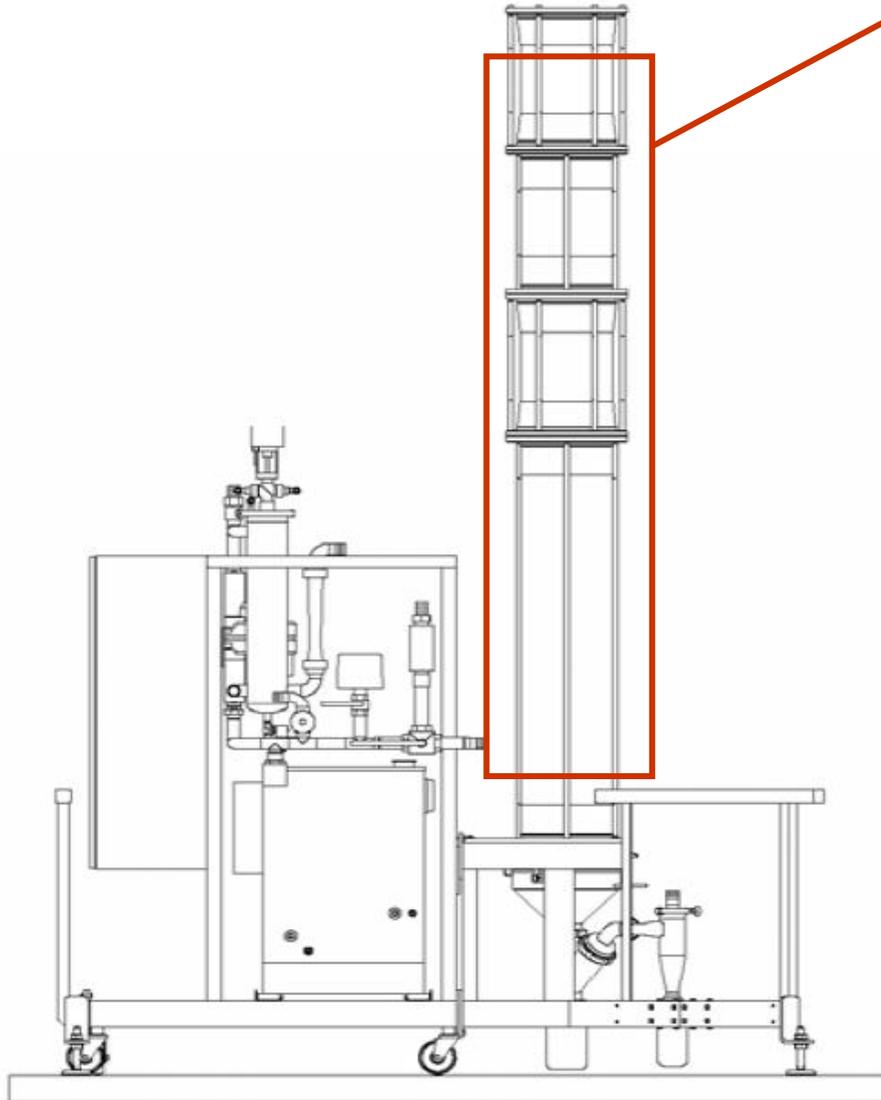
Colonne

Paramètres à prendre en compte:

- hauteur
- débit et répartition du flux d'air
- température



but: obtenir des billes parfaitement sphériques et monodisperses



EXTRUSION - SPHERONISATION

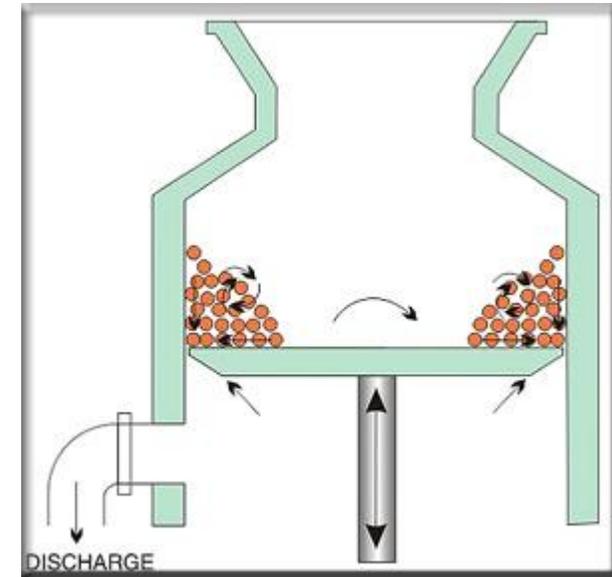
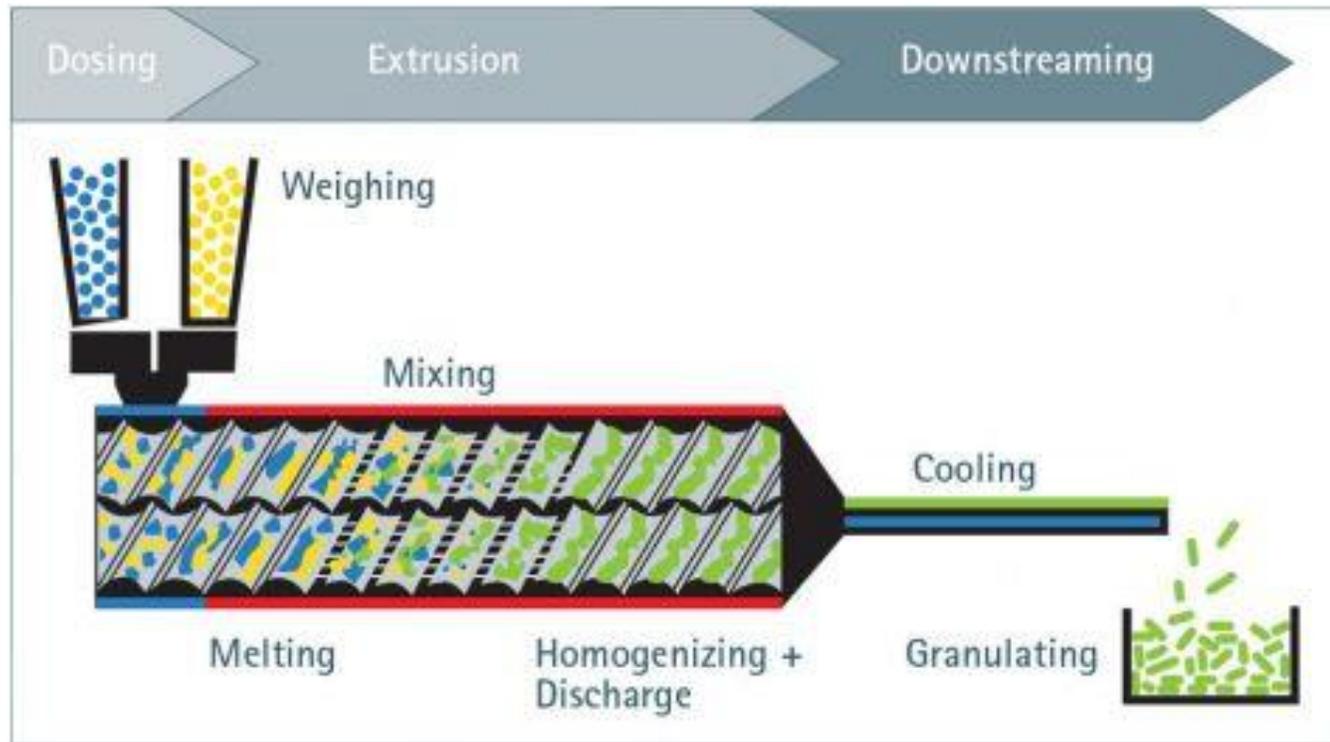
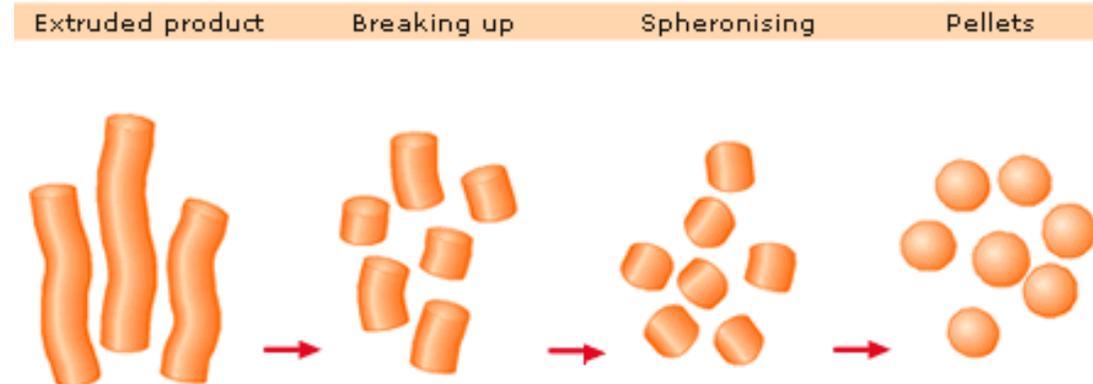
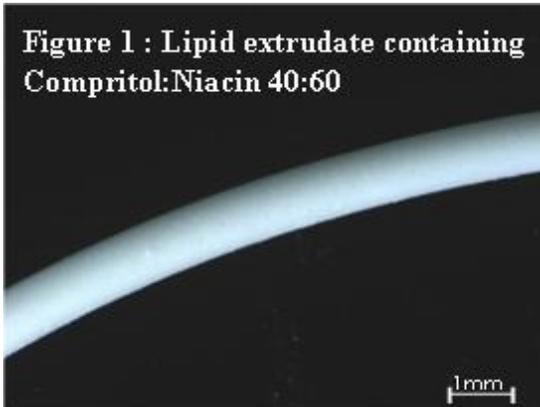


Figure 1 : Lipid extrudate containing Compritol:Niacin 40:60



PROCEDES ANNEXES : SPRAY-DRYING

- Envisageable pour obtenir un échantillon en poudre.
- Paramètres importants (pour limiter la coalescence):
 - privilégier des excipients avec des points de fusion élevés
 - ajouter des sucres dans la préparation
 - travailler avec des suspensions diluées

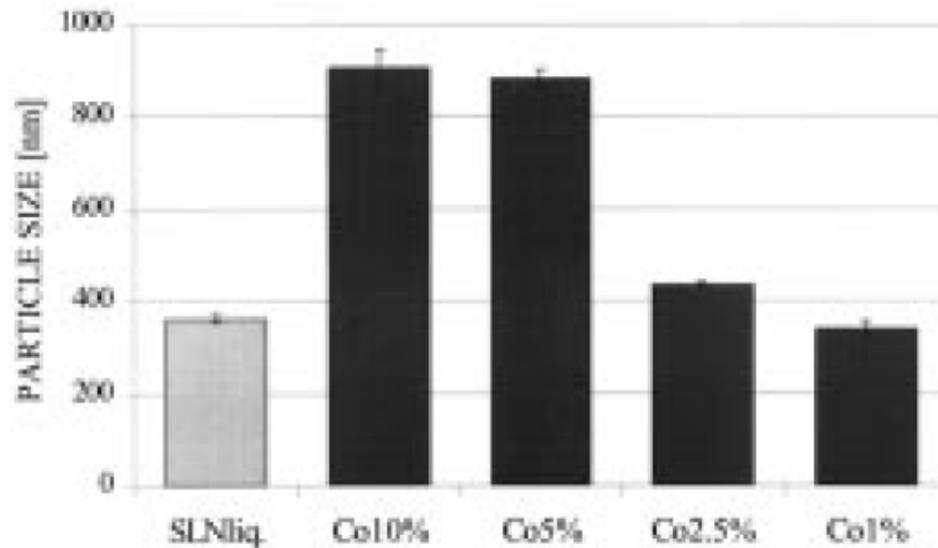
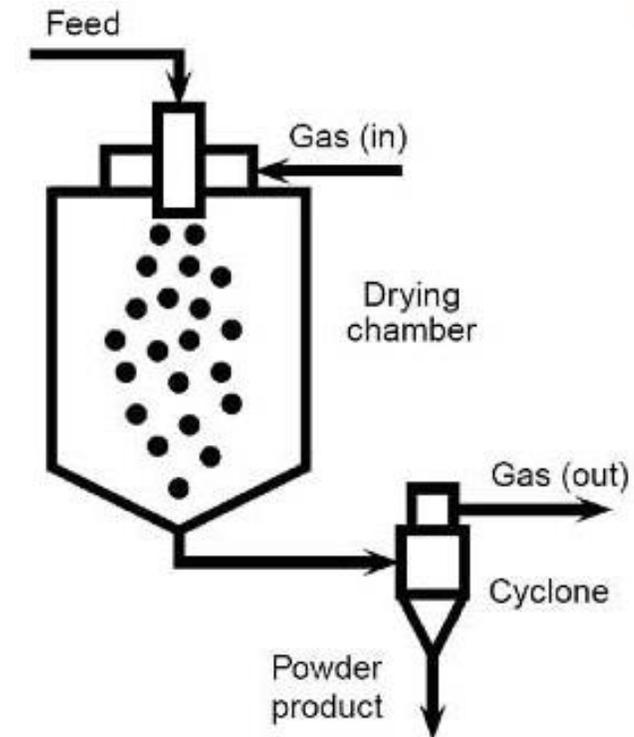
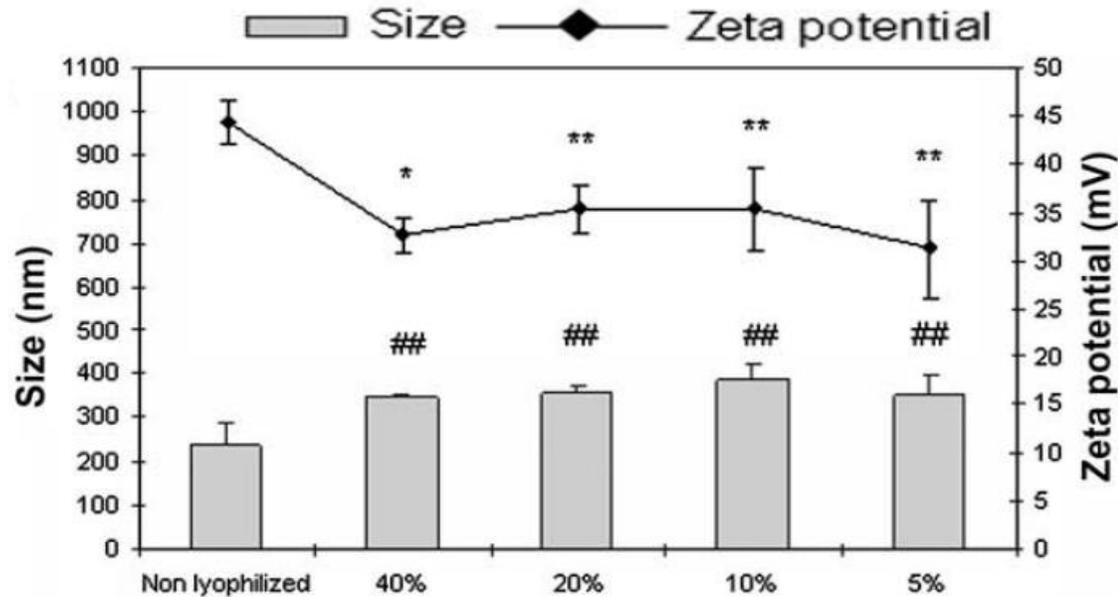


Fig. 2. Mean diameter of Compritol SLN before (SLN liq.) and after spraying with 15% mannitol. Lipid content: 10%, 5%, 2.5%, 1% (Co10%, Co5%, Co2.5%, Co1%) (PCS data).



PROCEDES ANNEXES : LYOPHILISATION

- Envisageable pour obtenir un échantillon en poudre.



Effect of trehalose concentration on size and zeta potential of LyoSLNs

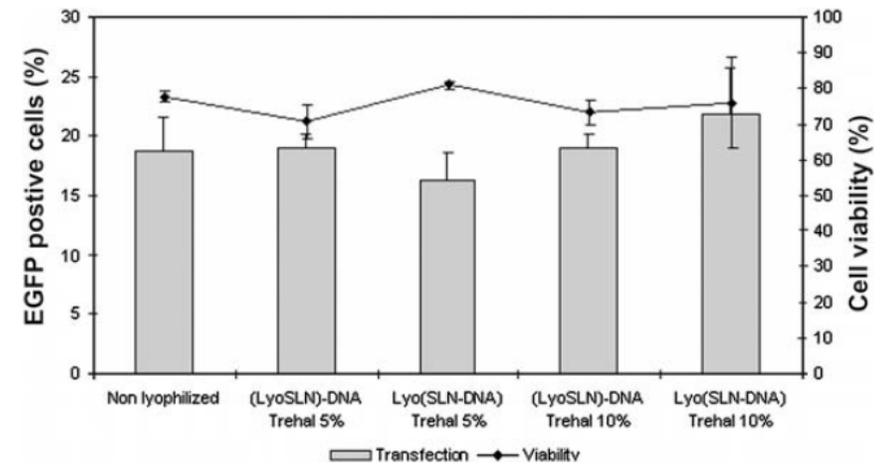
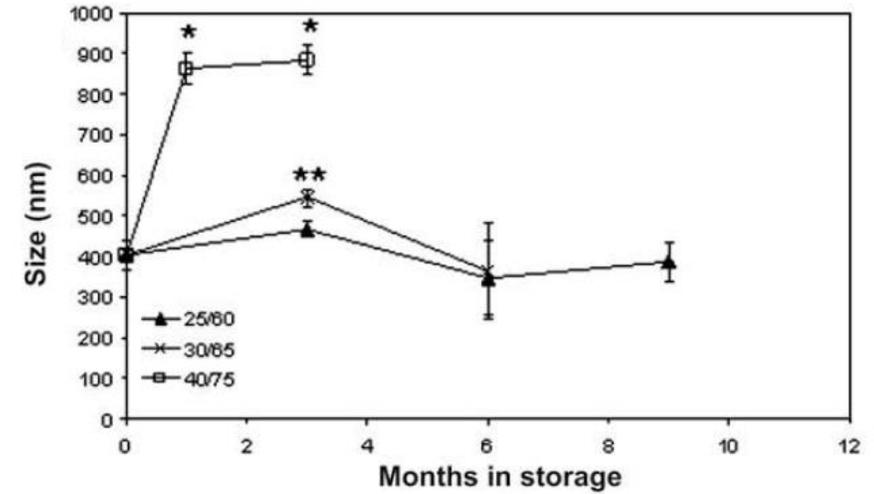


Fig. 4. Transfection and cell viability of non-lyophilized and lyophilized formulations in the presence of trehalose solutions at 5% or 10% concentrations. Error bars represent S.D. ($n = 3$). DOTAP/DNA 5/1 (w/w).

PROCEDES ANNEXES : STERILISATION

- **Pré-requis avant une administration I.V.**
- **Comment obtenir cette stérilisation?**
 - Filtration stérilisante: possible si taille petite (filtres de 0.22 μm)
 - Préparation en atmosphère contrôlée
 - Autoclavage reste la méthode de choix

PROCEDES ANNEXES : STERILISATION

Autoclavage à 121°C pendant 15 min

Mais

... risque de coalescence des gouttelettes

Utilisation d'autoclaves rotatifs pour maintenir l'intégrité de la dispersion et faciliter le transfert de chaleur.

... risque d'acidification du milieu

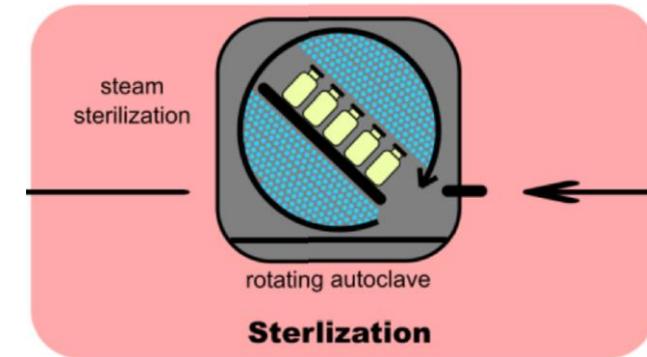


Table 4. Characteristics of NEs before and after autoclaving related to initial pH adjustment.

	Before Heat Sterilization	After Heat Sterilization
pH	5.20 (± 0.04)	3.98 (± 0.02)
mds	161.6 (± 1.2)	816.9 (± 67.1)
pdi	0.0787 (± 0.013)	0.0987 (± 0.0175)
pZ	-41.7 (± 2.3)	-44.8 (± 0.5)
Visual observation	Homogeneous	Phase separation
pH	7.59 (± 0.01)	4.74 (± 0.05)
mds	153.4 (± 2.4)	210.1 (± 12.4)
pdi	0.060 (± 0.010)	0.078 (± 0.008)
pZ	-34.3 (± 4.2)	-42.6 (± 2.82)
Visual observation	Homogeneous	Homogeneous
pH	8.49 (± 0.04)	5.59 (± 0.05)
mds	152.2 (± 0.5)	165.9 (± 4.2)
pdi	0.061 (± 0.003)	0.070 (± 0.002)
pZ	-33.7 (± 3.9)	-41.2 (± 2.3)
Visual observation	Homogeneous	Homogeneous
pH	8.97 (± 0.01)	5.95 (± 0.05)
Mds (nm)	150.9 (± 0.8)	155.3 (± 2.4)
pdi	0.055 (± 0.004)	0.057 (± 0.012)
pZ (mV)	-34.9 (± 2.2)	-39.7 (± 2.4)
Visual observation	Homogeneous	Homogeneous

Average diameter, polydispersity index and zeta potential of SLN constituted of stearic acid, before and after sterilization

		Water	Trehalose 2%	Pluronic F68 2%
Average diameter (nm)	before	55.0	56.5	76.0
	after	110.0	129.0	169.0
Polydispersity index	before	0.20	0.27	0.30
	after	0.25	0.29	0.30
Zeta potential (mV)	before	-46.5	-44.0	-20.5
	after	-37.0	-44.0	-23.0

PLAN

INTRODUCTION

I- MATIERES PREMIERES

II- PROCEDES DE FABRICATION

→ III- CARACTERISATIONS

IV- APPLICATIONS

CONCLUSION

CARACTERISATION NANOP. LIPIDIQUES

Caractérisations communes aux vecteurs de médicaments:

- Taille des particules: diamètres géométrique ou hydrodynamique
 - spectroscopie de corrélation de photons
 - diffraction laser
- Morphologie: forme, état de surface
 - microscopie électronique à transmission, à balayage
 - microscopie de force atomique
 - microscopie optique en lumière polarisée
- Détermination du potentiel zeta
- Détermination des charges réelles en principes actifs et taux d'encapsulation

Caractérisation spécifique aux systèmes lipidiques:

- Stabilité chimique
- Analyse de l'état cristallin: *Cristallisation? Polymorphisme? Métastabilité?*

EFFICACITE ENCAPSULATION

Notions générales en terme d'efficacité d'encapsulation:

- Importance du coefficient de partage de l'actif dans les méthodes utilisant une phase externe aqueuse (possibilité de moduler le pH de cette dernière).
- Parmi les méthodes avec phase aqueuse: émulsification à chaud H/E plus efficace que les méthodes par diffusion ou évaporation de solvant.
- Taux d'encapsulation généralement meilleurs avec les méthodes sans phase aqueuse.

STABILITE CHIMIQUE

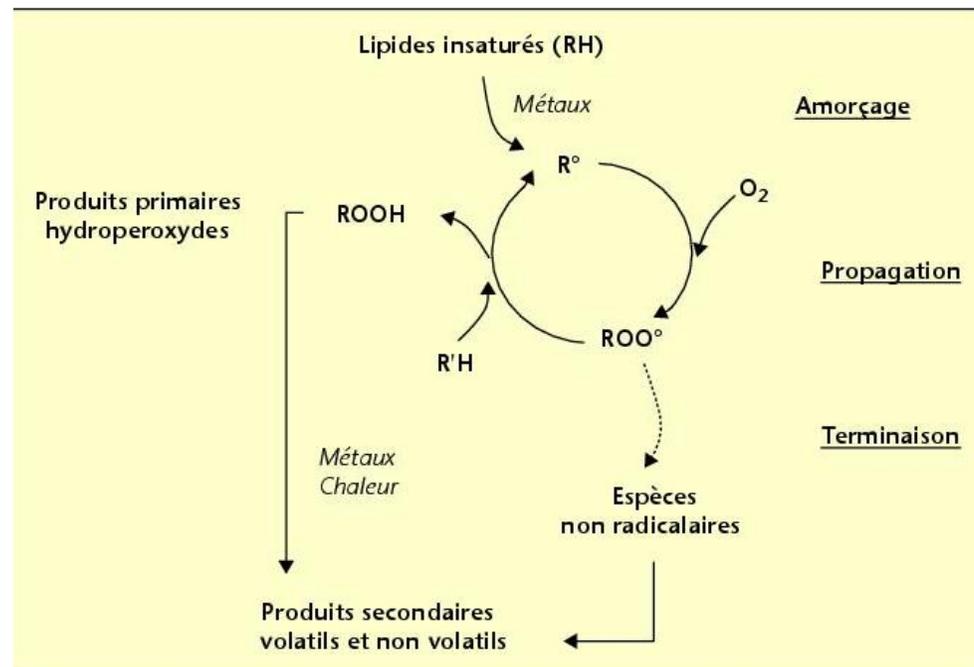
Dégradations possibles:

- Hydrolyse

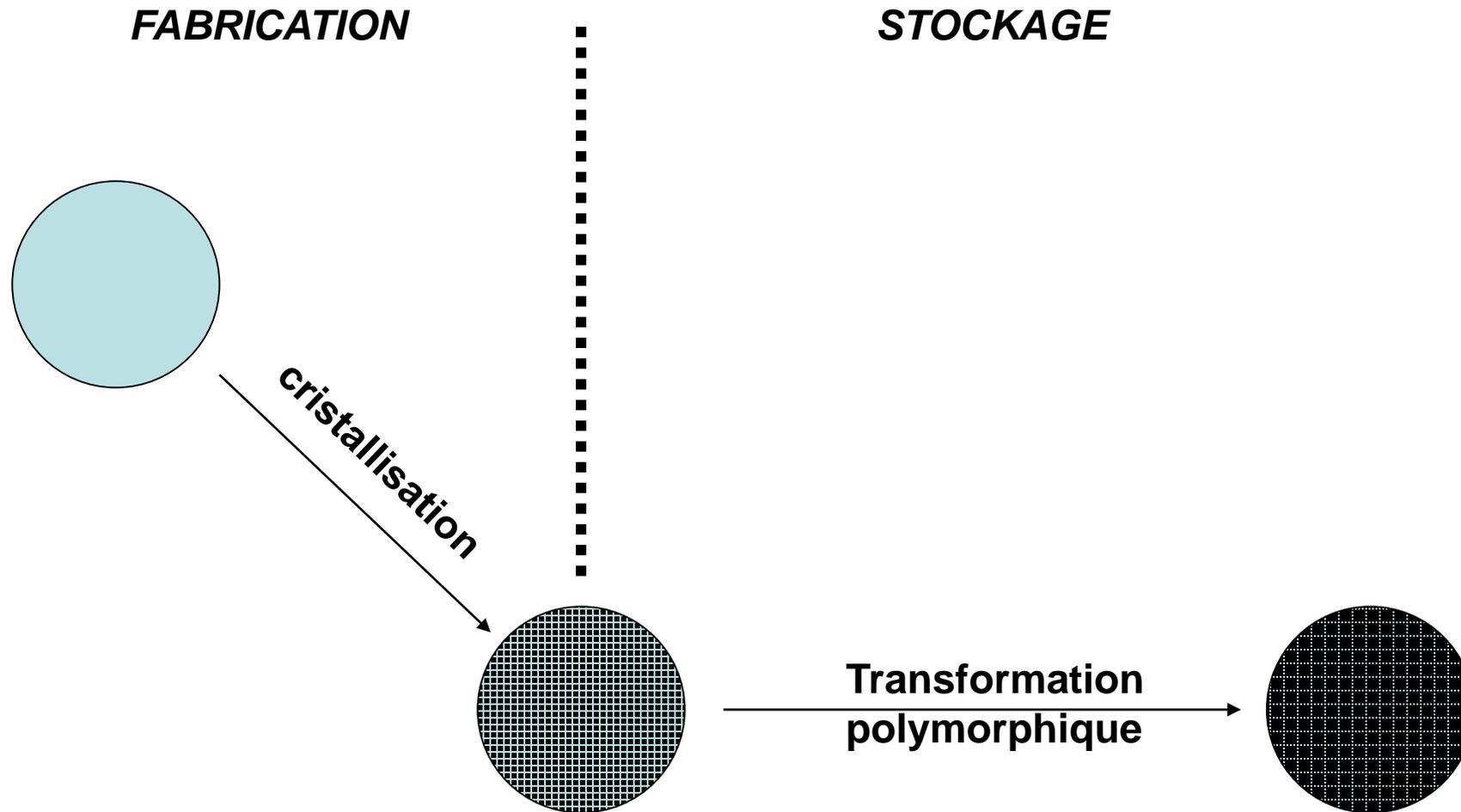
Phosphatidylcholine \longrightarrow Acide gras + Lysophosphatidylcholine

Triglycéride \longrightarrow Diglycéride + Acide gras \longrightarrow Monoglycérides + Acide gras

- Peroxydation des chaînes grasses

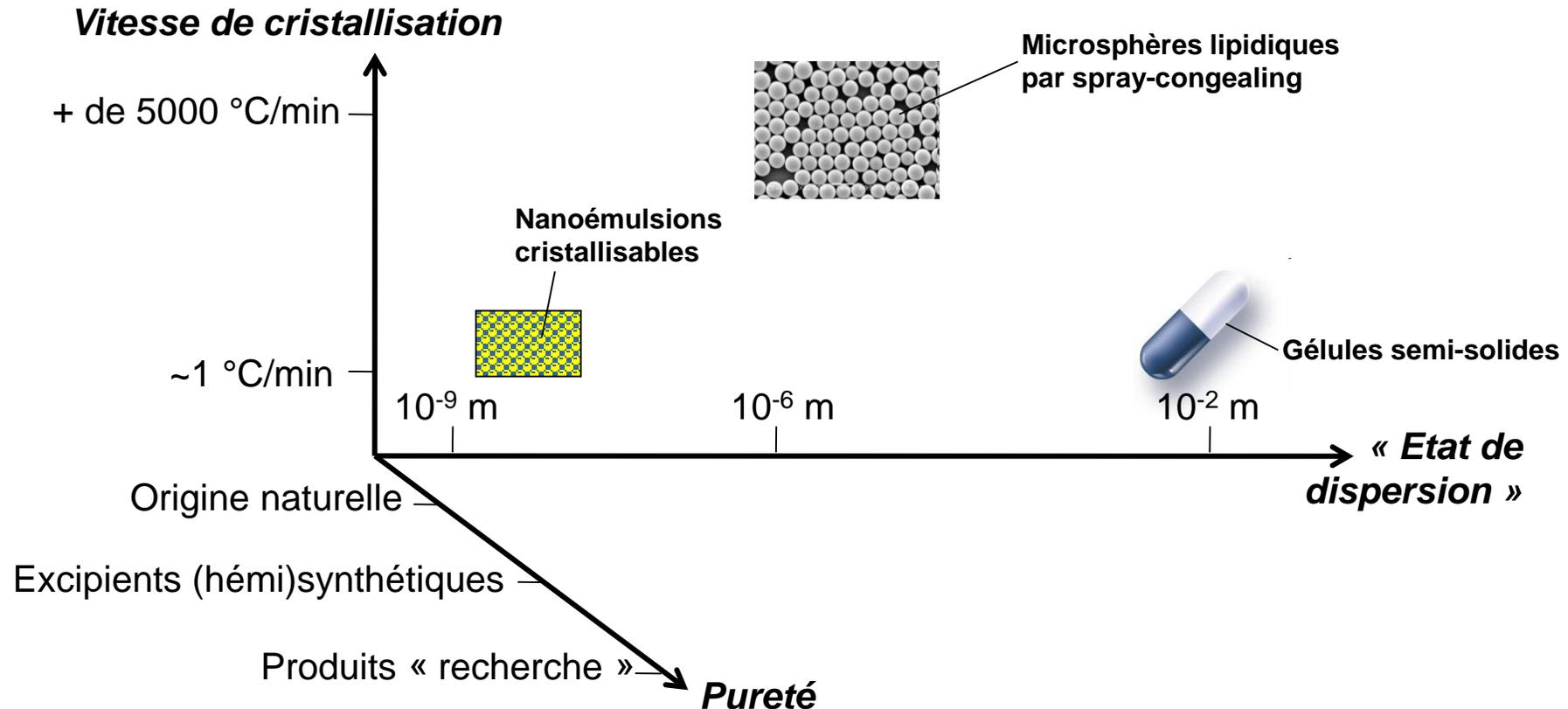


STABILITE PHYSIQUE



FORMES PHARMA. Et CRISTALLISATION

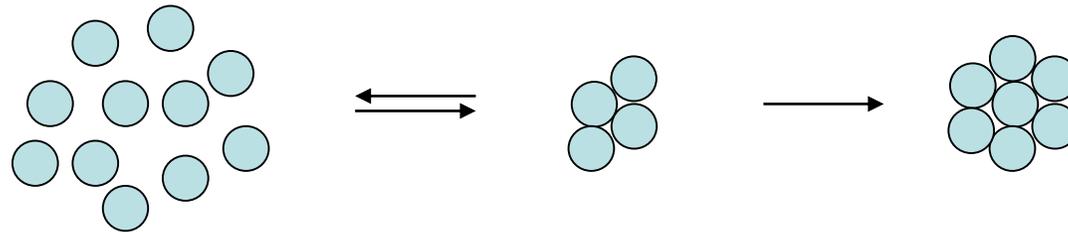
LIPIDES et PROCEDES PHARMACEUTIQUES: paramètres clés



CRISTALLISATION

1- germination (ou nucléation):

- En deçà de la limite de fusion, apparition de quelques agrégats (fortement liés) et agglomérats (faiblement liés) des molécules d'intérêt.
- **Nucléation homogène:** germes formés sans contacts avec les parois ou autres particules solides.
- **Nucléation hétérogène:** germes formés sur un support, une paroi, une impureté, un cristal de même phase ou non.



- **Nucléation secondaire surfacique:** résulte du départ de germes situés à la surface des cristaux.
- **Nucléation secondaire de contact:** fractionnement des cristaux suite aux chocs entre eux.
- **Nucléation secondaire apparente:** ensemencement du milieu

CINETIQUE DE NUCLEATION

Soit J , la fréquence de formation des *nuclei*:

$$J = N \frac{k_b T}{h} \exp\left(\frac{-\alpha \Delta S}{R_g}\right) \exp\left(\frac{-\Delta G_{\text{hom}}^*}{k_b T}\right)$$

Diagram illustrating the components of the nucleation rate equation J :

- N : Nombre de molécules
- k_b : Constante de Boltzmann
- T : Température
- h : Constante de Planck
- α : « Probabilité conformation adaptée »
- ΔS : Perte d'entropie (molaire)
- R_g : Constante des gaz parfaits
- ΔG_{hom}^* : Energie d'activation de Gibbs

CINETIQUE DE NUCLEATION

Soit J , la fréquence de formation des *nuclei*:

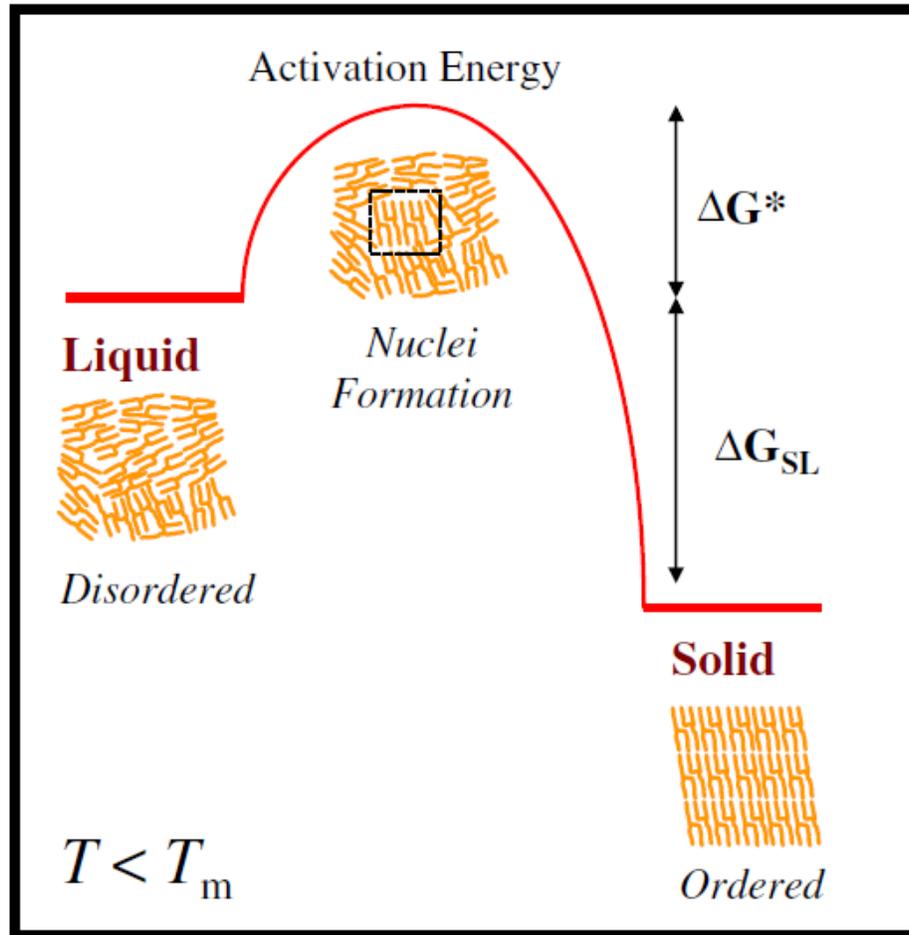
Traduit le fait que les molécules doivent avoir une conformation adaptée pour leur incorporation dans un nucleus

$$J = N \frac{k_b T}{h} \exp\left(\frac{-\alpha \Delta S}{R_g}\right) \exp\left(\frac{-\Delta G_{\text{hom}}^*}{k_b T}\right)$$

Fréquence de collision dans un système contenant N molécules

Due à l'enthalpie libre d'activation de nucléation

CINETIQUE DE NUCLEATION



ΔG_{SL} favorable à la cristallisation
mais ΔG^* doit être surmontée.

Fig. 2. Free energy changes (ΔG) associated with the solid-liquid phase transition. Below the melting temperature the difference in free energy between the solid and liquid phases (ΔG_{SL}) is negative thereby favoring the solid state, but there may be an activation energy (ΔG^*) associated with nuclei formation that must be overcome before the transition will occur.

CINETIQUE DE NUCLEATION

Enthalpie libre d'un nucleus

Enthalpie libre volumique

Volume

Enthalpie libre de surface

Surface

$$\Delta G_{\text{hom}} = -\Delta G_v V + \Delta G_s S$$

Enthalpie molaire de fusion

Surfusion ($T_f - T$)

Température de fusion

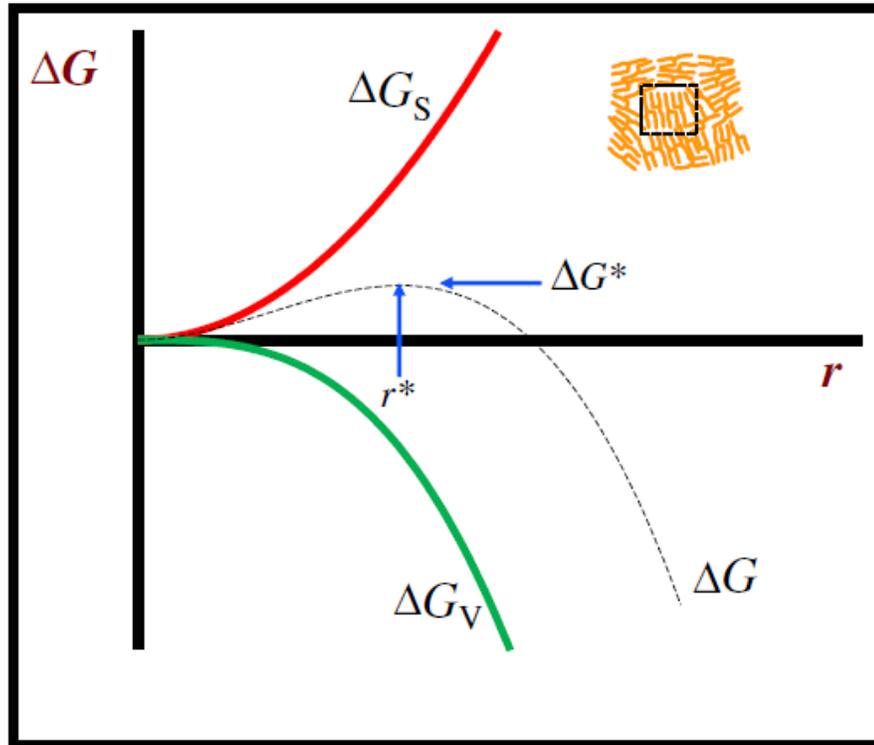
Volume molaire

Energie de surface

$$\Delta G_v = -\Delta H_m \left(\frac{\Delta T}{T_f V_m} \right)$$
$$\Delta G_s = \sigma$$

→ **compétition entre les enthalpies libres**

CINETIQUE DE NUCLEATION



$$r^* = \frac{-2\sigma}{\Delta G_v}$$

→ Energies d'activation (barrière d'énergie) en milieu....
homogène.....et.....hétérogène

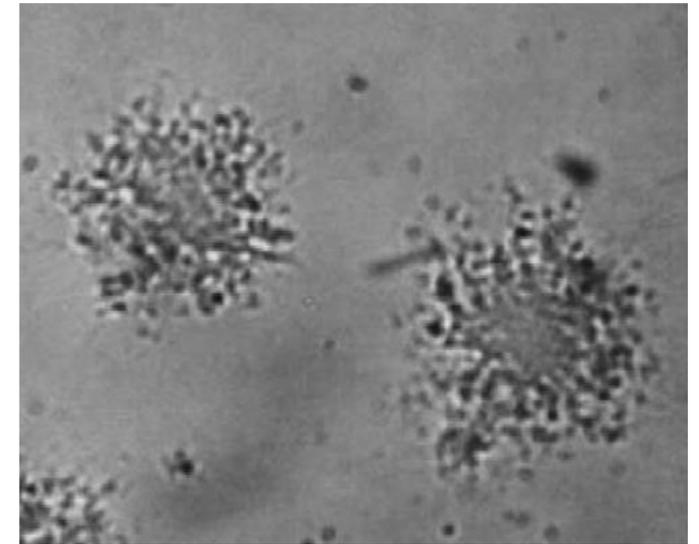
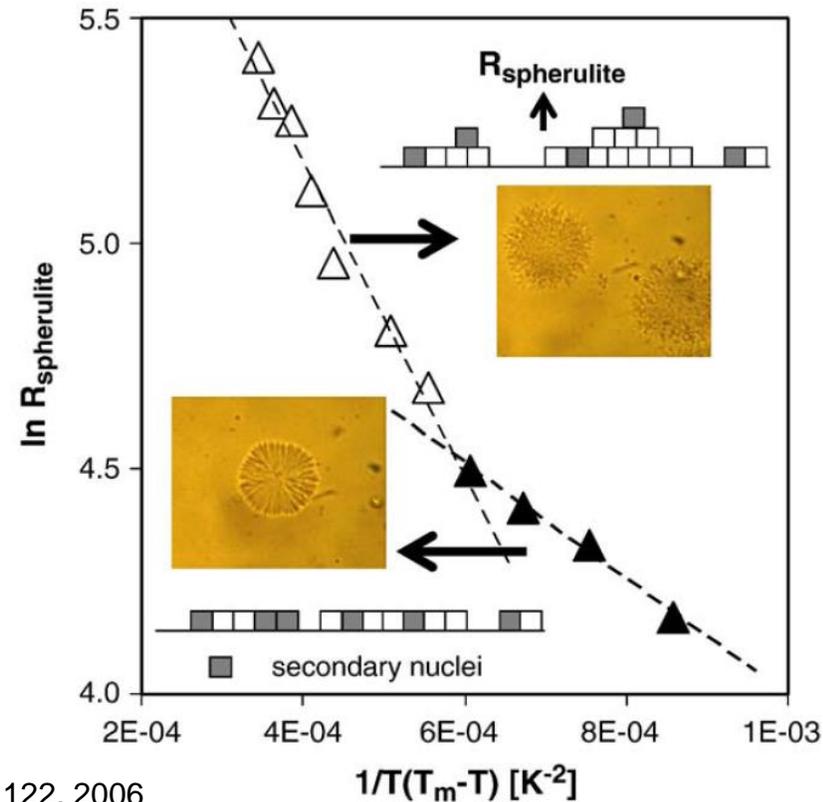
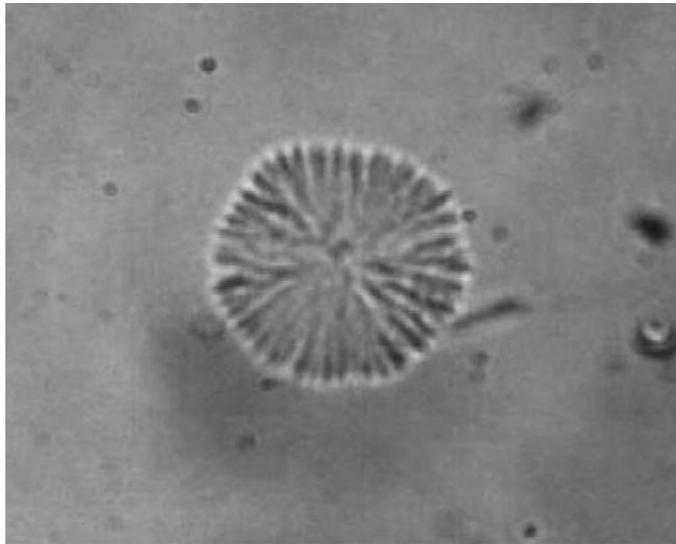
$$\Delta G_{\text{hom}}^* = \frac{16}{3} \frac{\pi \sigma^3 V_m^2 T_f^2}{(\Delta H_f \Delta T)^2} \quad \Delta G_{\text{het}}^* = \Delta G_{\text{hom}}^* \cdot f(\theta)$$

Fonction mouillabilité impuretés/lipides fondus

CRISTALLISATION

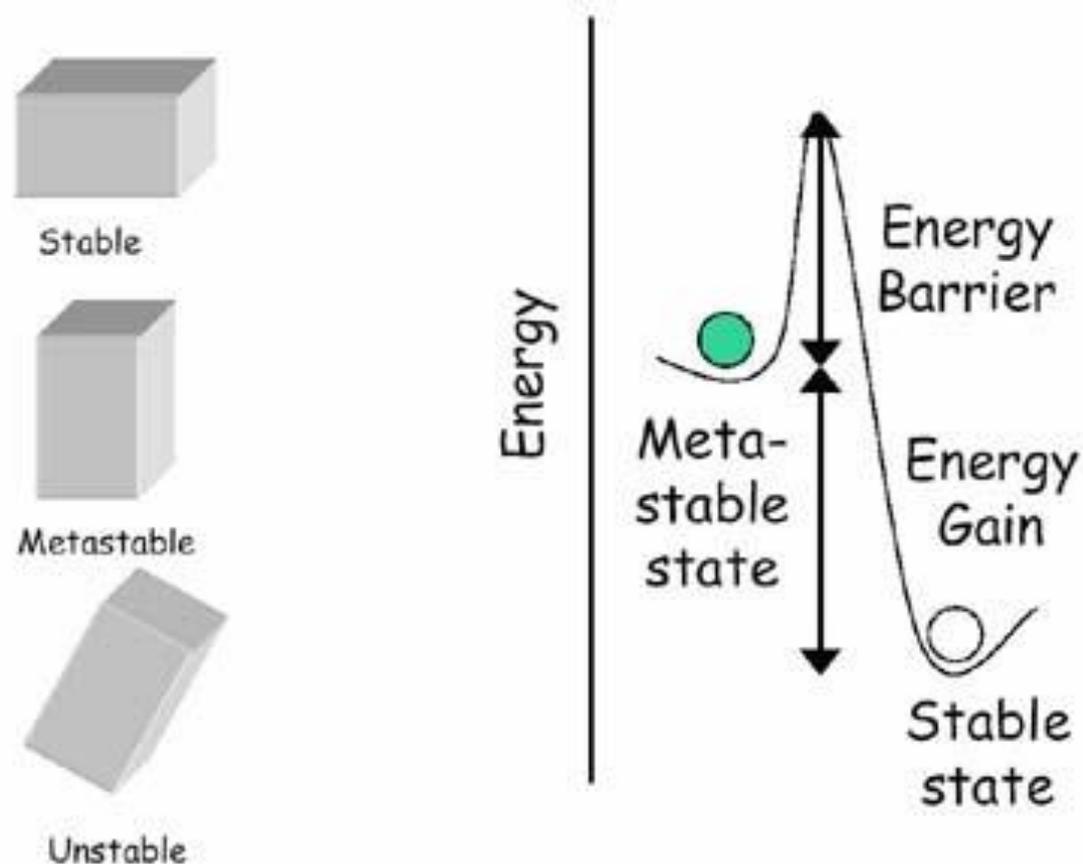
2- croissance cristalline:

- Croissance cristalline amorcée dès que le rayon critique des nuclei est atteint.
- Germes ne se dissolvent plus et incorporation progressive d'autres molécules par diffusion depuis le milieu environnant.



POLYMORPHISME

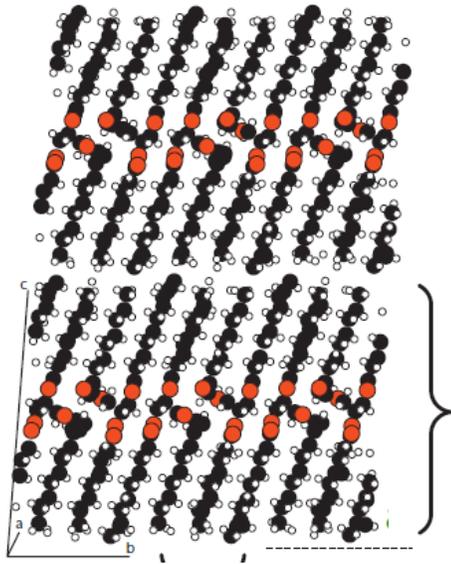
Le **polymorphisme** cristallin est l'aptitude d'une molécule donnée à exister à l'état solide, suivant une même structure primaire (enchaînement atomique), sous différentes formes cristallines.



POLYMORPHISME

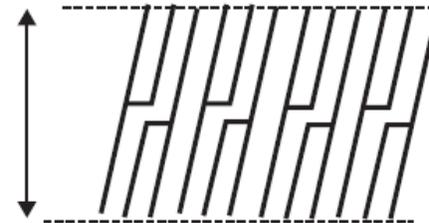
→ Organisations de base des triglycérides

● Carbone ● Oxygène ○ Hydrogène



longitudinal

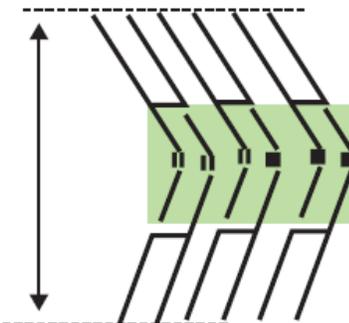
2L : Structure lamellaire à 2 longueurs de chaîne (30–50 Å)



Acides gras (AG) saturés
avec des longueurs de
chaînes similaires

2 nm

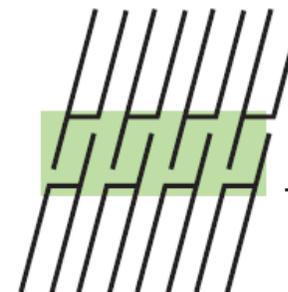
3L : Structure lamellaire à 3 longueurs de chaîne (55–80 Å)



AG saturés

AG insaturés

AG saturés



AG saturés

AG à chaîne courte

AG saturés

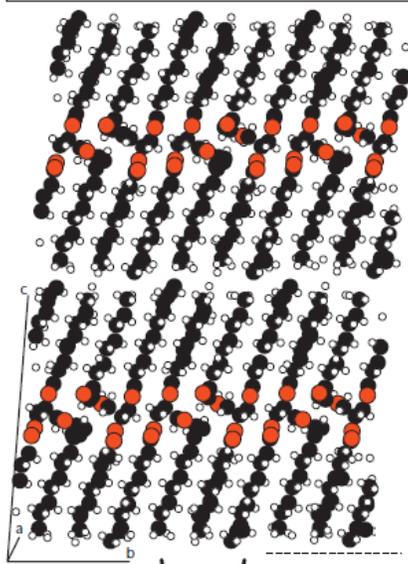
Chaînes droites ou inclinées

POLYMORPHISME

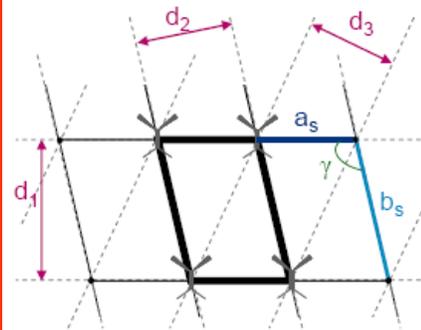
→ Organisations de base des triglycérides

latéral

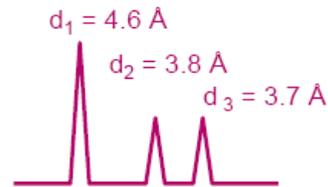
● Carbone ● Oxygène ○ Hydrogène



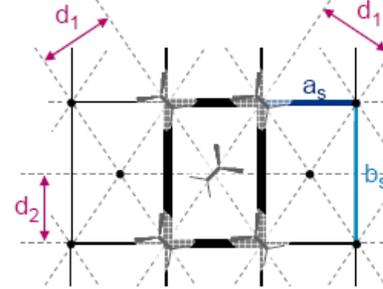
Triclinique //



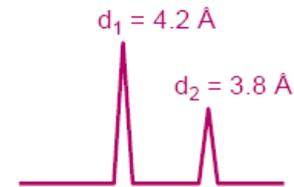
$a_s = 4.4 \text{ \AA}$
 $b_s = 5.4 \text{ \AA}$
 $\gamma = 120^\circ$



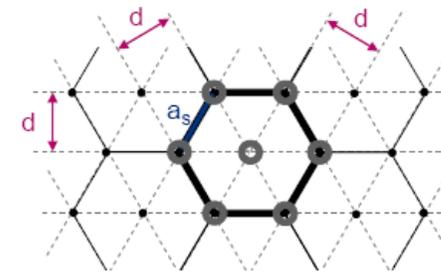
Orthorhombique ⊥



$a_s = 5.1 \text{ \AA}$
 $b_s = 7.4 \text{ \AA}$



Hexagonale

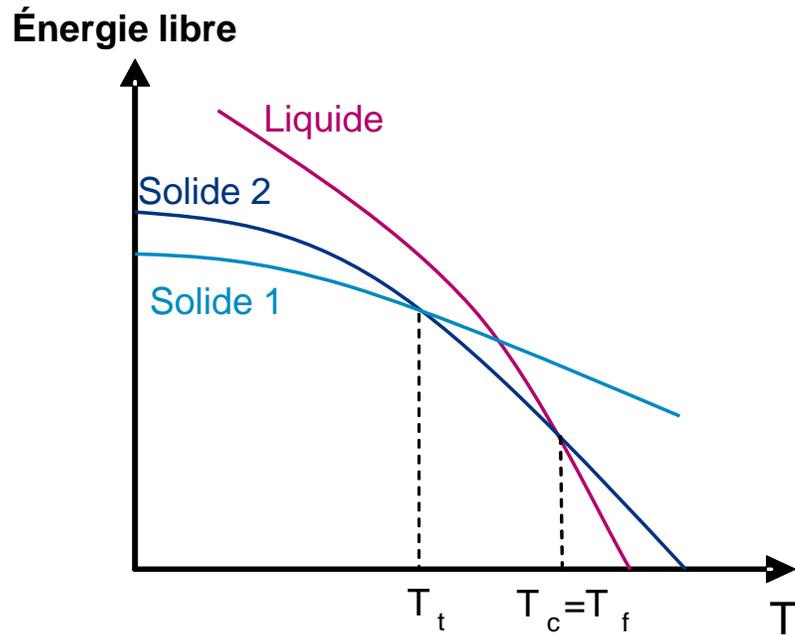


$a_s = 4.80 \text{ \AA}$



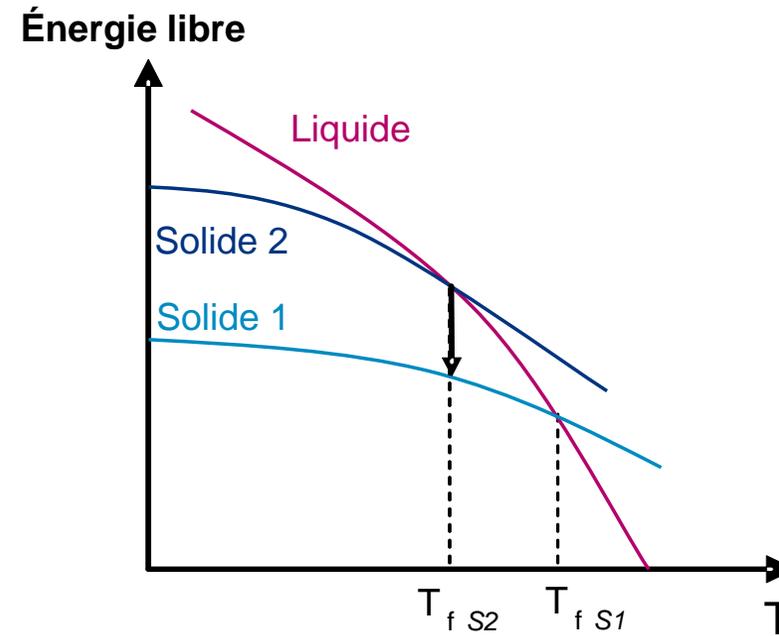
TRANSITIONS POLYMORPHIQUES

A) Enantiotropisme



Ex: les paraffines présentent un comportement **ENANTIOTROPE**

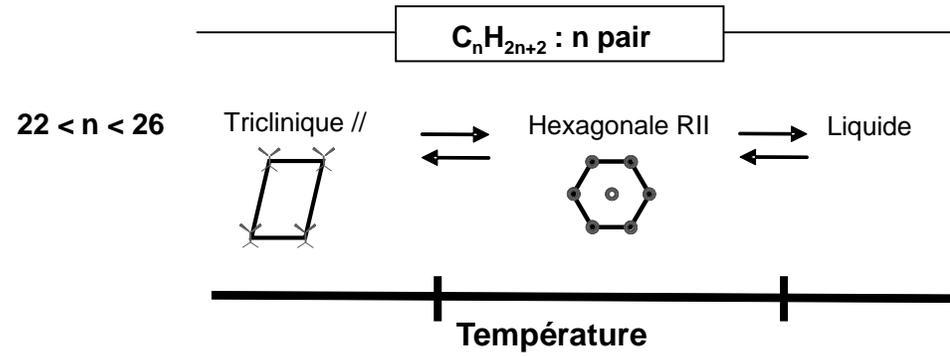
B) Monotropisme



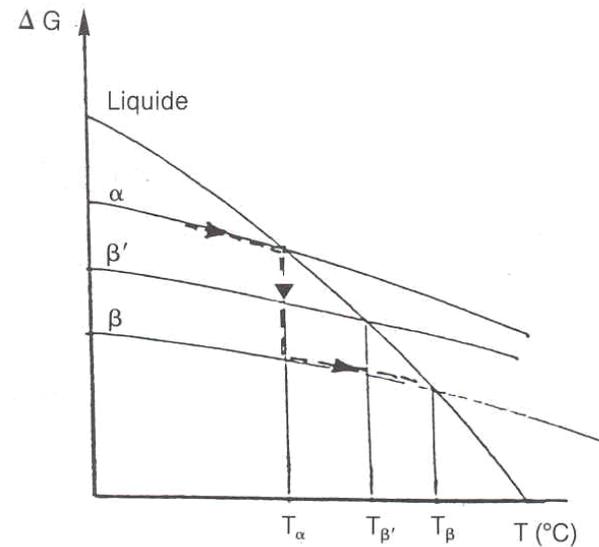
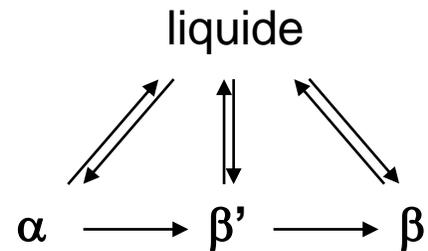
Ex: les triglycérides présentent un comportement **MONOTROPE**

TRANSITIONS POLYMORPHIQUES

A) Enantiotropisme



B) Monotropisme



EXEMPLE D'UN TROGLYCERIDE

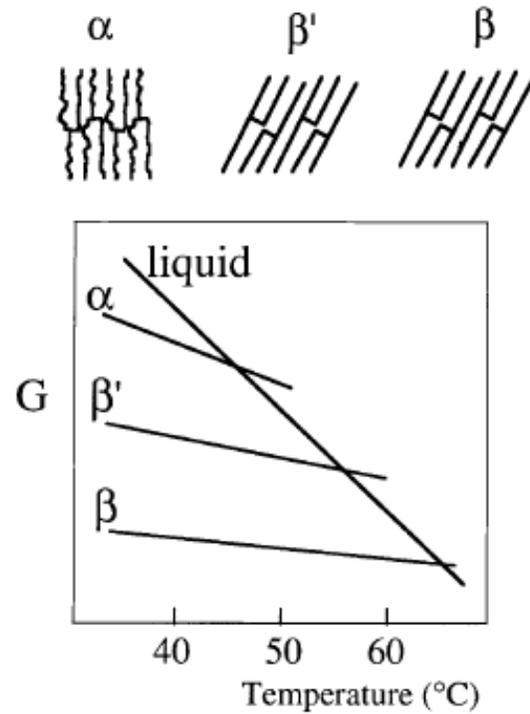
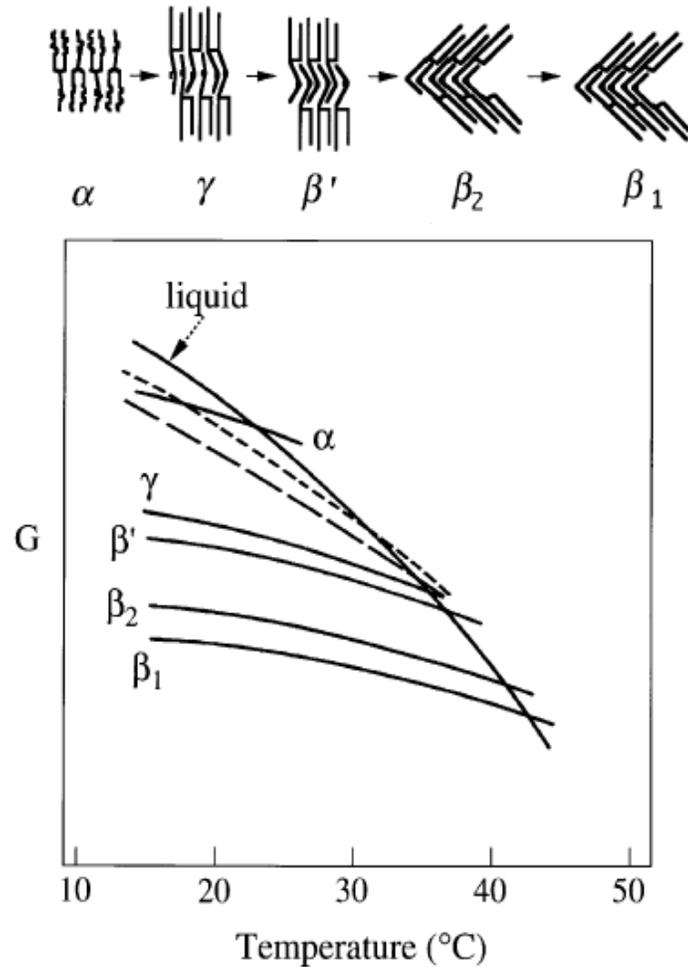


Fig. 2. Structure models and Gibbs energy (G)-temperature relationship of three polymorphs of PPP.

α forme instable	β' forme métastable	β forme stable
----------------------------	------------------------------	-------------------------

AUTRES EXEMPLES

Parfois plus complexe...



... et forme β pas toujours la plus stable

β -2	β -3	β' -2	β' -3
LLL	POP	PSP	POS
PPP	SOS	PSO	PPO
SSS	OPO		SSO
OOO	OSO		SPO
PSS	OEO		POO
SPS	OVO		
PEP			
SES			
PEE			
EPE			
VVV			

Forme stable de TG purs

Le symbole représente la variété cristalline. Le chiffre représente le type d'empilement des molécules de triglycéride. E : acide élaïdique (18:1, 9 trans) ; L : acide laurique (12:0) ; O : acide oléique (18:1, 9 cis) ; P : acide palmitique (16:0) ; S : acide stéarique (18:0) ; V : acide vaccénique (18:1, 11 trans).

<http://www.ocl-journal.org> ou <http://dx.doi.org/10.1051/ocf.2005.0427>

Fig. 3. Structure models and Gibbs energy (G)–temperature relationship of five polymorphs of SOS.

Sato, Chem. Eng. Sci., 56, 2001

CINETIQUE DE CRISTALLISATION

Temps d'induction (τ) $\approx 1/J$

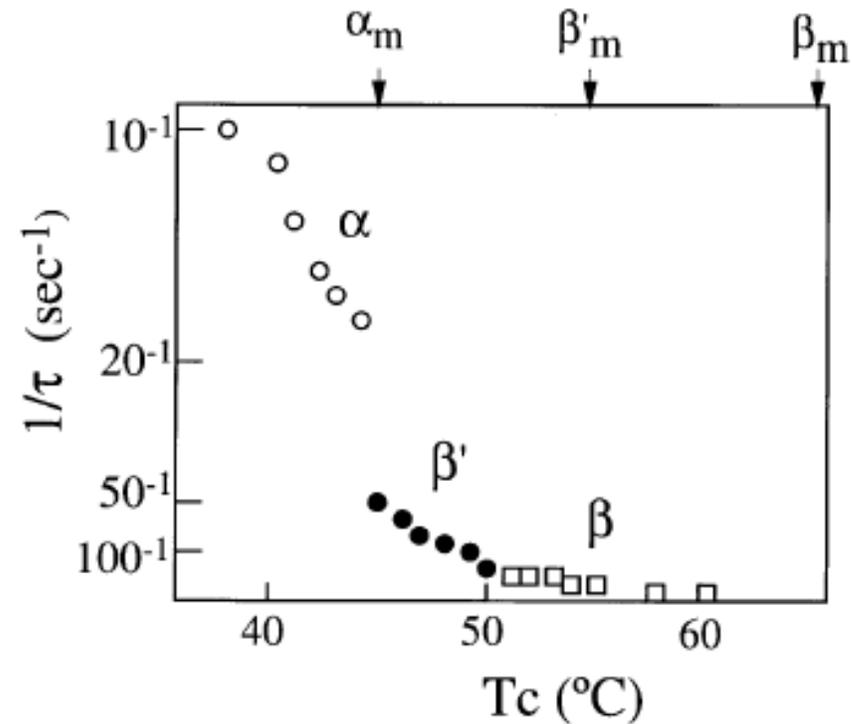


Fig. 4. Inverse of induction time (τ) for crystallization of PPP polymorphs. α_m , β'_m and β_m are melting points of the polymorphs.

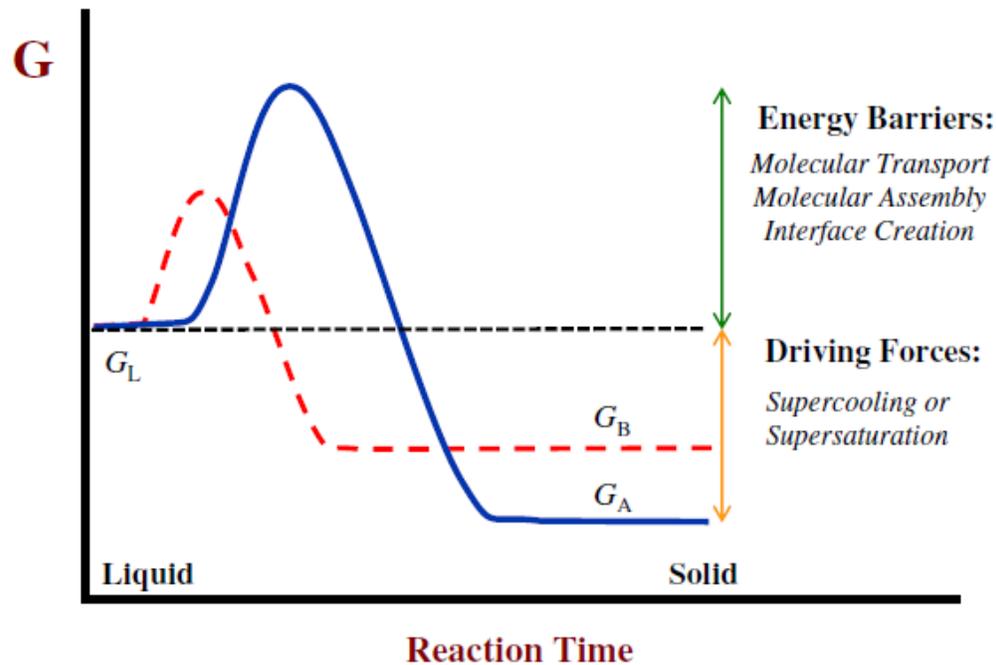
CINETIQUE DE CRISTALLISATION

Les formes instables cristallisent plus rapidement

Différentes raisons:

Plus favorable dans le cas des formes instables

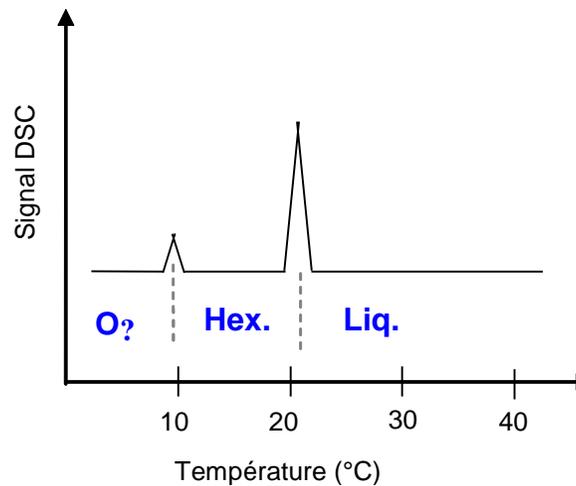
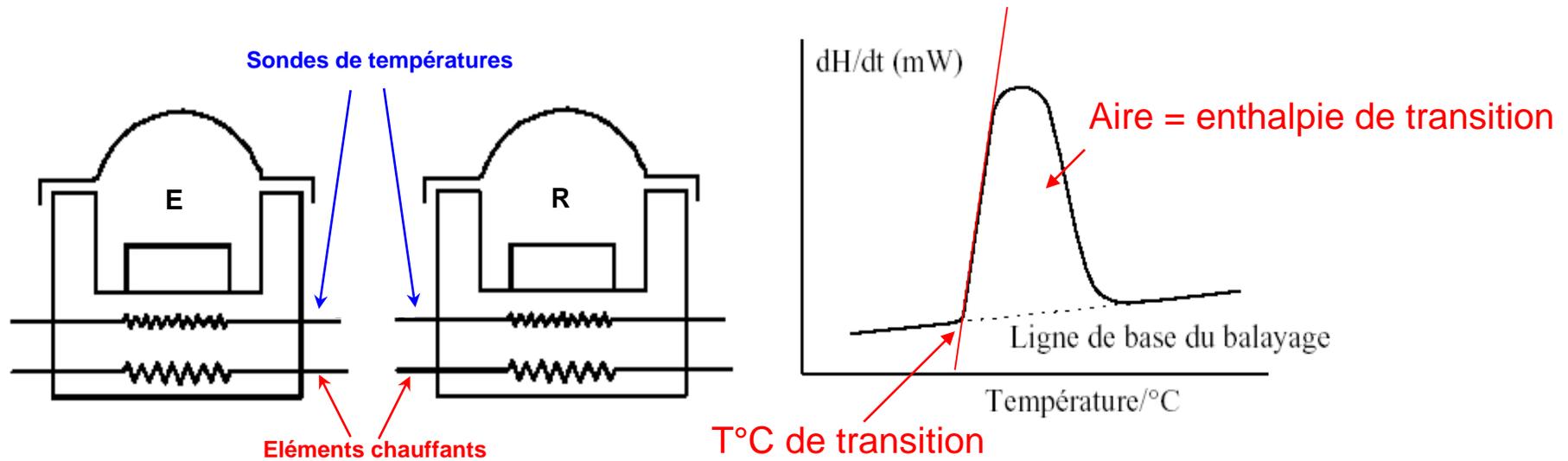
$$J = N \frac{k_b T}{h} \exp\left(\frac{-\alpha \Delta S}{R_g}\right) \exp\left(\frac{-\Delta G_{\text{hom}}^*}{k_b T}\right)$$



$$\Delta G_{\text{hom}}^* = \frac{16}{3} \frac{\pi \sigma^3 V_m^2 T_f^2}{(\Delta H_f \Delta T)^2}$$

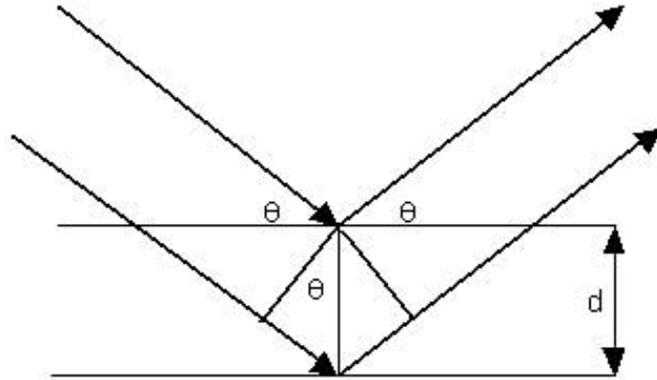
OUTILS POUR ETUDE DU POLYMORPHISME

1- la calorimétrie différentielle (DSC)

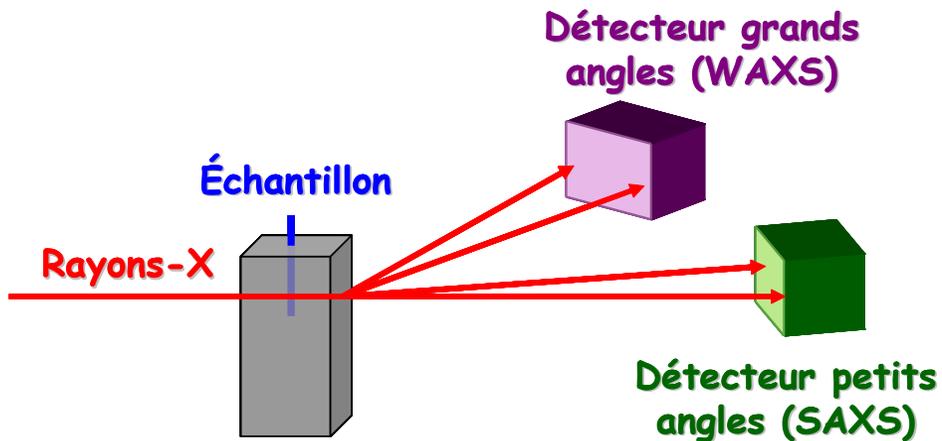
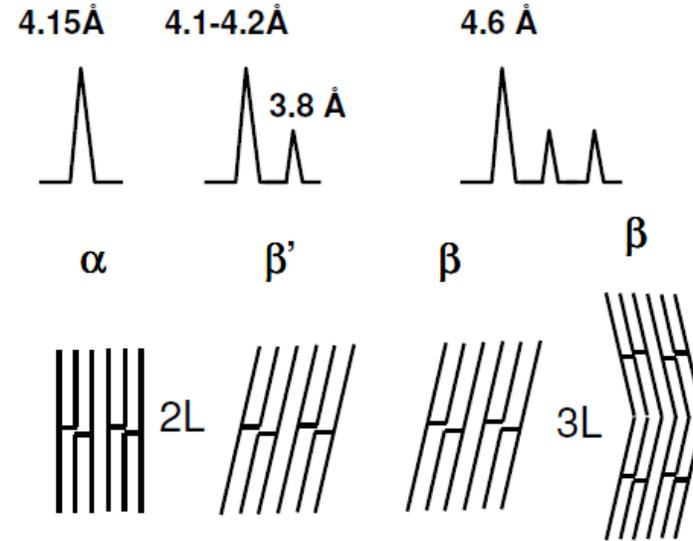


OUTILS POUR ETUDE DU POLYMORPHISME

2- la diffraction des Rayons X

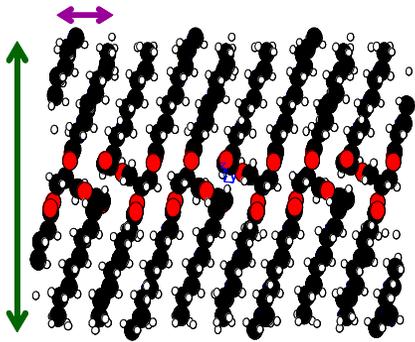


Loi Bragg
 $2 d \sin\theta = n \lambda$



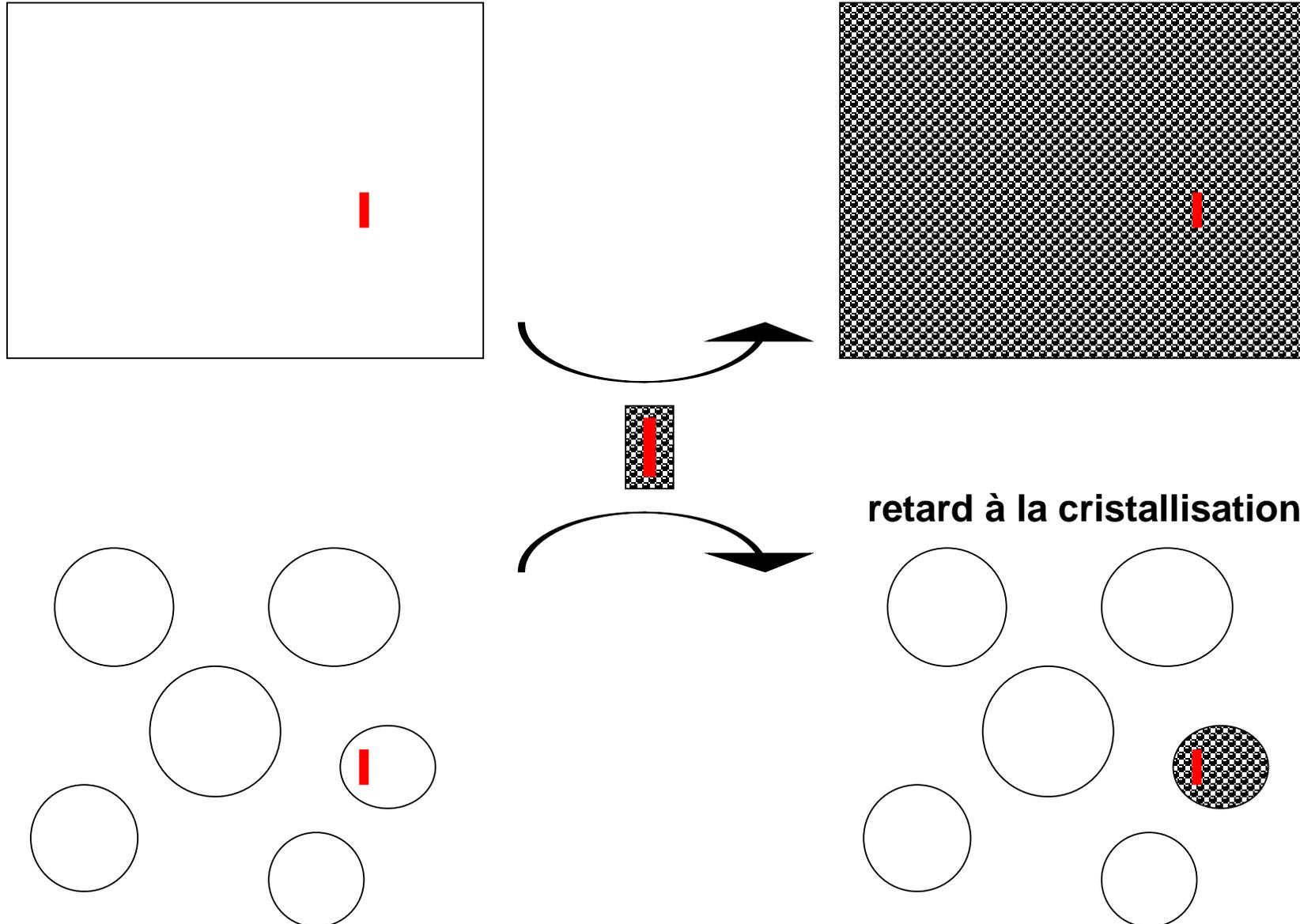
d_{WAXS}
Petites distances
Empilement latéral

d_{SAXS}
Grandes distances
longitudinales



CRISTALLISATION: « BULK » vs DISPERSION

Cristallisation hétérogène: présence « d'impuretés »



INFLUENCE DE LA TAILLE

Bunjés et al.; Int. J. Pharm., 129, 1996

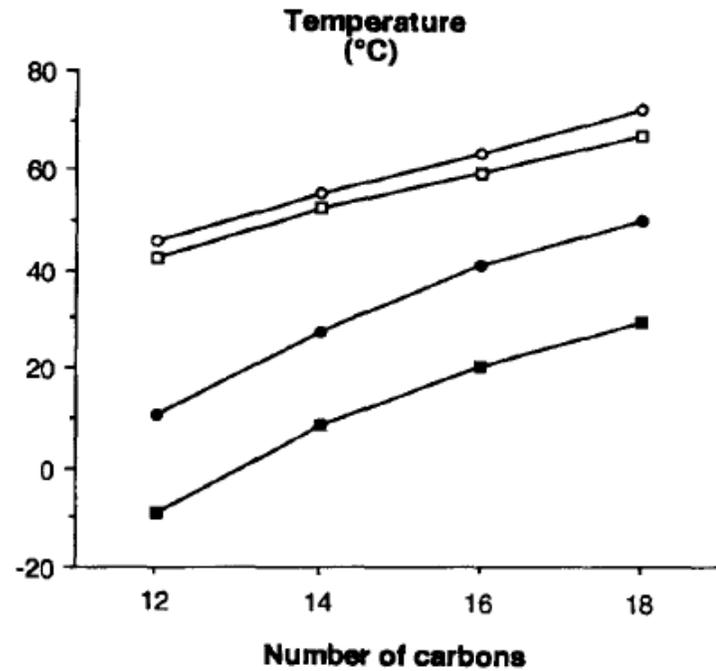


Fig. 1. Melting (open symbols) and crystallization (full symbols) temperatures of triglyceride bulk material (circles) and nanoparticles (squares) in dependence on the triglyceride chain lengths.

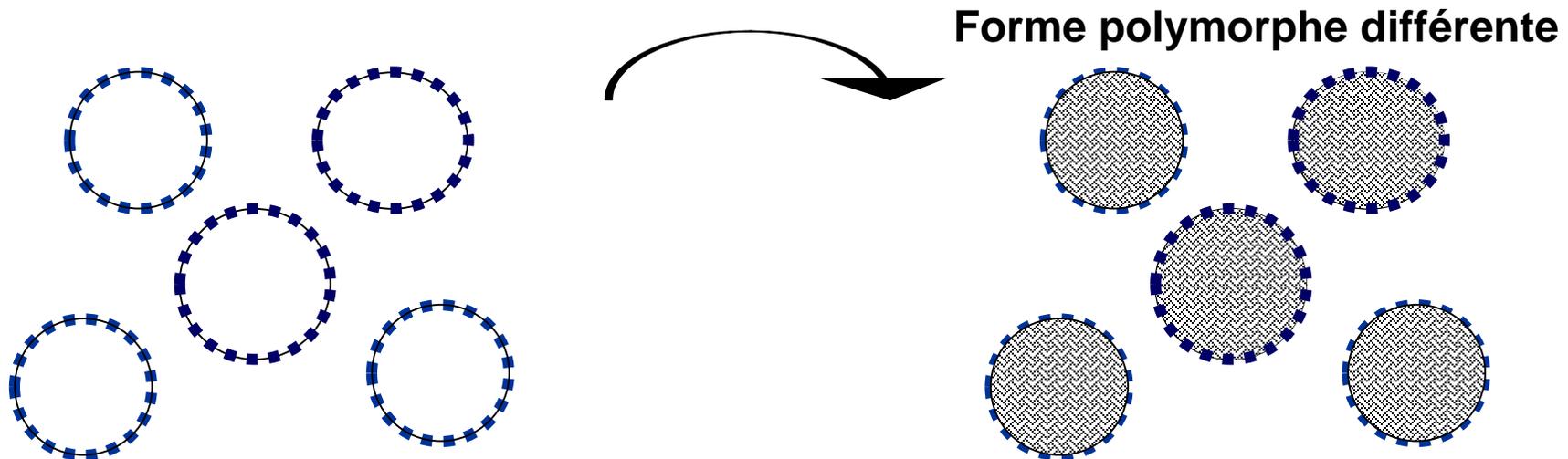
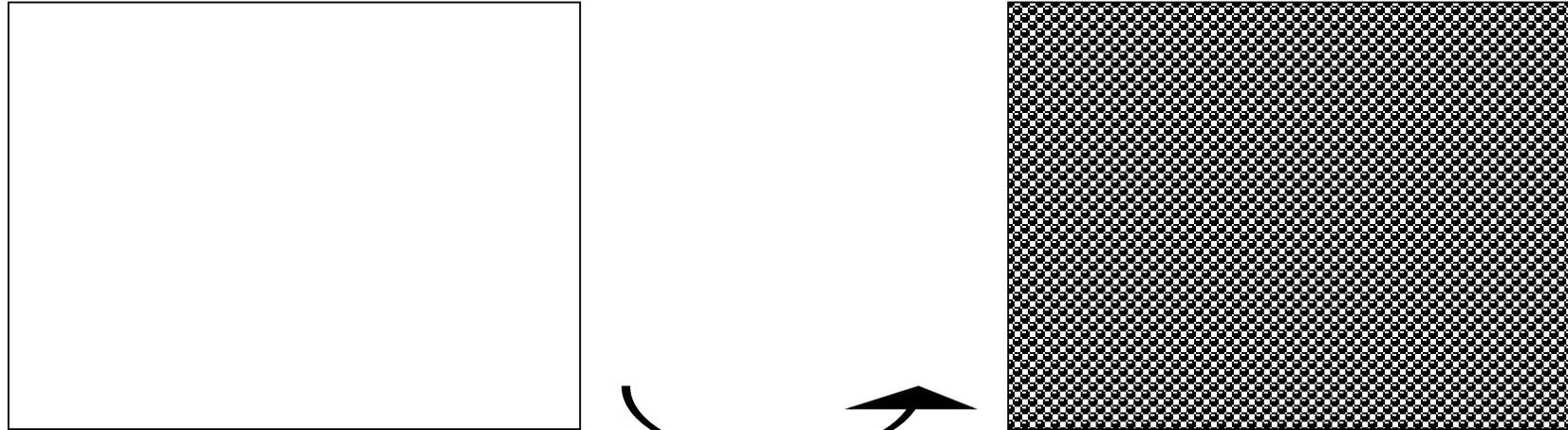
Preparation parameters and characteristics of triglyceride dispersions

Lipid (10%)	Emulsifier composition	Temperature of preparation (°C)	Approximated PCS mean particle size by number (nm)	Melting temperature (°C) (β -form)		Recrystallization temperature (°C) (α -form)		Supercooling (°C)	
				SLP	bulk	SLP	bulk	SLP	bulk
D112	a	70	108	43 ^a	47	-8	11	51	36
D112	b	70	61	43 ^a	47	-8	11	51	36
D114	a	75	116	53	56	9	28	44	28
D114	b	80	93	53	56	8	28	45	28
D116	a	80	144	59	64	21	42	38	22
D116	b	80	87	60	64	21	42	39	22
D118	a	90	136	68	73	30	51	38	22
D118	b	80	139	68	73	30	51	38	22

SLP, solid lipid nanoparticles; D112, D114, D116, D118, Dynasan 112 (trilaurin), 114 (trimyrustin), 116 (tripalmitin), 118 (tristearin).

CRISTALLISATION: « BULK » vs DISPERSION

Cristallisation hétérogène: présence de tensioactifs



INCIDENCE TENSIOACTIFS

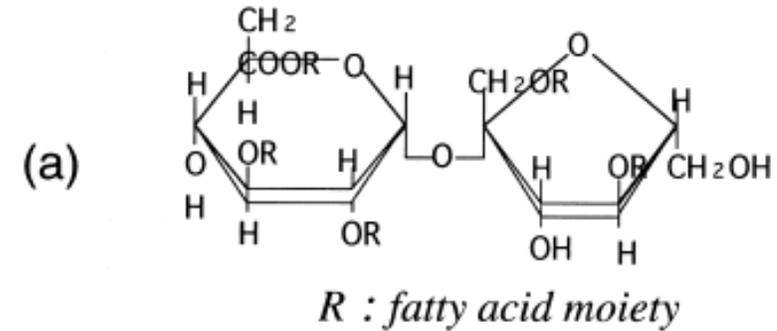
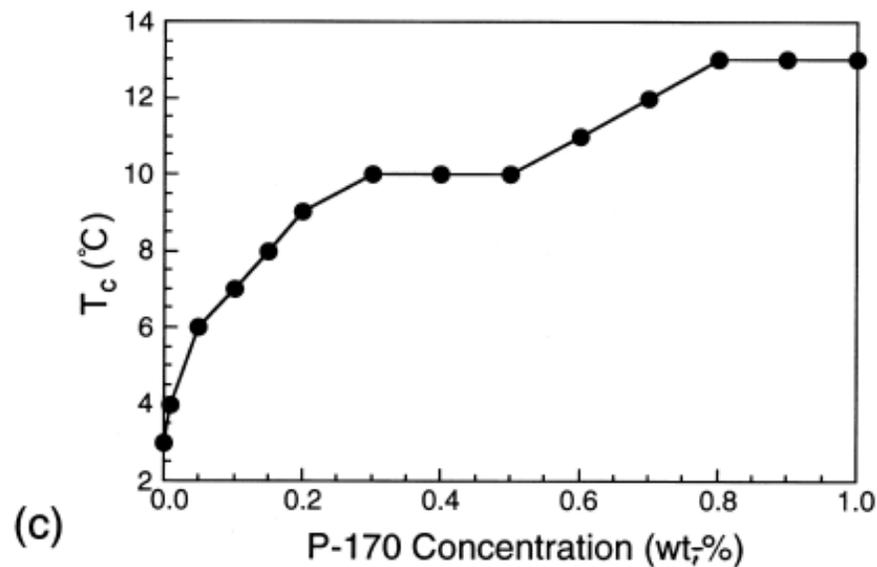
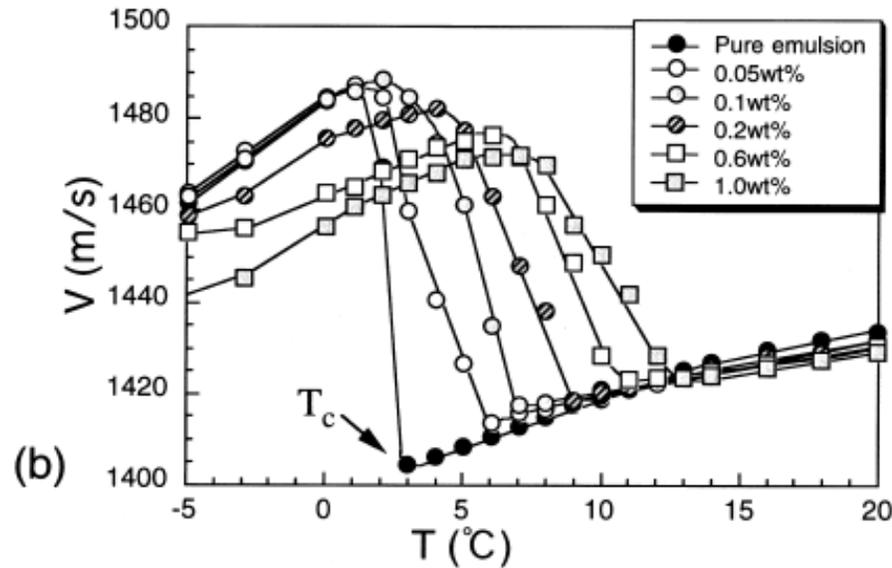


Fig. 7. Ultrasonic velocity measurements on the effect of sugar oligo-esters (SE) on the crystallisation of hexadecane-in-water emulsions. (a) SE molecule, (b) ultrasonic velocity (V) at varying temperature with the addition of sugar palmitic acid oligo-ester (P-170), and (c) crystallisation temperature (T_c) at varying concentrations with the addition of P-170.

INCIDENCE TENSIOACTIFS

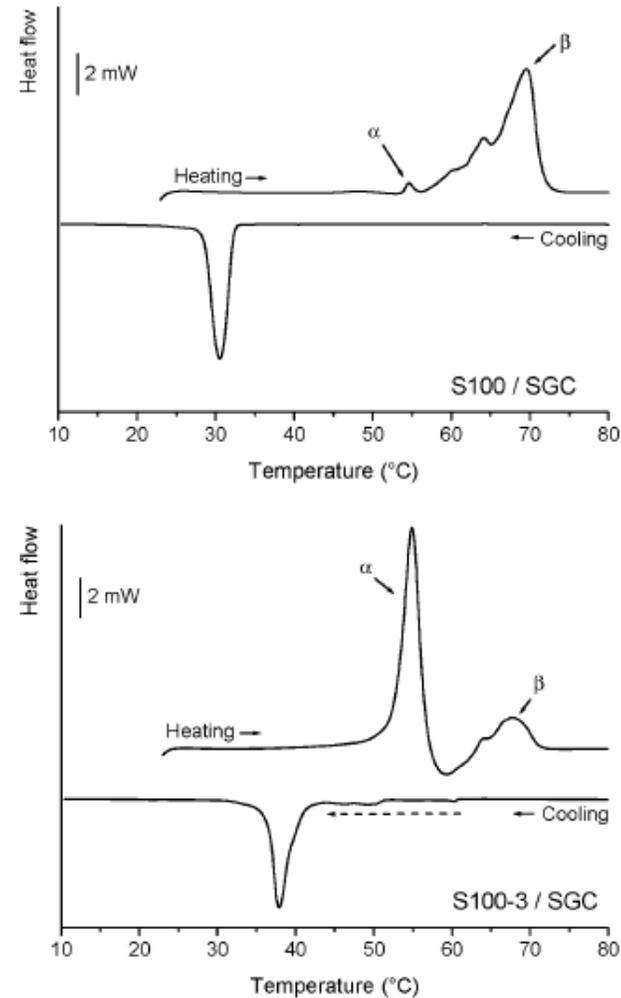


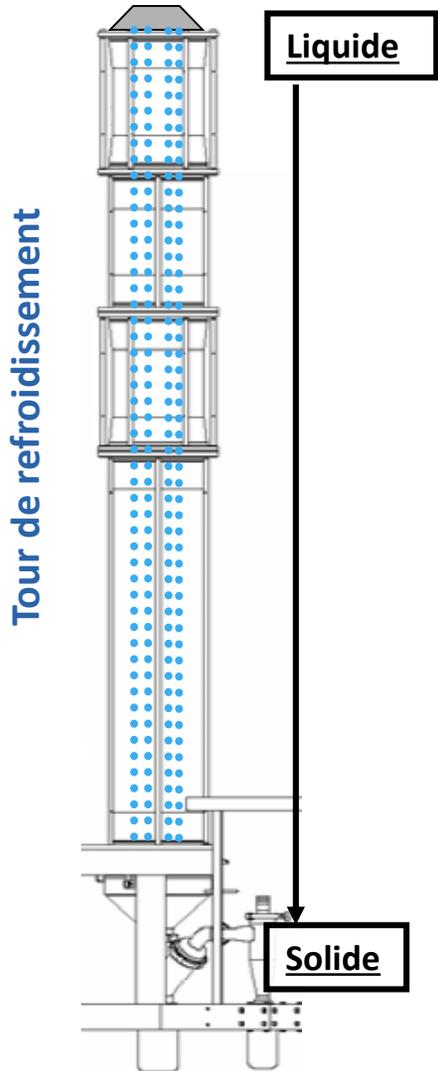
Figure 1. DSC heating (10 °C/min) and cooling (5 °C/min) curves of tristearin nanoparticles stabilized with phospholipid/bile salt blends containing unmodified (top) or hydrogenated soybean lecithin (bottom) shortly after preparation. The dashed arrow in the bottom panel indicates the thermal range of the exothermic event prior to crystallization.

Langmuir 2007, 23, 4005–4011

PROBLEMATIQUES LIEES AUX LIPIDES

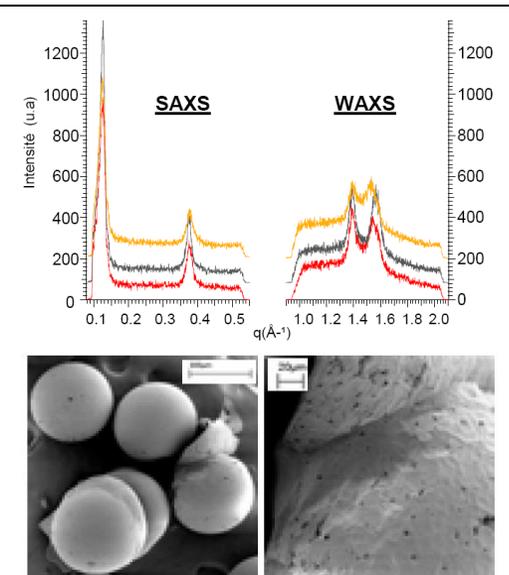
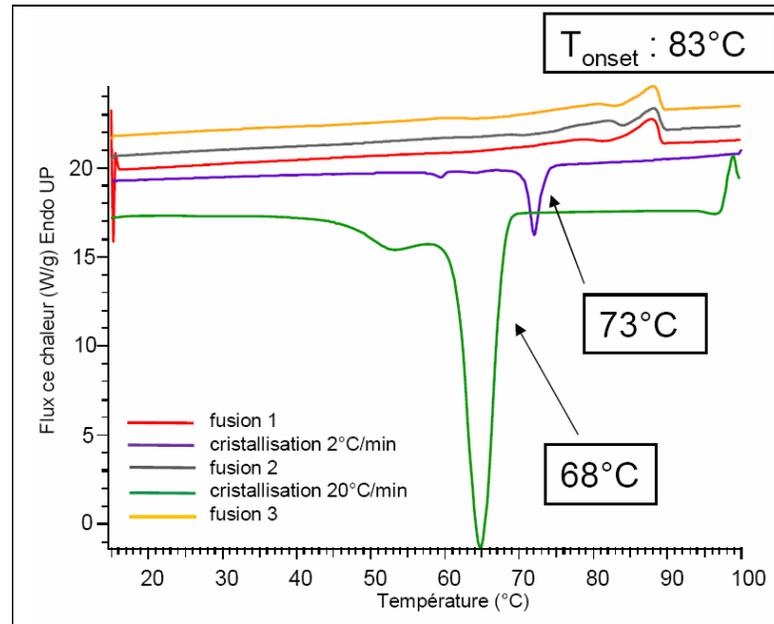
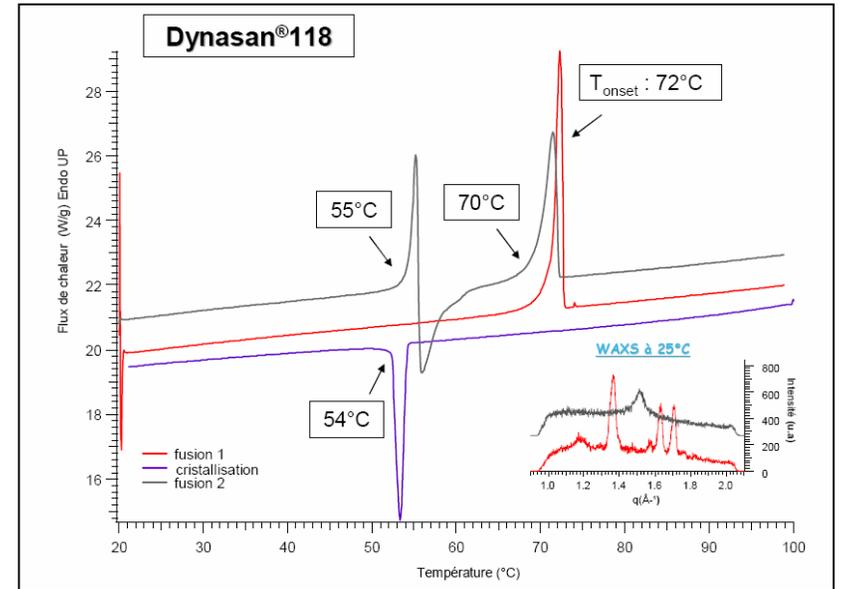
Exemple du prilling: **conduite du procédé**

Tête de prilling



Cas du polymorphisme monotropique:
Ex: Dynasan® 118

Cas de la surfusion:
Ex: Cire Cutina® HR



METASTABILITE DES PARTICULES LIPIDIQUES

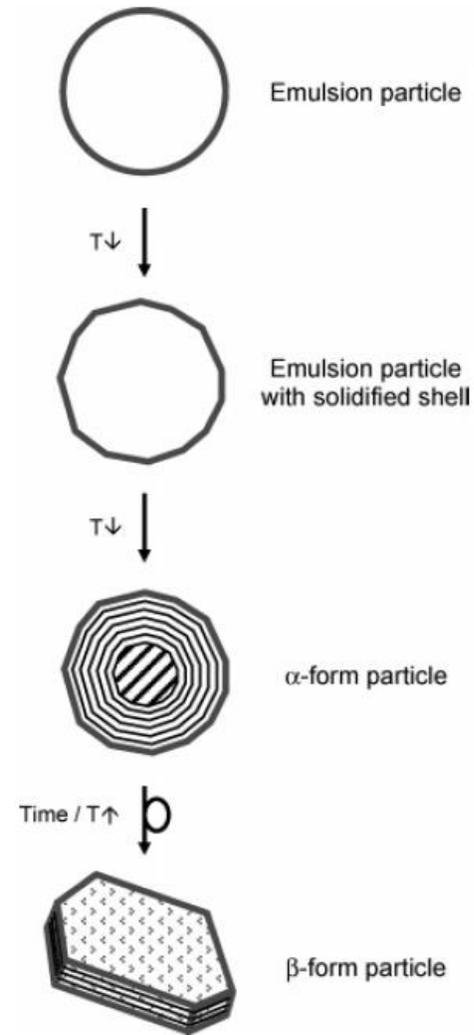
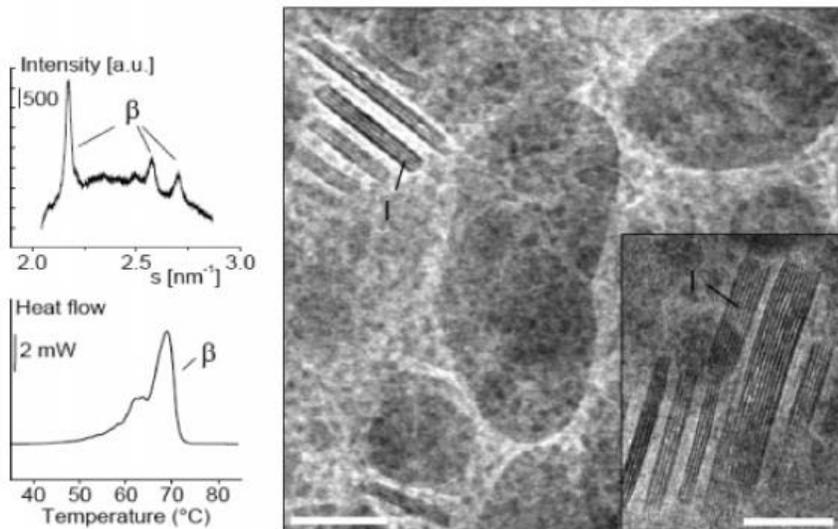
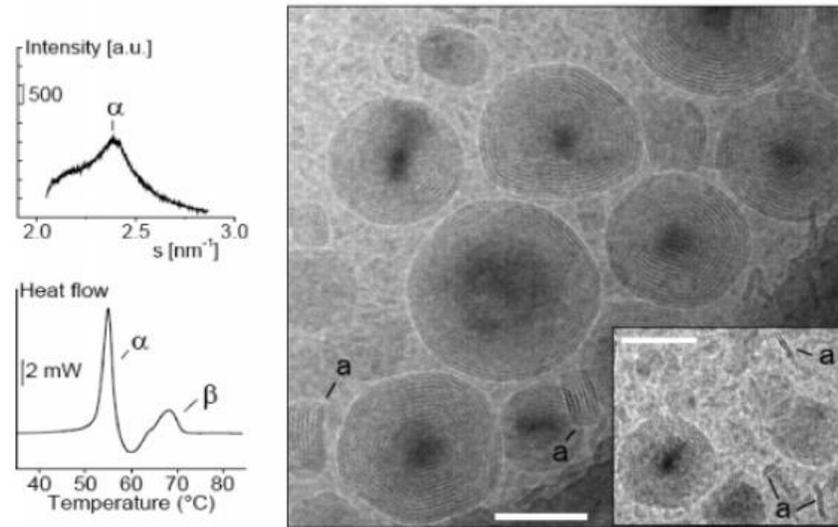


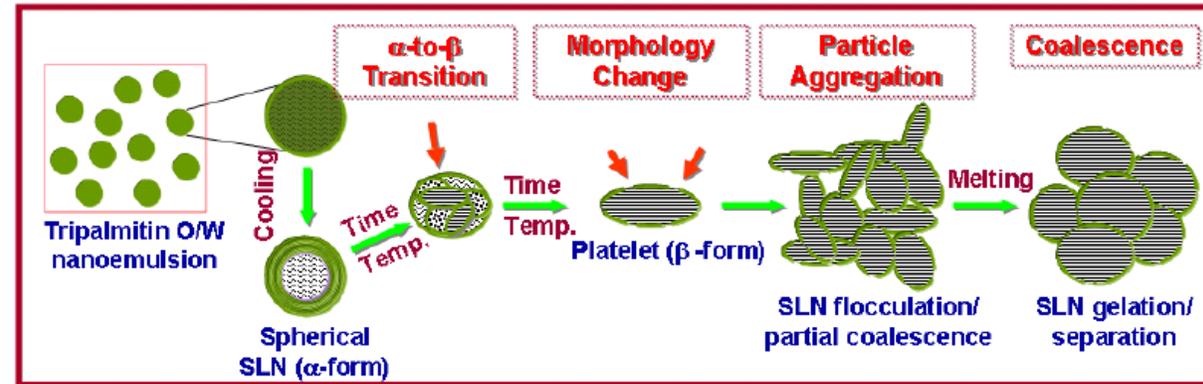
Figure 9. Schematic model of the proposed processes occurring during particle solidification.

METASTABILITE DES PARTICULES LIPIDIQUES

Exemple d'incidence de cette métastabilité: **gelification**



Fig. 1 Picture of gel formation of SLN after cooling, on the left after holding for 5 min at 5 °C, on the right after holding for 60 min at 5 °C



J. Weiss – Emulsion workshop, Nov. 2008, Amherst, MA

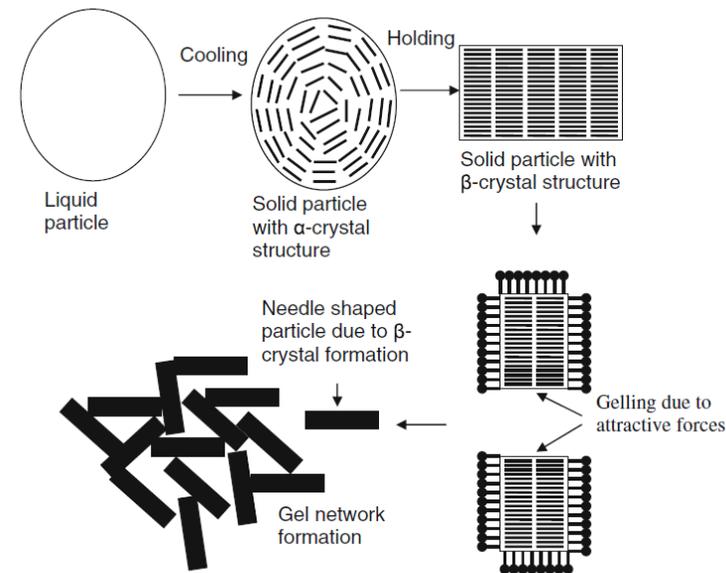
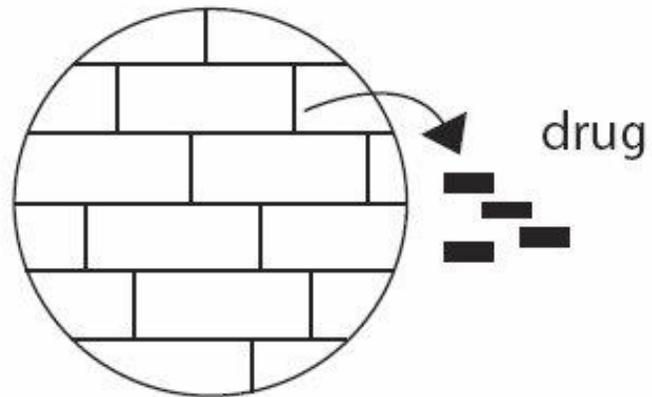


Fig. 12 Schematic drawing of the gelation mechanism; suggested structures of α -crystallized droplet based on electron microscope data

METASTABILITE DES PARTICULES LIPIDIQUES

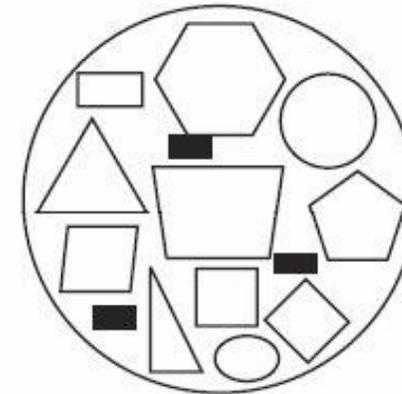
Exemple d'incidence de cette métastabilité: **relargage de principes actifs**

Solid Lipid Nanoparticles



Diminution du taux d'encapsulation
dans le temps

Nanostructured Lipid Carriers



Incorporation de défauts,
d'une phase liquide

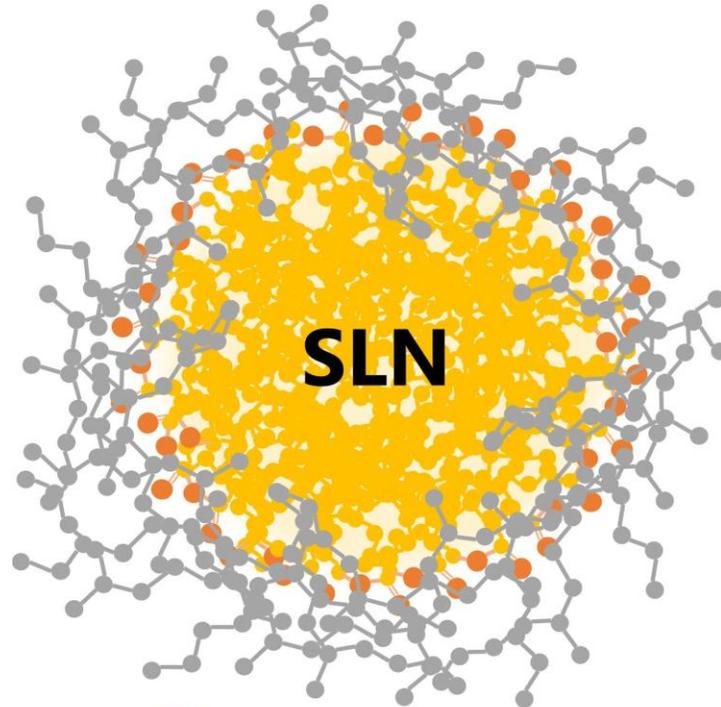


Augmentation et stabilisation du
taux d'encapsulation

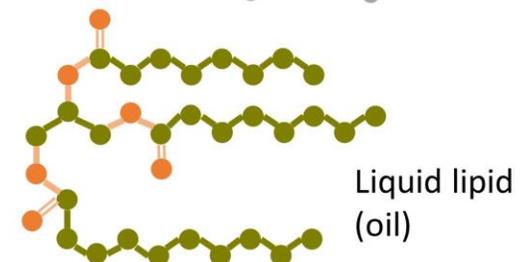
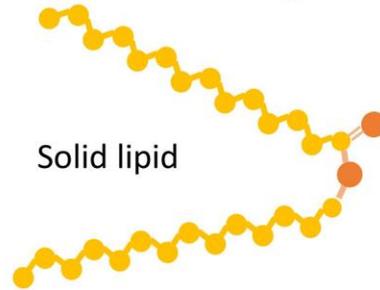
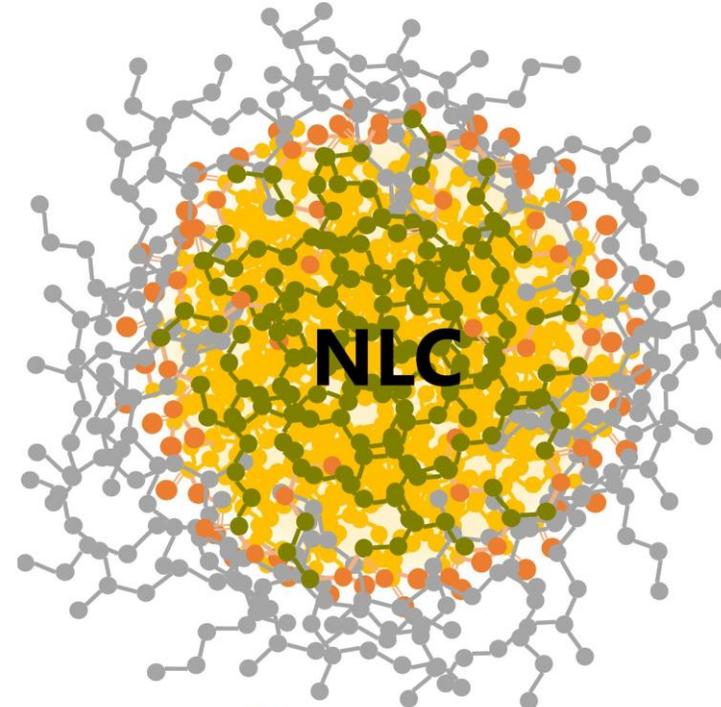
METASTABILITE DES PARTICULES LIPIDIQUES

Exemple d'incidence de cette métastabilité: **relargage de principes actifs**

Solid Lipid Nanoparticles



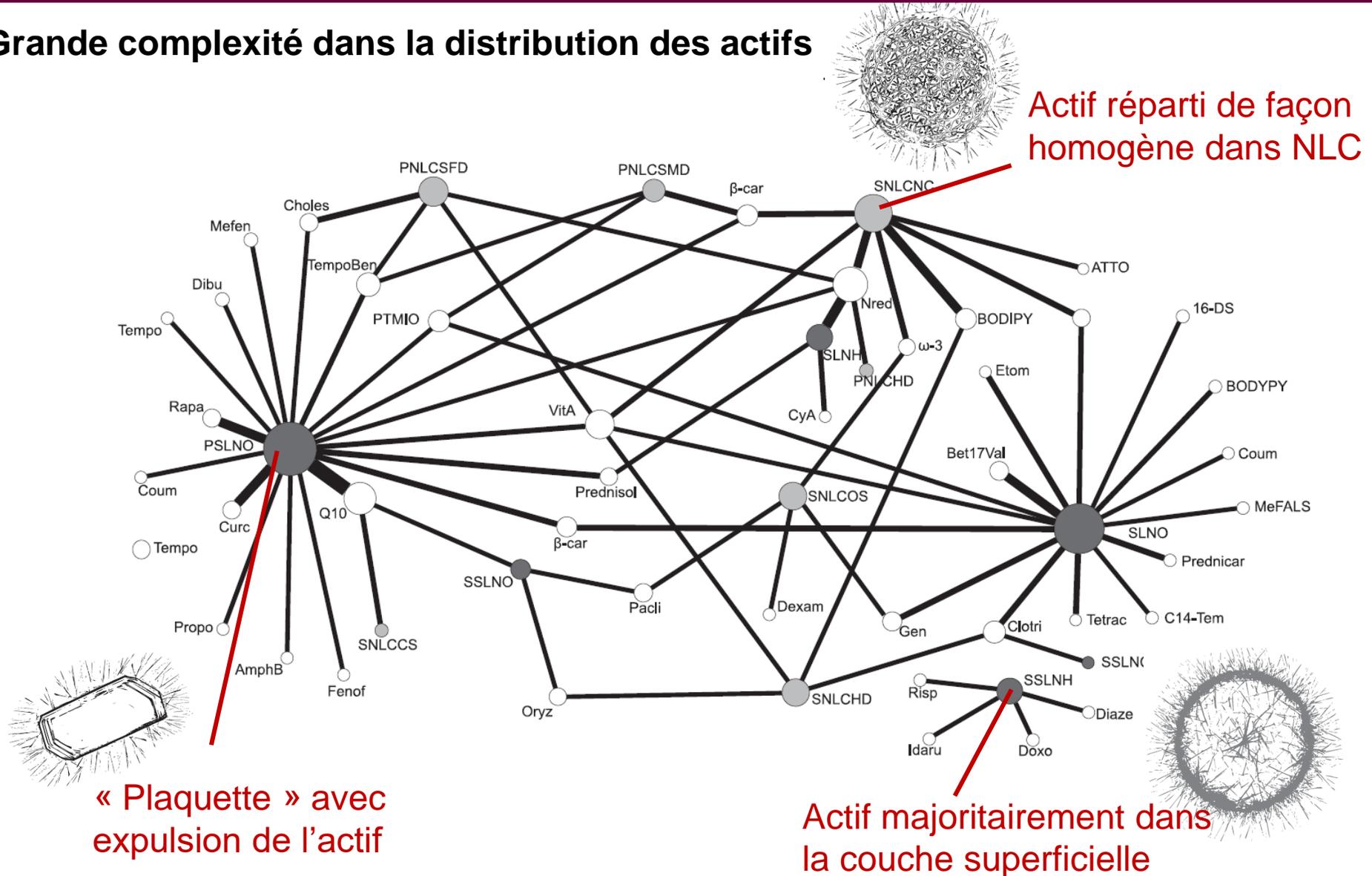
Nanostructured Lipid Carriers



Scioli Montoto S, Muraca G and Ruiz ME (2020) Solid Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: Pharmacological and Biopharmaceutical Aspects. *Front. Mol. Biosci.* 7:587997. doi: 10.3389/fmolb.2020.587997

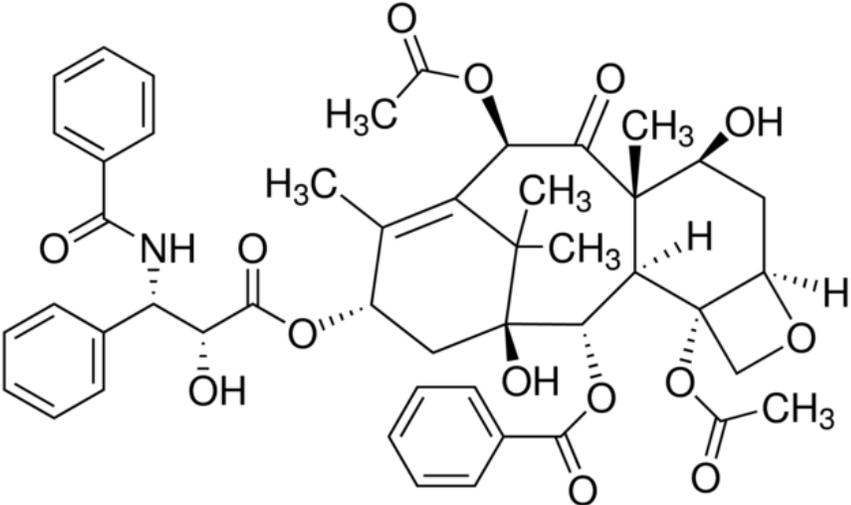
LOCALISATION DES ACTIFS

Grande complexité dans la distribution des actifs



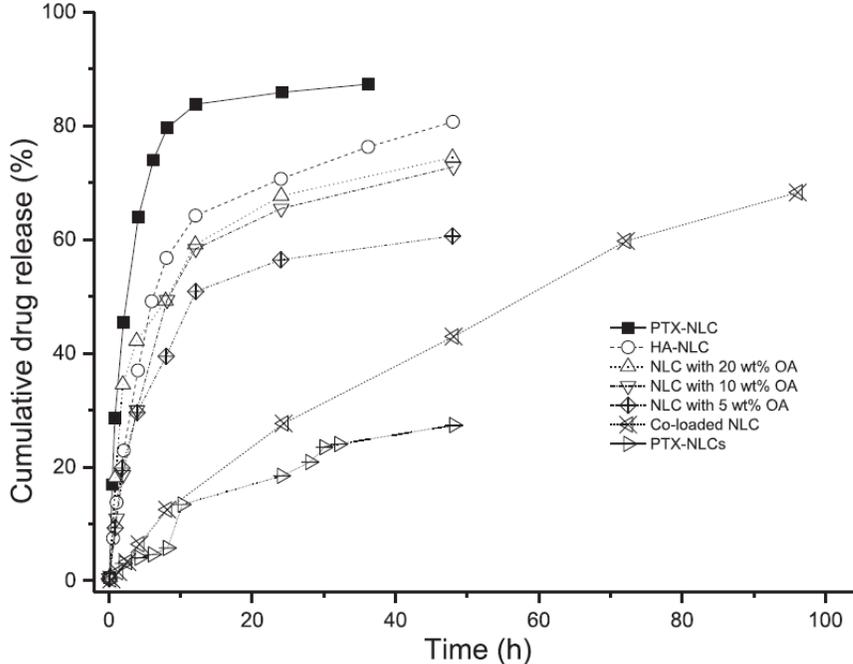
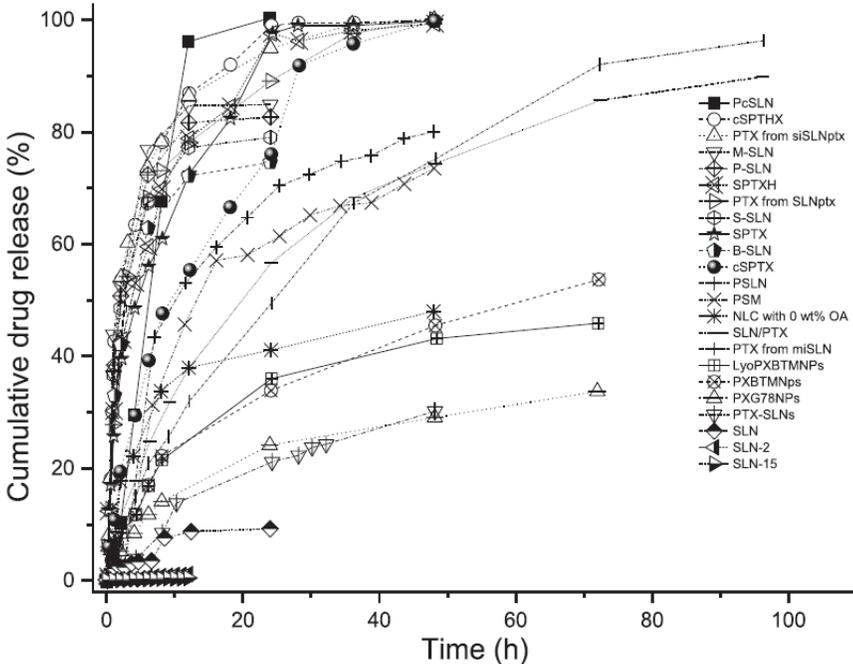
CINETIQUES DE LIBERATION

Paclitaxel
log P ~4



SLN

NLC



CINETIQUES DE LIBERATION

Camptothécine log P ~1.7

- SLN-P, solid lipid nanoparticles with Precirol as the inner phase
- SLN-C, solid lipid nanoparticles with Compritol as the inner phase
- NLC, nanostructured lipid carriers
- LE, lipid emulsion

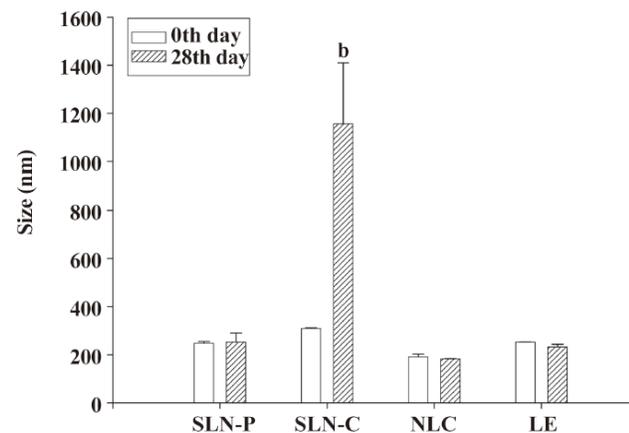
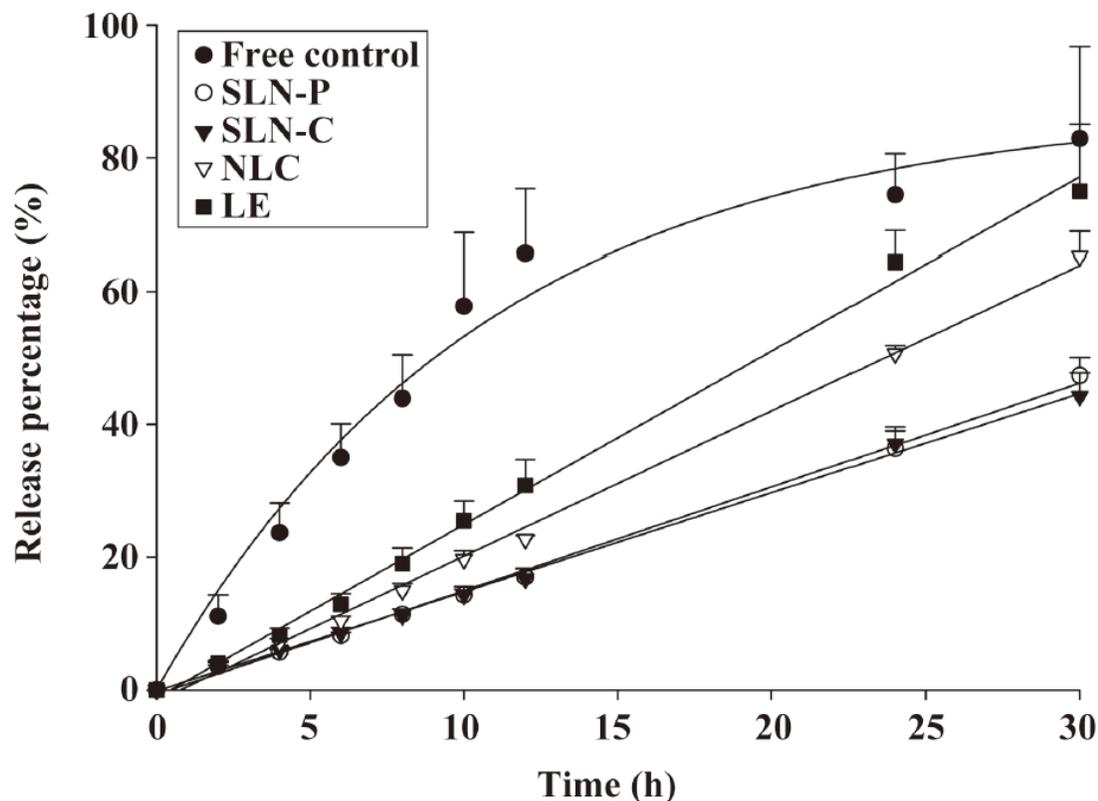
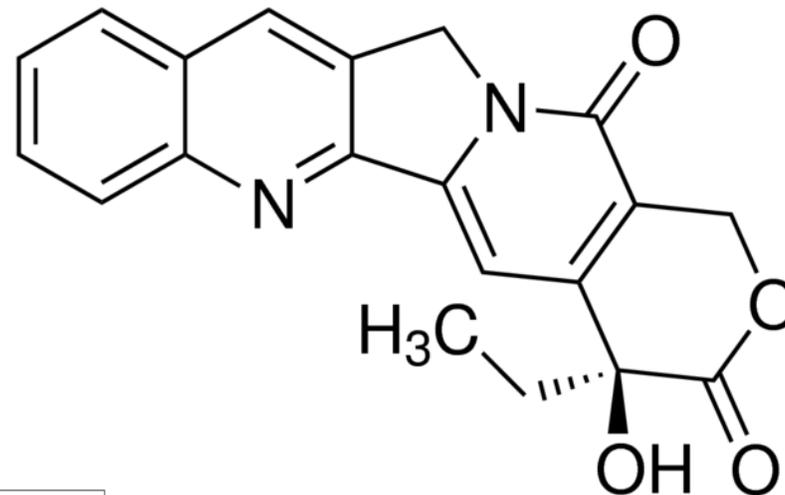


Figure 4. Mean diameter change of lipid nanoparticle systems after 28 d of storage at 37 °C. Each value represents the mean±SD. $n=4$. ^b $P<0.05$ significantly different as compared to the data at d 0.

PLAN

INTRODUCTION

I- MATIERES PREMIERES

II- PROCEDES DE FABRICATION

III- CARACTERISATIONS

→ IV- APPLICATIONS

CONCLUSION

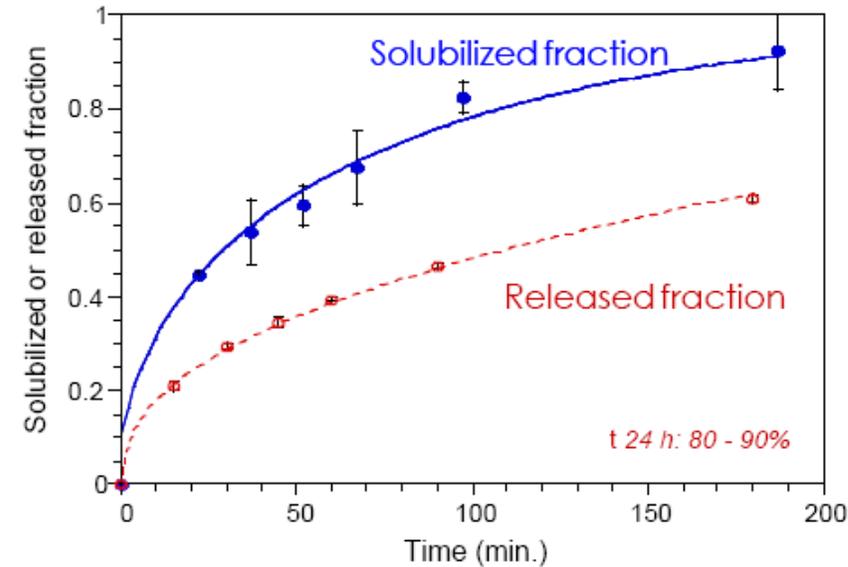
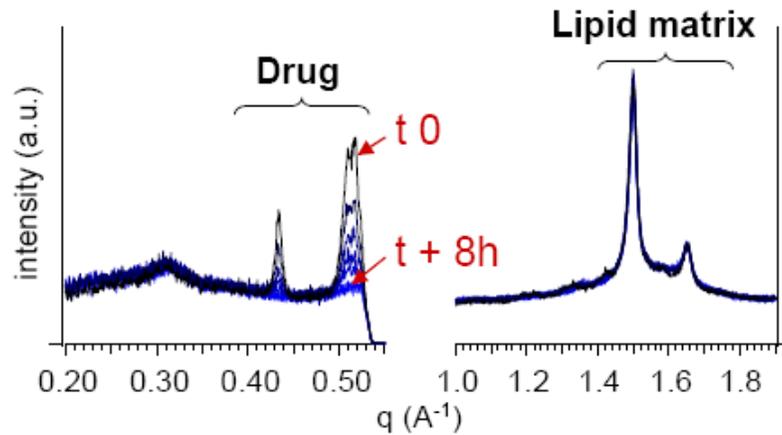
VOIE ORALE: CONTRÔLE DE LIBERATION

Highly water-soluble drug
(Cs/water > 1.5 g/mL)
+ Compritol / paraffin
mixture (50/50 w/w)

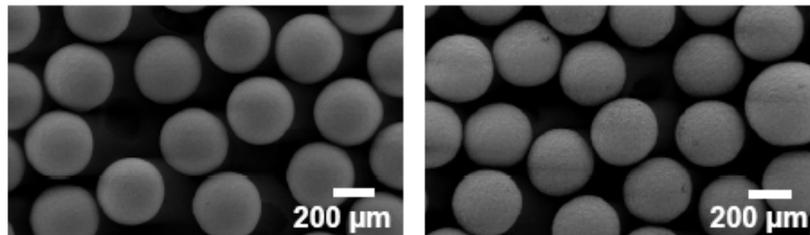


+ stirring 60 rpm 37 °C

X-Ray Diffraction



SEM
Before dissolution After dissolution t+24h

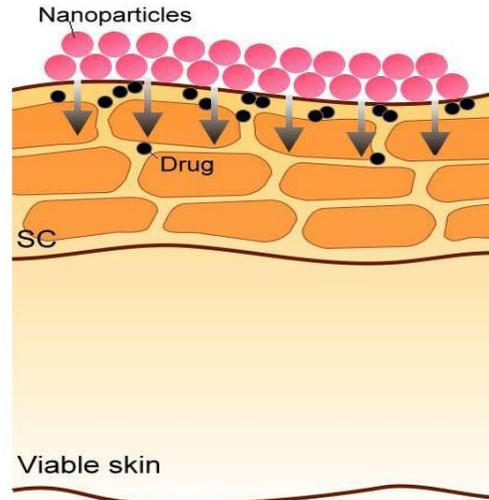


→ diffusion mechanism from non degradable system

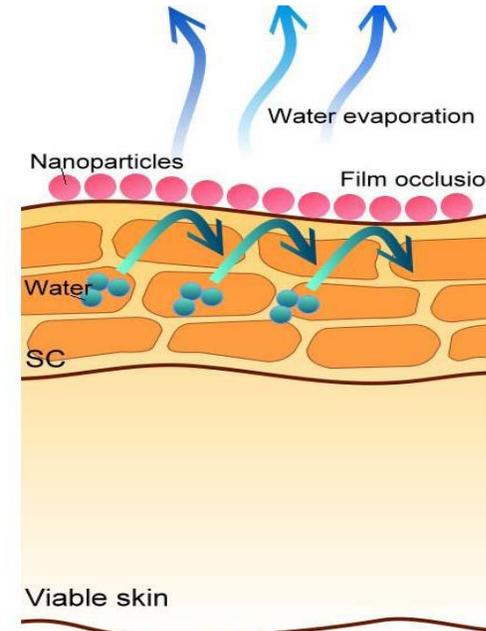
APPLICATION CUTANEE: SLN / NLC

ROOHI KESHARWAN et al. Ijppr.Human, 2016; Vol. 6(3): 481-496

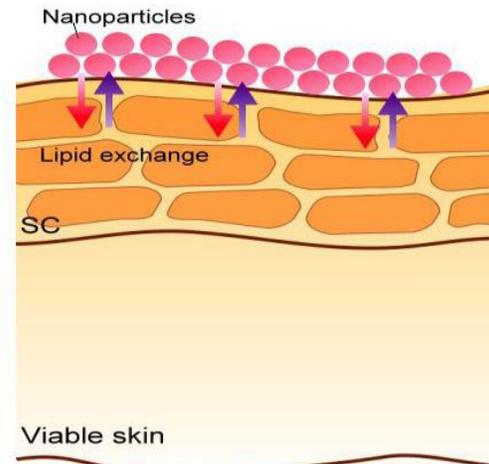
Contact intime avec le SC



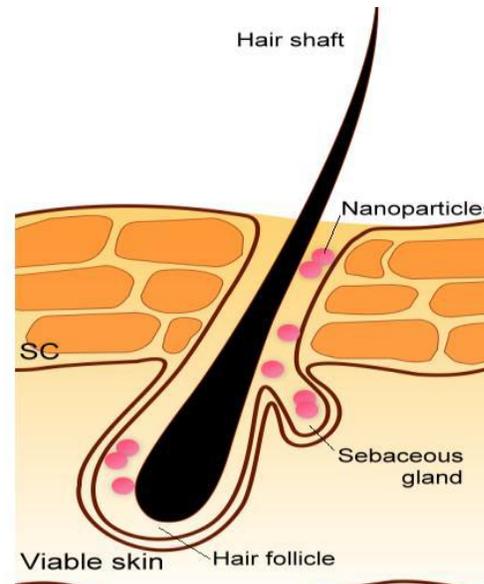
Action sur l'hydratation cutanée



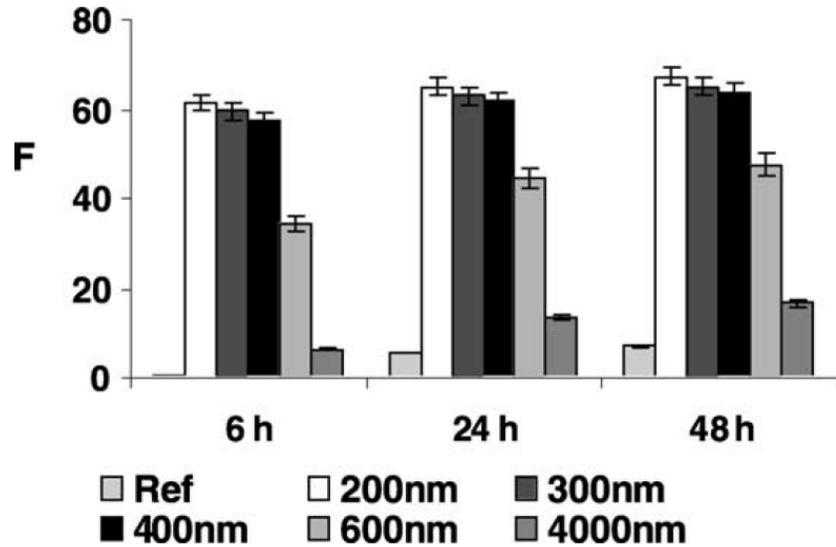
Echanges de lipides



Accumulation dans les annexes

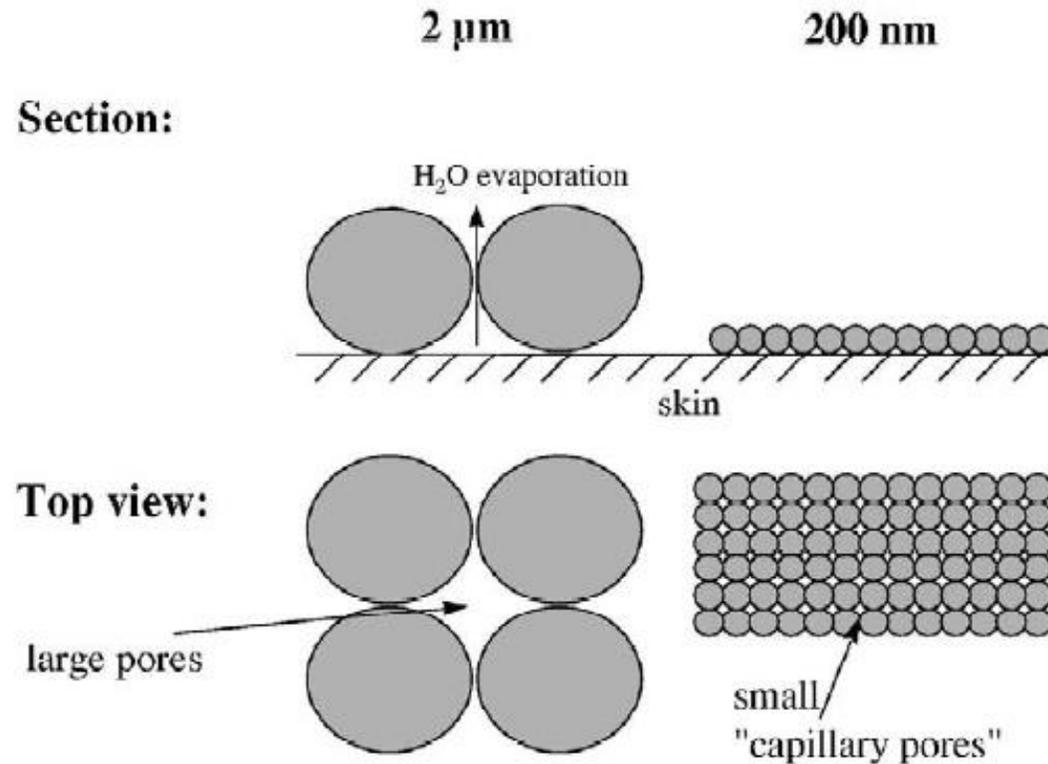


HYDRATATION CUTANEE



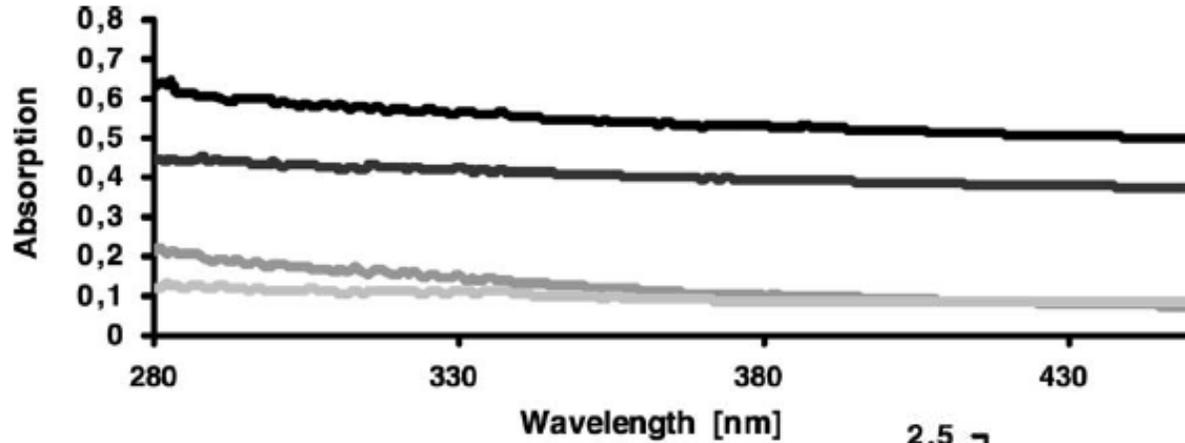
F = facteur d'occlusion

Fig. 1. Occlusion factor F in dependence on the time and as a function of the particle size of the SLN dispersions.



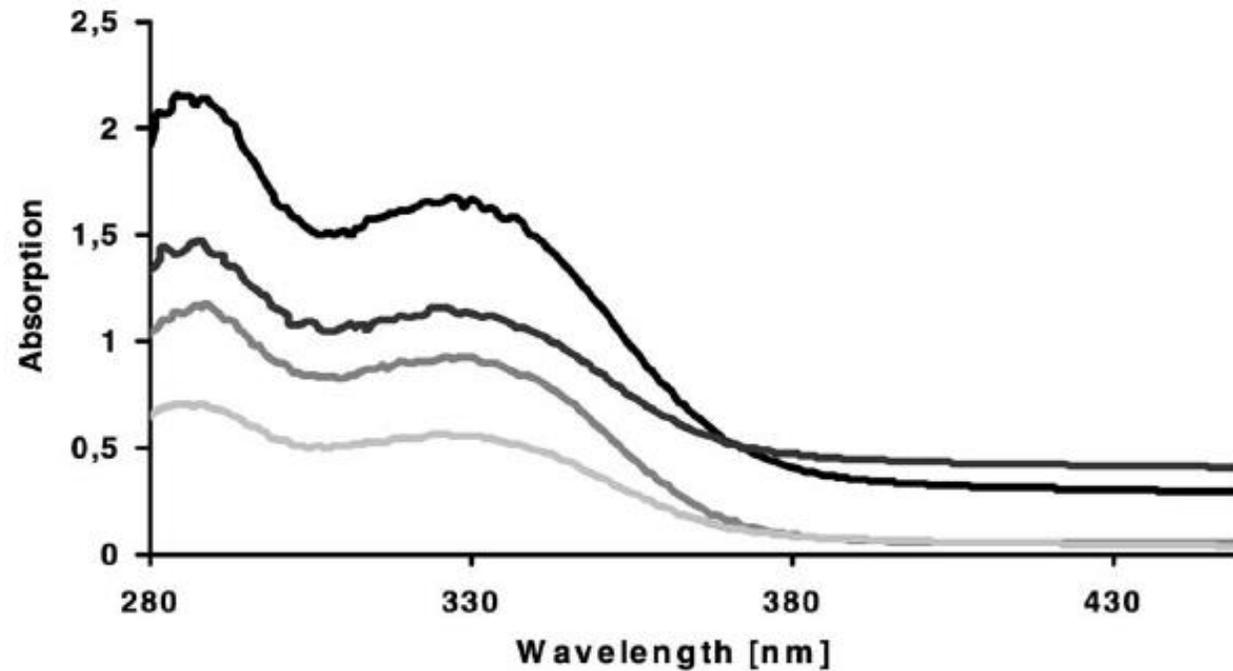
PROTECTION SOLAIRE

S.A. Wissing, R.H. Müller / International Journal of Pharmaceutics 254 (2003) 65–68



Protection physique

Protection physique
+ chimique



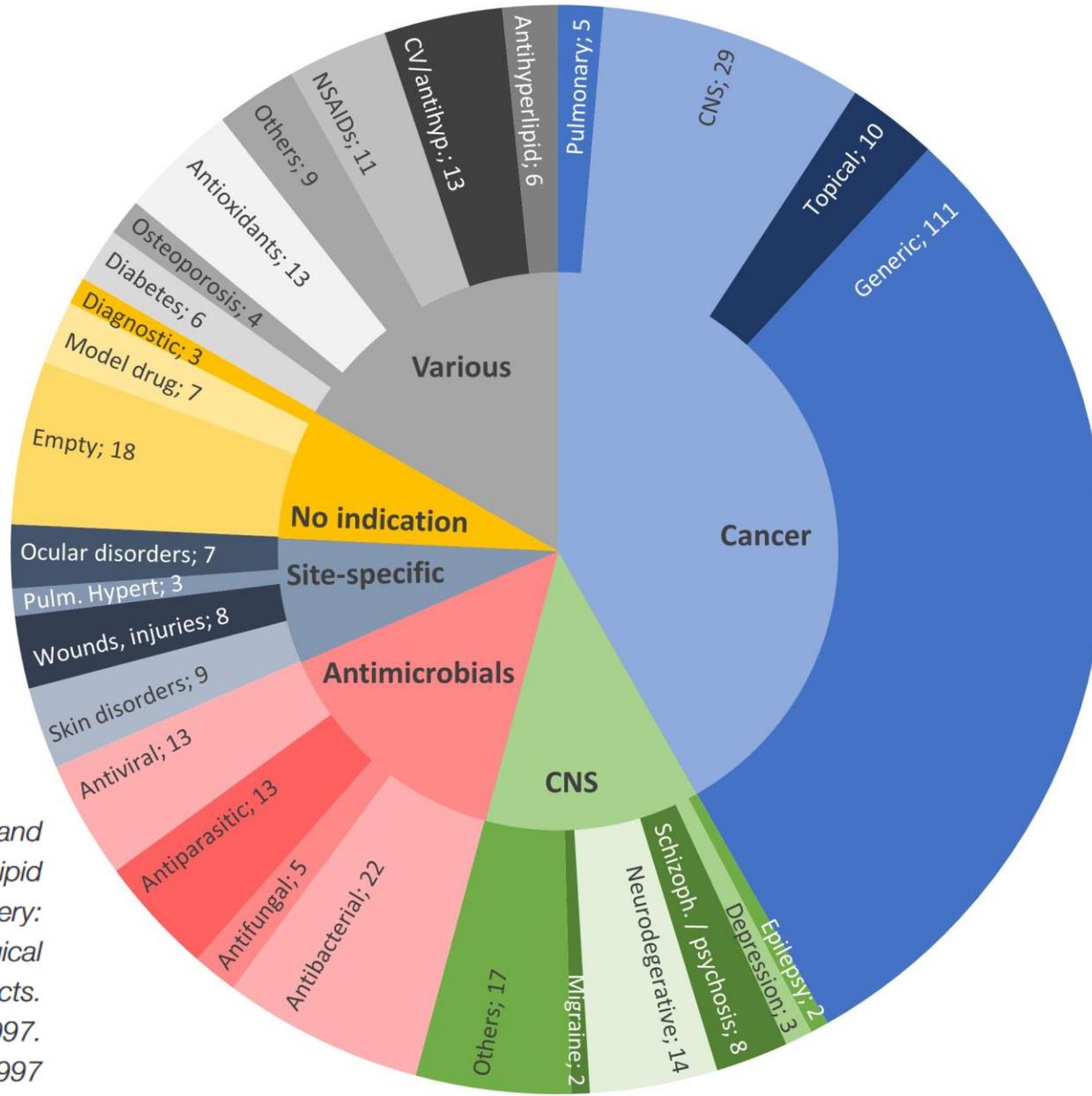
20% SLN-10% O

20% SLN-5% O

20% Em-10% O

20% Em-5% O

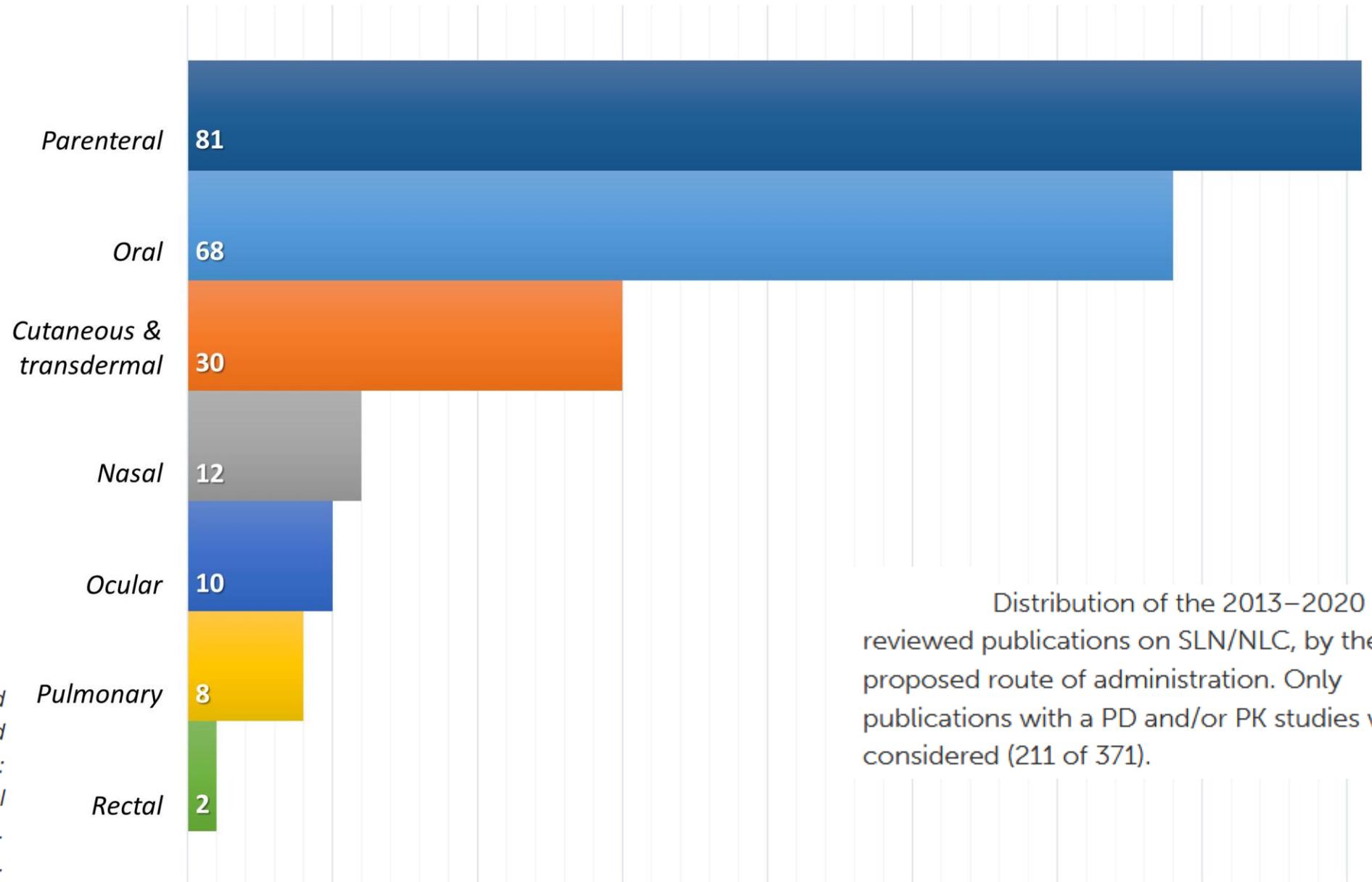
VOIE PARENTERALE: PA ENCAPSULES



Distribution of the 2013–2020 reviewed publications on SLN/NLC, by therapeutic field: anticancer therapies (41.8%, light blue); antimicrobials (14.3%, pink); CNS diseases, excluding cancer and infection (12.4%, green); site-specific treatments (7.3%, dark blue); various indications (16.7%, gray) and; nanovehicles not intended for any specific therapeutic area (7.5%, yellow).

Scioli Montoto S, Muraca G and Ruiz ME (2020) Solid Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: Pharmacological and Biopharmaceutical Aspects. *Front. Mol. Biosci.* 7:587997. doi: 10.3389/fmolb.2020.587997

VOIE PARENTERALE: PA ENCAPSULES



Distribution of the 2013–2020 reviewed publications on SLN/NLC, by the proposed route of administration. Only publications with a PD and/or PK studies were considered (211 of 371).

VOIE PARENTERALE: MODIFICATIONS SURFACE

Furtivité:

Possibilité d'augmenter le temps de circulation de particules lipidiques par l'emploi de tensioactifs adaptés.

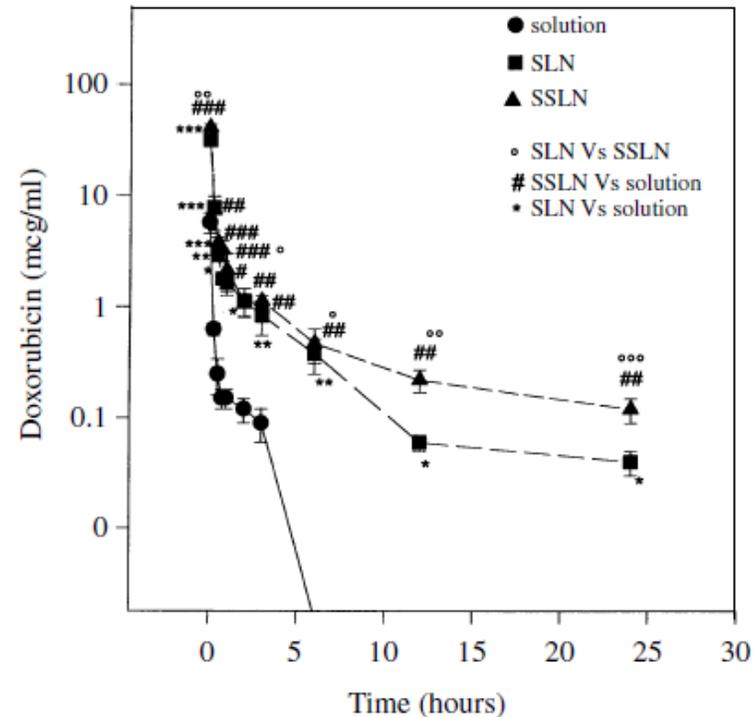


Fig. 1. Ordinate: means \pm SE of doxorubicin plasma concentration; abscissa: time after i.v. administration. Doxorubicin solution (●, solution), doxorubicin in non-stealth SLN (□, SLN), and doxorubicin in stealth SLN (▲, SSLN). Statistical significances are: SLN vs solution

Pharmacological Research, Vol. 42, No. 4, 2000

Doxorubicinol concentration in tissues after i.v. administration of doxorubicin solution, doxorubicin entrapped in non-stealth nanoparticles (NSLN) and in stealth nanoparticles (SSLN)

Drug formulations		liver	heart	lung	kidney	spleen	brain
Solution	30 min	1.60 \pm 0.33	3.11 \pm 1.80	0.35 \pm 0.08	1.83 \pm 0.19	1.5 \pm 0.12	0.0
	4 h	0.44 \pm 0.05	0.58 \pm 0.02	0.34 \pm 0.06	0.51 \pm 0.12	0.67 \pm 0.08	0.0
SLN	30 min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	4 h	0.44 \pm 0.07	0.43 \pm 0.09	0.23 \pm 0.09	0.39 \pm 0.12	0.31 \pm 0.04	0.0
SSLN	30 min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	4 h	0.25 \pm 0.02	0.32 \pm 0.03	0.43 \pm 0.15	0.33 \pm 0.04	0.26 \pm 0.02	0.10 \pm 0.03

Values are means \pm SE of doxorubicinol tissue concentration (mcg g^{-1}) 30 min and 4 h after administration of the doxorubicin formulations.

VOIE PARENTERALE: MODIFICATIONS SURFACE

Ciblage:

Quelques exemples de ciblage « actif » dans la littérature.

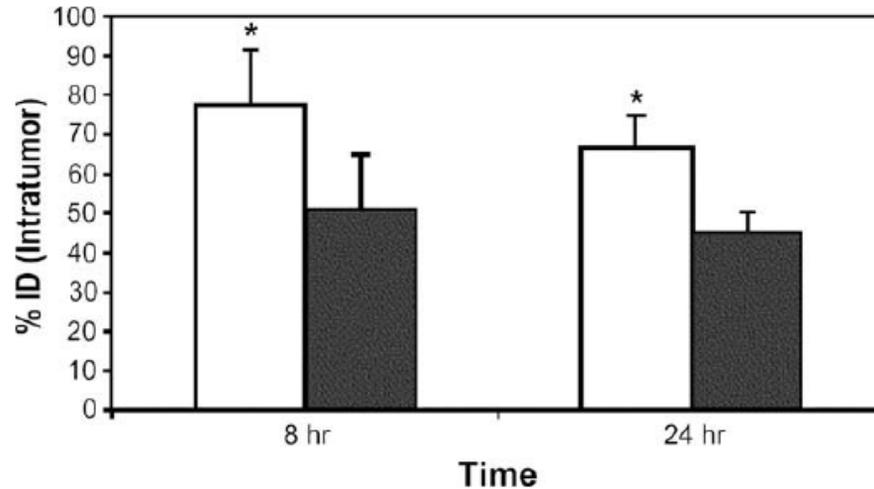


Fig. 4. Retention of folate-coated (empty bars) and PEG-coated nanoparticles (filled bar) after intratumor injection into KB tumor tissue developed in athymic mice. After 8 and 24 h, the mice were sacrificed and the amount of Gd NPs in the tumor tissue measured by a gamma counter. Each value represents means \pm SD ($n = 6-7$ mice). (*Tumor retention of folate-coated nanoparticles was statistically higher than PEG-coated nanoparticles; $p < 0.02$; t -test.) Reprinted with permission from [55].

[55] M.O. Oyewumi, R.A. Yokel, M. Jay, T. Coakley, R.J. Mumper, Comparison of cell uptake, biodistribution and tumor retention of folate-coated and PEG-coated gadolinium nanoparticles in tumor-bearing mice, *J. Control. Release* 95 (2004) 613–626.

Possibilité d'un ciblage passif vers le cerveau après adsorption d'apolipoprotéines (Apo E) à la surface de particules lipidiques stabilisées par du polysorbate 80.

DEVELOPPEMENTS PHARMACEUTIQUES



PharmaSol
- the solubility people -

Nanostructured Lipid Carrier

Situation analysis:
About 40% of drugs in the pipeline and 60% of drugs coming directly from synthesis or high throughput screening are classified as poorly soluble. Consequently, they have bioavailability and/or delivery problems.

The mission:
PharmaSol provides solutions for overcoming the solubility and related bio-availability problems of poorly soluble compounds. PharmaSol solutions are simple, cost-effective, regulatorily acceptable and cover lab to industrial scale production. Focus areas are oral, dermal and intravenous delivery.

PharmaSol's expertise:
Pharmaceutical solutions to increase the Solubility of poorly soluble compounds.

Nanocrystals

(C)opyright 2004, PharmaSol GmbH. All rights reserved.



AlphaRx

HOME ABOUT US PRODUCTS R&D PARTNERING INVESTORS

Home > Products

AlphaRx Products Technology

"Multiple Technology Platforms = Multiple Product Opportunities"

AlphaRx is engaged in developing novel formulations of existing drugs that are insoluble or poorly soluble in water, utilizing our proprietary colloidal dispersion drug delivery platforms. Our strategy is to develop patentable improved formulations of such drugs that are soluble in human medicines. Over the past 10 years, we have developed several platform technologies to improve the effectiveness of insoluble drugs and provide new methods of delivery:

1. Colloidal Lipid Dispersion System (CLD) for topical and transdermal delivery,
2. Self Emulsifying Controlled Release Tablet System (SECRET) for oral delivery
3. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Hybrid Lipid-polymer Nanoparticles (HLN) for site specific delivery.



SkypePharma
Making good drugs better

About Us Products Technology Partnering Investors Contact Us

Home

Solubilisation Technologies

Technology

Inhalation Technology

Oral Technology

Geolock

Geomatrix

Medicated Chewing Gum

Particle Engineering Technologies

Insoluble Drug Delivery Platform

DissoCubes

Solubility is an essential factor for drug effectiveness, independent of administration route. It is also a major challenge for pharmaceutical companies developing new pharmaceutical products since nearly half of all new chemically-based drugs are insoluble, or poorly soluble, in water. Many, otherwise promising, compounds never reach the market. Other compounds reach the market but in a sub-optimal formulation, possibly providing low or unpredictable bioavailability, or posing an increased risk of side effects. Enhanced solubility technology can be used to reformulate such drugs and increase their commercial potential.

The insoluble drug delivery (IDDB), DissoCubes™ and solid lipid nanoparticles (SLN™) technology platforms enhance the uptake and safety of water-insoluble drugs across a broad range of therapeutic classes, including anaesthetics, anti-cancer agents and immunosuppressants.

Copyright 2009, SkyePharma. All Rights Reserved.
SkyePharma PLC is a public limited company registered in England and Wales, registration number 0107592
Registered office: 105 Piccadilly, London, W1J 7NL, United Kingdom

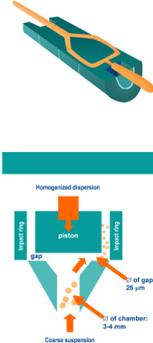


TABLE 1. Lipid Nanoparticle Drug Delivery Systems (LNDDS) on currently active clinical trials (terminated or withdrawn studies were excluded).



Scioli Montoto S, Muraca G and Ruiz ME (2020) Solid Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: Pharmacological and Biopharmaceutical Aspects. *Front. Mol. Biosci.* 7:587997. doi: 10.3389/fmolb.2020.587997

Track number	Status	Drug	Disease	Route of administration
siRNA therapy				
NCT01960348	Phase III	Patisiran (ALN-TTR02)	hTTR - mediated amyloidosis	IV infusion
NCT01858935	Phase I	ND-L02-s0201	Hepatic fibrosis	IV infusion
NCT02227459	Phase I	ND-L02-s0201	Hepatic fibrosis	IV infusion
NCT01437007	Phase I	TKM-080301	Primary liver carcinoma or metastatic liver cancer	Hepatic arterial infusion
mRNA therapy				
NCT04416126	Phase I	ARCT-810	OTC deficiency	IV infusion
NCT04442347	Phase I	ARCT-810	OTC deficiency	IV infusion
NCT03323398	Phase I Phase II	mRNA-2416	Solid tumors / Lymphoma / Ovarian Cancer	Intratumoural
NCT03739931	Phase I	mRNA-2752	Solid tumor malignancies / Lymphoma	Intratumoural
NCT04283461	Phase I	mRNA-1273	COVID-19	IM injection
Others				
NCT02971007	Phase II	CAMB	Vulvovaginal candidiasis	Oral
NCT02629419	Phase II	CAMB	Mucocutaneous candidiasis	Oral
NCT04148833	Phase II Phase III	Paclitaxel	Aortic and coronary atherosclerotic disease	IV injection
NCT03823040	Phase I	Oxiconazole	Tinea pedis / Tinea versicolor/Tinea circinata	SLNs loaded gel for topical application

CAMB, encochleated amphotericin B; HSP47, Heat Shock Protein; IM, intramuscular; IV, intravenous; OTC, ornithine transcarbamylase; PLK1, polo-like kinase-1; TTR, Transthyretin.



CONCLUSION

Caractéristiques rendant les particules lipidiques intéressantes:

- Faible toxicité des produits utilisés
- Transposition d'échelle possible pour plusieurs procédés
- Bonne capacité d'encapsulation
- Protection de certains principes actifs
- Contrôle de la libération des principes actifs

ATTENTION aux problèmes de la cristallisation et du polymorphisme des lipides