Synthèse d'un copolymère à base de pullulan et son utilisation dans la production de microparticules par s*pray-drying* à usage pharmaceutique

Layde TEIXEIRA DE CARVALHO[1,2], Simone de Fátima MEDEIROS SAMPAIO[2], Maria Inês RÉ[1]

[1]Université de Toulouse, Mines Albi, Centre RAPSODEE UMR CNRS 5302, Albi, France.

[2]Département de biotechnologie, École d'ingénieurs de Lorena, Université de São Paulo, Lorena - SP, Brésil.

Introduction

Les polysaccharides ont été intensivement étudiés pour des applications dans les domaines biomédicaux et environnementaux, car ils sont considérés comme des biomatériaux naturels possédant des propriétés importantes telles que la biodégradabilité, la biocompatibilité et la non-toxicité (Li et al., 2019). De plus, la modification et le greffage des polysaccharides sont des stratégies intéressantes pour insérer des groupes fonctionnels spécifiques et augmenter les champs d'application de ces matériaux (Luo et al., 2021).

Le pullulan (PUL) est un polysaccharide non toxique et non ionique obtenu à partir de la fermentation d'Aureobasidium pullulans, qui consiste en des unités de maltotriose reliées par des liaisons α(1-6) glycosidiques (Constantin et al., 2019). La présence de groupes hydroxyles le long du squelette du PUL peut facilement favoriser sa modification chimique, comme le greffage avec des macromolécules hydrophobes, ce qui peut aboutir à un copolymère amphiphile capable de s'auto-agréger en milieu aqueux (Hezarkhani ;Yilmaz, 2019). Afin d'obtenir des microparticules à base de pullulan, le séchage par atomisation s'avère un procédé intéressant pour assurer la stabilité des produits (Amin et al., 2014). Outre sa polyvalence, le séchage par atomisation permet de contrôler les propriétés des produits finaux, telles que la taille des particules, la morphologie, la teneur en eau, en ajustant les paramètres du procédé tels que la température de séchage, le débit d'air d'atomisation et le débit d'alimentation (Amin et al., 2014). Dans le but de préparer des microparticules d'un copolymère amphiphile à base de pullulan, ce dernier a été chimiquement modifié par la molécule chlorhydrate de 2-chloro-N,N'-diéthyléthylamine (DEAE), et greffé avec ε-benzoxycarbonyl-L-lysine-N-carboanhydride (PZLL). Après la synthèse, une mise en forme de microparticules a été étudiée par séchage par atomisation, afin d'évaluer son impact sur les propriétés des particules générées (granulométrie, morphologie, propriétés thermiques).

Méthodologie et Résultats

La synthèse des copolymères à base de pullulan greffé a suivi une procédure de réaction en deux étapes. Tout d'abord, le pullulan a été modifié chimiquement avec du DEAE pour développer le PUL-DEAE. La réaction a été conduite dans une solution contenant de l'hydroxyde de sodium concentré, qui a été utilisé pour promouvoir la déprotonation des groupes hydroxyles dans la chaîne de pullulan et également éviter sa dégradation par l'acide car la molécule de DEAE libère du chlorhydrate pendant la réaction. Le groupe DEAE peut fournir au pullulan des groupes amino tertiaires ionisables, ce qui pourrait entraîner une sensibilité au pH dans le polysaccharide. Dans la deuxième étape, les groupes hydroxyle non modifiés réagissent avec le PZLL par une réaction de polymérisation par ouverture de cycle (ROP), obtenant le copolymère PUL-DEAE-g-PZLL. En raison de la présence du groupe hydrophobe PZLL en contraste avec l'hydrophilie de PUL-DEAE, l'émergence de propriétés amphiphiles est observée dans le produit final. Le copolymère synthétisé a été évalué par infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), comme indiqué dans la Figure 1, et résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène et du carbone (^{1}H et ^{13}C NMR).

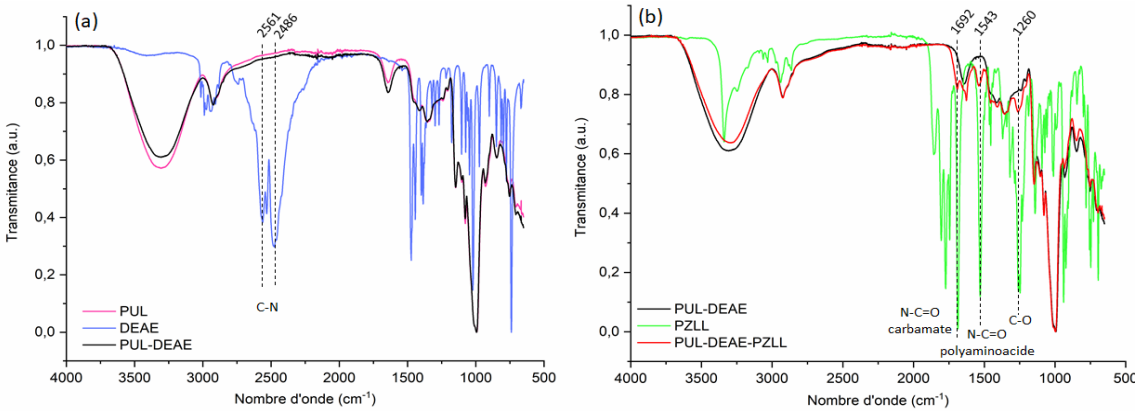

Figure 1 : Spectres FTIR des synthèses de (a) PUL-DEAE, et (b) copolymère PUL-DEAE-g-PZLL.

Après la synthèse du copolymère PUL-DEAE-g-PZLL, des solutions organiques contenant le copolymère dans de l'éthanol ont été séchées par la technique de séchage par atomisation dans un spray dryer de laboratoire (B-290 Advanced, Büchi, Suisse). Les paramètres de cette étude sont la concentration du copolymère en solution (5 à 20% en masse) et la température de séchage (100-130°C). La poudre générée a été évaluée par granulométrie laser, calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et microscopie électronique à balayage (MEB), en comparaison à des particules de pullulan également générées par séchage par atomisation à partir du polymère pur (PUL).

Conclusion

Un protocole de synthèse du copolymère PUL-DEAE-g-PZLL a été développé et validé. Une mise en forme de ce copolymère par le procédé de séchage par atomisation a été confirmée lors de cette étude. Des particules de taille micrométrique ont été générées, ce qui ouvre la possibilité d'application de ces particules dans le domaine de la santé (relargage de principes actifs d'intérêt pharmaceutique pour une thérapie orale du cancer).

Références bibliographiques

Li, M.; Ding, J.; Tao, Y.; Shi, B.; Chen, J.-H. Polysaccharides for Biomedical Applications. *Int J Polym Sci*, 2019, 1–2.

Luo, M.; Zhang, X.; Wu, J.; Zhao, J. Modifications of polysaccharide-based biomaterials under structure-property relationship for biomedical applications. *Carbohydr Polym,* 2021, 266, 118097.

Constantin, M.; Bucatariu, S.; Ursu, L.; Butnaru, M.; Daraba, O. M.; Burlui, A. M.; Fundueanu, G. Novel cationic and hydrophobic pullulan derivatives as dna nanoparticulate carriers. *Cellul Chem Technol,* 2019, 53(7–8), 695–707.

Hezarkhani, M.; Yilmaz, E. Pullulan modification via poly(N-vinylimidazole) grafting. Int *J Biol Macromol*, 2019, 123, 149–156.

Amin, M. C. I. M.; Abadi, A. G.; Katas, H. Purification, characterization and comparative studies of spray-dried bacterial cellulose microparticles. *Carbohydr Polym,*2014, 99, 180-189.

Remerciements

Les auteurs remercient Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pour le financement du Projet BEPE 2021/11410-1.