Caractérisation de l'extrudabilité de matériaux à base d'hydrogel pour l'impression 3D de médicaments thermosensibles

Morenikeji AINA[1], Fabien BAILLON[1], Romain SESCOUSSE[1], Noelia M. SANCHEZ–BALLESTER [2,3], Sylvie BEGU[2], Ian SOULAIROL[2,3], Martial SAUCEAU[1]

Affiliation 1 : Centre RAPSODEE, IMT Mines Albi, CNRS, Université de Toulouse, 81013 Albi, France
2 : ICGM, CNRS, ENSCM, Université de Montpellier, 34000 Montpellier, France
3 : Département de Pharmacie, Hôpital Universitaire de Nîmes, 30900 Nîmes, France

Résumé

La fabrication additive, fréquemment appelée impression 3D (3DP), est un ensemble de technologies qui utilise un ou plusieurs matériaux pour construire couche par couche un objet solide à partir d'un modèle numérique. 3DP a été largement appliquée avec succès dans de nombreux domaines en raison de ses nombreux avantages tels que le prototypage rapide, la production de structures complexes et aussi de produits sur mesure et personnalisés. Dans l'industrie pharmaceutique, la possibilité de fabriquer des produits plus complexes et à la demande, ainsi que la possibilité de personnaliser la dose ou la libération du principe actif, rendent l'impression 3D particulièrement intéressante pour les formulations pédiatriques [Cui et al., 2021]. L'extrusion semi-solide (SSE ; *semi-solid extrusion*), une des techniques 3DP, présente un intérêt particulier en raison de son utilisation pour l'impression de médicaments sensibles à la température. Parmi tous les matériaux utilisés en SSE, les hydrogels ont reçu la plus grande attention dans les applications pharmaceutiques en raison de leur capacité à fournir un contrôle spatial et temporel de la libération de divers agents thérapeutiques [Li et al., 2020].

Les hydrogels, en raison de leur biocompatibilité et de leur biodégradabilité, ainsi que de leurs caractéristiques telles que la possibilité de contrôler leur gonflement, ont fait l'objet d'une attention particulière pour leur application en SSE dans l'administration contrôlée de médicament. L'agar-agar est un hydrogel de plus en plus utilisé dans tous les domaines et considéré comme approprié pour le contrôle de l'administration de médicaments [Yin et al., 2018]. C'est un copolymère alterné de β-D galactopyranose et de 3-6-anhydro-a-l-galactopyranose. L'impression 3D de ce type de matériaux nécessite une compréhension fondamentale de l'écoulement non-newtonien. Le paramètre rhéologique le plus important est sans doute la viscosité, car elle décrit la résistance à l'écoulement et est donnée comme une relation entre la contrainte et le taux de déformation. La connaissance de la gamme de viscosité idéale peut aider à prédire si une formulation d'hydrogel est extrudable ou pas [Azad et al., 2020].

Les mesures rhéologiques (courbes d'écoulement) ont été effectuées avec un rhéomètre capillaire (R/C). Il s'agissait d'une seringue de 10 ml avec une aiguille hypodermique 26G (Agani Needle 1950R1) de rayon, r_s= 0,55 mm et de longueur, L_S = 50 mm et les conditions opératoires ont été modifiées en ajoutant différents poids sur le piston de rayon, R_p = 17 mm. La contrainte de cisaillement à la paroi τ_w est calculée à partir du rayon, r_s et de la longueur de l'aiguille, L et de la perte de charge, ΔP pour la traverser (équation 1). Le taux de cisaillement vrai, $\dot{\gamma}_v$ a été calculé en utilisant la correction de Weissenberg-Rabinowitsch (équation 2), où Q_s est le débit volumique mesurée et m peut être exprimé par l'équation (3). La différence de pression, ΔP a été calculée était calculer à partir de l'équation (4) où m_e est la masse pour pousser la seringue vide et m_T, la masse totale maintenue sur le piston. La modélisation a été effectuée pour trouver les paramètres de Herschel–Bulkley (équation 5) pour calculer la force nécessaire pour l'impression, ce qui facilite la sélection de la concentration optimale pour l'impression.

L'approche de caractérisation présentée dans cette étude peut être adoptée pour définir le lien entre les propriétés rhéologiques et l'imprimabilité des matériaux. Nous avons donc utilisé un rhéomètre capillaire pour calculer la force nécessaire à l'impression de diverses concentrations de gel en utilisant les paramètres obtenus à partir de la modélisation des données expérimentales à l'aide de l'équation de Hershey Buclkey. Les informations obtenues ont influencé la sélection du gel à 4% comme concentration optimale pour l'impression. Pour conclure, les résultats des études sur la porosité et la dissolution des objets imprimés ont démontré que la dissolution et la porosité peuvent être ajustées par la densité de remplissage.

Mots-clés : Impression 3D, Hydrogels, molécules thermosensibles, Rhéologie, Pédiatrie, Ingénierie des procédés pour la santé

$$\tau_w = r_s \Delta P / 2L \quad (1)$$

$$\dot{\gamma}_v = \frac{4Q_s}{(\pi r_s^3)} \frac{3m+1}{4m} \quad (2)$$

$$m = d\log(L\Delta P)/d\log Q_s \quad (3)$$

$$\Delta P = \frac{(m_T - m_e)g}{\pi R_p^2} \quad (4)$$

$$\tau = \tau_0 + K\dot{\gamma}^n \quad (5)$$

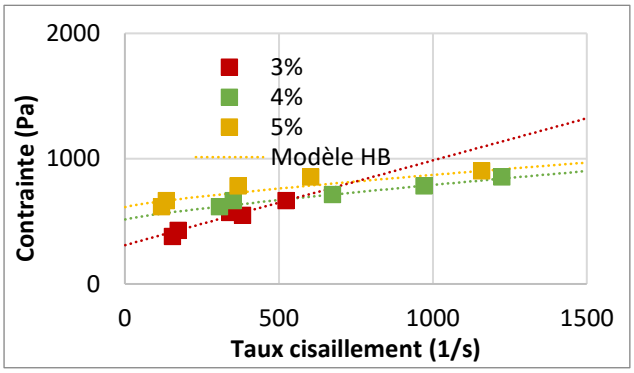

Figure 2: Contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement pour les différentes concentrations en agar (données expérimentales et modèle HB)

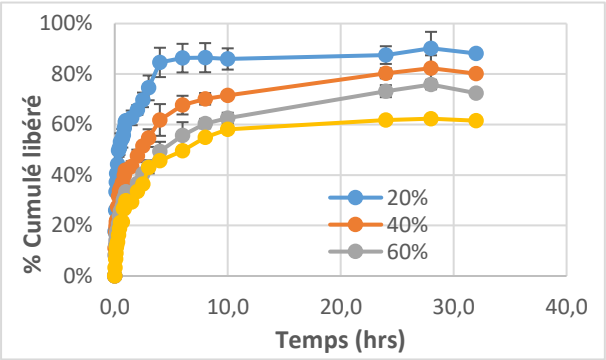

Figure 1 : Libération cumulée à différente densité de remplissage

Références bibliographiques:

Azad, M. A., Olawuni, D., Kimbell, G., Badruddoza, A. Z. M., Hossain, M. S., Sultana, T.: 'Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective'; Pharmaceutics, 12, 2 (2020), 124. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124

Cui, M., Pan, H., Su, Y., Fang, D., Qiao, S., Ding, P., Pan, W.: 'Opportunities and challenges of three-dimensional printing technology in pharmaceutical formulation development'; Acta Pharmaceutica Sinica B, 11, 8 (2021), 2488–2504. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.015

Li, J., Wu, C., Chu, P. K., Gelinsky, M.: '3D printing of hydrogels: Rational design strategies and emerging biomedical applications'; Materials Science and Engineering: R: Reports, 140 (2020), 100543. https://doi.org/10/gjbdv3

Yin, Z.-C., Wang, Y.-L., Wang, K.: 'A pH-responsive composite hydrogel beads based on agar and alginate for oral drug delivery'; Journal of Drug Delivery Science and Technology, 43 (2018), 12–18. https://doi.org/10/gdcvvw