



**HAL**  
open science

# Procédé de co-atomisation séchage pour l'encapsulation d'un principe actif au sein de nanoparticules de silice mésoporeuse

Lucas Ruffel

► **To cite this version:**

Lucas Ruffel. Procédé de co-atomisation séchage pour l'encapsulation d'un principe actif au sein de nanoparticules de silice mésoporeuse. Génie des procédés. Institut National Polytechnique de Toulouse - INPT, 2019. Français. NNT : 2019INPT0130 . tel-04169829

**HAL Id: tel-04169829**

**<https://theses.hal.science/tel-04169829v1>**

Submitted on 24 Jul 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université  
de Toulouse

# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

**Délivré par :**

Institut National Polytechnique de Toulouse (Toulouse INP)

**Discipline ou spécialité :**

Génie des Procédés et de l'Environnement

---

**Présentée et soutenue par :**

M. LUCAS RUFFEL

le lundi 16 décembre 2019

**Titre :**

Procédé de co-atomisation séchage pour l'encapsulation d'un principe actif  
au sein de nanoparticules de silice mésoporeuse

---

**Ecole doctorale :**

Mécanique, Energétique, Génie civil, Procédés (MEGeP)

**Unité de recherche :**

Laboratoire de Génie Chimique ( LGC)

**Directeur(s) de Thèse :**

MME CHRISTINE FRANCES

MME MALLORIE TOURBIN

**Rapporteurs :**

M. JULIEN CAMBEDOUZOU, UNIVERSITE DE MONTPELLIER

M. KHASHAYAR SALEH, UNIVERSITE DE TECHNOLOGIE DE COMPIEGNE

**Membre(s) du jury :**

M. KHASHAYAR SALEH, UNIVERSITE DE TECHNOLOGIE DE COMPIEGNE, Président

M. FABIEN BROUILLET, UNIVERSITE TOULOUSE 3, Invité

M. JEREMY SOULIE, TOULOUSE INP, Membre

Mme CHRISTINE FRANCES, CNRS TOULOUSE, Membre

Mme CHRISTINE MENAGER, UNIVERSITE SORBONNE, Membre

Mme MALLORIE TOURBIN, TOULOUSE INP, Membre



## Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier Monsieur Khashayar Saleh, Professeur à l'UTC et Monsieur Julien Cambedouzou, Maître de Conférences à l'ENSCM, pour avoir accepté de rapporter ces travaux de thèse. Monsieur Saleh, pour son retour très intéressant et une discussion qui a ouverte de nombreuses pistes lors de l'oral, mais également pour avoir accepté de présider le jury. Monsieur Cambedouzou, qui, grâce notamment à son expertise du SAXS, a également apporté beaucoup de perspectives potentielles à ces travaux. Je remercie également Madame Christine Ménager, Professeur à Sorbonne Université, d'avoir fait partie de mon jury de thèse, et d'avoir ainsi soulevé des interrogations sur des thématiques diverses, ouvrant aussi la voie à de nouvelles possibilités de travaux.

Je souhaiterais également remercier toutes les personnes qui ont encadré et dirigé cette thèse, en commençant par Christine Frances. Christine, merci d'avoir été, comme tu le dis si bien, ma « directrice administrative », mais aussi bien plus que cela. J'ai eu la possibilité de voir à quel point tes travaux sont reconnus en France et à l'étranger, et c'est pour cela que je suis très fier d'avoir pu travailler avec toi. Je tiens à remercier tout particulièrement Mallorie Tourbin, qui a porté ce projet et qui y a mis tout son cœur. Mallorie, on se connaît depuis maintenant plus de 6 ans grâce au Projet Fil Rouge effectué à l'A7, dans lequel tu m'as déjà encadré. Que de chemin parcouru ! Merci d'avoir donné autant d'énergie et de travail pour que cela continue, j'espère avoir pu te rendre ne serait-ce qu'un peu de tout ce que tu as pu me donner. Je pense également à Jérémy Soulié, que je connais aussi d'abord en tant que relation « étudiant-enseignant ». Tu m'as transmis ta passion pour la chimie inorganique et le monde des nanoparticules par tes enseignements et le Projet Fil Rouge. Tu m'as donné l'envie d'enseigner, de transmettre, et de plonger dans le monde de la recherche. C'est difficile de trouver les bons mots pour te dire tout ce que tu m'as apporté, mais je sais que ça sera toujours mieux si je te fais « un petit schéma, en utilisant un bon code couleur » ... Merci infiniment pour ces bons moments de toutes ces années, scientifiques comme humains. Enfin, merci à toi, Fabien, que je connais depuis moins longtemps, mais qui m'a aussi beaucoup apporté grâce à un point de vue plus orienté pharmaceutique, notamment sur la partie libération d'actifs. Je tiens à vous remercier tous les quatre, de tout ce que vous avez pu m'apporter, que ce soit chacun d'entre vous ou alors en équipe. Merci de m'avoir donné votre confiance et d'avoir cru en moi pendant toutes ces années.

J'ai également une pensée particulière pour toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin au projet. Pierre Roblin, Yannick Coppel, ainsi qu'Alessandro Pugliara, sans qui nous n'aurions pas pu obtenir autant de résultats, grâce respectivement au SAXS, à la RMN du solide, et au MET. Merci beaucoup de m'avoir permis d'accéder à ces techniques, d'avoir apporté votre expertise, et d'avoir toujours répondu présent malgré mes nombreuses sollicitations. Je remercie également le personnel technique du Laboratoire de Génie Chimique, et plus particulièrement Gwénaëlle Guittier pour l'analyse de surface, et Marie-Line De Solan Bethmale pour le MEB. Vous aussi, avez toujours répondu présent, et avez apporté énormément à ces travaux. J'espère que ce manuscrit saura retranscrire toute l'énergie et les efforts que vous avez pu mettre.

Je voudrais aussi chaleureusement remercier toutes les personnes que j'ai pu côtoyer durant mes enseignements, notamment Marie, Marie-Line, Berthe, et Jean-Luc. Vous m'avez beaucoup apporté, scientifiquement, pédagogiquement, mais aussi humainement.

Je remercie aussi les autres personnes du LGC qui m'ont accompagné sur le plan humain pendant ces trois années, et plus particulièrement deux personnes. En premier lieu Dany, tu es la première personne que j'ai rencontré en démarrant la thèse. Merci pour ta gentillesse, et merci d'avoir toujours été là quand j'en avais besoin. Evidemment, je ne peux pas oublier Alain, le distributeur de bonheur des thésards. Tu m'as tellement apporté ces 3 ans que je ne saurais assez te remercier. Ta simplicité, ta joie de vivre, et ton attachement aux thésards se sont traduits par des années à se taquiner

mutuellement. Je n'aurai certainement pas vécu tout cela de la même manière sans toi. Merci infiniment pour tous ces grands moments, qui resteront gravés dans ma mémoire.

J'en arrive maintenant à tous ceux qui ont vécu ou qui sont en train de vivre ces trois années, à savoir les autres thésards du LGC. J'espère que tous les instants partagés ensemble vous auront fait autant de bien qu'à moi. Je pense notamment à ceux avec qui j'ai partagé la pause repas ; Emma, Pierre (tous autant qu'ils sont), Silvia, Morgane, Lauren, et les autres dont je parlerai après... Merci également à la « Team MPG », Sid Ahmed, Thomas, Mathieu, Antoine, et la « Team Fantasy Foot US », Pierre, Carlos, Marco : réunis par la passion du chambrage, et aussi (un peu) par le football ! Un grand merci aussi à tous ceux qui ont partagé mon bureau, que ce soit à court, moyen, ou plus long terme ; notamment Pedro « do Brasil », Pedro « de España », et Antoine. Vous m'avez supporté dans les meilleurs comme dans les pires moments et surtout toute la journée pendant plusieurs mois, alors obrigado et muchas gracias à vous pour tout ça ! Et puis comment ne pas parler du 2<sup>ème</sup> étage et de tous les clients du « Café Thibaut » ... Vincent, Pierre, Margot, Noémie, et évidemment le patron, Thibaut : tous ces instants de partages, de rires, de débats, de rires, de confessions, et aussi de rires... Ces pauses auront été sources de moments inoubliables, et m'ont redonné de la force à chaque fois où j'en avais besoin.

Durant ces trois années, j'ai passé du temps à faire du sport et tous ceux qui ont partagé quelques instants avec moi à la salle savent que l'esprit fraternel qui y réside permet de lâcher prise et de toujours donner le meilleur de soi. Vince, Lolo, Damdam Antonin, Caius, ces moments de sport intense et d'évasion intellectuelle (que ce soit pour nos thèses pour la plupart, ou pour l'école d'ingé pour d'autres) m'auront certainement apporté un très grand soutien. Un petit mot particulier pour celui qui m'y a mis, le coach, Pierre, que j'aurai certainement pu mettre dans quasiment toutes les catégories du paragraphe précédent... Entre sport, repas, pause café, covoiturage, et j'en passe, on aura quasiment tout partagé. J'en profite aussi pour glisser un remerciement à ta Victoria, qui m'aura supporté tous les Dimanches soir 6 mois par an à regarder du football américain... Difficile d'être un sentimental avec toi, mais je ne peux que te remercier du fond du cœur d'avoir été un de mes piliers.

J'ai eu la chance d'avoir une bande de copains sur Toulouse, les fidèles « résistants », d'un soutien sans faille. Matthieu, Camille, Barbara, Rémi, Pierre, Camille, Marion, Rémy, Prescillia, Sylvain, Robin, Micka, Cagui, Ina, Harold, Clotilde, Matthieu, et j'en oublie probablement... Tous autant que vous êtes, vous avez chacun été présent à des moments clés, votre présence m'a été indispensable. En 3 ans, vous m'avez vu évoluer, et c'est grâce à vous. Merci, juste merci à vous tous.

Il y a toutes les personnes que j'ai vu moins régulièrement mais qui ont été présent à distance, et qui m'ont été essentiel. Votre aide et votre soutien m'ont été précieux, et je tiens particulièrement à vous remercier.

Mes pensées vont maintenant à ma famille, que je remercie d'être aussi formidable et hors du commun. Mon grand-père, et ma grand-mère, qui j'espère, de là où ils sont, sont fiers de moi. Valo, pour cette année 2019 très chargée émotionnellement, et pour avoir été présente à ma soutenance. Manon, pour être également venue, mais aussi pour ton soutien fraternel sans faille. Hugo, Anaïs, je sais que vous auriez aimé être présents, mais c'est pour la plus belle des raisons que vous avez dû y renoncer. Merci d'avoir partagé autant de moments pendant ces 3 ans. Enfin, merci à mes parents, d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir toujours fait confiance, d'être présents à chaque instant, et de me donner autant d'amour.

Enfin, je ne peux pas terminer sans remercier Marine. Ça n'a pas été facile tous les jours de réaliser deux thèses à distance, mais tu as toujours été présente pour m'apporter de la force et du soutien de manière infaillible. Merci infiniment pour tout ce que tu m'as apporté et pour ce que tu représentes pour moi.





# *Sommaire*





## SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I. ETAT DE L'ART	7
<b>I.1 Nanoparticules de silice mésoporeuse comme outil de vectorisation</b>	<b>9</b>
I.1.1 Vectorisation de molécules actives	9
I.1.1.1 Principe de la vectorisation	9
I.1.1.2 Vecteurs et propriétés	11
I.1.1.3 Aspects toxicologiques	13
I.1.2 Principe actif	14
I.1.2.1 Les molécules utilisées en vectorisation	14
I.1.2.2 L'ibuprofène	14
I.1.3 La silice dans la santé	15
I.1.3.1 La silice dans le domaine médical	15
I.1.3.2 La silice mésoporeuse	16
I.1.3.3 Nanoparticules de silice mésoporeuse (MSN) comme vecteur de transport	20
I.1.3.4 Synthèse de MSN	21
<b>I.2 Procédés d'encapsulation de nanoparticules de silice mésoporeuse</b>	<b>24</b>
I.2.1 Encapsulation de molécules actives	24
I.2.1.1 Principes de l'encapsulation	25
I.2.1.2 Les procédés d'encapsulation	26
I.2.2 Quelques procédés d'encapsulation d'actifs dans des MSN	27
I.2.3 Procédé de séchage par atomisation	28
I.2.3.1 Principe	28
I.2.3.2 Application aux systèmes nanoparticulaires	32
I.2.3.3 Effet des paramètres de l'atomisation sur les propriétés des poudres sèches	33
I.2.3.4 Co-atomisation séchage pour l'encapsulation de molécules actives	37
<b>I.3 Conclusion</b>	<b>38</b>
CHAPITRE II. MATERIELS ET METHODES	41
<b>II.1 Composants utilisés pour l'encapsulation</b>	<b>43</b>
II.1.1 Synthèse de MSN par voie sol-gel	43
II.1.2 Ibuprofène	45
II.1.3 Solvant de dispersion	46
II.1.4 Gaz de séchage	47
<b>II.2 Co-atomisation séchage</b>	<b>48</b>
II.2.1 Dispositif d'atomisation : Büchi Nano Spray Dryer B-90	48
II.2.2 Protocole de charge par co-spray drying	54
<b>II.3 Techniques de caractérisation</b>	<b>55</b>
II.3.1 Taille et morphologie des nanoparticules	55
II.3.1.1 Diffusion Dynamique de la Lumière (DLS)	56
II.3.1.2 Microscopie Electronique à Balayage (MEB)	57
II.3.1.3 Microscopie Electronique à Transmission (MET)	58
II.3.2 Informations sur le réseau poreux	60

II.3.2.1	Diffusion des Rayons X aux petits angles (SAXS)	60
II.3.2.2	Adsorption d'azote	63
II.3.3	Informations structurales et chimiques du principe actif	66
II.3.3.1	Diffraction des Rayons X (DRX)	66
II.3.3.2	Analyse Thermogravimétrique et Analyse Thermodifférentielle (ATG/ATD)	67
II.3.3.3	Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du solide	69
<b>II.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>71</b>

## CHAPITRE III. CARACTERISATION DES MATERIAUX INITIAUX ET ATOMISES - ATOMISATION DE REFERENCE 73

<b>III.1</b>	<b>Caractérisation des matériaux initiaux</b>	<b>75</b>
III.1.1	MSN après synthèse	75
III.1.1.1	Description des synthèses	75
III.1.1.2	Identification des lots	76
III.1.1.3	Morphologie des MSN	80
III.1.1.4	Propriétés de surface	82
III.1.2	Propriétés de l'ibuprofène	84
III.1.2.1	Etat physique du principe actif	84
III.1.2.2	RMN du solide	84
<b>III.2</b>	<b>Atomisation des matériaux seuls</b>	<b>86</b>
III.2.1	Atomisation de MSN en suspension	87
III.2.1.1	Morphologie et composition des agglomérats	87
III.2.1.2	Organisation du réseau poreux des MSN atomisées	89
III.2.2	Atomisation d'une solution d'ibuprofène	94
III.2.2.1	Morphologie et composition de la poudre atomisée	94
III.2.2.2	Etude de l'ibuprofène atomisé par RMN	97
<b>III.3</b>	<b>Co-atomisation d'une suspension de MSN et d'ibuprofène : cas de référence</b>	<b>98</b>
III.3.1	Observations préliminaires de la poudre	98
III.3.2	Morphologie et composition des agglomérats	99
III.3.3	Remplissage du réseau poreux	101
III.3.3.1	Propriétés de surface de la poudre atomisée	101
III.3.3.2	Remplissage de la mésoporosité	103
III.3.3.3	Etude des interactions Ibuprofène – MSN	106
III.3.4	Description des étapes de la charge de MSN en ibuprofène par co-atomisation séchage	109
<b>III.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>110</b>

## CHAPITRE IV. INFLUENCE DES PARAMETRES DE LA FORMULATION DE LA SUSPENSION 113

<b>IV.1</b>	<b>Variation des conditions liées à la formulation de la suspension initiale</b>	<b>115</b>
<b>IV.2</b>	<b>Influence des conditions de dispersion de la suspension</b>	<b>117</b>
IV.2.1	Agitation de la suspension durant l'atomisation	117
IV.2.1.1	Comportement et morphologie des agglomérats	118
IV.2.1.2	Remplissage du réseau poreux	119
IV.2.1.3	Effet de l'agitation sur l'encapsulation d'ibuprofène dans les MSN	121
IV.2.2	Temps de mise en contact	122
IV.2.2.1	Observations préliminaires de la poudre	122

IV.2.2.2	Morphologie et composition des agglomérats	123
IV.2.2.3	Remplissage du réseau poreux	124
<b>IV.3</b>	<b>Influence du Ratio <math>R_{Ibu:Si}</math></b>	<b>126</b>
IV.3.1	Morphologie et composition des agglomérats	127
IV.3.2	Remplissage du réseau poreux	131
IV.3.3	Etude des interactions Ibuprofène – Silice par RMN du solide	134
IV.3.4	Etapes de la charge de MSN en ibuprofène selon le ratio $R_{Ibu:Si}$	140
<b>IV.4</b>	<b>Influence de la concentration des MSN dans la suspension</b>	<b>141</b>
IV.4.1	Morphologie et composition des agglomérats	142
IV.4.2	Remplissage du réseau poreux	144
<b>IV.5</b>	<b>Influence de la composition du solvant</b>	<b>146</b>
IV.5.1	Morphologie et composition des agglomérats	147
IV.5.2	Remplissage du réseau poreux	149
<b>IV.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>150</b>
<b>CHAPITRE V.</b>	<b>INFLUENCE DES PARAMETRES DU PROCEDE D'ATOMISATION</b>	<b>153</b>
<b>V.1</b>	<b>Influence sur le déroulement du procédé et les propriétés des nanosystèmes obtenus</b>	<b>156</b>
V.1.1	Influence de la taille des orifices de la buse d'atomisation	156
V.1.1.1	Observations directes	157
V.1.1.2	Morphologie et composition des agglomérats	159
V.1.1.3	Remplissage du réseau poreux	161
V.1.2	Température d'entrée $T_e$ et temps de séjour (hauteur de la colonne)	162
V.1.2.1	Observations directes	163
V.1.2.2	Morphologie et composition des agglomérats	165
V.1.2.3	Remplissage du réseau poreux	170
V.1.3	Débit des courants entrants (gaz sécheur, suspension atomisée)	172
V.1.3.1	Observations directes	172
V.1.3.2	Morphologie et composition des agglomérats	174
V.1.3.3	Remplissage du réseau poreux	177
<b>V.2</b>	<b>Bilans thermiques : approche quantitative</b>	<b>179</b>
V.2.1	Etude énergétique préliminaire du procédé	179
V.2.2	Bilan thermique sans encapsulation	183
V.2.2.1	Courant gazeux seul	183
V.2.2.2	Bilan thermique avec atomisation d'éthanol	185
V.2.3	Atomisation avec des conditions de référence	187
V.2.4	Influence de divers paramètres sur le bilan thermique du procédé	189
V.2.4.1	Température d'entrée $T_e$	189
V.2.4.2	Hauteur de la colonne	190
V.2.4.3	Débit du gaz sécheur	191
<b>V.3</b>	<b>Conclusion</b>	<b>192</b>
<b>CHAPITRE VI.</b>	<b>EVALUATION DES PROPRIETES DE LIBERATION A PARTIR DES MSN CHARGEES PAR CO-ATOMISATION SECHAGE</b>	<b>195</b>
<b>VI.1</b>	<b>Libération de substances actives à partir d'un vecteur (nano)particulaire</b>	<b>197</b>

VI.1.1	Types de libération	197
VI.1.2	Méthodes d'analyse de la libération	198
VI.1.3	Suivi de la libération par la méthode de dialyse	200
VI.1.4	Matériels et méthodes	201
<b>VI.2</b>	<b>Libérations de MSN redispersées dans différentes</b>	<b>202</b>
<b>VI.3</b>	<b>Comparaison avec une solution d'ibuprofène</b>	<b>204</b>
<b>VI.4</b>	<b>Libération pources différents ratios <math>R_{ibu:Si}</math></b>	<b>206</b>
<b>VI.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>208</b>
	<b>CONCLUSION GENERALE</b>	<b>210</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>219</b>

## LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

### Chapitre I

Figure I.1 : Schéma de principe d'un traitement par voie parentérale systémique (à gauche) et d'un traitement par vectorisation (à droite) .....	10
Figure I.2 : Schéma de principe de l'Enhanced Permeability and Retention (EPR), adapté de Raemdonck et al. 2014 .....	10
Figure I.3 : Schémas de différents types de vecteurs possibles .....	12
Figure I.4 : Formule développée et dimensions de la molécule d'ibuprofène .....	15
Figure I.5 : Schéma d'une particule non poreuse pleine (à gauche) et d'un type de particule poreuse, vue de dessus et transversale (à droite). En noir, la surface spécifique disponible. ....	17
Figure I.6 : Classement des solides poreux en fonction de la taille des pores (Sanchez 2018).....	17
Figure I.7 : Schémas de différents types de silice poreuse .....	19
Figure I.8 : Schéma de l'organisation mésoporeuse de silice de type MCM-41 (adapté de Schwanke et al. 2017) .....	20
Figure I.9 : Diagramme de phase du système binaire CTAB/eau en fonction de la température et de la fraction de tensioactif $\gamma$ (adapté de Varade et al. 2008) .....	22
Figure I.10 : Schéma de l'organisation du CTAB et des premiers mécanismes de synthèse de particules après l'ajout de précurseur (TEOS) (d'après Yi et al. 2015) .....	23
Figure I.11 : Représentation schématique de l'étape d'élimination du tensioactif afin d'obtenir la porosité (vue perpendiculaire aux pores cylindriques à gauche, et parallèle aux pores à droite) .....	23
Figure I.12 : Formule développée et composition de la molécule tensioactive de CTAB .....	24
Figure I.13 : Schéma de principe de l'opération unitaire de séchage en co-courant.....	28
Figure I.14 : Représentation schématique des approches top-down et bottom-up pour la formation de particules et/ou d'agglomérats (adapté de Joni et Panatarani 2016).....	29
Figure I.15 : Schéma d'un procédé d'atomisation avec séchage à co-courant et un cyclone pour dispositif de séparation (Benoît et al. 2013).....	29
Figure I.16 : Effet de la concentration en produit sur la composition des gouttes de suspension atomisée (Lyonnard et al. 2002) .....	33
Figure I.17 : Clichés MEB de particules de $\beta$ -Galactosidase, produites avec un nano-atomiseur, avec une buse de 4 $\mu\text{m}$ (A), 5,5 $\mu\text{m}$ (B) et 7 $\mu\text{m}$ (Bürki et al. 2011) .....	34
Figure I.18 : (1) Effets hydrodynamiques dans une goutte ; le gradient de température à la surface génère une force thermophorétique qui déplace les particules vers l'interface goutte/gaz. (2) Effet de la température sur la morphologie des agglomérats : $T_e =$ (a) 200, (b) 400, (c) 600 et (d) 1000 °C (Iskandar et al. 2003) .....	35
Figure I.19 : Effet du débit du gaz sécheur sur la stabilité des gouttes (d'après Iskandar et al. 2003) .....	36
Tableau I.1 : Tableau récapitulatif de l'influence des paramètres formulations .....	34
Tableau I.2 : Tableau récapitulatif de l'influence des paramètres procédés .....	37

### Chapitre II

Figure II.1 : Schéma de principe d'une synthèse de MSN en réacteur double enveloppe.....	44
Figure II.2 : Cliché MEB d'ibuprofène pur (x100) et distributions de taille de particules différentielles et cumulés (issues de BASF Fiche de Données de Sécurité) .....	45
Figure II.3 : Diagramme binaire eau/éthanol à $P = 35$ mbar (Les données ont été obtenues avec Simulis Thermodynamics) .....	47
Figure II.4 : Schéma de principe du système de pulvérisation de la buse du Nano Spray Dryer B-90 de Büchi (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016) .....	48
Figure II.5 : Distribution de taille des gouttes en sortie de la buse du Nano Spray Dryer B-90 selon le diamètre des orifices de la membrane (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016).....	49
Figure II.6 : Schéma de principe du système de collection électrostatique de particules du Nano Spray Dryer B-90 de Büchi (S. H. Lee et al. 2011).....	50

Figure II.7 : Schéma de principe du Nano Spray Dryer B-90 de Büchi avec utilisation d'une boucle d'inertage, d'un déshumidificateur et d'un aspirateur (adapté de Arpagaus 2011).....	52
Figure II.8 : Schéma de principe du Nano Spray Dryer B-90 raccordé à la boucle d'inertage B-295 (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016).....	53
Figure II.9 : Schéma de principe du Nano Spray Dryer B-90 raccordé au déshumidificateur B-296 – utilisation en circuit fermé (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016).....	53
Figure II.10 : Représentation du diamètre hydrodynamique d'une particule (Tourbin, 2006).....	56
Figure II.11 : Clichés MET de MSN de différentes tailles : a) 280 nm (insert : analyse par FFT de l'image MET), b) MET Haute résolution d'une particule de 110 nm de diamètre (Lu et al. 2009) .....	58
Figure II.12 : Clichés MET de MSN observées sous différents angles : a) parallèle ou (b) perpendiculaire à l'axe en longueur des mésopores (Slowing et al. 2008) .....	59
Figure II.13 : Sphère d'Ewald et vecteur de diffusion « q » .....	60
Figure II.14 : Schéma d'une maille hexagonale et représentation de plusieurs distances mises en jeu .....	61
Figure II.15 : Cliché MET, modèle de structure, et courbe SAXRD de MCM-41 (Solovyov 2013) .....	62
Figure II.16 : Classification IUPAC des isothermes d'adsorption et de désorption physique (tiré de ALOthman 2012) .....	63
Figure II.17 : Epaisseur de couche adsorbée en fonction de la pression relative de la référence silice-alumine tracée avec différentes corrélations .....	66
Figure II.18 : Courbe DRX d'un porte-échantillon en aluminium sur le passeur d'échantillons (x1/5) .....	67

Tableau II.1 : Solubilité de l'ibuprofène dans l'eau et l'éthanol dans les Conditions Normales de Température et de Pression (T = 25 °C, P = 1 Atm) (Bustamante et al. 2000) .....	46
Tableau II.2 : LIE et LSE de l'éthanol , données en pourcentage du volume d'éthanol dans l'air (Petit et Poyard 2004) .....	47
Tableau II.3 : Correspondance entre la taille des orifices de la membrane d'atomisation du Nano Spray Dryer B-90 et la taille des gouttes expulsées dans le cas de l'eau (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016) .....	49

### **Chapitre III**

Figure III.1 : Spectroscopie infrarouge de MSN avant et après calcination .....	76
Figure III.2 : Mesure DLS de l'échantillon MSN05 après calcination .....	76
Figure III.3 : Courbe SAXS des MSN de la synthèse MSN11 .....	78
Figure III.4 : Schéma d'une maille hexagonale et représentation du diamètre de pores $d_{pores}$ , de la distance centre-à-centre a et de l'épaisseur du mur e.....	79
Figure III.5 : Courbes SAXS de la seconde campagne de synthèse. Encart: Zoom sur le second pic d'intensité diffusée .....	79
Figure III.6 : Courbes SAXS des lots de particules MSN Lot01, MSN Lot02, et MSN Lot03. Encart: Zoom sur le second pic d'intensité diffusée .....	80
Figure III.7 : Image MEB FEI de MSN03 avant calcination (x10k) .....	81
Figure III.8 : Diagramme DRX du lot de particules MSN Lot01.....	82
Figure III.9 : Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote des différents Lots de MSN .....	82
Figure III.10 : Distributions de taille de pores des différents Lots de MSN, déterminées par théorie BJH .....	83
Figure III.11 : Diagramme DRX de l'ibuprofène pur .....	84
Figure III.12 : Différents spectres RMN d'ibuprofène brut et d'ibuprofène dissout dans l'éthanol.....	85
Figure III.13 : Clichés MEB FEG de MSN atomisées (Lot 01) : (a) x5k, (b) x10k .....	87
Figure III.14 : Diffractogramme RX des MSN du Lot01, avant et après atomisation.....	88
Figure III.15 : Analyses ATG (en noir) et ATD (en rouge) de MSN atomisées (provenant du Lot01).....	88
Figure III.16 : Images STEM d'une particule issue de la poudre provenant de MSN atomisées (Lot01), avec orientation dans l'axe des pores (a) et perpendiculaire à cet axe (b).....	90
Figure III.17 : Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote des MSN du Lot01, avant et après atomisation .....	90
Figure III.18 : Distribution des tailles de pores des MSN du Lot01, avant et après atomisation .....	91

Figure III.19 : Courbe SAXS de MSN du Lot01, avant et après atomisation .....	92
Figure III.20 : Spectre RMN <sup>1</sup> H du solide de MSN atomisées (provenant du Lot 01) .....	93
Figure III.21 : Spectres RMN <sup>29</sup> Si (spectre du dessus) et spectre RMN <sup>29</sup> Si CP (spectre du dessous) de MSN seules atomisées (provenant du Lot01) .....	93
Figure III.22 : Schéma de principe de l'atomisation-séchage de MSN .....	94
Figure III.23 : Cliché MEB FEI de poudre obtenue par ibuprofène seul atomisé (x100) .....	95
Figure III.24 : Diffractogramme de l'ibuprofène, avant et après atomisation .....	95
Figure III.25 : Analyses ATG (en noir) et ATD (en rouge) d'ibuprofène seul atomisé .....	96
Figure III.26 : Spectres RMN <sup>13</sup> C et <sup>13</sup> C CP du solide d'ibuprofène solide, dissout dans l'éthanol, et d'ibuprofène atomisé .....	97
Figure III.27 : Photo de la buse d'atomisation avant puis après atomisation dans les conditions de référence ..	98
Figure III.28 : Images MEB FEG d'agglomérats de particules atomisées dans les conditions de référence (MSN Lot01) .....	99
Figure III.29 : Courbes DRX de matériaux initiaux (MSN et Ibuprofène), de MSN seules atomisées (MSN Lot01) et de poudre atomisée dans les conditions de référence .....	100
Figure III.30 : Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote des MSN du Lot01, avant et après atomisation, et de la poudre atomisée dans les conditions de référence .....	101
Figure III.31 : Distribution des tailles de pores des MSN du Lot01, avant et après atomisation, et de la poudre atomisée dans les conditions de référence .....	102
Figure III.32 : Représentation schématique d'ibuprofène dans de la silice poreuse, remplissant complètement les pores (a) ou remplissant partiellement les pores, laissant de l'espace vide (b) (adapté de Guenneau et al. 2013) .....	103
Figure III.33 : (a) Cliché HAADF-STEM du réseau poreux de poudre atomisée dans les conditions de référence (MSN Lot01). (b) Profils de distributions C et O et (c) Profils de distributions C et Si, obtenus en suivant la ligne noire présente sur le cliché .....	104
Figure III.34 : (a) Profils SAXS de MSN (Lot01) et de poudre atomisée dans les conditions de référence (en log/log), (b) zoom sur la région reliée aux pics de diffractions, dus au réseau mésoporeux (en linéaire) .....	105
Figure III.35 : Spectres RMN <sup>13</sup> C du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de MSN (Lot01) chargées dans les conditions de référence (* : Ethanol) .....	106
Figure III.36 : Spectres RMN <sup>13</sup> C du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de MSN (Lot01) chargées dans les conditions de référence (* : Ethanol) ; zoom sur la zone correspondant au signal du Carbone Méthyle n°3 .....	107
Figure III.37 : Spectres RMN <sup>13</sup> C CP du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de MSN chargées (Lot01) dans les conditions de référence .....	107
Figure III.38 : Spectres RMN <sup>1</sup> H du solide d'ibuprofène solide, atomisé, et dissout dans l'éthanol, de MSN atomisées (Lot01), et de poudre atomisée dans les conditions de référence (▼ : Signal OH labile, * : Ethanol) .....	108
Figure III.39 : Expérience NOESY <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H 2D pour l'atomisation de référence (avec le Lot01). Dans le rectangle : cross-peaks NOE entre les groupements OH et les méthyles 3, 12 et 13 de l'ibuprofène. Flèche : cross-peaks NOE entre les groupements OH et les hydrogènes aromatiques de l'ibuprofène .....	109
Figure III.40 : Schéma de principe d'encapsulation d'ibu au sein de MSN par atomisation. (1) Ibuprofène physisorbé ; (2) Diffusion de l'ibuprofène libre dans les pores .....	110
Tableau III.1 : Analyses DLS (diamètre hydrodynamique et Pdl) de toutes les synthèses de MSN réalisées .....	77
Tableau III.2 : Valeurs obtenues d'après l'analyse SAXS de la poudre MSN11 dont la courbe est en Figure III.3	79
Tableau III.3 : Distances centre-à-centre a obtenues par SAXS pour la seconde campagne de synthèse de MSN .....	80
Tableau III.4 : Propriétés de surface des différents Lots de MSN, obtenues par Adsorption d'azote .....	83
Tableau III.5 : Valeur des différents paramètres liés au procédé et à la suspension pour l'atomisation de référence .....	86
Tableau III.6 : Pourcentages massiques des différentes entités des MSN atomisées (MSN Lot01, calculés <i>via</i> les courbes obtenues en ATG et ATD, présentées en Figure III.15) .....	89



Tableau III.7 : Propriétés de surface des MSN du Lot01 avant et après atomisation, obtenues par les théories BET et BJH suite à l'analyse par adsorption d'azote .....	91
Tableau III.8 : Propriétés de surface de l'ibuprofène atomisé, obtenues par les théories BET et BJH, suite à l'analyse par adsorption d'azote .....	97
Tableau III.9 : Propriétés de surface de MSN Lot01 avant et après atomisation, d'ibuprofène atomisé, et de la poudre atomisée dans les conditions de référence, obtenues par adsorption d'azote .....	102

#### **Chapitre IV**

Figure IV.1 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées sous différentes conditions de dispersion de la suspension (les MSN viennent du Lot01) .....	118
Figure IV.2 : Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote de MSN et de poudres atomisées sous différentes conditions de dispersion (les MSN viennent du Lot01). Encart : Zoom sur les isothermes correspondant aux 4 poudres atomisées .....	119
Figure IV.3 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote) de MSN et de poudres atomisées sous différentes conditions de dispersion (les MSN viennent du Lot01) .....	120
Figure IV.4 : Courbes SAXS de MSN et de poudres atomisées dans différentes conditions d'utilisation d'ultrasons pulsés (les MSN viennent du Lot01) .....	121
Figure IV.5 : Images MEB de poudre atomisée avec différents temps de mise en contact (les MSN viennent du Lot02) .....	123
Figure IV.6 : Courbes DRX de MSN et de poudres atomisées après différents temps de mise en contact (les MSN viennent du Lot02) .....	124
Figure IV.7 : Distributions de taille de pores (obtenue par Adsorption d'azote) et courbes SAXS de MSN et de poudres atomisées dans différentes conditions de dispersion (les MSN viennent du Lot02) .....	125
Figure IV.8 : Représentation schématique d'une MSN chargée en ibuprofène avec les pores obstrués par des molécules d'ibuprofène (a), et des pores non obstrués (b). En pointillés, l'extrémité des pores des MSN .....	126
Figure IV.9 : Clichés MEB d'échantillons atomisés à plusieurs ratios $R_{Ibu:Si}$ : (a) 0:100, (b) 25:75, (c) 50:50, (d) 80:20, (e) 100:0 (les MSN viennent du Lot01) .....	127
Figure IV.10 : Clichés MEB à faible grossissement (x1000) d'échantillons atomisés à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (les MSN viennent du Lot01) .....	128
Figure IV.11 : Courbes DRX d'ibuprofène solide et d'échantillons atomisés à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (les MSN viennent du Lot01) .....	129
Figure IV.12 : (a) Analyse Thermogravimétrique et (b) Analyse Thermodifférentielle d'échantillons atomisés à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (les MSN viennent du Lot01). Ecart dans (a) : zoom sur la courbe $R_{Ibu:Si}=0:100$ , encart dans (b) : zoom entre 20 et 160 °C .....	130
Figure IV.13 : Clichés MET d'échantillons atomisés à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ : (a) 25:75, (b) 30:70 et (c) 40:60 (les MSN viennent du Lot01) .....	131
Figure IV.14 : (a) Profils SAXS de MSN et de MSN chargées à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (tracé en log/log), (b) zoom sur la région reliée aux pics de diffractions, dus au réseau mésoporeux (les MSN viennent du Lot01) .....	132
Figure IV.15 : Distribution de taille des pores des MSN et de poudres atomisées à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ , déterminées par théorie BJH (les MSN viennent du Lot01) .....	134
Figure IV.16 : Spectres RMN $^{29}Si$ (gauche) et spectre RMN $^{29}Si$ CP (droite) du solide de poudre atomisée à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (les MSN viennent du Lot01) .....	135
Figure IV.17 : Spectres RMN $^{13}C$ du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de poudre atomisée à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (* : Ethanol ; les MSN viennent du Lot01) .....	136
Figure IV.18 : Spectres RMN $^{13}C$ CP du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de poudre atomisée à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (les MSN viennent du Lot01) .....	136
Figure IV.19 : Spectres RMN $^{13}C$ du solide de la Figure IV.17 ; zoom de la zone correspondant au signal du Carbone Méthyle n°3 .....	137
Figure IV.20 : Spectre RMN $^{13}C$ INEPT du solide de poudre atomisée à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (* : Ethanol ; les MSN viennent du Lot01) .....	138
Figure IV.21 : Spectres RMN $^1H$ du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de poudre atomisée à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (▼ : Signal OH labile, * : Ethanol ; les MSN viennent du Lot01) .....	139

Figure IV.22 : Comportement des molécules d'ibuprofène dans la suspension de MSN avant atomisation (schémas du haut) et dans la poudre après atomisation (schémas du bas) selon le ratio $R_{Ibu:Si}$ .....	140
Figure IV.23 : Clichés MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes concentrations en MSN (les MSN viennent du Lot02) .....	142
Figure IV.24 : Schéma du séchage d'une goutte de suspension atomisée en fonction des concentrations initiales en MSN .....	143
Figure IV.25 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée à différentes concentrations en MSN (qui viennent du Lot02) .....	144
Figure IV.26 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote, à gauche) et courbes SAXS (à droite) de MSN et de poudre atomisée à différentes concentrations en MSN (les MSN viennent du Lot02) ....	145
Figure IV.27 : Clichés MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes compositions de solvant (les MSN viennent du Lot03) .....	148
Figure IV.28 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée dans différents solvants (les MSN viennent du Lot03) .....	149
Figure IV.29 : Distributions de taille de pores (obtenue par Adsorption d'azote) et courbes SAXS de MSN (Lot01) et de poudre atomisée à différentes compositions de solvants (les MSN viennent du Lot03) .....	150
Tableau IV.1 : Expériences réalisées et variation des paramètres opératoires liés à la formulation de la suspension .....	116
Tableau IV.2 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote des MSN initiales (avant atomisation), et des particules chargées atomisées avec différentes conditions de dispersion de la suspension (les MSN viennent du Lot01) .....	120
Tableau IV.3 : Propriétés de surface de MSN et de poudres atomisées à différents temps de mise en contact, obtenues par adsorption d'azote (les MSN viennent du Lot02) .....	124
Tableau IV.4 : Quantités de MSN (du Lot01), d'ibuprofène et d'éthanol dans la suspension initiale selon le ratio $R_{Ibu:Si}$ .....	127
Tableau IV.5 : Pourcentages massiques des différentes entités dans les poudres atomisées et ratio réel $R_{Ibu:Si}$ associé (calculés avec les courbes ATG) .....	130
Tableau IV.6 : Rapports des valeurs des vecteurs de diffusion reliés au réseau mésoporeux et distance centre à centre $a$ , obtenus par SAXS pour des MSN et des poudres atomisées à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ (les MSN viennent du Lot01) .....	132
Tableau IV.7 : Propriétés de surface MSN et de poudres atomisées à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ , obtenues par Adsorption d'azote (les MSN viennent du Lot01) .....	133
Tableau IV.8 : Quantification des différents états de l'ibuprofène par spectroscopie RMN du solide. Le taux de remplissage des pores a été calculé en combinant les résultats d'adsorption d'azote, d'ATG et de RMN .....	139
Tableau IV.9 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différentes concentrations de MSN (les MSN viennent du Lot02) .....	144
Tableau IV.10 : Comparaison de la solubilité de l'ibuprofène dans les différents solvants et de la quantité d'ibuprofène utilisée lors de l'atomisation (les valeurs de solubilités sont tirées de Manrique et Martínez 2007 ; pour 75 % EtOH, on a pris la solubilité à 70 % EtOH ; pour 25 % EtOH, on a pris la solubilité à 20 % EtOH) .....	147
Tableau IV.11 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différentes compositions de solvant (les MSN viennent du Lot03) .....	149

## **Chapitre V**

Figure V.1 : Photo de la buse d'atomisation lors de l'atomisation à $\varnothing_{buse} = 4 \mu m$ .....	158
Figure V.2 : Photos des électrodes et de la buse d'atomisation lors de l'atomisation à $\varnothing_{buse} = 5,5 \mu m$ .....	158
Figure V.3 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes tailles de pores de la buse d'atomisation (les MSN proviennent du Lot03) .....	160
Figure V.4 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée avec des membranes de pulvérisation comportant des orifices de tailles différentes (les MSN viennent du Lot03) .....	160

Figure V.5 : Distributions de taille de pores de particules (obtenues par adsorption d'azote) et courbes SAXS de poudre atomisée pour différentes tailles d'orifices de la membrane d'atomisation (les MSN viennent du Lot03) .....	162
Figure V.6 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes températures (en configuration basse ; les MSN viennent du Lot02) .....	165
Figure V.7 : Clichés MEB de l'échantillon atomisé à $T_e=50$ °C (en configuration basse ; les MSN sont issues du Lot02) .....	166
Figure V.8 : Clichés MEB de l'échantillon atomisé à $T_e=30$ °C (en configuration basse ; les MSN sont issues du Lot02) .....	167
Figure V.9 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes températures (en configuration haute ; les MSN sont issues du Lot02) .....	168
Figure V.10 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes hauteurs de colonne (à $T_e = 70$ °C ; les MSN viennent du Lot02).....	169
Figure V.11 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée à différentes températures d'entrée $T_e$ et hauteurs de colonne (les MSN viennent du Lot02) .....	169
Figure V.12 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote) et courbes SAXS de poudre atomisée à différentes températures de séchage $T_e$ et différentes hauteurs de colonne (les MSN viennent du Lot02) .....	171
Figure V.13 : Schéma de MSN chargées, avec différentes localisations des molécules d'ibuprofène. En pointillés, l'extrémité des pores des MSN .....	172
Figure V.14 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différents débits de gaz entrant (les MSN viennent du Lot03) .....	175
Figure V.15 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différents taux d'atomisation (les MSN viennent du Lot03) .....	176
Figure V.16 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée à différents débits de gaz (à gauche) et débits de suspension (% Atomisation, à droite ; les MSN sont issues du Lot03).....	177
Figure V.17 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote) et courbes SAXS de poudre atomisée à différents débits de gaz sécheur (les MSN viennent du Lot03) .....	178
Figure V.18 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote) et courbes SAXS de poudre atomisée à différents débits de suspension (pourcentage d'atomisation ; les MSN viennent du Lot03) .....	179
Figure V.19 : Schéma représentant les transferts de chaleur et de matière entre une gouttelette et le gaz de séchage .....	180
Figure V.20 : Schéma de principe du Nano Spray Dryer B-90 avec les flux thermiques en jeu. En pointillés, le système considéré pour les bilans réalisés .....	182
Tableau V.1 : Expériences réalisées et variation des paramètres opératoires du procédé d'atomisation .....	156
Tableau V.2 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées pour différentes tailles d'orifices de la membrane de la buse d'atomisation (les MSN sont issues du Lot03) .....	161
Tableau V.3 : Données obtenues lors d'atomisations à différentes températures d'entrée $T_e$ et différentes hauteurs de colonne .....	163
Tableau V.4 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différentes températures de séchage $T_e$ et hauteurs de colonne (les MSN viennent du Lot02)....	170
Tableau V.5 : Données obtenues lors d'atomisations à différents débits de courants entrants .....	173
Tableau V.6 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différents débits de gaz sécheur (les MSN viennent du Lot03) .....	177
Tableau V.7 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différents débits de suspension atomisée (les MSN viennent du Lot03) .....	178
Tableau V.8 : Données thermodynamiques obtenues grâce au composant logiciel Simulis Thermodynamics .	183
Tableau V.9 : Données thermodynamiques mesurées et calculées et résultats des bilans lors de la circulation du courant gazeux seul. En texte normal : valeurs mesurées, en italique : valeurs obtenues par Simulis, en gras : valeurs calculées .....	184

Tableau V.10 : Données thermodynamiques mesurées et calculées et résultats des bilans dans le cas d'une atomisation d'éthanol pur. En texte normal : valeurs mesurées, en italique : valeurs obtenues par Simulis, en gras : valeurs calculées.....	186
Tableau V.11 : Flux thermiques calculés dans le cas d'une co-atomisation dans les conditions de référence (Ref). En texte normal : Flux enthalpiques intermédiaires au calcul, en gras : Flux enthalpiques calculés par le bilan	188
Tableau V.12 : Valeurs des différents flux thermiques mis en jeu lors des co-atomisations en fonction de $T_e$ .	190
Tableau V.13 : Valeurs des flux thermiques mis en jeu lors des co-atomisations en fonction de la hauteur de colonne.....	190
Tableau V.14 : Influence du débit de gaz sécheur sur le flux thermique lié à l'encapsulation .....	191

## **Chapitre VI**

Figure VI.1 : Profils de libération obtenus à partir de différents types de vecteurs (Benoît et al. 2013).....	197
Figure VI.2 : Schéma de principe de la méthode de dialyse (D'Souza 2014) .....	199
Figure VI.3 : Schéma représentant la technique de dialyse. En entouré, la libération de l'ibuprofène des MSN vers la paroi interne de la membrane ( $k_1$ ), et son passage de l'intérieur vers l'extérieur de la membrane ( $k_2$ )	200
Figure VI.4 : Spectre d'absorbance de l'ibuprofène entre 240 et 280 nm .....	202
Figure VI.5 : Photo de libération de MSN chargées dans les conditions de référence, redispersées aux ultrasons .....	203
Figure VI.6 : Profils de libération d'ibuprofène de MSN chargées dans les conditions de référence, redispersées avec et sans ultrasons .....	204
Figure VI.7 : Comparaison des profils de libération d'ibuprofène à partir des MSN chargées dans les conditions de référence et redispersées sous ultrasons et à partir d'une solution d'ibuprofène.....	205
Figure VI.8 : Profils de la quantité d'ibuprofène libéré en fonction de la racine carrée de temps pour la libération d'ibuprofène de MSN chargées dans les conditions de référence (redispersées avec ultrasons), et d'une solution d'ibuprofène .....	206
Figure VI.9 : Profils de libération d'ibuprofène à partir d'une solution d'ibuprofène, et de MSN chargées à différents ratios $R_{Ibu:Si}$ .....	207
Tableau VI.1 : Analyses DLS (diamètre hydrodynamique et Pdl) de suspension de poudre atomisée dans les conditions de référence, redispersée dans différentes conditions.....	203



## NOMENCLATURE

### Lettres latines :

A : Aire de la colonne (en m<sup>2</sup>)

a : Distance centre-à-centre (en nm)

Abs : Absorbance

a<sub>moyen</sub> : Distance centre-à-centre moyenne (en nm)

API : Active Pharmaceutical Ingredients, ou molécules pharmaceutiques

ATD : Analyse Thermodifférentielle

ATG : Analyse Thermogravimétrique

ATM : Analyse Thermomécanique

BET : Théorie de Brunauer, Emmett et Teller

BJH : Théorie de Barrett, Joyner et Halenda

CMC : Concentration Micellaire Critique (en g.L<sup>-1</sup>)

CP : Polarisation croisée

$C_{p,Y}(X, T, P)$  : Capacité thermique massique du composé X à l'état physique Y à la température T et à la pression P (en J.kg<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>)

CTAB : Bromure d'hexadécyltriméthylammonium

DSC : Calorimétrie Différentielle à Balayage

d<sub>h,k,l</sub> : Distance inter-réticulaire (en nm)

d<sub>i</sub> : Diamètre hydrodynamique des particules mesuré en DLS lors de la mesure i (en nm)

DLS : Diffusion Dynamique de la Lumière

d<sub>moy</sub> : Diamètre hydrodynamique moyen sur trois mesures réalisées en DLS (en nm)

d<sub>pores</sub> : Diamètre de pores des MSN (en nm)

DRX : Diffraction des Rayons X

$D_{v_{N_2}}$  : Débit de gaz entrant dans l'atomiseur (azote) (en L.min<sup>-1</sup>)

$D_{v_{sus}}$  : Débit de suspension atomisée (en L.min<sup>-1</sup>)

EELS : Spectroscopie de Pertes d'Énergie des Electrons transmis (Electron Energy Loss Spectroscopy)

EPR : Enhanced Permeability and Retention, ou Perméabilité accrue grâce à un effet de rétention

H : Hauteur de la colonne (en cm)

HAADF : Type de Détecteur (High-Angle Annular Dark Field)

HMS : Silice Mésoporeuse Creuse en son centre (Hollow Mesoporous Silica)

I : Spin nucléaire

[Ibu] : Concentration en ibuprofène (en mg.mL<sup>-1</sup>)

INEPT : Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer

k<sub>d</sub> : Vecteur d'onde diffusé (en Å<sup>-1</sup>)

k<sub>0</sub> : Vecteur d'onde incident (en Å<sup>-1</sup>)

LIE : Limite Inférieure d'Explosivité (en %)

l<sub>molécule</sub> : Longueur caractéristique de la molécule (en nm)

Lotxx : Lot n°xx de MSN, regroupant plusieurs synthèses

LSE : Limite Supérieure d'Explosivité (en %)

MAS : Rotation à l'Angle Magique (Magic Angle Spinning)

MCM-41 : Mobil Composition Matter, Type 41

MEB : Microscope Electronique à Balayage

MET : Microscope Electronique en Transmission  
 MOF : Metal Organic Frameworks  
 MSN : Nanoparticules de silice mésoporeuse de type MCM-41 (Mesoporous Silica Nanoparticles)  
 MSN<sub>xx</sub> : Synthèse n°xx de MSN  
 MWCO : Molecular Weight Cut Off, ou Poids Moléculaire de Séparation (en kD)  
 $\dot{m}_X$  : Débit massique du composé X (en kg.s<sup>-1</sup>)  
 NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy  
 P : Pression du gaz sécheur dans l'atomiseur (en mbar)  
 PBS : Phosphate Buffered Saline, ou Solution Tampon Phosphatée  
 Pdl : Indice de Polydispersité  
 $\dot{Q}$  : Flux de chaleur (en W)  
 q : Vecteur de diffusion (en Å<sup>-1</sup>)  
 $q_i$  : Vecteur de diffusion lié au pic i (en Å<sup>-1</sup>)  
 $R_{ATG}$  : Ratio Massique Ibuprofène:Silice calculé à partir des données des analyses en ATG  
 $R_{Ibu:Si}$  : Ratio massique Ibuprofène : Silice  
 $R_{INT}$  : Ratio Massique entre l'ibuprofène « interne » (dans les pores, liquid-like et/ou amorphe) et la silice  
 $R_k$  : Rayon de courbure du ménisque forme lors d'une mesure de surface par adsorption d'azote (en nm)  
 RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
 SAXRD : Diffraction des Rayons X aux Petits Angles  
 SAXS : Diffusion des Rayons X aux Petits Angles (Small Angle X-Rays Scattering en anglais)  
 SBA-15 : Santa Barbara Amorphous, Type 15  
 [Si] : Concentration en MSN (en g.L<sup>-1</sup>)  
 $S_{spé}$  : Surface spécifique (en m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>)  
 STEM : Microscope Electronique en Transmission à Balayage  
 $T_{air}$  : Température de l'air extérieur à l'atomiseur (en °C)  
 $T_e$  : Température d'entrée du gaz sécheur (en °C)  
 $T_{eb}(X, P)$  : Température d'ébullition du composé X, à la pression P (en °C)  
 TEOS : Orthosilicate de tétraéthyle  
 $t_{imp}$  : Temps de mise en contact (en min ou h)  
 $T_{libé}$  : Température du milieu de libération (en °C)  
 $T_{ref}$  : Température de référence choisie (en °C)  
 TMS : Tétraméthylsilane  
 $T_s$  : Température de sortie du gaz sécheur (en °C)  
 $T_{tête}$  : Température de la tête de la buse d'atomisation (en °C)  
 $U$  : Coefficient global d'échange thermique de la colonne d'atomisation (en W.m<sup>2</sup>.K<sup>-1</sup>)  
 US : Ultrasons  
 $V_{libé}$  : Volume du milieu de libération (en mL)  
 $V_{membrane}$  : Volume de suspension au sein de la membrane (en mL)  
 $V_{poreux}$  : Volume poreux (en cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup>)  
 $\varnothing_{buse}$  : Diamètre des orifices de la buse d'atomisation (en μm)

### Lettres grecques :

$\delta$  : Déplacement chimique (en ppm)

$\Delta T_{ml}$  : Moyenne logarithmique des écarts de température au niveau de la paroi entre le gaz au sein de la colonne et l'air ambiant à l'extérieur de l'atomiseur

$\Delta H_{vap}(X, T, P)$  : Enthalpie de vaporisation du composé X, à la température T et à la pression P (en  $\text{kJ.kmol}^{-1}$  ou en  $\text{J.kg}^{-1}$ )

$\Delta\rho$  : Contraste (différence de densité)

$2\theta$  : Angle de déviation entre le faisceau incident et la direction du détecteur en DRX (en °)

$\lambda$  : Longueur d'onde (en nm)

$\mu$  : Moment magnétique nucléaire

$\nu_{\text{échantillon}}$  : Fréquence de résonance des spins de l'échantillon (en MHz)

$\nu_{\text{référence}}$  : Fréquence de résonance des spins de l'échantillon (en MHz)

$\rho$  : Rendement de récupération de la poudre atomisée (en %)

$\rho_s$  : Densité de la silice

$\rho_0$  : Densité de l'intérieur de la porosité

$\rho_{Y,X}(T, P)$  : Masse volumique du composé X à l'état physique Y, à la température T et à la pression P (en  $\text{kg.m}^{-3}$ )





## Résumé :

Les nanosystèmes à visée biomédicale sont de plus en plus étudiés en tant qu'outil thérapeutique pour la délivrance contrôlée de substances actives. Grâce à leurs propriétés de surface, leur morphologie, leur réseau poreux organisé ainsi que leur biocompatibilité, les nanoparticules de silice mésoporeuse de type MCM-41 (notées MSN) font partie des nanovecteurs les plus répandus. Leur synthèse et leur fonctionnalisation externe/interne ont été largement étudiées, ainsi que leurs propriétés biologiques. Néanmoins, les procédés conventionnels de charge en molécules actives de MSN, comme l'imprégnation, ne présentent pas une efficacité de charge suffisante et sont difficiles à envisager à l'échelle industrielle. Pour surmonter ces limitations, nous avons mis en place un procédé innovant de co-séchage par atomisation pour les MSN, utilisant le Nano Spray Dryer B-90. L'ibuprofène a été choisi comme molécule modèle en raison de ses propriétés physico-chimiques, dont son caractère très faiblement hydrosoluble, de sa taille moléculaire et de la littérature abondante associée. Des techniques complémentaires, telles que DLS, MEB, MET, SAXS, RMN du solide, Adsorption d'azote, ATG/ATD, ... etc ont été utilisées pour effectuer une caractérisation multi-échelle des particules chargées. Les poudres séchées par atomisation ont été analysées du point de vue de la taille et de la morphologie des agrégats de MSN formés lors de l'atomisation, de la charge des pores et de la conformation de l'ibuprofène et de ses interactions avec la silice.

La caractérisation de poudre atomisée dans des conditions considérées comme référentes prouve que l'ibuprofène se charge dans les pores des MSN et se trouve dans un état qualifié de pseudo-liquide au sein du réseau, interagissant de manière non préférentielle avec la matrice de silice. Un mécanisme de charge en deux étapes a été proposé. Une première étape de charge au sein de la suspension initiale résulte de l'équilibre entre les molécules d'ibuprofène libres en solution et celles physisorbées à l'intérieur des pores des MSN. La seconde étape est réalisée au cours du séchage provoquant l'évaporation du solvant et la diffusion des molécules d'ibuprofène libres dans le réseau de pores. Le rapport massique ibuprofène/silice dans la suspension initiale affecte fortement la localisation (dans les mésopores ou en dehors) et l'état physique (cristallisé, amorphe ou pseudo-liquide) de l'ibuprofène. La quantification de chacune de ces phases a permis de calculer des taux de charge précis. Ainsi, pour des ratios élevés en ibuprofène dans la suspension initiale, il a été démontré que le remplissage des pores continue de s'exercer, alors même que de l'ibuprofène cristallin se forme à l'extérieur des pores. L'augmentation du taux de remplissage des pores s'accompagne dans ce cas d'une densification de l'ibuprofène dans le réseau poreux, passant d'un état pseudo-liquide à un état amorphe.

La concentration initiale en solide dans la suspension ainsi que la composition du solvant modifient la densité des agglomérats de MSN. En outre, les paramètres liés au procédé : la taille des pores de la buse d'atomisation, le débit de suspension d'alimentation, la température et le débit du gaz sécheur ont un effet moindre sur la charge en principe actif mais impactent la taille, la morphologie et la densité des agglomérats, ainsi que le rendement de récupération de la poudre en fin d'opération. Ces effets résultent de l'influence de ces paramètres sur la composition des gouttes formées par la buse d'atomisation et sur la cinétique de séchage. Une étude préliminaire a permis d'évaluer les propriétés de libération des MSN chargées et de mettre en évidence une libération rapide et complète de l'ibuprofène encapsulé.



# *Introduction générale*



## Contexte scientifique

En 1959, le concept des nanotechnologies a été présenté et révélé aux yeux du monde par Richard Feynman au *California Institute of Technology*, en décrivant un nouveau domaine scientifique avec des possibilités et des perspectives sans fin. Ces matériaux révèlent ainsi des propriétés encore jamais vues, comme par exemple des capacités de stockage accrues. Le terme « nanotechnologie » a été créé 15 ans plus tard pour définir les matériaux qui peuvent être utilisés dans ce monde nanométrique, et depuis maintenant plus d'un demi-siècle, d'énormes progrès ont été réalisés (Bernard 2010). On peut notamment citer la découverte des nanotubes de carbone au début des années 90, possédant des propriétés électriques, mécaniques et thermiques sans équivoque ce qui a permis leur utilisation dans l'électronique, le textile, ou encore la construction. De nos jours, les nanotechnologies sont utilisées quotidiennement : on peut nommer comme exemple d'innombrables produits cosmétiques, comme les crèmes solaires contenant des nanoparticules de  $\text{TiO}_2$  pour fluidifier le produit et le rendre plus agréable au toucher qu'avec un filtre minéral de taille plus importante. Le domaine de la santé n'a pas échappé à cette vague d'intérêt pour les nanomatériaux, avec le concept de « nanomédecine » qui est né juste avant la fin du  $\text{XX}^{\text{ème}}$  siècle. On peut notamment parler d'électrodes miniatures pour lutter contre les maladies dégénératives, ou encore de matériaux intelligents enrobant des médicaments, pour effectuer une délivrance la plus précise possible.

Le concept de vectorisation a aussi fait son chemin dans l'agriculture, mais ce sont les applications cosmétiques qui ont mené au développement du domaine nanoparticulaire, avec la production des liposomes en grande quantité. Le développement de nano-objets pour une application médicale avait déjà été pensé par le scientifique allemand Paul Ehrlich au début du  $\text{XX}^{\text{ème}}$  siècle, avec la théorie de la « magic bullet » : une balle magique, qui serait spécifiquement dirigée et active contre les agents infectieux dans l'organisme. Ce qui n'était qu'une théorie à cette époque est devenu réalité dans les années 90 avec les premiers principes actifs encapsulés, et cela ne cesse de se développer depuis. En 2009, le marché de la vectorisation pour des applications médicales a été évalué à 67 Millions de Dollars, ce qui donne une idée de son essor et de son utilisation importante ces dernières années. On retrouve aussi la vectorisation en imagerie médicale, où certaines applications reposent sur le suivi de l'évolution de produits de contraste injectés dans l'organisme (scintigraphie, IRM). En imagerie fonctionnelle, des particules possédant des propriétés particulières (phosphorescentes ou luminescentes par exemple) permettent d'étudier le fonctionnement de certains tissus du corps humain. Enfin, la vectorisation peut servir à cibler des organes ou des cellules précises, pour délivrer un principe actif de manière localisée.

Pour cette application thérapeutique, on trouve actuellement des liposomes (vésicules composées de couches de phospholipides), des nanoparticules polymériques, ou encore des nanoparticules minérales. Parmi ces dernières, les nanoparticules de silice présentent des propriétés avantageuses, dont leur biocompatibilité et leur capacité à être poreuses. De nombreux travaux de recherche utilisent notamment des nanoparticules de silice mésoporeuse en tant que matrice d'accueil afin d'y confiner un principe actif.

Pour réaliser l'encapsulation d'un principe actif dans des nanoparticules de silice mésoporeuse, différentes méthodes peuvent être utilisées. La méthode la plus couramment utilisée est l'imprégnation, mettant en contact pendant un temps suffisamment long les nanoparticules de silice avec la molécule active en solution. On peut aussi citer le procédé d'atomisation, qui est régulièrement utilisé dans les industries, pharmaceutique ou agroalimentaire par exemple, pour sécher une solution dans l'objectif d'obtenir une poudre sèche formée des molécules initialement solubilisées. Dans le cas de la silice mésoporeuse, l'atomisation peut être utilisée pour sécher une suspension composée de nanoparticules de silice et de molécules actives dissoutes, permettant alors de former une matrice de

silice chargée en molécules. Mais l'utilisation d'un atomiseur pour charger des particules de silice mésoporeuse n'a vu le jour que récemment. On peut principalement citer Shen et al. 2011, qui ont montré la possibilité de charger de la silice mésoporeuse à morphologie non contrôlée à l'aide d'un mini-atomiseur de paillasse.

Ces travaux, qui datent déjà de quelques années, mettent en œuvre la charge d'un principe actif dans de la silice mésoporeuse de taille micrométrique, et ne sont donc pas directement transposables à des particules nanométriques ce qui permettrait d'envisager l'utilisation de ces matériaux comme nanovecteurs pour réaliser du ciblage thérapeutique. D'autre part, ces études n'intègrent pas la possibilité de modifier différents paramètres liés à la formulation de la suspension ou au procédé d'atomisation dans l'objectif d'optimiser la charge du vecteur.

### **Objectifs de la thèse**

Dans ce contexte, nous avons cherché à prouver la faisabilité du procédé de co-atomisation séchage pour réaliser l'encapsulation d'actifs au sein de nanoparticules. Nous avons fait le choix de travailler avec de l'ibuprofène comme molécule modèle, en raison de ses propriétés physico-chimiques (dont son caractère faiblement hydrosoluble). Les particules mises en jeu sont des nanoparticules de silice mésoporeuse de type MCM-41, et seront synthétisées en amont. L'utilisation d'un nano-atomiseur, adapté à l'atomisation-séchage de particules de taille nanométrique, servira de base pour nos travaux. Enfin, l'utilisation de nombreuses techniques de caractérisation permettront d'obtenir des informations à plusieurs échelles : sur la morphologie et la composition de la poudre obtenue après atomisation, mais aussi et surtout sur la porosité des nanoparticules (organisation et dimension du réseau poreux, remplissage des pores de la silice, interaction ibuprofène-particule). Dans cette étude, nous analyserons en particulier l'influence de certains paramètres du procédé de co-atomisation séchage sur les propriétés de la poudre obtenue.

### **Programme de l'étude et plan du manuscrit**

Ce manuscrit comprend 6 parties.

Le premier chapitre remet en contexte l'intérêt de travailler avec des nanoparticules en tant que vecteur pour une application thérapeutique. Nous rappellerons notamment les avantages que possède la silice mésoporeuse utilisée à ces fins. Par la suite, nous présenterons le processus d'encapsulation et les procédés associés, puis nous listerons les principaux procédés utilisés pour charger la silice mésoporeuse en principe actif. Parmi eux, nous développerons la technologie des atomiseurs et nous nous attarderons sur les différents travaux de la littérature traitant du procédé de co-atomisation séchage.

La description de la synthèse de nanoparticules de silice mésoporeuse constituera le début du deuxième chapitre. Nous décrirons également l'ibuprofène qui est le principe actif modèle choisi pour ce projet, ainsi que l'équipement de nano-atomisation utilisé. Les nombreuses techniques mises en œuvre pour une caractérisation multi-échelle des propriétés du matériau atomisé seront présentées ; leur complémentarité permettra d'interpréter les phénomènes mis en jeu durant l'atomisation.

Nous présenterons au cours du troisième chapitre les propriétés des constituants utilisés, à savoir les nanoparticules de silice mésoporeuse (MSN) de type MCM-41 comme matrice d'accueil, et l'ibuprofène comme molécule active. Nous décrirons par la suite l'effet de l'atomisation sur chacun

d'eux séparément, avant de détailler l'atomisation simultanée de ces deux produits, dans des conditions considérées comme référence pour la suite. Cela permettra entre autres de confirmer l'intérêt d'un tel procédé pour l'encapsulation de molécules actives dans des nanoparticules de silice mésoporeuse.

Le quatrième chapitre sera axé sur la modification de paramètres liés à la suspension atomisée, et l'étude de leur impact sur les propriétés de la poudre finale. Nous décrirons notamment l'effet des conditions de dispersion de la suspension, la concentration des constituants ainsi que leurs quantités relatives, et enfin la composition du solvant. Une partie de ces résultats a fait l'objet d'une publication dans le journal *Microporous and Mesoporous Materials*.

Dans le cinquième chapitre, nous discuterons des effets que peut avoir la modification de paramètres liés au procédé (taille des orifices de la buse d'atomisation, débits de la suspension et du gaz sécheur, température, hauteur de la colonne d'atomisation) sur les propriétés finales de la poudre atomisée. Enfin, nous réaliserons une petite étude thermique du procédé d'atomisation et décrirons les conséquences que peut avoir la modification de paramètres liés au procédé sur les différentes quantités d'énergie mises en jeu.

Enfin, le dernier chapitre présenté dans ce manuscrit va proposer une étude préliminaire des propriétés de libération du vecteur chargé en molécules actives. Nous décrirons les différentes techniques utilisées pour évaluer la libération de molécules encapsulées. A l'aide de la méthode de dialyse, nous analyserons les propriétés de libération des nanoparticules de silice mésoporeuse chargées en ibuprofène, mais également les cinétiques de libération obtenues pour des poudres atomisées dans différentes conditions.





Chapitre I. *Etat de l'art*



Ce chapitre a comme objectif de situer ce travail de doctorat dans le contexte scientifique actuel, à savoir l'intérêt et l'innovation associées à l'utilisation de nanoparticules de silice mésoporeuse comme matrice pour la charge (ou encapsulation) de molécules actives, en utilisant le procédé de co-atomisation séchage. Ainsi, nous évoquerons dans un premier temps l'intérêt de la vectorisation dans le domaine médical. Nous nous intéresserons également aux molécules actives qui peuvent être chargées dans un vecteur. Ensuite, nous discuterons de l'utilisation de la silice pour des applications médicales et de son intérêt sous la forme de nanoparticules pour constituer un vecteur potentiel de transport. Dans un second temps, nous aborderons le principe d'encapsulation de manière générale, avant de s'intéresser aux procédés utilisés pour charger des nanoparticules de silice mésoporeuse. Nous nous attarderons enfin plus particulièrement sur le procédé de co-atomisation séchage.

## I.1 Nanoparticules de silice mésoporeuse comme outil de vectorisation

De nombreuses molécules actives sont utilisées depuis plusieurs décennies afin de traiter, réduire ou éliminer les tumeurs cancéreuses (Mishra et al. 2010). Cependant, les traitements par chimiothérapie posent problème du fait de leur non-spécificité. En effet, les principes actifs, capables d'agir sur les cellules cancéreuses, ne sont pas uniquement délivrés au niveau des tumeurs et posent alors des problèmes de toxicité suivant une libération non-ciblée dans le reste du corps humain. Cela entraîne l'apparition d'effets secondaires importants et invalidants chez les patients, notamment dus à la destruction de cellules saines. Idéalement, il est donc nécessaire de transporter et protéger le principe actif afin d'assurer une libération contrôlée et localisée. Dans ce but, le ciblage de cellules ou d'organes a été très largement décrit et développé ces dix dernières années (Cho et al. 2008, Singh et Lillard 2009, Bharti et al. 2015, Kalepu et Nekkanti 2015, Raza et al. 2019).

### I.1.1 Vectorisation de molécules actives

#### I.1.1.1 Principe de la vectorisation

La vectorisation a pour objectif de contrôler la délivrance d'un principe actif au niveau d'une cible, et ce en associant le principe actif à un vecteur (ou hôte). Cette approche est décrite en anglais par l'expression « Drug Delivery System ». Le principe de vectorisation de molécules pharmaceutiques (Active Pharmaceutical Ingredients, ou API en anglais) présente un intérêt évident dans plusieurs domaines, comme en vaccination, en génothérapie, en imagerie médicale ou encore en cancérologie (Gras-Masse 2001, Bessis et al. 2004, Wang et Tan 2006, Davis et al. 2008, Magazù 2012, Mihranyan et al. 2012, Maxfield et al. 2015). Dans le domaine médical, le vecteur permet ainsi d'assurer un transport du médicament au sein de l'organisme, pour une libération au niveau de la cible. Cela permet d'éviter un traitement systémique (non ciblé, sur l'ensemble du corps humain), et de se préserver ainsi des effets secondaires que pourrait engendrer la libération du principe actif sur une zone saine (voir Figure I.1). La molécule active que l'on souhaite délivrer peut interagir de plusieurs manières avec le vecteur, et sa délivrance dépend de cette interaction (liaison covalente, adsorption physique ou chimique, liaison hydrogène ...).

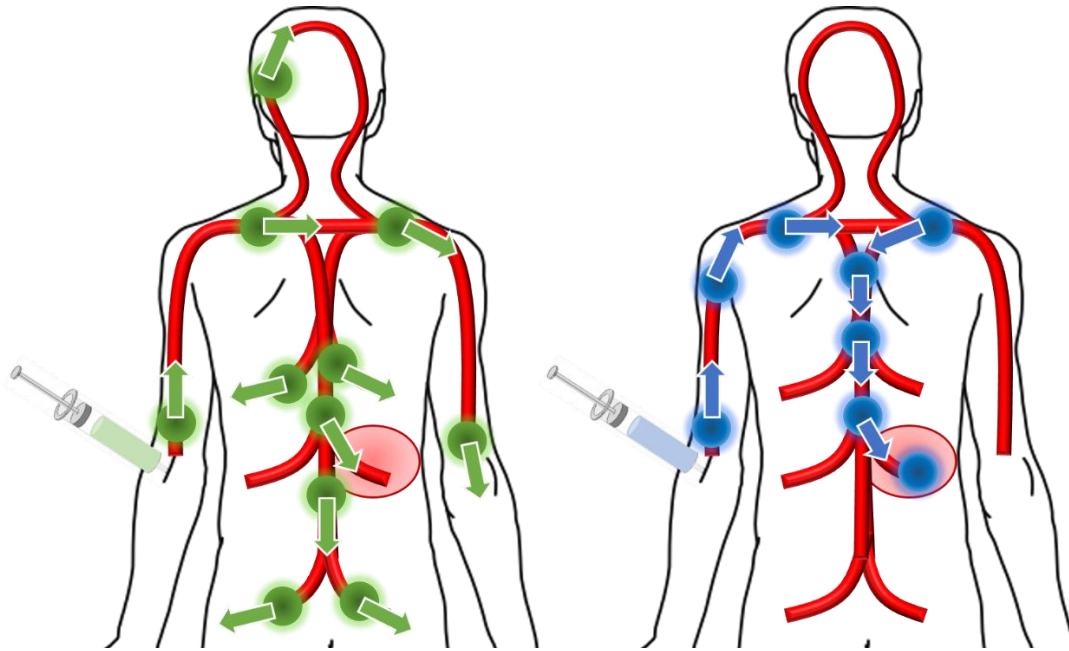


Figure I.1 : Schéma de principe d'un traitement par voie parentérale systémique (à gauche) et d'un traitement par vectorisation (à droite)

Deux méthodes sont utilisées afin de réaliser la vectorisation au sein d'un organisme. La première d'entre elles, dénommée « mécanisme passif », est basée sur le principe de l'EPR (Enhanced Permeability and Retention, que l'on peut traduire par « Perméabilité accrue grâce à un effet de rétention »). Ce mécanisme repose sur le fait que des molécules ou des particules vont s'accumuler préférentiellement au niveau du tissu d'une tumeur plutôt qu'au niveau du tissu de cellules saines (voir Figure I.2) (Matsumura et Maeda 1986, Vasey et al. 1999, Maeda 2012). Deux raisons justifient cette accumulation préférentielle de particules :

- Les cellules tumorales tendent à stimuler la production de vaisseaux sanguins : les cellules endothéliales (couche interne des vaisseaux sanguins) sont plus espacées entre elles, et permettent le passage de petites particules.
- Le drainage lymphatique est inefficace dans les tissus cancéreux. Par conséquent, les particules plus grosses restent au niveau de la tumeur et ne sont pas évacuées de cette zone.

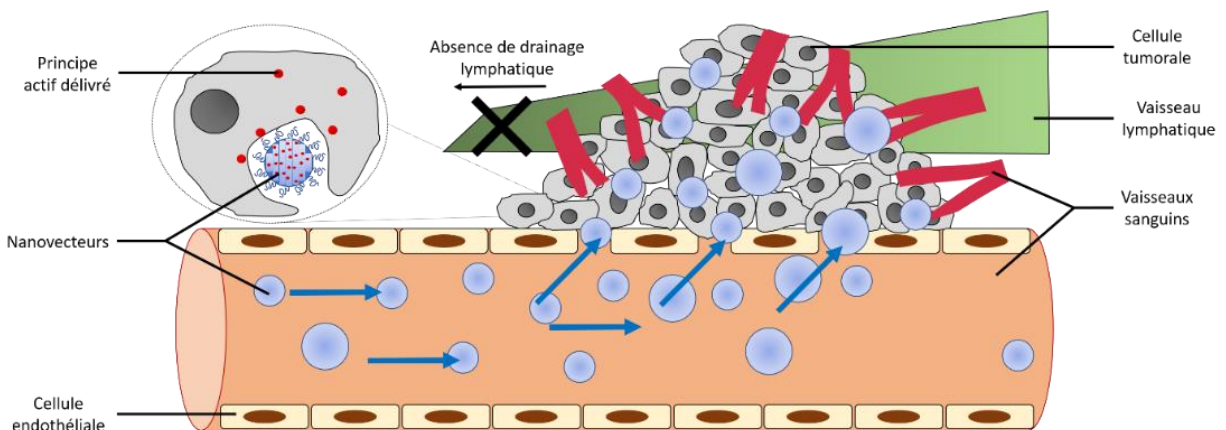


Figure I.2 : Schéma de principe de l'Enhanced Permeability and Retention (EPR), adapté de Raemdonck et al. 2014

La seconde méthode de vectorisation, nommée « mécanisme actif », consiste à réaliser un greffage de biomolécules sur les vecteurs. Ces biomolécules peuvent être des protéines, des polymères, ou encore des anticorps, et permettent de :

- Cibler de manière sélective pour une thérapie localisée, en utilisant des fonctions chimiques capables d'interagir avec des récepteurs spécifiques. Il est alors possible de viser un organe (Vallet-Regí et al. 2017), une cellule ou une tumeur (Slowing et al. 2008, Villegas et al. 2015, Wang et al. 2015).
- Contrôler intelligemment la délivrance du principe actif, à l'aide de « valves » répondant à des *stimuli*, permettant ainsi de bloquer ou d'autoriser la libération d'actifs (Gao et al. 2010, Castillo et Vallet-Regí 2019).
- S'insérer dans les cellules cibles et d'effectuer de la délivrance intracellulaire (Nagaraju et al. 2015).

D'autres chercheurs ont réalisé des fonctionnalisations internes, dans l'objectif d'améliorer l'encapsulation du principe actif (Song et al. 2005, Vallet-Regí 2006, Mamaeva et al. 2011) ou également de contrôler sa libération (Muñoz et al. 2003, Zhang et al. 2010, Doadrio et al. 2014). Des combinaisons de toutes ces différentes fonctionnalisations possibles ont également déjà été étudiées, afin de pouvoir suivre le vecteur *via* un agent de contraste et de cibler les cellules tumorales à l'aide d'un ligand (Cheng et al. 2010, Li et al. 2012).

Lors de la délivrance d'un principe actif, les deux mécanismes de vectorisation sont souvent combinés. L'étude de ces différentes méthodes de ciblage a déjà donné lieu à de nombreux travaux de recherche. Dans le cadre de notre projet, nous ne travaillerons pas sur le principe même de la vectorisation, mais directement sur le vecteur.

#### 1.1.1.2 Vecteurs et propriétés

La condition *sine qua non* pour choisir un type de vecteur dédié à une application thérapeutique est évidemment sa biocompatibilité (capacité à se placer au sein d'un système biologique sans provoquer de réaction immunitaire ou sans entraîner d'effet négatif, c'est-à-dire sans danger pour un système biologique). Le terme biocompatible a été défini initialement comme la capacité d'un matériau à être performant en répondant de manière appropriée à une application spécifique du milieu biologique dans lequel il se trouve. Avec le développement des biomatériaux ces dernières décennies, on relie plutôt ce terme désormais à tous les effets biologiques qui peuvent être bénéfiques ou néfastes pour les cellules du corps. Les paramètres pouvant jouer sur la biocompatibilité d'un matériau sont la taille, les propriétés de surface, la morphologie ainsi que la structure. Selon l'organe ou le type de cellules visées, les propriétés optimales nécessaires au matériau peuvent différer (Tang et al. 2012). Des matériaux non compatibles, non dégradables, et toxiques pour le corps humain sont donc directement exclus des candidats potentiels. Outre sa biocompatibilité, la seconde condition que doit remplir un vecteur concerne sa taille. L'objectif étant que la matrice puisse transporter un agent actif dans le corps humain, sa taille doit pouvoir lui permettre circuler dans le réseau sanguin, sans être phagocyté par les macrophages. Ainsi, des particules de taille nanométrique se révèlent être un choix nécessaire dans le principe de vectorisation. Le terme « nanométrique » qualifie généralement des particules allant jusqu'à quelques centaines de nanomètres. Plus précisément, celles utilisées en tant que vecteurs doivent mesurer entre une dizaine et une centaine de nanomètres, afin d'éviter à la fois le passage des membranes cellulaires non ciblées, mais aussi leur agrégation dans le réseau sanguin (Faraji et Wipf 2009). Il a été montré que les particules de moins de 150 nm de

diamètre permettent de traverser les tissus tumoraux et donc d'optimiser le ciblage thérapeutique par libération intracellulaire (Hu-Lieskovan et al. 2005), alors que des particules plus grosses sont prises en charge par le système réticulo-endothélial à l'aide des macrophages (Davis et al. 2008). En revanche, des particules plus petites (moins de 10 nm) sont sujettes à de l'extravasation (traversée des canaux adducteurs vers les tissus environnants) et pourraient ainsi traverser des membranes non souhaitées, et donc potentiellement coloniser un nouvel organe (Cole et al. 2011). C'est pour cette raison que différentes études ont porté sur la variation de la taille des vecteurs (Lu et al. 2009, Lin et al. 2012).

Preuve d'un intérêt important pour la vectorisation, de nombreux systèmes nanoscopiques ont été mis au point dans ce but : des nanosuspensions, des nanocristaux, des matrices solides liquides, des nanoparticules polymériques (polymersomes), des liposomes, des nanotubes, des nanofils, etc... (voir Figure I.3) (Kayser et al. 2005, Gu et al. 2007, Faraji et Wipf 2009, Marchesan et Prato 2013). Les propriétés physico-chimiques, dont la réactivité de surface (engendrée par les fonctions chimiques présentes en surface), et le caractère non-cytotoxique de ces nano-transporteurs en font des outils adaptés dont on cherche à optimiser les propriétés afin d'améliorer la stabilité, la biodistribution et la cinétique de libération des agents thérapeutiques contenus dans ces vecteurs (Alexis et al. 2008). La morphologie du nanovecteur choisi se révèle également importante, que ce soit lors de l'encapsulation ou lors de la libération de molécules actives, où elle a entre autres un impact sur leur coefficient de diffusion. Selon les organes ou les cellules ciblés, la libération de principe actif est plus ou moins efficace en fonction de la forme du vecteur (Huang et al. 2010). Les formes de vecteurs les plus courantes sont les sphères, bien que les bâtonnets soient de plus en plus considérés pour leur internalisation améliorée (Trewyn et al. 2008). Les principaux systèmes de vectorisation présents dans la littérature sont schématisés en Figure I.3.

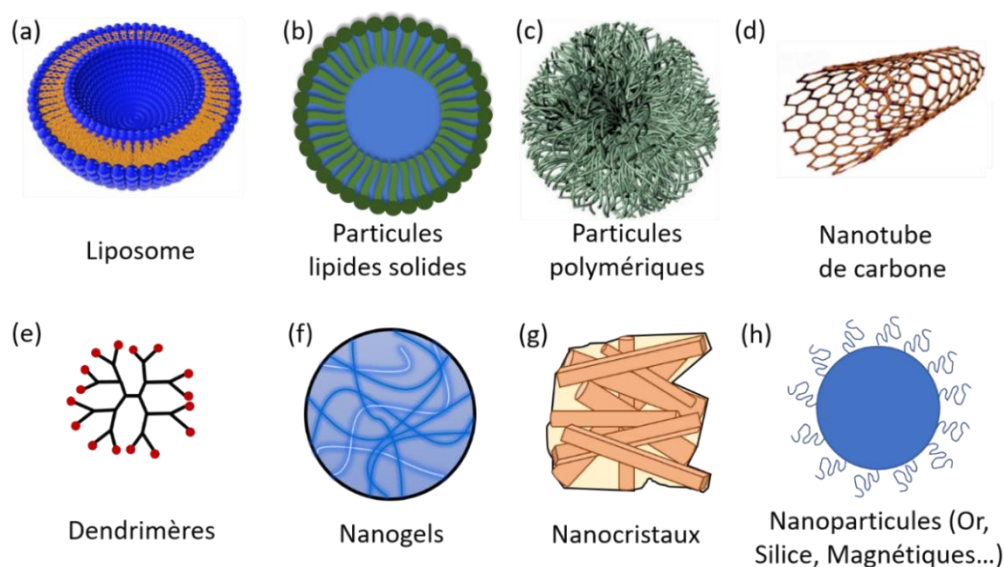


Figure I.3 : Schémas de différents types de vecteurs possibles

Parmi eux, les liposomes (Figure I.3-a) font partie des vecteurs les plus étudiés. Composés d'une ou de plusieurs bicouches de phospholipides, ces vésicules sphériques allant de 80 à 300 nm de diamètre permettent d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques des médicaments encapsulés en augmentant leur solubilité, tout en réduisant les effets secondaires (Lian et Rodney 2001). Le principe réside en la décomposition du vecteur : les polymères lipidiques, possédant une affinité avec la membrane de la cellule cible, vont se lier à celle-ci afin de délivrer le principe actif (Wilczewska et al. 2012). Certains liposomes chargés en principe actif sont déjà des produits commercialisés, comme par exemple un vecteur liposomique chargé en doxorubicine utilisé dans le traitement du cancer du

sein (Myocet® et Doxil®) (Swenson et al. 2001, Barenholz 2012). Cependant, une accumulation de liposomes au niveau de cellules non-ciblées a déjà été observée, entraînant des effets imprévisibles tels que la mort de ces cellules, due à la libération du principe actif (Daemen et al. 1995). D'autres types de nanoparticules polymériques sont utilisés, comme des particules lipidiques solides (lipides à l'état solide à la température du corps, Figure I.3-b), des particules polymériques (autres que des lipides, comme le chitosan, Figure I.3-c) ou encore des dendrimères (polymère monodisperse arborescent, Figure I.3-e) (Wilczewska et al. 2012).

Ces vecteurs ne sont néanmoins pas les seuls utilisés comme système de libération de médicaments. En effet, les particules carbonées (dont les nanotubes, Figure I.3-d) ont connu un essor très important dans de nombreux domaines dont le ciblage thérapeutique, grâce à leurs conductivités thermique et électronique de grande qualité (Beg et al. 2011). On peut également citer l'emploi de nanoparticules inorganiques. Celles-ci peuvent être constituées d'un cœur magnétique, permettant de diriger et contrôler la circulation des nanovecteurs au sein de l'organisme (Cole et al. 2011). La biocompatibilité reste cependant un frein important quant à l'utilisation de ces types de particules, dû à la cytotoxicité du matériau brut (graphite et métaux lourds tels que Cobalt, Nickel, Titane et Fer, respectivement) (Jia et al. 2005, Lewinski et al. 2008, Ramanakumar et al. 2008, Wilczewska et al. 2012). Enfin, elles peuvent être composées de silice, matériau qui possède de nombreux avantages dont sa biocompatibilité (Vallet-Regi et al. 2001, Slowing et al. 2007, Amato 2010).

Il est possible de combiner ces systèmes entre eux, comme par exemple la combinaison de liposomes contenant des nanocristaux magnétiques, afin d'améliorer le ciblage thérapeutique et le traitement du principe actif (Plassat et al. 2011).

### *1.1.1.3 Aspects toxicologiques*

Il est toutefois nécessaire de prendre le temps d'aborder les dangers potentiels que peuvent apporter l'utilisation de nanovecteurs. Leur taille peut être à la fois un atout, comme lors du principe d'EPR décrit précédemment, mais aussi constituer un réel danger pour la santé (Oberdörster et al. 2005). En effet, les risques accrus, dû à la pollution, apportés par des particules de taille micrométrique et nanométrique font malheureusement de plus en plus l'actualité. L'inhalation de ces particules leur donne la possibilité de se retrouver au niveau d'organes vitaux tels que le foie, le cœur ou le cerveau. De plus, leur nature et leur chimie de surface peuvent provoquer une agglomération des particules dans les poumons (Ostiguy 2006). Les types d'administration et de délivrance choisis dans le cas de l'utilisation de nanovecteurs pour des applications thérapeutiques paraissent donc très importants afin d'éviter de provoquer des dysfonctionnements au sein du corps humain.

De même, le matériau qui compose le vecteur doit être biocompatible et également facilement éliminable pour éviter son accumulation dans l'organisme. L'utilisation de matériaux et de biomatériaux artificiels (matériaux qui servent à interagir avec des systèmes biologiques) a connu un développement très important lors du dernier demi-siècle. La toxicité du matériau utilisé en tant que vecteur pose un problème majeur dans la délivrance de principes actifs à visée thérapeutique. Des équipes travaillent sur la modification chimique de ces vecteurs afin de pouvoir assurer une biocompatibilité du matériau, notamment lors de l'utilisation de polymères (Veiseh et al. 2009).

On peut également citer les problèmes qui peuvent être liés aux particules superparamagnétiques. Bien que le potentiel d'exploitation de nanoparticules métalliques soit effectivement important grâce



à leurs propriétés intrinsèques, il a été montré que leur nature pouvait s'avérer toxique, et donc biologiquement incompatible (Douziech-Eyrolles et al. 2007, Klostergaard et Seeney 2012). Cependant, le greffage d'une autre matière sur ce type de vecteur (comme de la silice) a permis d'en réduire la toxicité tout en gardant leurs propriétés magnétiques (Ahmed et al. 2012).

## I.1.2 Principe actif

### I.1.2.1 Les molécules utilisées en vectorisation

Le vecteur, présenté dans la partie précédente, permet donc de transporter des molécules actives, notamment afin de pouvoir les délivrer de manière contrôlée. Nous allons maintenant nous intéresser à ces molécules.

Le choix des molécules actives dépend de l'application souhaitée. Il est par exemple envisageable d'utiliser des agents permettant de faire de l'imagerie, comme des molécules photosensibles ou fluorescentes (Bechet et al. 2008, Lu et al. 2010). Elles sont utilisées dans le domaine médical afin de réaliser des diagnostics par exemple, sans forcément réaliser de délivrance. Mais les molécules actives, transportées par les vecteurs, peuvent aussi avoir une visée thérapeutique, comme nous l'avons déjà mentionné dans la partie précédente. Et dans ce cas, l'agent actif doit être délivré au plus proche de la cible. On peut citer l'emploi d'agents antibiotiques faiblement hydrosolubles comme la rifampicine, la vancomycine et la clarithromycine, qui permettent de lutter contre la croissance de micro-organismes et d'éviter des infections microbiennes (Sung et al. 2009, Park et al. 2013). Le traitement de l'hypertension artérielle est également un autre exemple d'application médicale, avec l'encapsulation de Captopril dans des nanovecteurs (Qu et al. 2006). Enfin, de nombreux travaux sont axés sur l'utilisation d'agents anticancéreux, et leur encapsulation au sein de vecteurs. On trouve par exemple des études sur la charge de camptothécine et de doxorubicine (Lu et al. 2007, Narayan et al. 2018).

Alors que les études pharmaceutiques et les tests *in vitro* et *in vivo* associés portent sur ces molécules d'intérêts, actives dans le domaine souhaité, les travaux plus orientés vers la physico-chimie et l'encapsulation du principe actif (qui ont pour objectif de réaliser de la preuve de concept d'un nouveau nanovecteur, et d'assurer une optimisation de la charge) s'appuient sur des molécules modèles, essentiellement pour des raisons de coût. On peut citer notamment le kétoprofène (Abd-Elbary et al. 2014), le célécoxib (Wan et al. 2013, Eren et al. 2016) ou encore l'ibuprofène.

### I.1.2.2 L'ibuprofène

L'ibuprofène (ou acide 2-(4-isobutylphényl) propionique), dont la formule développée est présentée sur la Figure I.4, est généralement choisi pour ses propriétés physico-chimiques, notamment sa faible hydrosolubilité (Yong et al. 2004) et sa taille faible moléculaire. De plus, sa température de fusion relativement faible (76 °C) peut être un avantage dans le cas d'encapsulation au sein d'un vecteur effectué par des techniques telles que le « melt quenching », dont nous reparlerons plus tard (Mellaerts et al. 2008, Shen et al. 2010).

Nombre d'agents anticancéreux possèdent des propriétés physico-chimiques similaires à l'ibuprofène (hydrophobicité, dimensions du même ordre de grandeur) et c'est pour ces raisons que ce principe actif est choisi comme molécule modèle dans beaucoup d'études sur l'encapsulation au sein de

nanovecteurs pour des applications thérapeutiques. En effet, les fonctions chimiques de l'ibuprofène (fonctions méthyles, cycle phényle) en font une molécule modèle idéale car celles-ci sont également présentes sur de nombreuses molécules d'agents anticancéreux. Aussi, la fonction acide carboxylique (voir Figure I.4), susceptible d'interagir par le biais de liaisons hydrogènes, revêt un intérêt particulier.

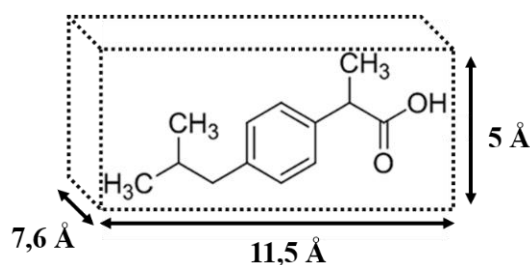


Figure I.4 : Formule développée et dimensions de la molécule d'ibuprofène

L'utilisation de l'ibuprofène comme principe actif dans le cadre de l'étude de l'encapsulation de molécules dans des vecteurs s'est vraiment développée depuis une vingtaine d'années. L'utilisation de cette molécule modèle apparaît dans des travaux visant à analyser l'influence du choix du principe actif sur les propriétés *in fine* du vecteur chargé (Babonneau et al. 2004, Mellaerts et al. 2008). Selon les conditions étudiées, les propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène ainsi que les propriétés intrinsèques à la molécule (fonctions chimiques) peuvent avoir un rôle prépondérant sur son comportement avec la matrice d'accueil. Cette molécule est encapsulée au sein de vecteurs de différents matériaux, comme des particules de titane (Tang et al. 2008), ou encore de la silice (Vallet-Regi et al. 2001). L'interaction entre la matrice d'accueil et le principe actif joue sur le contrôle de sa libération. Ainsi, selon les matrices mises en jeu, le principe actif étudié et la libération souhaitée, il est possible de réaliser du greffage qualifié d'interne au nanovecteur afin que l'interaction entre celui-ci et les molécules médicamenteuses chargées soit optimisée, ce qui peut notamment avoir une influence sur la libération du principe actif (Bossart et al. 1999, Muñoz et al. 2003, Tourné-Péteilh et al. 2003, Song et al. 2005, Trébosc et al. 2005, Zeng et al. 2006, Yang et al. 2007, Slowing et al. 2010, Mamaeva et al. 2011, Guo et al. 2013). Dans le cadre de ce travail, nous ne nous intéresserons pas au greffage interne.

Néanmoins, un autre avantage de la molécule d'ibuprofène est le nombre abondant d'études faites sur son encapsulation au sein d'une matrice ; études sur lesquelles on pourra s'appuyer dans le cadre de ces travaux de doctorat (Vallet-Regi et al. 2001, Andersson et al. 2004, Charnay et al. 2004, Song et al. 2005, Azaïs et al. 2006, Izquierdo-Barba et al. 2009, Shen et al. 2010, Numpilai et al. 2016).

### I.1.3 La silice dans la santé

Parmi les matériaux oxydes étudiés en tant que nanovecteur, on peut relever en particulier la silice (Vallet-Regi et al. 2001), dont nous détaillerons les propriétés pour la mise au point de ces vecteurs.

#### I.1.3.1 La silice dans le domaine médical

La silice est un matériau très présent autour de nous, et sous différentes structures cristallines : quartz (un des principaux constituants de la croûte terrestre), tridymite, cristobalite... Dans sa forme amorphe, le dioxyde de silicium se présente comme un verre anhydre ou comme de la silice hydratée

colloïdale. De manière générale, les différentes structures possèdent une surface spécifique faible (quelques  $\text{m}^2/\text{g}$ ) et les fonctions silanols (Si-OH) présentes en surface induisent des propriétés d'adsorption et/ou de réaction très intéressantes qui sont exploitées dans divers domaines. Dans le cadre d'une application médicale, seule la silice amorphe est utilisée (Legrand 1998).

Le silicium est principalement présent sous forme d'acide silicique  $\text{Si}(\text{OH})_4$  dans le corps humain, notamment au niveau des tissus tels que les muscles, les articulations et les tendons. L'utilisation de la silice dans le domaine médical paraît donc possible, d'autant plus que c'est un matériau qui se trouve être non-toxique vis-à-vis de l'organisme, puisqu'il possède un faible potentiel inflammatoire sur les muqueuses du corps (Lu et al. 2010, Liu et al. 2011, Shen et al. 2014, Kempen et al. 2015, Braun et al. 2016). Sa grande versatilité chimique de surface est l'un de ses autres atouts (Quignard 2012). Elle permet de greffer divers anticorps, agents de liaisons, polymères ou autres molécules afin de réaliser des traitements, comme par exemple la création d'un biofilm afin de régénérer du tissu (Izquierdo-Barba et al. 2005, Vallet-Regí et al. 2006, Vallet-Regí et al. 2011, Ehlert et al. 2013).

Sa biocompatibilité lui permet d'être utilisée pour divers traitements médicaux, comme en dentaire (PE 9.0, Mono 1562F) ou encore pour les troubles fonctionnels intestinaux. La silice est également présente dans divers excipients comme dans l'hydroxypropylcellulose, et peut donc contenir des agents afin d'empêcher l'agrégation des particules (PE 9.0, Mono 0337F). On la retrouve aussi dans la préparation de nutriments, d'enzymes, en support d'additifs, mais aussi dans les cosmétiques (préparation semi-solide pour application cutanée notamment) (Ilabrés et al. 1982, PE 6.7, Mono 0132E). Enfin, ce matériau est également utilisé sous une taille nanométrique en tant que nanovecteur chargé en molécules actives, pour diverses applications médicales. En effet, la structure chimique de la silice, avec des fonctions silanol en surface du matériau, rend le vecteur biocompatible ce qui permet de l'utiliser en tant qu'outil pour la vectorisation. Quelques études sur des particules de silice (non poreuses) ont révélé des perspectives intéressantes (Qhobosheane et al. 2001, Hu et al. 2008, Rahman et Padavettan 2012, Tang et Cheng 2013). Les effets biologiques négatifs du nanovecteur peuvent être réduits lorsque le matériau est poreux (Asefa et Tao 2012, Bitar et al. 2012, Tarn et al. 2013).

A l'instar d'autres nanovecteurs et après avoir joué son rôle, la silice est dégradée ou éliminée *via* des voies de métabolisation, évitant ainsi son accumulation au sein du corps humain. Sa biodégradabilité a entre autres été prouvée par la dissolution en quelques dizaines d'heures de nanoparticules de silice poreuse dans des milieux simulant le plasma sanguin (He et al. 2010, He et Shi 2011, Hon et al. 2012). Son évacuation par voie urinaire est également une voie naturelle d'élimination, évitant ainsi qu'elle ne s'accumule dans l'organisme (He et al. 2011).

### 1.1.3.2 La silice mésoporeuse

La porosité est intrinsèquement liée à l'utilisation de la silice comme nanovecteur. Sa maîtrise permet en effet l'optimisation et le contrôle de la charge du principe actif. Pour cela, les systèmes cœur-coquille, où le principe actif se place au niveau du cœur, la silice formant la coquille, sont notamment utilisés (Gao et al. 2011). Les matériaux poreux se révèlent également extrêmement intéressants, puisqu'ils peuvent contenir une quantité plus importante de principe actif qu'un matériau plein. En effet, la présence de porosité induit une augmentation de surface spécifique, ce qui induit une plus grande zone d'interaction possible entre des molécules et la matrice solide (voir Figure I.5).

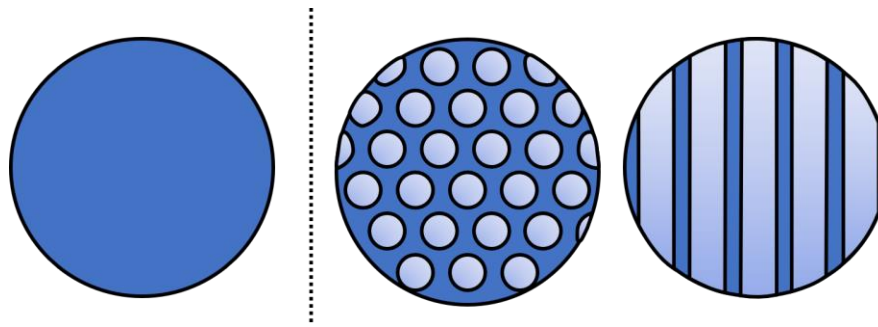


Figure 1.5 : Schéma d'une particule non poreuse pleine (à gauche) et d'un type de particule poreuse, vue de dessus et transversale (à droite). En noir, la surface spécifique disponible.

Plus généralement, les matériaux poreux et les propriétés qui en découlent suscitent un fort engouement pour des applications variées : catalyse, séparation, purification, capteurs, isolants acoustiques et/ou électriques, transport de gaz ou d'autres espèces, matériaux ultralégers structurés, et donc encapsulation et libération contrôlée d'actifs. Selon l'IUPAC, ces matériaux sont rangés en trois catégories selon la taille de leurs pores (voir Figure 1.6) :

- Les **solides microporeux** dont le diamètre de pores est inférieur à 2 nm ; on peut notamment citer les zéolithes, très utilisés dans l'industrie chimique, ou encore les Metal Organic Frameworks (MOFs) qui révèlent un potentiel de stockage énorme, d'où leur utilisation pour le stockage de gaz.
- Les **solides mésoporeux** ( $2 \text{ nm} < d_{\text{pores}} < 50 \text{ nm}$ ) ; on peut trouver parmi eux des MOFs dont les pores sont plus larges, mais aussi et surtout les matériaux à porosité organisée, comme la silice mésoporeuse que nous détaillerons par la suite.
- Enfin, les **solides macroporeux** qui possèdent un  $d_{\text{pores}}$  supérieur à 50 nm, permettent, par exemple lorsqu'ils sont utilisés en tant que garnissage dans des unités de séparation, d'améliorer les transferts de masse et de réduire les pertes de charge dans les colonnes. Ces solides sont notamment utilisés en tant que tamis moléculaire dans l'industrie pétrochimique comme outil de séparation (monolithes).

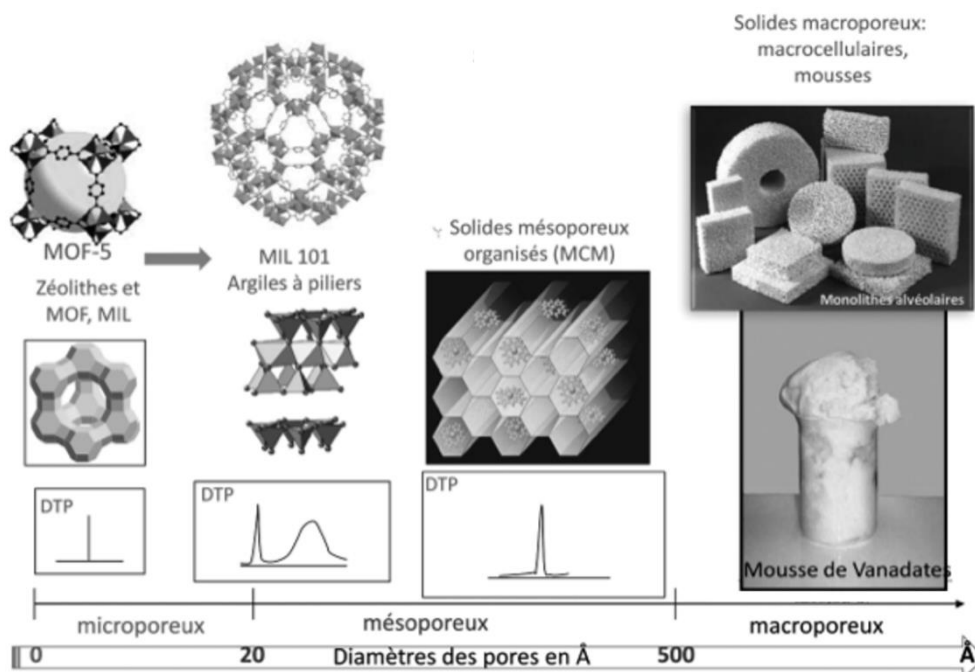


Figure 1.6 : Classement des solides poreux en fonction de la taille des pores (Sanchez 2018)

La présence de pores au sein d'un biomatériau s'avère ainsi être une caractéristique importante pour la vectorisation. En effet, cela permet de disposer d'une plus grande surface pour réaliser du greffage et/ou de l'encapsulation de molécules. Les procédés de synthèse relativement simples de la silice poreuse en font l'un des matériaux les plus utilisés dans ce domaine (Schroden et al. 2001, Binks 2002, Nishihara et al. 2005, Li et al. 2009). Dans le cadre d'applications thérapeutiques, une surface spécifique et un volume poreux très élevés sont prépondérants pour optimiser la charge de molécules. C'est pour cette raison que l'on tend à travailler avec des matériaux mésoporeux. L'utilisation de silice microporeuse s'avère en revanche moins judicieuse, car les tailles de porosités sont très inférieures aux dimensions des molécules actives utilisées en traitement thérapeutique.

La mésoporosité est donc le type de porosité le plus recherché de la silice pour les applications médicales, du fait de ses propriétés de surface plus avantageuses. Cette porosité est requise dans divers domaines et pour des particules de différentes formes, comme des nanofils de silice (Chiappini et al. 2010), ou encore des nanotubes de silice (Shen et al. 2011). Parmi les solides mésoporeux, on retrouve plusieurs types d'organisations qui sont utilisées dans le domaine de l'encapsulation de principes actifs. Les organisations sont similaires à celles que l'on peut retrouver en cristallographie, ce qui permet de classer les structures identiquement, dont les principales sont les suivantes (Figure I.7) :

- Des particules creuses, avec une porosité de surface qui permet de charger un principe actif sans qu'il n'ait beaucoup d'interactions avec la matrice (Figure I.7-a). La capacité de charge de ce matériau appelé communément Hollow Mesoporous Silica en anglais (HMS) est ainsi bien plus grande que pour d'autres silices poreuses (Song et al. 2015, Wang 2009, Zhu et al. 2011, Wu et al. 2013).
- Des structures cubiques, pour lesquelles on distingue deux structures différentes. La première, de type SBA-16 (groupe d'espace  $Im3m$ , sous formes de « nanocages ») pour laquelle chaque pore est relié à son plus proche voisin, ce qui donne un réseau multidirectionnel, visible sur la Figure I.7-b. Cette porosité tridimensionnelle permettrait d'assurer l'accessibilité des pores dans toutes les directions (Hu et al. 2012, dos Santos et al. 2013). La seconde structure est de type MCM-48 (groupe d'espace  $Ia3d$ ) ; elle possède également une facilité d'accessibilité du réseau (Figure I.7-c) (Izquierdo-Barba et al. 2005, Vallet-Regí et al. 2006, Roberts et al. 2014).
- Enfin, la dernière structure poreuse régulièrement étudiée est hexagonale bidimensionnelle (groupe d'espace  $P6mm$ ). Des canaux cylindriques s'organisent en forme d'hexagone, formant un réseau que l'on peut qualifier de « ruche d'abeille » (Wu et al. 2013). La Figure I.7-d montre différents angles de cette porosité. De par sa synthèse sans grande complexité (Vallet-Regí et al. 2001), son organisation assez simple et facilement observable, sa surface spécifique de plusieurs centaines de  $m^2/g$ , c'est l'un des réseaux les plus répandus (Nooney et al. 2002, Shen et al. 2006, Slowing et al. 2006).

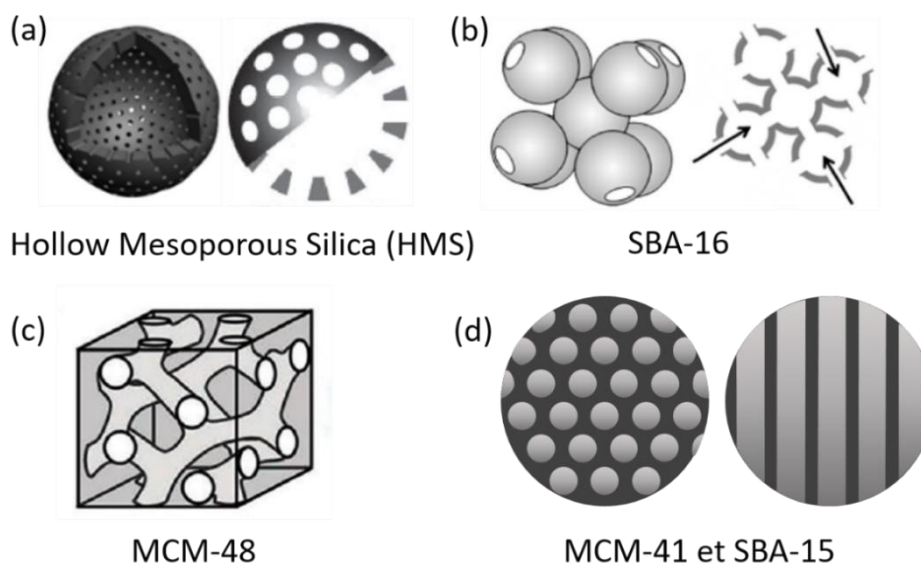


Figure I.7 : Schémas de différents types de silice poreuse

Il existe plusieurs réseaux de cylindres hexagonaux bidimensionnels, les deux plus connus étant la SBA-15 (Santa Barbara Amorphous, Type 15) et la MCM-41 (Mobil Composition Matter, Type 41). Quelques différences existent entre ces deux réseaux (Lin et al. 2002). La principale est liée au diamètre des pores, allant de 3 à 30 nm pour la SBA-15 (selon les conditions de synthèse) et de 2 à 4 nm pour la MCM-41 (même si cela peut aller jusqu'à 10 nm dans quelques cas particuliers). On peut aussi noter que l'épaisseur du « mur » de silice (couche de silice séparant les pores) est plus importante pour les matériaux de type SBA-15 (6 nm environ, contre entre 1 à 2 nm pour la MCM-41). Enfin, la dernière différence entre les deux réseaux est liée à la forme du cylindre, circulaire pour la SBA-15 et plutôt hexagonale pour la MCM-41. Nous dessinerons cependant des pores circulaires pour simplifier les schémas représentant des particules de type MCM-41. L'influence de la taille des pores a souvent été étudiée dans l'organisation hexagonale bidimensionnelle, notamment sur l'efficacité de la charge et de la libération de principe actif (Izquierdo-Barba et al. 2005, Vallet-Regi 2006, Shen et al. 2011, Guo et al. 2013). Le diamètre des pores a des conséquences sur la quantité de principe actif qui peut s'y insérer, son état physique, les interactions intermoléculaires ou molécule-particule mises en jeu, mais aussi sur les profils de libération du principe actif.

La silice de type SBA-15 présente des pores plus larges et des murs de silice plus épais que d'autres matériaux, ce qui a attiré l'intérêt de plusieurs chercheurs (Impéror-Clerc et al. 2000, Izquierdo-Barba et al. 2010, Shen et al. 2010). Il est en effet possible d'encapsuler des molécules de taille plus importante que celles utilisées pour des matériaux mésoporeux plus « classiques », dont les pores sont plus petits (Mellaerts et al. 2008, Doadrio et al. 2014). Enfin, il est également envisageable d'encapsuler des molécules actives sous différents états physiques (amorphe, cristallin, pseudo-liquide), au vu de la large gamme de diamètres poreux que propose ce réseau (Shen et al. 2011).

La silice mésoporeuse organisée de type MCM-41 a été développée en premier lieu par des chercheurs de la Mobil Oil Corporation. Représenté schématiquement sur la Figure I.8, ce type de réseau a d'abord été connu pour son utilisation en tant que support catalytique dans le craquage en pétrochimie (Sayari 1996), et n'a commencé à être utilisé en tant que vecteur qu'au début du XXI<sup>ème</sup> siècle (Vallet-Regi et al. 2001).

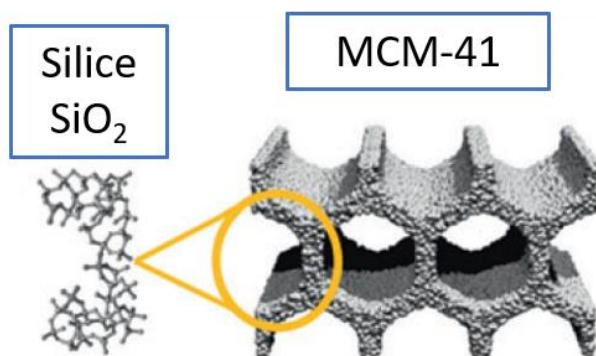


Figure I.8 : Schéma de l'organisation mésoporeuse de silice de type MCM-41 (adapté de Schwanke et al. 2017)

### 1.1.3.3 Nanoparticules de silice mésoporeuse (MSN) comme vecteur de transport

Les nanoparticules de silice mésoporeuse avec une organisation de type MCM-41 font partie des plus prometteuses pour la vectorisation. Leur capacité d'encapsulation (par physisorption ou chimisorption), leur versatilité chimique (réactivité chimique des fonctions en surface), leur biocompatibilité et leurs propriétés de surface (taille de pores la plus utilisée entre 2 et 3 nm, épaisseur du mur de l'ordre du nanomètre, surface spécifique d'au moins 800 m<sup>2</sup>/g, volume poreux de plus de 0,75 cm<sup>3</sup>/g) en font aujourd'hui l'un des réseaux mésoporeux les plus exploités dans l'utilisation de céramiques à visée biomédicale (Wilczewska et al. 2012). La silice présente sous une telle forme, et qui plus est de taille nanométrique, semble pouvoir se dégrader au sein de milieux simulant des fluides physiologiques en moins de quelques heures (Hon et al. 2012). Parmi les formes de vecteur possibles, la forme sphérique, semble être la plus intéressante (Vivero-Escoto et al. 2010). En chimie thérapeutique, l'encapsulation de molécules au sein de ces matrices se trouve être au cœur des recherches de nombreuses équipes (Andersson et al. 2004, Trébosc et al. 2005, Azaïs et al. 2006, Slowing et al. 2008, Shen et al. 2011, Mamaeva et al. 2013, Wang et al. 2015, Doadrio et al. 2017, Vallet-Regí et al. 2017).

Historiquement, les premières silices utilisées pour la charge sont des particules microniques sans contrôle de la morphologie (Vallet-Regí et al. 2001, Andersson et al. 2004, Izquierdo-Barba et al. 2005, Azaïs et al. 2006, Vallet-Regí et al. 2006, Vallet-Regí 2011, Shen et al. 2011). Le but principal de ces travaux est de montrer le potentiel d'un matériau tel que la silice de type MCM-41 en termes de charge et de libération. Cependant, nombre d'études ont été effectuées sur l'influence de la taille (et de la morphologie) de ces particules et son importance s'avère primordiale (Slowing et al. 2008, Vivero-Escoto et al. 2010, Guo et al. 2013, Vallet-Regí et al. 2017). En effet, la taille et la morphologie peuvent influencer sur les propriétés du nanovecteur chargé : état physique du principe actif, propriétés de circulation et d'agglomération des particules, et propriétés d'assimilation intracellulaire lors de la délivrance. La morphologie du matériau ainsi que la taille des pores jouent également un rôle sur la diffusion du principe actif lors de sa charge et de sa libération (Qu et al. 2006, Jin et Liang 2010).

L'étude de la silice de type MCM-41 en tant que matrice d'accueil de molécules d'**ibuprofène** a commencé à réellement voir le jour au tout début du XXI<sup>ème</sup> siècle, grâce à Vallet-Regí et al. 2001. Parmi toutes les études de l'encapsulation d'ibuprofène au sein de silice, certaines d'entre elles s'intéressent aux propriétés intrinsèques du matériau et à comment les améliorer. On peut par exemple citer la modification des propriétés de surface de la silice et la possibilité de les modifier en

réalisant une fonctionnalisation. Celle-ci peut induire des interactions différentes selon le principe actif encapsulé et donc influencer la charge, ainsi que la libération (Tourné-Péteilh et al. 2003, Babonneau et al. 2004).

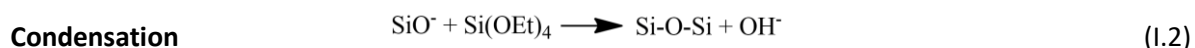
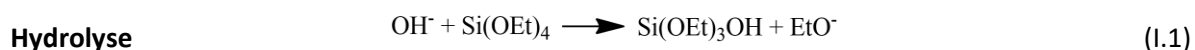
En plus des propriétés de surface, il est également possible de modifier la taille des pores de la silice MCM-41, pour observer l'éventuelle modification de l'état physique de l'ibuprofène chargé (Vallet-Regí et al. 2007, Shen et al. 2011, Guenneau et al. 2013, Numpilai et al. 2016). Il est important de souligner le rôle que peut jouer la taille des pores, car les dimensions du réseau poreux ont une influence certaine sur l'organisation des molécules d'ibuprofène entre elles. En effet, l'organisation des molécules peut différer selon la taille des pores du vecteur d'encapsulation : la fonction acide carboxylique de l'ibuprofène peut interagir avec la même fonction d'une autre molécule, par liaison hydrogène, et donc s'organiser en forme de dimères (Baccile 2006, Mellaerts et al. 2008). On peut mettre en évidence la présence de ces dimères d'ibuprofène et en déduire des informations sur l'état physique de la substance encapsulée (Brás et al. 2011). La présence de dimères entraîne une structure plus rigide des molécules et surtout un encombrement stérique plus important, ce qui a pour conséquence une réduction de leur mobilité par rapport à des molécules isolées, qui n'interagissent que très faiblement et de manière non spécifique entre elles.

D'autres études sur l'encapsulation d'ibuprofène portent sur le type de techniques de charge mises en œuvre (Charnay et al. 2004, Hillerström et al. 2009, Shen et al. 2010). Les conditions opératoires selon la technique d'encapsulation impactent l'état physique du principe actif au moment de l'encapsulation, et donc son comportement au sein des particules de silice mésoporeuse une fois chargé. Nous verrons différents types de charge dans la partie I.2.

Par souci de simplification, dans la suite de ce manuscrit, nous qualifierons les nanoparticules sphériques de silice mésoporeuse MCM-41 simplement « Nanoparticules de Silice Mésoporeuse » (abréviation : MSN, pour Mesoporous Silica Nanoparticles en anglais) car ce seront les seules particules qui feront l'objet de la suite de ce travail.

#### 1.1.3.4 Synthèse de MSN

La méthode sol-gel permet notamment d'obtenir des verres et des céramiques par voie chimique. De manière générale, cette voie de synthèse est ainsi dénommée du fait des états intermédiaires dans lesquels se trouve le matériau à synthétiser ; à savoir un sol (dispersion stable de colloïdes au sein d'un solvant) et/ou un gel (réseau solide tridimensionnel étendu et stable dans un solvant). Elle met en jeu des réactions chimiques de polymérisation inorganique. La capacité à contrôler ces réactions de polymérisation offre la possibilité de synthétiser des matériaux de toutes tailles. Dans le cadre de synthèse de nanoparticules de silice mésoporeuse, cette voie de synthèse n'est utilisée que partiellement : en effet, seule la première étape (formation d'un sol) est réalisée, afin de garder la solution colloïdale. Le précurseur du matériau (ici le TEOS, orthosilicate de tétraéthyle) réagit par réaction d'hydrolyse-condensation :



La compétition a lieu entre l'hydrolyse et la condensation et dépend des conditions de la catalyse. Dans le cadre d'une synthèse en milieu acide, la réaction d'hydrolyse est favorisée, provoquant des réactions en bout de chaîne polymérique, générant une chaîne linéaire (équation (I.1)). En revanche, lors de la synthèse en catalyse basique, les alcoxydes de silicium réagissent préférentiellement *via* la réaction de



condensation (équation (I.2)). Cela favorise une réaction en milieu de chaîne, et entraîne la formation d'une structure ramifiée tridimensionnelle, donnant naissance à des particules sphériques. Le choix du catalyseur dépend donc du type de particules que l'on souhaite synthétiser. La méthode la plus répandue pour la synthèse de nanoparticules de silice sphériques (donc en catalyse basique) a été développée par Stöber et al. 1968 et est citée comme référence par toutes les équipes synthétisant ce matériau.

A partir du moment où l'on cherche à synthétiser des nanoparticules de silice mésoporeuse, il est alors nécessaire de se préoccuper de la création de porosité pendant l'étape de synthèse. La « méthode Stöber » se trouve donc modifiée dans ce but et un composé supplémentaire doit être ajouté afin d'obtenir une porosité organisée au sein du réseau (Wu et al. 2013). Des molécules de tensioactifs se révèlent être les plus intéressantes du fait de leurs propriétés d'auto-organisation en solution, susceptibles de générer par la suite de la porosité organisée. Ces molécules s'organisent entre elles sous différentes formes de micelles possibles (sphérique, cylindrique, cubique, lamellaire...) pour des concentrations supérieures à la Concentration Micellaire Critique (CMC). La Figure I.9 représente les températures d'équilibre en fonction de la fraction en tensioactif d'une solution aqueuse. On peut identifier les zones d'existence des différentes organisations des micelles, en fonction de la température et de la teneur en tensioactif. Ces formes jouent par la suite sur le type de porosité générée au sein des nanoparticules de silice.

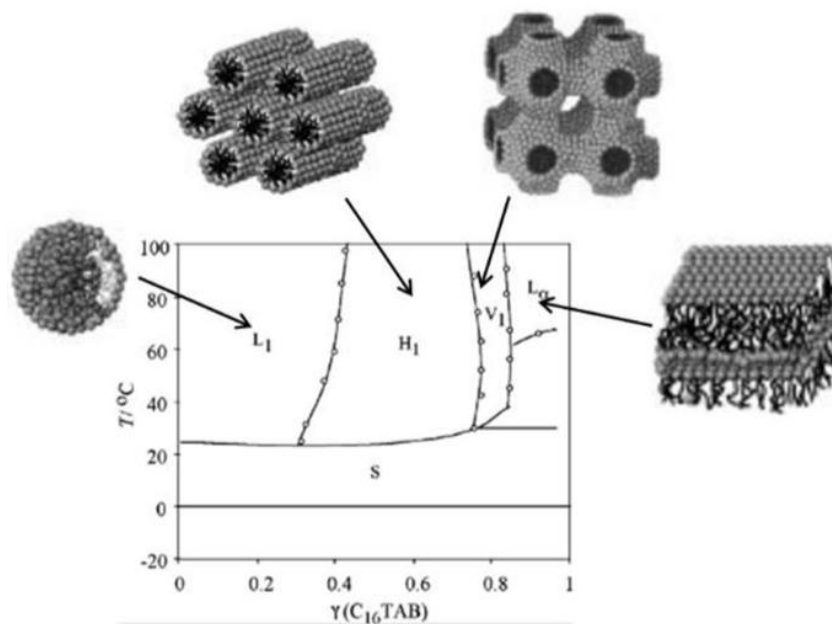


Figure I.9 : Diagramme de phase du système binaire CTAB/eau en fonction de la température et de la fraction de tensioactif  $\gamma$  (adapté de Varade et al. 2008)

La présence de ces molécules de surfactant en solution (organisées sous formes de micelles) génère des points de nucléation pour les premières réactions d'hydrolyse et de condensation. Cela permet d'initier le mécanisme réactionnel de synthèse de particules, comme illustré sur la Figure I.10. Les molécules de TEOS réagissent entre elles selon les réactions d'hydrolyse et condensation précédemment citées (équations (I.1) et (I.2)) et génèrent un « mur de silice » entre les micelles de surfactant. La silice est ainsi synthétisée dans le milieu. Ainsi, le tensioactif joue un double rôle, en créant des sites de nucléation mais également en générant par la suite de la porosité avec la formation de micelles organisées.

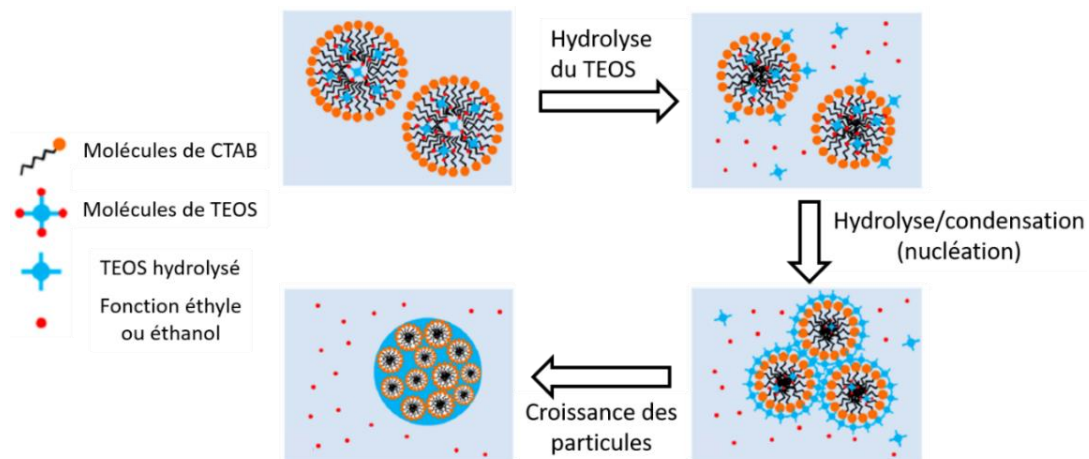


Figure I.10 : Schéma de l'organisation du CTAB et des premiers mécanismes de synthèse de particules après l'ajout de précurseur (TEOS) (d'après Yi et al. 2015)

La porosité n'est cependant pas présente dès la fin de la synthèse ; une étape supplémentaire est nécessaire post-synthèse pour l'obtenir. En effet, les particules synthétisées contiennent le tensioactif et il est nécessaire de l'éliminer afin de générer un réseau poreux, créé en fonction de l'organisation du tensioactif (voir Figure I.11). Pour cela, deux possibilités sont présentées dans la littérature :

- **Lavage acide** : en présence d'acide (souvent chlorhydrique), les molécules de tensioactif subissent une réaction d'hydrolyse et se décomposent en un alcool et un sel d'ammonium, avec un échange  $H^+/CTA^+$  à la surface de la silice. Les deux molécules, plus petites en taille, se dissolvent dans le solvant. Après une étape de séchage, les particules sont dotées d'un réseau poreux (Vallet-Regi et al. 2001).
- **Calcination** : A haute température (au-dessus de  $500^\circ C$ ), la chaîne carbonée de la molécule de surfactant subit une réaction d'oxydation en milieu atmosphérique. Cette réaction dégrade la chaîne carbonée en dioxyde de carbone grâce à la présence d'oxygène dans l'air (Nooney et al. 2002, Shen et al. 2011).

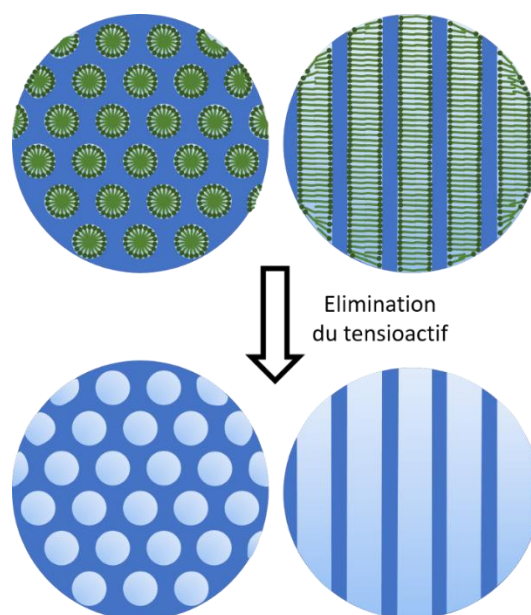


Figure I.11 : Représentation schématique de l'étape d'élimination du tensioactif afin d'obtenir la porosité (vue perpendiculaire aux pores cylindriques à gauche, et parallèle aux pores à droite)

La nature du tensioactif et sa concentration sont ainsi à adapter selon l'organisation et les dimensions de la porosité souhaitées. Dans le cas de la synthèse de silice de type MCM-41, le tensioactif choisi est généralement le bromure d'hexadécyltriméthylammonium (ou CTAB en anglais abrégé). Cette molécule schématisée sur la Figure I.12 est composée d'une queue hydrophobe de 16 atomes de carbone et d'une tête cationique hydrophile comportant un ion ammonium et un contre-ion bromure. Avec une concentration autour de  $1 \text{ g.L}^{-1}$ , les molécules de CTAB s'organisent en micelles cylindriques, et les cylindres sont disposés en hexagone. Une fois la synthèse de silice réalisée, le CTAB est extrait et l'on obtient un matériau de type MCM-41 (Figure I.11) (Vallet-Regi et al. 2001). On peut noter que la longueur de la chaîne carbonée du tensioactif influence le diamètre de pores obtenue (Horcajada et al. 2004).

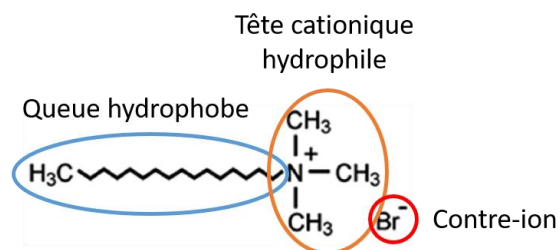


Figure I.12 : Formule développée et composition de la molécule tensioactive de CTAB

Tous les composés qui constituent un nanovecteur chargé en principe actif ayant été introduits, plusieurs questions se posent maintenant à nous. De quelle manière peut-on créer un tel vecteur chargé ? Ou comment est-il possible de placer un principe actif au sein d'une matrice mésoporeuse ? Comment optimiser le procédé d'encapsulation du principe actif dans un matériau ? Nous allons, pour tenter de répondre à ces questions, aborder maintenant la mise en forme de particules chargées.

## I.2 Procédés d'encapsulation de nanoparticules de silice mésoporeuse

### I.2.1 Encapsulation de molécules actives

Avant d'aborder les techniques d'encapsulation utilisées pour des matériaux solides tels que les MSN, il est nécessaire de s'attarder sur les problèmes liés à la stabilité des nanoparticules chargées en principe actif. En effet, la stabilité est l'un des points critiques concernant la sécurité et l'efficacité de médicaments. Celles-ci sont affectées par plusieurs facteurs : la forme posologique, les conditions de conservation, la technique de production, et bien entendu la nature du médicament. Dans le cas particulier des nanosuspensions à usage thérapeutique, la distribution de taille des particules et des agglomérats doit être surveillée de près durant la fabrication, le stockage et le transport afin d'éviter des conséquences graves lors de leur utilisation (Patravale et al. 2004, Wu et al. 2011). Les problèmes de stabilité physique et chimique de nanoparticules en suspension ont été étudiés et l'un des problèmes les plus récurrents concerne l'agglomération de particules. Il est donc primordial de connaître l'influence des paramètres physico-chimiques et hydrodynamiques sur la stabilité du système afin de contrôler l'agglomération éventuelle de particules. Cela a par exemple déjà été étudié au LGC pour des suspensions de silice dense et de nano-apatites (Tourbin et Frances 2008, Tourbin et al. 2014). Afin d'éviter l'agglomération des particules, la stratégie la plus couramment mise en place consiste à introduire des molécules stabilisant la formulation, mais la biocompatibilité de ces additifs

doit être prise en compte (Gao et al. 2008, Van Eerdenbrugh et al. 2008). Une autre possibilité afin de s'affranchir de ces problèmes concernant la stabilité de particules en suspension est de les conserver sous forme de poudre solide sèche, constituée d'agglomérats stables, tout en ayant la possibilité de les redisperser facilement en solution au moment de leur utilisation (Schilde et al. 2011). Ainsi, l'élimination du solvant de dispersion dans l'objectif d'obtenir une forme solide sèche est une solution alternative intéressante pour la conservation des (nano)particules en préservant leurs propriétés qui pourraient facilement être altérées lors d'une agglomération en suspension.

### *1.2.1.1 Principes de l'encapsulation*

Le processus d'encapsulation est utilisé dans beaucoup de domaines (l'agriculture pour les engrais, la cosmétique pour les parfums, la pharmacie pour les médicaments, pour citer quelques exemples), et on trouve de nombreuses définitions pour le décrire. La plus générale que l'on pourrait donner est le piégeage d'un composé dans un matériau, dans l'objectif de le protéger, de l'immobiliser, de le structurer, de le fonctionnaliser, et/ou de contrôler sa libération.

Dans le domaine de la pharmacie galénique, le terme d'encapsulation fait référence à de nombreuses technologies qui ont toutes pour but de formuler des particules chargées en substance active, afin d'obtenir des particules fonctionnelles (Vandamme et al. 2007). Lorsque l'on parle de microencapsulation, les particules générées font entre 1 et 1000  $\mu\text{m}$ , et dans le cas de la nanoencapsulation, les particules mesurent plutôt entre 1 et 1000 nm. Les produits issus de l'encapsulation peuvent être :

- Des micro- ou des nanocapsules : systèmes cœur-coquille où la membrane solide continue enrobe un noyau liquide ou solide. Les capsules peuvent être de type mononucléé, ou polynucléé (si plusieurs cœurs actifs sont enfermés dans la coque).
- Des micro- ou des nanosphères, ou particules : systèmes matriciels formés d'un matériau enrobant continu dans lequel les molécules actives sont dispersées sous forme de molécules, fines particules ou gouttelettes. Elles peuvent être formées d'une matrice poreuse dans laquelle les molécules actives s'insèrent (Jyothi et al. 2012).
- Des liposomes : la membrane est lipidique (constituée de phospholipides ou autres molécules amphiphiles par exemple), unie ou multilamellaire, contenant la molécule active en son centre (si hydrophile) ou entre les couches (si hydrophobe).

Les capsules, particules ou liposomes ont pour finalité de délivrer une quantité précise de médicament, lentement et de manière contrôlée, au sein de l'organisme. On retrouve ainsi de nombreux avantages à utiliser le principe d'encapsulation en oncologie (Ré 1998, Singh et al. 2010):

- Empêcher le principe actif de réagir à cause d'actions extérieures (radiation UV, chaleur, réactions chimiques, interaction avec d'autres molécules),
- Augmenter la durée de vie du principe actif en évitant des réactions qui le dégraderaient (déshydratation, oxydation),
- Masquer certaines propriétés indésirables du principe actif (odeur ou goût),
- Eviter que la substance active ne soit soumise à des conditions physico-chimiques indésirables (risque de volatilité, activité à un certain pH, ...),
- Protéger l'environnement de l'éventuelle toxicité du produit encapsulé pour une manipulation plus sûre,
- Contrôler la libération d'ingrédients actifs dans les conditions souhaitées (systèmes à libération déclenchée ou prolongée).

### 1.2.1.2 Les procédés d'encapsulation

Afin de former un vecteur chargé en principe actif, il existe de nombreux procédés d'encapsulation, qui sont notamment utilisés dans l'industrie. Ces méthodes d'encapsulation peuvent être réparties en trois classes : les procédés physico-chimiques, les procédés mécaniques, et les procédés chimiques. La technique utilisée dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels on peut citer : le domaine d'application, la taille des vecteurs chargés que l'on veut former, les propriétés physico-chimiques des vecteurs et du principe actif, le mécanisme de libération désiré, et enfin l'échelle de production (laboratoire, pilote ou industrielle) (Ré 1998). Pour les procédés chimiques, le matériau enrobant est synthétisé durant l'encapsulation (par polymérisation par exemple), tandis qu'il est préformé en amont quand on utilise des procédés physico-chimiques ou mécaniques.

Les *procédés d'encapsulation physico-chimiques* sont basés sur la variation de solubilité et les conditions de changement d'état (fusion et solidification). Dans cette catégorie de procédés, on peut notamment citer : l'encapsulation dans un fluide supercritique, l'extraction/évaporation de solvants, la gélification thermique, ou encore le principe de coacervation (Singh et al. 2010, Jyothi et al. 2012). Également appelée encapsulation par séparation de phase, cette dernière méthode consiste à piéger la totalité de la matière dans la matrice en séparant une phase colloïdale d'une phase aqueuse par précipitation. On retrouve cette technique dans l'industrie alimentaire (protéines de lactosérum, gommes d'acacia) (Ach 2014).

Les *procédés chimiques* tels que la polycondensation interfaciale, se basent sur la formation in-situ du matériau enrobant ou l'utilisation d'agents enrobants préformés polymériques ou lipidiques, permettant ainsi d'enrober la substance active. Les réactions chimiques mises en jeu peuvent être des polycondensations, des polymérisations radicalaires ou anioniques.

Enfin, les *procédés mécaniques* sont basés sur la mise en œuvre de techniques de pulvérisation, de formation de gouttes ou d'extrusion. Ils sont nombreux, et sont le plus souvent utilisés industriellement. Il existe notamment :

- Le pan-coating, ou enrobage en tambour : le principe actif est enrobé d'un film. La surface peut être recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses. Cette technique est très utilisée dans l'industrie pharmaceutique (Singh et al. 2010).
- La co-extrusion : basée sur l'utilisation d'une extrudeuse qui permet d'effectuer un mélange thermo-mécanique, elle est surtout utilisée pour charger des molécules volatiles, et des arômes relativement instables (Desai et Park 2005).
- L'enrobage en lit fluidisé. Les particules solides sont mises en suspension à température et humidité contrôlées dans une chambre à flux de gaz important, où le matériau d'enrobage est nébulisé. On applique ainsi une couche de matière sur les particules solides pour former une coque (Desai et Park 2005, Poshadri et Kuna 2010).
- Le procédé d'atomisation : il peut être associé à une étape de refroidissement ou de séchage afin de former un vecteur chargé. Le refroidissement par atomisation permet de transformer des produits de l'état fondu en poudre. Le séchage par atomisation permet quant à lui d'évaporer le solvant dans lequel se trouvent les produits (Grenha et al. 2007, Vehring 2008, Poshadri et Kuna 2010, Sosnik et Seremeta 2015) pour obtenir une poudre composite enrobant/molécule active. Cette méthode d'encapsulation sera détaillée par la suite dans le cas du séchage ; son principe sera développé en 1.2.3.1.

## 1.2.2 Quelques procédés d'encapsulation d'actifs dans des MSN

Dans le cas d'encapsulation de principe actif dans des nanovecteurs, on parle normalement de nanoencapsulation, comme cela a été indiqué précédemment. Cependant, nous dirons juste « encapsulation » par la suite, car nous n'aborderons plus d'autres types d'encapsulation dans ce manuscrit, ou tout simple « charge » en principe actif.

Lors de l'encapsulation de principe actif au sein de MSN, l'un des verrous majeurs réside dans l'efficacité de l'opération de charge du principe actif dans la matrice de silice. Ainsi, plusieurs méthodes sont utilisées pour réaliser la charge de médicaments (Mellaerts et al. 2008, Shen et al. 2010).

L'**imprégnation** consiste à placer les nanoparticules de silice dans une solution saturée de principe actif. Le solvant (aqueux ou organique selon le principe actif) peut être extrait par divers moyens : on peut notamment réaliser une évaporation (par simple chauffage, ou en utilisant un évaporateur rotatif), une centrifugation ou encore une filtration. Il est nécessaire de réaliser cette étape séparative car la conservation en milieu liquide entraîne de nombreux inconvénients tels que :

- Une faible stabilité thermodynamique de la suspension composée de MSN et de molécules actives dissoutes ; un équilibre de diffusion entre les molécules chargées et celles en suspension se crée, ce qui limite l'efficacité de la charge et laisse du principe actif en dehors des pores (Shen et al. 2010)
- Une mauvaise reproductibilité du procédé de charge
- De réelles difficultés à monter en échelle pour une augmentation de production (Serajuddin 1999).

Cette méthode est évidemment la plus simple à mettre en œuvre, car il suffit de mettre les deux composés (MSN et molécules actives) dans le même milieu (solvant du principe actif) et d'attendre que le matériau soit imprégné au maximum par le principe actif. Sa facilité de mise en œuvre en fait l'une des techniques les plus utilisées dans les travaux de recherche portant sur la charge de MSN. En effet, l'imprégnation est généralement utilisée lorsque l'objectif du travail est d'analyser les phénomènes physiques mis en jeu lors de l'encapsulation, notamment l'interaction matrice-molécule (Vallet-Regi et al. 2001, Heikkilä et al. 2007, Mellaerts et al. 2008, Numpilai et al. 2016). Elle est également fréquemment pratiquée dans l'industrie pharmaceutique (Jyothi et al. 2012). Par contre elle ne permet pas d'optimiser la charge en agent actif.

La technique de **trempe à l'état fondu** (melt quenching en anglais) repose sur le chauffage du mélange du principe actif et de la matrice de silice. Cette étape de chauffe fait fondre le médicament (qui doit donc être thermosensible, et avoir un faible point de fusion), ce qui favorise sa charge au sein du matériau quand il se trouve à l'état liquide. On réalise ensuite une trempe, généralement dans de l'azote liquide. La principale limitation de cette méthode est une nouvelle fois l'efficacité de la charge ainsi que la localisation du principe actif (selon qu'il se retrouve à l'intérieur de la matrice ou à la surface des particules), en particulier pour des produits visqueux quand ils sont à l'état fondu (Mellaerts et al. 2008). Son efficacité relativement faible et sa difficulté de mise en œuvre par rapport à d'autres méthodes en font l'une des techniques les moins utilisées.

Le procédé de **broyage**, généralement réalisé à l'aide d'un broyeur à boulets, permet de co-broyer les particules minérales et le principe actif (Shen et al. 2010). Ce traitement mécanique broie le principe actif et permet de le transformer en poudre amorphe. Cela confère une plus grande facilité pour l'insertion dans la matrice mais ne garantit pas non plus l'efficacité de la charge (Khadka et al. 2014). En effet, les molécules de principe actif peuvent se retrouver à l'extérieur de la matrice. De plus, les

particules obtenues sont de l'ordre de quelques  $\mu\text{m}$ , donc cela est limitant dans le cadre de la charge de nanovecteurs. Enfin, d'autres limitations telles que le coût de l'opération, le nettoyage difficile de l'appareil ainsi que le temps nécessaire pour réaliser un broyage font que cette technologie n'est que peu utilisée dans le cas de charge dans des nanovecteurs.

Enfin, le procédé de **séchage par atomisation** peut être utilisé pour encapsuler une molécule active dans la matrice de silice (Shen et al. 2011, Fatnassi et al. 2012, Wang et al. 2012, Benoît et al. 2013). Nous allons détailler plus précisément ce mode de charge d'un principe actif dans une matrice.

### 1.2.3 Procédé de séchage par atomisation

Le procédé d'atomisation séchage a l'avantage d'être un procédé continu, répétable, avec des temps de séjour assez courts (de la seconde à la minute selon la géométrie de l'atomiseur) (Tewatagne et al. 2007).

#### 1.2.3.1 Principe

Le principe du séchage consiste en un traitement qui a pour but d'éliminer un solvant (le plus souvent de l'eau) qui se trouve incorporé, en totalité ou en partie, dans un corps dit « humide » par vaporisation de la solution. Le produit final recherché est un solide, qualifié de « sec » (même s'il peut contenir une humidité résiduelle faible, voir Figure I.13) (Gomez et Saleh 2012a).

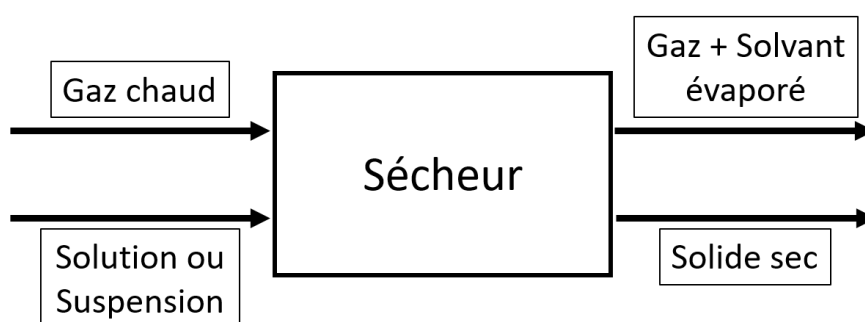


Figure I.13 : Schéma de principe de l'opération unitaire de séchage en co-courant

Parmi les différents procédés permettant de réaliser l'opération unitaire de séchage, l'atomisation (« spray drying » en anglais) est un procédé utilisé en continu et exploité dans diverses industries : agroalimentaire (lactosérum, lait, thé, café), chimique (oxyde de titane, phosphates, détergents en poudre), cosmétique (savon, crème solaire), pharmaceutique (plasma, enzymes, hormones, sérum sanguin, production d'excipients, encapsulation d'actifs), etc. L'atomisation consiste à pulvériser un liquide (solution ou suspension) en fines gouttelettes, puis à réaliser son séchage (Arlabosse 2008). Dans la suite de ce manuscrit, nous parlerons d'atomisation pour nommer le procédé constitué des deux étapes de pulvérisation et de séchage. Ce procédé est dit « bottom-up » lorsqu'il est utilisé pour le séchage de particules en suspension. En effet, il conduit dans ce cas à la formation d'agglomérats, plus gros que les particules initiales. C'est en revanche une technique « top-down » lorsqu'il est utilisé pour la synthèse de particules à partir d'une solution (dans laquelle le soluté est initialement dissous) ; des particules microniques ou submicroniques sont notamment synthétisées suivant cette approche (Arpagaus 2012, Wang et al. 2012, Estevinho et al. 2013) (voir Figure I.14).

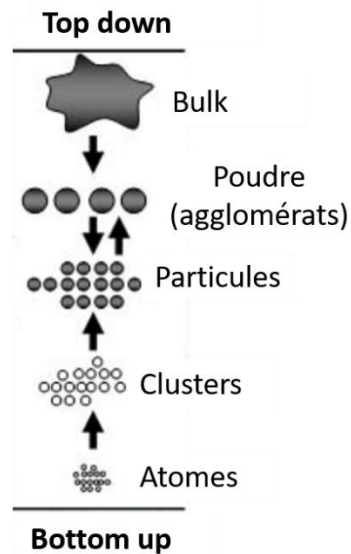


Figure I.14 : Représentation schématique des approches top-down et bottom-up pour la formation de particules et/ou d'agglomérats (adapté de Joni et Panatarani 2016)

Le procédé d'atomisation se compose de 4 opérations, toutes importantes, car ayant une influence sur les propriétés finales de la poudre sèche (Gomez et Saleh 2012b) : la pulvérisation de la formulation liquide, la mise en contact du gaz-sécheur et de l'aérosol, le séchage et la séparation du gaz et du solide.

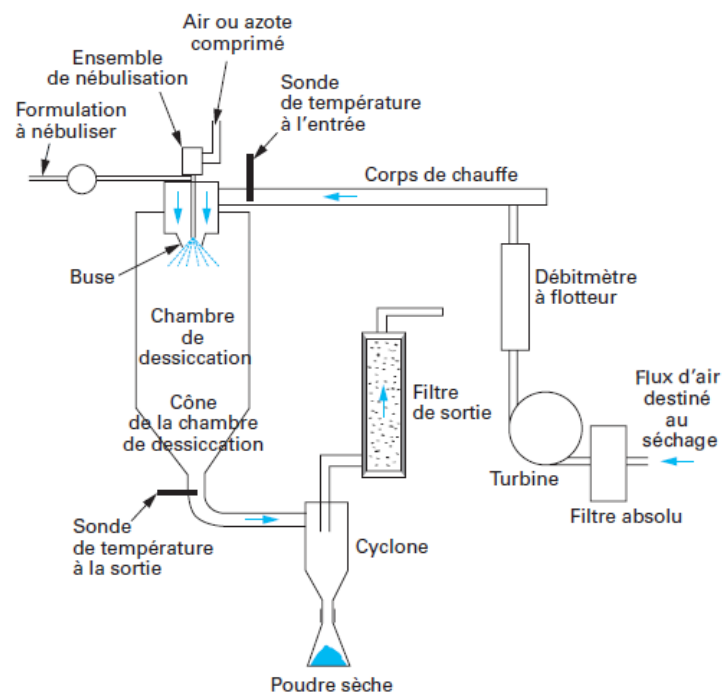


Figure I.15 : Schéma d'un procédé d'atomisation avec séchage à co-courant et un cyclone pour dispositif de séparation (Benoît et al. 2013)

### Pulvérisation de la formulation liquide

Également nommée atomisation ou nébulisation, cette étape consiste à transformer la phase liquide, continue, en un aérosol de fines gouttelettes (de quelques  $\mu\text{m}$  à plusieurs centaines de  $\mu\text{m}$ ). Ce qui rend critique cette étape, c'est la taille et la distribution de taille des gouttelettes formées. En



effet, elles régissent en grande partie la taille et la forme des particules finales ainsi que la vitesse de séchage : plus les gouttes formées sont petites, plus le séchage est rapide.

La dispersion du liquide qui a lieu pendant la pulvérisation peut être assistée par un apport d'énergie supplémentaire (centrifuge, hydraulique, cinétique, ...) qui permet de différencier les systèmes de pulvérisation (Gomez et Saleh 2012a):

- *Buses rotatives ou centrifuges* : la solution est accélérée grâce à l'énergie centrifuge, et pulvérisée par passage dans des buses rotatives ayant des diamètres entre 25 et 450 mm. Les turbines utilisées sont à canaux, à disque ou à bol. La vitesse de rotation importante des buses permet d'obtenir des gouttelettes de taille homogène. Les buses rotatives peuvent entre autres être utilisées pour des liquides visqueux, thermosensibles, ou corrosifs.
- *Buses hydrauliques ou pression* : le fluide est accéléré grâce à la pression imposée, de 20 à 200 bars, et le jet se désintègre en sortie de buse en formant des gouttelettes grâce à la création d'un mouvement centrifuge (moins intense que dans le cas de la buse centrifuge) et le passage à travers plusieurs orifices généralement. Ces buses peuvent traiter des fluides peu visqueux ou des suspensions contenant des particules de petite taille.
- *Buses pneumatiques* : on utilise un jet d'air à haute vitesse qui exerce des forces de cisaillement sur le liquide afin de former un aérosol. Le système est composé de deux buses, une pour l'air et l'autre pour la solution et il existe deux types de mélange air-liquide : à mélange interne (désintégration du fluide dès l'intérieur de la buse), et à mélange externe (rencontre air/liquide à l'extérieur en sortie de buse).
- *Buses ultrasoniques* : une technologie de pulvérisation par un système de buse piézo-électrique peut également être utilisée afin de générer de fines gouttelettes d'aérosol. L'ouverture de pulvérisation peut être différente (entre 4 et 8  $\mu\text{m}$  environ), ce qui permet d'obtenir plusieurs tailles de gouttelettes possibles. Ce type de buse est utilisé lorsque l'on souhaite obtenir une poudre fine, ce qui fait de lui le plus utilisé lors du séchage de nanoparticules (Schmid et al. 2011).

Le choix du système de pulvérisation est principalement basé sur la viscosité du fluide à traiter. Le débit de pulvérisation souhaité (également lié à la viscosité) joue un rôle important sur la taille de gouttes générées, et en conséquence sur la taille des particules récupérées en sortie d'atomiseur (Gomez et Saleh 2012a).

### **Mise en contact du gaz sécheur et de l'aérosol**

Cette opération est réalisée à l'aide d'un disperseur, qui a pour but d'amener le gaz de séchage chaud à l'intérieur de l'enceinte de séchage (notée chambre de dessiccation dans la Figure I.15). Ce gaz sert à sécher et à contrôler la trajectoire des gouttelettes. La configuration la plus classique est à co-courant, mais il arrive de travailler à contre-courant, ce qui implique un temps de séjour plus long (Benoît et al. 2013).

La méthode de mise en contact gaz-aérosol est choisie selon les propriétés d'usage du solide, la température maximale à laquelle le solide peut être soumis et la taille des particules que l'on veut obtenir. Le gaz est à une température supérieure à la température d'ébullition du solvant dans les conditions de pression de l'appareil.

## **Séchage**

C'est l'étape clé du procédé d'atomisation. Le séchage de la poudre jusqu'à l'obtention du degré de séchage souhaité a une influence directe sur les propriétés finales du produit obtenu. Le solvant est éliminé grâce à l'évaporation par entraînement, à l'aide d'un courant de gaz chaud. La goutte sèche, jusqu'à finir par former une poudre. Associé à cela a lieu une évolution de température du solide formé. L'air entre donc sec et chaud dans le système, et en ressort chargé en solvant et refroidi. Plusieurs paramètres influencent cette opération, comme :

- Les propriétés thermodynamiques du gaz chargé en solvant. Dans le cas du séchage d'un solvant organique, il est préférable d'utiliser un gaz inerte comme le diazote plutôt que l'air, afin d'éviter tout risque d'explosion (Gomez et Saleh 2012b).
- L'élimination du solvant dans un milieu solide. Elle est en effet bien différente et plus complexe qu'un séchage à l'état libre, puisqu'elle est influencée par de nombreux facteurs, comme l'activité du solvant dans le solide, son état (adsorbé, ou retenu par capillarité) et son évaporation associée à celui-ci, ainsi que ses isothermes de sorption (Gomez et Saleh 2012b). Dans le cas de l'encapsulation de molécules dissoutes, un gradient de concentration se forme au sein des gouttes (activité la plus faible en surface de la goutte) ce qui fait sécher cette surface (Ré 1998).

La grande surface d'échange liquide/gaz induit un séchage rapide et efficace (quelques secondes tout au plus). Dans le cas d'une solution, le solide (s'il est seul) tend à précipiter, et dans le cas d'une suspension, les particules sont séchées et agglomérées.

## **Séparation gaz/solide**

La dernière étape du procédé d'atomisation séchage consiste à séparer le gaz, chargé en solvant, et la poudre du produit que l'on souhaite isoler. La séparation se déroule en une ou deux étapes : une séparation, souvent gravitaire, réalisée en bas de l'enceinte de séchage, puis une séparation spécifique pour récupérer les particules plus fines. Cette séparation spécifique peut être réalisée à l'aide d'un cyclone (accélération centrifuge, voir Figure I.15), d'un filtre à manches, d'un laveur à pulvérisation (impact des particules sur une paroi humide) ou à l'aide d'un champ électrique (les particules se chargent et sont récupérées sur une électrode de collecte) (Bürki et al. 2011, Lee et al. 2011). Dans beaucoup d'atomiseurs industriels, la séparation gaz/solide est réalisée dans un cyclone. Les particules formées tombent dans le cyclone par gravité tandis que le gaz est récupéré en amont *via* un passage par un filtre (Benoît et al. 2013). Cette unité de séparation gaz-solide ne peut être utilisée que dans le cas où les particules sont suffisamment lourdes, de plusieurs micromètres de diamètre. En revanche, les particules plus petites sont majoritairement emmenées par la circulation du gaz et il devient donc impossible de les récupérer de cette manière. La récupération de ces particules fines (submicroniques) est alors généralement effectuée par un deuxième collecteur ou un filtre, installés en aval. Lorsque l'opération d'atomisation séchage met en œuvre des poudres ultrafines, un collecteur électrostatique (à champ électrique) est préférable au cyclone, comme nous allons le voir par la suite.

### 1.2.3.2 Application aux systèmes nanoparticulaires

Le procédé d'atomisation séchage appliqué à des systèmes de tailles nanométriques induit quelques modifications par rapport à la plupart des atomiseurs industriels utilisés. En effet, on utilise souvent dans ce cas un atomiseur qualifié de nano-atomiseur dont certaines caractéristiques technologiques diffèrent des atomiseurs industriels classiques. En premier lieu, lors de la pulvérisation de la formulation liquide, une buse d'atomisation à vibration piézoélectrique est utilisée. La vibration génère des gouttes de plus faibles tailles qu'avec d'autres membranes et des particules sèches de taille submicronique sont produites (Patel et al. 2014). Enfin, dans les nano-atomiseurs, des électrodes permettent de réaliser une séparation électrostatique des particules, même les plus fines, du gaz de séchage. Les électrodes, chargées, induisent un champ électrique. L'électrode placée au centre de la chambre de l'atomiseur charge les particules sèches, qui sont alors attirées par la contre-électrode, également nommée électrode de collecte. Les particules se placent sur cette électrode, et on peut les récupérer par raclage de l'électrode une fois la manipulation terminée. L'utilisation d'électrodes pour la séparation permet un rendement de récupération de la poudre plus intéressant qu'une séparation par cyclone dans le cas de nanoparticules, puisque le cyclone ne permet pas de récupérer les particules inférieures à quelques  $\mu\text{m}$  (Li et al. 2010, Bürki et al. 2011, Arpagaus 2012).

Le seul nano-atomiseur existant actuellement sur le marché (le Nano Spray Dryer B-90 de Büchi) a comme avantage d'être un équipement facile et rapide d'utilisation, produisant de la poudre sèche fine avec un rendement de récupération important (autour de 80 %) tout en travaillant avec de faibles volumes ou faibles quantités de poudre (inférieures au gramme). Il est ainsi très utilisé pour des applications pharmaceutiques. Plusieurs études rapportent l'utilisation de cet équipement pour produire des particules à base de molécules possédant des propriétés pharmacologiques intéressantes, comme des particules polymériques (à base de chitosan, de gomme arabique ou d'alcool polyvinylique notamment), des molécules actives (tel que le salbutamol), ou encore des protéines ( $\beta$ -galactosidase ou l'albumine de sérum bovin par exemple) (Gautier et al. 2010, Li et al. 2010, Lee et al. 2011, Littringer et al. 2013, Haggag et Faheem 2015). Des excipients peuvent aussi être ajoutés dans la solution à atomiser, notamment lorsqu'elle contient des protéines, afin de stabiliser la poudre obtenue en sortie (Bürki et al. 2011, Schmid et al. 2011).

Les nano-atomiseurs peuvent, au même titre que les atomiseurs standards, être utilisés pour réaliser de l'encapsulation et produire des particules hybrides (Anton et al. 2012). Cette encapsulation peut, par exemple, être réalisée au sein de particules polymériques, la synthèse de la matrice polymérique ayant alors lieu durant l'atomisation. Le PLGA est l'un des polymères les plus utilisés pour réaliser de l'encapsulation à l'aide d'un nano-atomiseur (Schafroth et al. 2012, Haggag et Faheem 2015) mais d'autres sont également utilisés comme le HPMC, le PVP et le PEG (Patel et al. 2014). Le cas de l'encapsulation par atomisation dans une matrice hôte, déjà solide et pré-formée est beaucoup moins courant. Une équipe a développé l'encapsulation de molécules actives au sein de particules de silice mésoporeuse (à morphologie non contrôlée, synthétisées en amont de cette opération), à l'aide d'atomiseurs classiques de paillasse (Shen et al. 2010, Shen et al. 2011). Mais il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux qui ont porté sur la charge de principe actif dans des nanoparticules de silice mésoporeuse à morphologie contrôlée à l'aide d'un nano-atomiseur.

### 1.2.3.3 Effet des paramètres de l'atomisation sur les propriétés des poudres sèches

Lors de l'atomisation d'une solution et/ou d'une suspension, dans l'objectif d'obtenir une poudre sèche, de nombreux paramètres peuvent influencer les propriétés finales de la poudre obtenue, ainsi que le rendement de récupération du produit. En effet, divers paramètres peuvent avoir un impact sur (au moins) l'une des quatre grandes étapes de l'atomisation décrites précédemment (pulvérisation de la formulation, mise en contact gaz-sécheur/aérosol, séchage, séparation gaz/solide).

#### **Paramètres de formulation**

Parmi les paramètres pouvant influencer le déroulement de l'atomisation et le produit final obtenu, on peut notamment citer différentes propriétés de la solution/suspension à pulvériser : propriétés du solvant ou encore propriétés des produits qui vont former les particules sèches. De nombreuses études sur l'atomisation ont déjà permis de comprendre les effets d'un certain nombre de ces paramètres dont les principaux sont récapitulés dans le Tableau I.1 et commentés ci-dessous :

- *La viscosité, la masse volumique, la force ionique et la tension de surface de la suspension.* Différentes propriétés peuvent être modifiées en jouant sur la composition de la suspension (Lyonnard et al. 2002).
- *La composition du solvant.* Selon les propriétés de solubilité des molécules présentes, le choix d'un solvant pur ou d'un solvant mixte peut modifier les propriétés de la poudre mais également le rendement de récupération du produit. Par exemple, Bürki et al. 2011 ont montré, dans le cas de l'atomisation de  $\beta$ -Galactosidase dispersé dans une solution mixte eau-éthanol que le rendement d'atomisation augmentait et que les agglomérats produits étaient plus grands quand la concentration en éthanol (entre 0 et 20 %) dans la solution initiale augmentait. Dans les conditions de l'étude, les auteurs n'ont en revanche pas noté d'influence sur la morphologie des agglomérats.
- *La concentration des produits mis en jeu (molécule active, polymère, particules).* A même débit de suspension atomisée, une suspension plus concentrée va générer des gouttes atomisées plus concentrées en différents composés. La cinétique de séchage de la goutte peut alors se trouver modifiée (voir Figure I.16). Lorsque la concentration en produit augmente, la taille des agglomérats augmente également. En revanche, l'influence de la concentration sur la morphologie des agglomérats diffère selon le type de produit mis en jeu (Lyonnard et al. 2002, Lee et al. 2011, Schafroth et al. 2012).

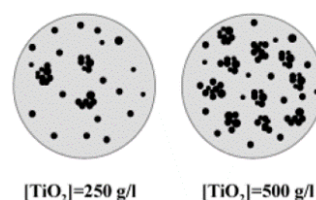


Figure I.16 : Effet de la concentration en produit sur la composition des gouttes de suspension atomisée (Lyonnard et al. 2002)

Tableau I.1 : Tableau récapitulatif de l'influence des paramètres formulations

Variation paramètres formulation	Effets observés	Références bibliographiques
Composition du solvant mixte Eau/EtOH Quantité EtOH ↑	Rendement ↑, Taille agglomérats ↑	Bürki et al. 2011
↑ Concentration des produits	Taille agglomérats ↑, Différentes morphologies d'agglomérats	Lyonnard et al. 2002, Lee et al. 2011, Schafroth et al. 2012

### Paramètres procédés

D'autres paramètres qui peuvent modifier les propriétés des particules finales sont liés au procédé lui-même. En effet, les paramètres opératoires de l'atomiseur sont essentiels vis-à-vis de l'étape de séchage du produit et vont donc impacter le rendement du procédé, ou les propriétés de la poudre. Les principaux paramètres du procédé qui peuvent être modifiés sont listés dans le Tableau I.2 et commentés ci-dessous :

*Le système de pulvérisation* rassemble à lui-seul tout un ensemble de paramètres que l'on peut modifier. Nous avons cité précédemment les divers types de buse existants selon les technologies d'atomisation, mais on peut également évoquer l'influence de la technologie du système de pulvérisation sur l'angle et la forme de l'aérosol formé ainsi que le mode de mise en contact entre le gaz sécheur et la formulation liquide.

Néanmoins, dans le cas de l'utilisation d'un nano-atomiseur, les paramètres de taille et de forme de l'aérosol sont difficilement modifiables car la technologie de buse est unique (membrane poreuse mise en mouvement par un piézo-électrique). La seule modification possible concerne la taille des orifices de la membrane de pulvérisation (notée  $\varnothing_{buse}$ ), car plusieurs membranes avec des porosités de dimensions différentes sont commercialisées. Ce facteur joue directement sur la taille des gouttes de suspension qui sont atomisées, puisque c'est à travers la membrane que passe la suspension, qui se transforme en spray pour être séchée par le gaz (Schmid et al. 2011). On relève dans la littérature une tendance à obtenir des particules plus petites avec des membranes possédant des pores plus petits, comme on peut le voir sur la Figure I.17 (Bürki et al. 2011, Lee et al. 2011, Schafroth et al. 2012, Littringer et al. 2013).

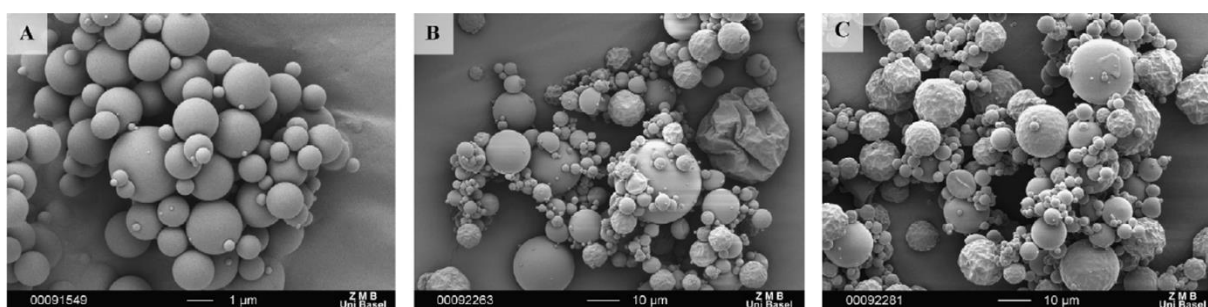


Figure I.17 : Clichés MEB de particules de  $\beta$ -Galactosidase, produites avec un nano-atomiseur, avec une buse de 4  $\mu\text{m}$  (A), 5,5  $\mu\text{m}$  (B) et 7  $\mu\text{m}$  (Bürki et al. 2011)

*La température de séchage du gaz* (notée  $T_e$ ) est l'une des données les plus importantes lors de l'atomisation d'une solution. En effet, il est nécessaire de se placer à une température dépassant la température d'évaporation du solvant dans les conditions de pression de l'atomiseur, afin de pouvoir sécher la poudre. Lors de l'étape de séchage, le flux de chaleur porté par le gaz est transmis à l'interface

entre la surface de la goutte et le gaz chaud, ce qui crée des gradients de température à la surface de la goutte. Plus la différence de température entre la goutte et le gaz est importante, et plus les gradients créés sont importants, ce qui induit une instabilité des gouttes, et donc une morphologie des agglomérats différente (Lintingre et al. 2016). Il y a une compétition entre la cinétique d'évaporation du solvant, et la cinétique de diffusion des particules dans la goutte. Lorsque la diffusion est plus rapide que l'évaporation (à basse température), les particules ont le temps de s'organiser correctement dans la goutte, et on obtient alors des agglomérats de densité homogène en particules. En revanche, lorsque l'évaporation est plus rapide que la diffusion (à haute température), les particules n'ont pas le temps de diffuser et de s'organiser de manière homogène dans la goutte avant que le solvant ne se soit évaporé. Les particules sont repoussées à l'interface gaz/liquide à cause des forts gradients de température présents, et elles effectuent des microcirculations en surface de la goutte, à cause des forces thermophorétiques et du gradient de tension de surface (voir Figure I.18-(1)). De fait, on observe des agglomérats sous forme de « donuts » lorsque le séchage est effectué à haute température (Iskandar et al. 2001, Vicente et al. 2013). On peut voir sur la Figure I.18-(2) différentes formes d'agglomérats obtenus par Iskandar et al. 2003 lors d'opérations d'atomisation séchage effectuées à différentes températures.

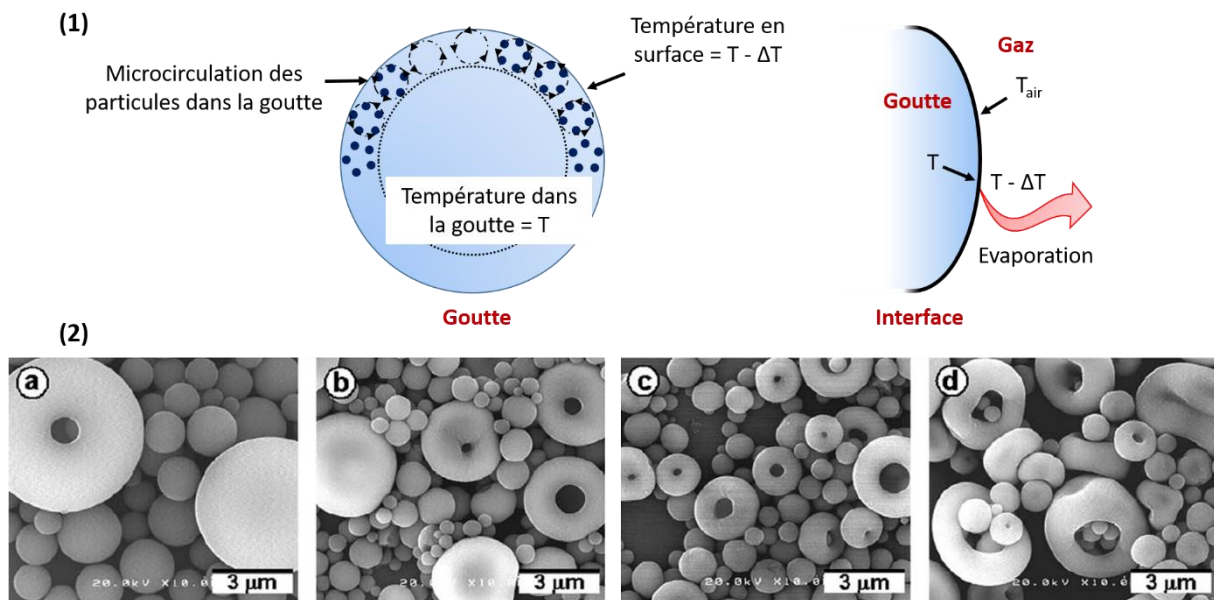


Figure I.18 : (1) Effets hydrodynamiques dans une goutte ; le gradient de température à la surface génère une force thermophorétique qui déplace les particules vers l'interface goutte/gaz. (2) Effet de la température sur la morphologie des agglomérats :  $T_e =$  (a) 200, (b) 400, (c) 600 et (d) 1000 °C (Iskandar et al. 2003)

L'influence de la température a également été observée lors d'essais effectués à l'aide d'un nano-atomiseur. Il a ainsi été observé qu'elle pouvait influencer la morphologie et la taille des agglomérats, le rendement de récupération de la poudre, ainsi que ses propriétés fonctionnelles (activité enzymatique par exemple) (Bürki et al. 2011, Lee et al. 2011, Littringer et al. 2013). Ces auteurs ont ainsi observé des agglomérats plus grands et un meilleur rendement lorsque la température de séchage est plus importante.

Enfin, on peut également modifier les débits des courants entrants, le fluide à atomiser mais également le gaz sécheur car leurs débits jouent un rôle prépondérant sur l'opération unitaire de séchage.

Le débit de gaz sécheur (noté  $D_{v_{N_2}}$ ) est important car la finalité de ce courant est de sécher les gouttes de suspension atomisée. Le comportement des gouttes atomisées au sein de la colonne

d'atomisation est ainsi dépendant du débit de gaz. A faible débit de gaz, l'écoulement est laminaire et les gouttes au contact du gaz gardent une forme relativement sphérique, alors qu'à fort débit, les turbulences engendrées par l'écoulement déstabilisent et déforment les gouttes (Figure I.19). Lorsque la goutte est déformée, les particules présentes au sein de celle-ci sont moins bien organisées entre elles durant le séchage, ce qui a pour conséquence d'obtenir des agglomérats inhomogènes, que ce soit en termes de morphologie, de dimension, ou de densité de particules. Au contraire, la diminution du débit de gaz induit des agglomérats plus grands, plus homogènes, et mieux organisés. Ces observations ont été relevées dans des travaux portant sur des opérations d'atomisation effectuées à l'aide de mini-atomiseurs (Tajber et al. 2009 et Gallo et al. 2011) ou de systèmes plus complexes de pulvérisation (Iskandar et al. 2001, Iskandar et al. 2003).

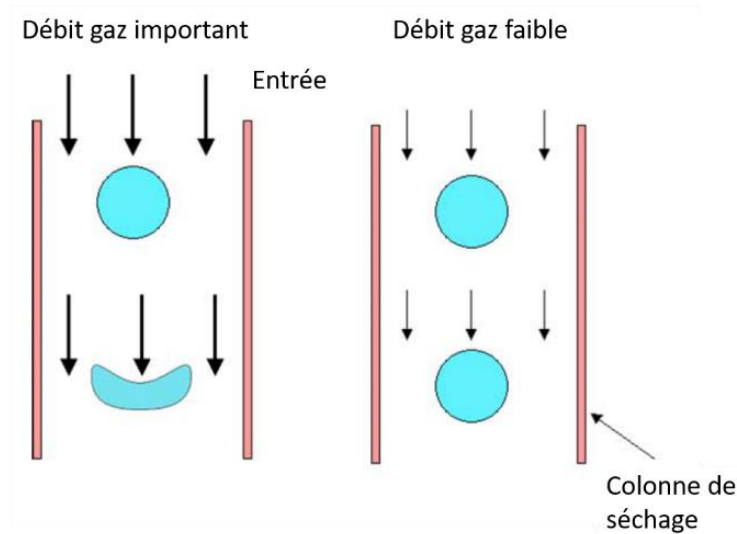


Figure I.19 : Effet du débit du gaz sécheur sur la stabilité des gouttes (d'après Iskandar et al. 2003)

Par ailleurs, des études ont été réalisées sur la caractérisation de l'hydrodynamique au sein d'atomiseurs (Lyonnard et al. 2002, Vicente et al. 2013, Lintingre et al. 2016) ainsi que sur la modélisation du procédé d'atomisation à l'aide de codes de mécanique des fluides numériques (Dobry et al. 2009). Mais il n'existe pas encore, à notre connaissance, d'étude poussée sur la caractérisation de l'hydrodynamique dans un nano-atomiseur et la modélisation de l'opération de co-séchage par atomisation pour la charge de principe actif au sein d'une matrice solide.

Le débit de suspension atomisée (noté  $D_{v_{sus}}$ ) va quant à lui modifier directement l'aérosol. Sur un intervalle de temps donné, la taille des gouttes atomisées sera plus faible lorsque le débit est moins important. Cela implique donc qu'à même quantité de gaz, il y a une plus petite surface de gouttes de solvant à sécher sur cet intervalle de temps. Chaque goutte reçoit donc une plus grande quantité de chaleur de la part du gaz sécheur, et peut ainsi sécher plus vite. Ainsi, dans le cas où le débit de suspension atomisée est plus faible, les agglomérats sèchent plus rapidement. Ce paramètre, déjà étudié lors d'atomisations avec des mini-atomiseurs, semble avoir moins d'influence sur les propriétés finales de la poudre que les autres paramètres cités précédemment, mais peut modifier le rendement et la taille des agglomérats obtenus (Maltesen et al. 2008, Tajber et al. 2009, Gallo et al. 2011, Vicente et al. 2013).

Tableau I.2 : Tableau récapitulatif de l'influence des paramètres procédés

Variation paramètres procédé	Effets observés	Références bibliographiques
↑ Taille des pores de la buse d'atomisation	Taille agglomérats ↑, Différentes morphologies d'agglomérats	Schmid et al. 2011, Bürki et al. 2011, Lee et al. 2011, Schafroth et al. 2012, Littringer et al. 2013
↑ Température du gaz sécheur	Rendement ↑, Taille agglomérats ↑, Porosité des agglomérats ↑	Iskandar et al. 2001, Iskandar et al. 2003, Bürki et al. 2011, Lee et al. 2011, Littringer et al. 2013, Vicente et al. 2013, Lintingre et al. 2016
↑ Débit de gaz sécheur	Taille agglomérats ↓, Différentes morphologies d'agglomérats	Iskandar et al. 2001, Iskandar et al. 2003, Tajber et al. 2009, Gallo et al. 2011
↑ Débit de suspension atomisée	Taille agglomérats ↓, Différentes morphologies d'agglomérats	Maltesen et al. 2008, Tajber et al. 2009, Gallo et al. 2011, Vicente et al. 2013

Il est nécessaire de souligner que les observations relevées ici ne sont que des tendances, et que certaines propriétés de la poudre obtenue diffèrent selon le type de produits atomisés.

#### 1.2.3.4 Co-atomisation séchage pour l'encapsulation de molécules actives

Lorsque plusieurs composés sont présents dans la suspension à atomiser, on parle de co-atomisation séchage dû au fait qu'il y a plusieurs matériaux à sécher. C'est notamment le cas quand on utilise le procédé d'atomisation afin de réaliser de l'encapsulation ; les deux matériaux en question se trouvent alors être le principe actif à charger, et la matrice d'accueil. Lors de son utilisation pour de l'encapsulation, l'objectif du co-spray drying est double : insérer le principe actif au sein des particules, mais également sécher ce système particule-principe actif en évaporant le solvant. Cela permet d'obtenir un produit final sous une forme sèche, donc stable et facilement exploitable, et c'est en cela que réside tout l'intérêt de réaliser de l'encapsulation par atomisation (Vogt et al. 2008, Fatnassi et al. 2012).

Dans le cas d'une atomisation « classique » (un seul produit à sécher), les molécules vont précipiter et former un solide si l'on part d'une solution, et les particules vont s'agglomérer si l'on part d'une suspension. En revanche, lorsque l'on a les deux types de constituants au sein de la suspension initiale, les molécules vont avoir tendance à interagir avec les particules solides. Cette interaction se traduit par l'encapsulation de ces molécules dans la matrice, conduisant à la formation d'un vecteur chargé en principe actif. L'atomisation permet par la suite de sécher ce vecteur chargé. Dans la littérature, le procédé de co-atomisation séchage a été utilisé afin de réaliser des vecteurs chargés en principe actif de différentes tailles tels que des microparticules (Wan et al. 2013) ou des nanoparticules (Rattes et Oliveira 2007, Wang et al. 2012). Les matrices utilisées peuvent être polymériques (Lee et al. 2011, Wang et al. 2012, Wan et al. 2013), mais on utilise également des nanoparticules de type core-shell, ou des nanocapsules (Vehring 2008, Nandiyanto et Okuyama 2011).

On peut également effectuer la charge d'un principe actif au sein de silice poreuse. Cela a notamment été réalisé en chargeant des molécules d'ibuprofène (Shen et al. 2010, Shen et al. 2011, Fatnassi et al.



2012). Ces travaux sur l'encapsulation ont été réalisés à l'aide d'un mini-atomiseur, permettant d'obtenir des particules de taille micronique grâce à une buse d'atomisation de 0.7 mm. Les auteurs ont pu travailler avec des quantités de produit relativement faibles (de l'ordre du gramme) et ils ont obtenu de bons rendements (jusqu'à 80 %). En atomisant avec une vitesse d'atomisation de quelques  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , ils ont obtenu des agglomérats de silice poreuse (SBA-15 ou MCM-41) chargés en ibuprofène.

Lors de l'encapsulation par co-atomisation séchage, les paramètres pouvant avoir un impact sur l'atomisation peuvent a priori impacter également le processus d'encapsulation, et le vecteur synthétisé peut être plus ou moins bien chargé selon les conditions opératoires. Parmi elles, on peut citer l'influence de la concentration en principe actif et en particules, ou encore le ratio entre la quantité de principe actif et la quantité de matrice. Ces deux paramètres ont été étudiés lors de l'encapsulation de principes actifs au sein de polymères (Schafroth et al. 2012). La modification de principe actif ne semble pas jouer sur la morphologie de la surface des particules obtenues, mais l'état physique du principe actif encapsulé peut être différente. En revanche, le ratio entre le principe actif et la quantité de matrice affecte la morphologie des particules obtenues. Au même titre, ce ratio est également étudié lors de l'encapsulation d'ibuprofène dans une matrice de silice mésoporeuse de type SBA-15 (Shen et al. 2010). Dans ce cas, les auteurs ont mentionné un remplissage partiel des pores quand la quantité d'ibuprofène était faible, et surchargé quand la quantité était importante. Ce dernier cas se traduit par la présence d'ibuprofène en dehors du réseau, qui se trouve dans un état cristallin, et qui modifie la morphologie des agglomérats.

Nommé co-spray drying en anglais, nous nommerons aussi le procédé de co-atomisation séchage simplement « atomisation » ou « spray drying » dans la suite de ce manuscrit.

### I.3 Conclusion

Le principe de vectorisation connaît un véritable essor depuis le début du XXI<sup>ème</sup> siècle dans le domaine médical. En effet, réussir à cibler des organes ou des cellules atteintes de maladies est une avancée considérable visant à diminuer les effets secondaires dus à une délivrance non localisée des médicaments, ou encore à diminuer les doses de principe actif injectées. Des vecteurs plus ou moins complexes permettent de contrôler la délivrance de molécules actives, comme avec l'ajout d'anticorps ou de polymères répondant à divers *stimuli* liés aux cellules cibles.

Les principes actifs mis en jeu au sein de ces vecteurs dépendent de l'application thérapeutique : si l'application est oncologique, on utilise alors des agents anticancéreux ; si l'on souhaite réaliser de l'imagerie, on travaille avec des molécules fluorescentes, sensibles à la lumière, ou encore aux champs magnétiques ; si l'on effectue un traitement pour détruire des bactéries, des agents antibiotiques sont alors employés. Néanmoins, lorsque les travaux de recherche ne sont pas focalisés directement sur l'application mais plutôt sur la compréhension des mécanismes d'interactions molécule-vecteur mis en jeu lors de la charge comme cela est le cas dans cette thèse, il peut alors convenir de travailler avec une molécule modèle. Cela est notamment dû à des raisons de coût et de sécurité pour les manipulateurs. Ces travaux de thèse, basés sur la génération de nanovecteurs de silice mésoporeuse chargés en molécule active, ont donc été effectués avec la molécule d'ibuprofène en tant que principe actif. C'est en effet une molécule peu toxique à faible dose, facilement manipulable, possédant une faible hydrosolubilité caractéristique de la majorité des médicaments et offrant une littérature abondante sur ses diverses propriétés.

Parmi les différents types de vecteurs qu'il est possible de fabriquer et d'utiliser, la silice présente un intérêt certain comme matériau matriciel car elle possède d'intéressantes propriétés d'adsorption et de désorption de molécules. Sa grande versatilité chimique de surface, permettant de greffer divers polymères ou d'autres molécules, peut ainsi faciliter le ciblage des cellules à traiter. Enfin, sa biocompatibilité (non toxique, inerte chimiquement avec le corps humain) et sa biodégradabilité sont également des raisons du choix de ce matériau pour cette thèse. Il a été décidé de travailler avec de la silice mésoporeuse (porosité organisée constituée de pores compris entre 2 et 50 nm de diamètre), ce qui permet d'obtenir une surface spécifique et un volume poreux très importants, dans l'objectif de pouvoir encapsuler un maximum de molécules actives. Parmi les différents types de silice mésoporeuse, la plus présente dans la littérature est la silice de type SBA-15, constituées de pores de grande taille. Cependant, les nanoparticules de silice poreuse de type MCM-41, d'organisation hexagonale bidimensionnelle elles aussi, présentent un intérêt pour l'encapsulation d'actifs tout aussi important car elles possèdent une taille de pores plus petite et une épaisseur de mur plus faible, ce qui génère une surface spécifique encore plus importante, permettant d'insérer un maximum d'agents actifs au sein du réseau.

Parmi les nombreuses méthodes d'encapsulation qui existent à l'heure actuelle, notre choix s'est porté sur le procédé d'atomisation-séchage afin de pouvoir réaliser la charge en principe actif grâce à la possibilité offerte par cette opération unitaire d'encapsuler le produit, tout en séchant les particules en une seule étape. On obtient alors en un temps raisonnable une poudre sèche et stable, composée d'agglomérats de nanoparticules de silice chargées en principe actif. La rapidité du procédé et la possibilité d'une montée en échelle sont d'autres avantages à travailler avec l'atomisation-séchage. Pour ces premiers travaux de notre équipe de recherche dans le cadre de l'encapsulation d'ibuprofène au sein de nanoparticules de silice mésoporeuse, le procédé de co-atomisation séchage a été mis en œuvre grâce à l'utilisation d'un nano-atomiseur. Cet équipement, par une technologie spécifique qui sera décrite au chapitre suivant, permet le séchage de particules submicroniques avec un bon rendement de récupération de la poudre malgré leur faible taille.



Chapitre II.  
*Matériels et méthodes*



Après avoir rappelé les fondements du principe de vectorisation, l'intérêt des nanoparticules de silice mésoporeuse et de l'encapsulation du principe actif au sein de ces matrices au 1<sup>er</sup> Chapitre, le Chapitre II sera consacré à la description des différents matériels utilisés pour la synthèse de particules et pour l'encapsulation, ainsi que des techniques de caractérisation qui seront utilisées. Dans un premier temps, nous décrirons donc les différents composants mis en jeu dans un processus d'encapsulation, à savoir le principe actif, la matrice d'accueil, le solvant de dispersion et le gaz sécheur. Nous détaillerons entre autres la synthèse de MSN mise en place afin d'obtenir un vecteur prêt à accueillir une molécule active. Nous évoquerons par la suite la méthode d'encapsulation choisie, et la technologie qui a été utilisée pour mener ce travail. Enfin, nous nous attarderons sur les nombreuses techniques de caractérisation utilisées, que ce soit pour identifier la morphologie des nanoparticules synthétisées en amont, pour obtenir des informations sur la mésoporosité, ou encore sur le principe actif chargé au sein des particules, tant du point de vue de son état physique que des interactions en jeu.

## II.1 Composants utilisés pour l'encapsulation

Avant de parler de la technologie pour réaliser l'encapsulation, nous allons d'abord introduire les différents composants qui sont utilisés pour pouvoir réaliser celle-ci. Dans le procédé d'encapsulation par co-atomisation séchage (voir I.2.3.4), ces composants sont finalement les constituants de la suspension initiale et le gaz de séchage. La suspension initiale contient le nanomatériau (MSN ici), le principe actif (ibuprofène) et le solvant dans lequel la molécule active est dissoute.

### II.1.1 Synthèse de MSN par voie sol-gel

Comme nous l'avons vu au Chapitre I, la synthèse de MSN (nanoparticules de silice mésoporeuse de type MCM-41) s'effectue généralement en voie sol-gel d'après la méthode Stöber, modifiée dans ce cas en ajoutant un tensioactif, afin de générer un matériau mésoporeux, sous forme de nanoparticules de quelques centaines de nanomètres (Slowing et al. 2008, Lu et al. 2009, Wu et al. 2013, Doadrio et al. 2017). Cependant, tous les travaux référencés précédemment réalisent les synthèses de MSN en ballon à fond rond avec des quantités de précurseur et des rendements relativement faibles. Ce type de synthèse, réalisée à l'échelle de la paillasse, peut poser quelques problèmes de reproductibilité, notamment en raison de l'absence de contrôle lors de l'ajout du TEOS (orthosilicate de tétraéthyle). En effet, le précurseur doit être ajouté lentement et avec un débit contrôlé afin d'obtenir des particules de taille voulue.

Bien que les nanoparticules utilisées comme vecteur thérapeutique doivent avoir un diamètre inférieur à 150 nm pour les raisons évoquées précédemment (voir I.1.1.2), l'un des objectifs de la thèse est de comprendre au mieux les phénomènes qui peuvent avoir lieu lors de l'encapsulation d'actifs au sein des particules. Ainsi, afin d'avoir un réseau poreux bien organisé et d'éviter des effets de bords, dans le but d'observer au mieux toutes les propriétés du système et de comprendre au mieux la formation du vecteur chargé en principe actif, nous travaillerons sur des particules légèrement plus grandes, de quelques centaines de nanomètres. Dans le cadre de nos travaux, nous avons souhaité synthétiser une quantité suffisante de MSN afin de pouvoir les utiliser ensuite dans un procédé d'atomisation pour réaliser l'encapsulation de principe actif. Ces MSN doivent avoir des propriétés très similaires pour que l'on puisse s'affranchir des problèmes liés à la variabilité de leurs propriétés initiales sur le procédé d'encapsulation du principe actif dans le réseau poreux. Nous avons alors réalisé plusieurs synthèses

dans des conditions identiques, dans le but d'obtenir suffisamment de poudre pour réaliser ensuite plusieurs essais d'encapsulation. Les synthèses possédant les mêmes propriétés seront rassemblées en lots, qui sont notés par la suite Lot 01, Lot 02 et Lot 03.

La synthèse des MSN a été réalisée en mode semi-continu au sein d'une cuve agitée à double enveloppe d'une capacité d'un litre (voir Figure II.1). Nous avons fait le choix de travailler avec un faible volume afin d'obtenir un matériau avec des propriétés les moins dispersées possibles. Il aurait naturellement été possible d'envisager la synthèse d'une plus grande quantité de poudre en un seul batch dans un réacteur de plus grand volume, mais cela aurait nécessité de valider au préalable une montée en échelle ; l'ajout de TEOS et l'agitation du milieu étant des étapes particulièrement délicates. Etant donné que le cœur de ce travail de doctorat porte sur le procédé de co-atomisation séchage, cette voie n'a pas été explorée.

Afin d'assurer une bonne homogénéité de la solution, le réacteur (dont la paroi comporte quatre chicanes) est agité avec un mobile d'agitation constitué d'une hélice à trois pales inclinées de type A310 (Lightin). De l'huile de silicone, provenant d'un bain thermostaté, circule dans la double enveloppe afin de chauffer la solution à 80 °C de manière homogène. Une colonne de refroidissement est également placée au-dessus du réacteur pour éviter la perte de produit en assurant la condensation des vapeurs produites. Initialement, une solution aqueuse, composée de 1 g de CTAB (bromure d'hexadécyltriméthylammonium) dissout dans 960 mL d'eau distillée est versée dans le réacteur. Le catalyseur basique choisi est l'hydroxyde de sodium (NaOH). Il est ajouté instantanément à raison de 7 mL à une concentration de 2 mol.L<sup>-1</sup>. Cette solution est agitée à 175 rpm durant une demi-heure. L'ajout de 10 mL du précurseur (TEOS) se fait ensuite en continu à un débit de 120 mL.h<sup>-1</sup> à l'aide d'une pompe péristaltique (Masterflex L/S) et la vitesse du mobile d'agitation dans le réacteur est alors augmentée à 550 rpm afin d'homogénéiser au mieux le milieu réactionnel. L'ajout de TEOS dure 5 min et la solution réagit pendant 2 h (à partir de l'ajout de la 1<sup>ère</sup> goutte) sous agitation. Un précipité blanc apparaît au bout de quelques minutes, correspondant au début de la formation de particules dans le milieu. A la fin de la synthèse, le système de chauffe est arrêté et la suspension est récupérée par le fond du réacteur.

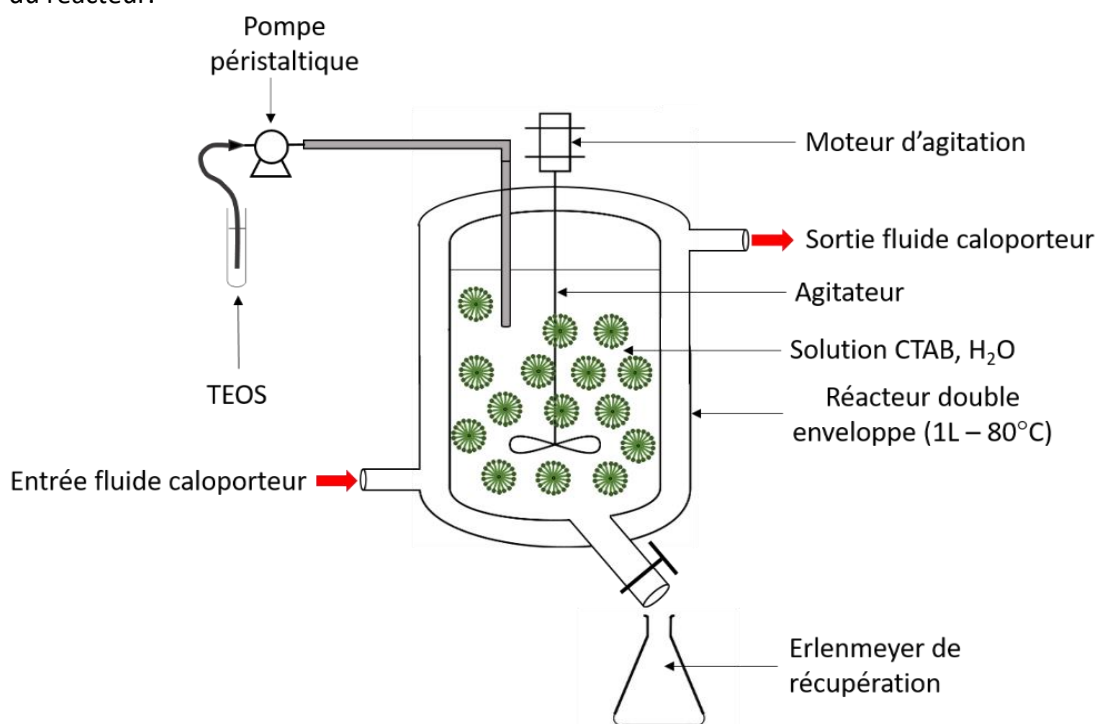


Figure II.1 : Schéma de principe d'une synthèse de MSN en réacteur double enveloppe

La suspension, une fois refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ensuite filtrée et lavée sous vide avec un Büchner et un filtre Sartorius 391 (3 lavages de 500 mL à l'eau distillée et 3 lavages avec 100 mL d'éthanol). Le gâteau de filtration est ensuite congelé puis lyophilisé. La poudre sera ensuite remise en suspension lors du procédé d'atomisation. Ces étapes intermédiaires de congélation et de lyophilisation permettent de limiter l'agrégation des particules en sortie de synthèse. En effet, les molécules d'eau encore présentes après l'étape de filtration peuvent réagir avec les fonctions silanol Si-OH de surface de la silice et former des ponts siloxanes Si-O-Si entre les particules, créant ainsi des liaisons fortes favorisant l'apparition d'agrégats. En congelant le milieu, les molécules d'eau en phase solide ne peuvent plus réagir avec les silanols de surface ; la lyophilisation, générant la sublimation de l'eau, permet alors de sécher la poudre sans que l'eau encore présente ne repasse en phase liquide. Enfin, la dernière étape afin d'obtenir des nanoparticules de type MCM-41 consiste à éliminer le tensioactif, comme nous l'avons vu précédemment (voir I.1.3.4). Ici, nous avons fait le choix de réaliser une calcination à 600 °C au sein d'un four tubulaire. Une analyse en spectroscopie infrarouge d'échantillons de MSN avant et après calcination sera utilisée pour prouver l'oxydation complète du CTAB et son élimination du réseau poreux.

### II.1.2 Ibuprofène

L'ibuprofène utilisé dans cette étude, appelé ibuprofène « pur » par la suite, est commercialisé par BASF sous le nom Ibuprofen 50. La poudre est constituée de cristaux d'environ 50 µm de taille moyenne comme le montre le cliché MEB et la distribution de taille de particules (fournie par BASF Fiche de Données de Sécurité) en Figure II.2. La taille des cristaux est majoritairement comprise entre 5 et 150 µm. La masse volumique apparente de la poudre (donnée fournisseur) est de 0,34 kg.L<sup>-1</sup>. Du fait de la taille de ces cristaux, l'ibuprofène ne peut pas s'insérer dans les pores des particules de silice MCM-41 sous sa forme solide. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point. La dissolution du principe actif permet de dissocier les dimères qui forment le cristal, et on obtient ainsi des molécules isolées. De fait, il est plus intéressant de dissoudre l'ibuprofène pour réaliser de l'encapsulation puisque les dimensions de la molécule isolée (que l'on a pu voir en I.1.2.2) lui permettent de s'insérer dans les pores des MSN (Muñoz et al. 2003, Andersson et al. 2004, Azais et al. 2006, Shen et al. 2011). Malgré tous les avantages de l'utilisation d'un vecteur déjà évoqués précédemment (voir I.1.1), il faut noter que les propriétés physico-chimiques intrinsèques à une molécule placée dans un milieu confiné peuvent varier (état physique, température de fusion) (Alba-Simionesco et al. 2006). Cependant, nous ne nous attarderons pas sur cet aspect.

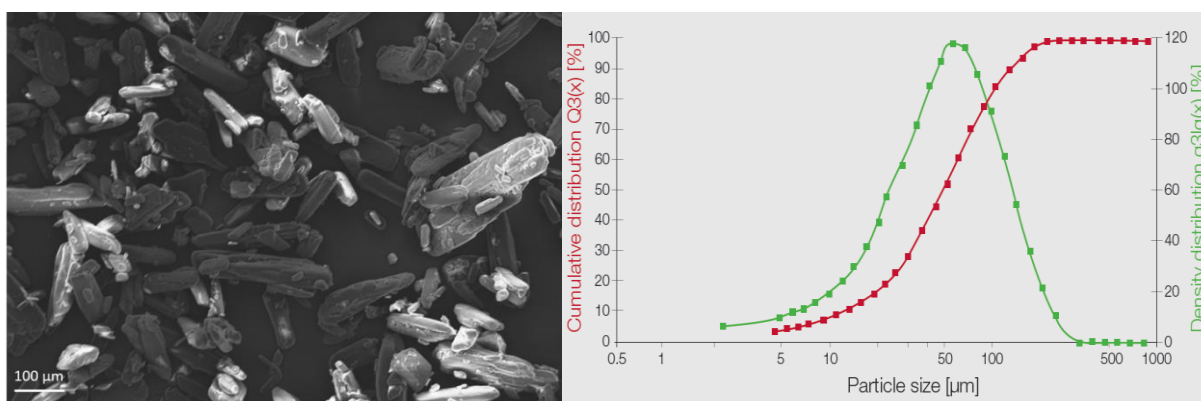


Figure II.2 : Cliché MEB d'ibuprofène pur (x100) et distributions de taille de particules différentielles et cumulées (issues de BASF Fiche de Données de Sécurité)



Les valeurs de solubilité de l'ibuprofène (rassemblées dans le Tableau II.1) sont très importantes pour le choix des conditions opératoires du procédé de co-atomisation séchage mis en œuvre dans cette thèse. De plus, la température de fusion de l'ibuprofène, de 76 °C à pression atmosphérique, ne varie pas en diminuant la pression. Ce qui implique qu'en se plaçant en dessous de cette température dans la colonne d'atomisation, quelle que soit la pression de travail, l'évaporation du solvant devrait provoquer la formation d'ibuprofène sous une forme solide lorsqu'il est le seul produit à sécher.

**Tableau II.1 : Solubilité de l'ibuprofène dans l'eau et l'éthanol dans les Conditions Normales de Température et de Pression (T = 25 °C, P = 1 Atm) (Bustamante et al. 2000)**

Solubilité (en fraction massique)	Dans l'eau	Dans l'éthanol
		$1,518 \times 10^{-6}$

### II.1.3 Solvant de dispersion

Le solvant utilisé pour l'encapsulation est choisi en fonction du principe actif que l'on cherche à insérer au sein des vecteurs. L'ibuprofène étant une molécule faiblement hydrosoluble, l'utilisation d'un solvant aqueux n'est pas judicieuse. Nous travaillerons donc avec un solvant organique. Il est tout de même important de rappeler que l'objectif est de mettre au point un vecteur qui permettrait de contrôler la délivrance d'un principe actif au sein du corps humain. Dans cette perspective, le solvant choisi se doit d'être biocompatible, tout en permettant une bonne solubilisation de la molécule. C'est pour cette raison que nous avons choisi de travailler avec de l'éthanol absolu pour la majorité des expériences décrites dans ce document. Toutefois, en vue d'une industrialisation et pour minimiser les coûts de production, quelques essais, comme nous le verrons au Chapitre V ont été réalisés avec des mélanges eau-éthanol. L'utilisation de l'éthanol implique de travailler dans des conditions particulières lors de l'atomisation, ce que nous verrons par la suite dans la partie II.2.

L'ensemble des données thermodynamiques utilisées par la suite a pu être obtenu à l'aide du logiciel Simulis Thermodynamics®. Dédié aux calculs de propriétés thermodynamiques et d'équilibres entre phases pour des constituants, ce logiciel donne accès à une base de données (incluant notamment la base de données physiques et thermodynamiques DIPPR® de l'American Institute of Chemical Engineers) et intègre des outils de régression de données expérimentales.

Le diagramme d'équilibre du binaire eau/éthanol à une pression de P = 35 mbar, en Figure II.3, permettra de faire correctement le choix des conditions opératoires du procédé de co-atomisation séchage (en particulier celui de la température du gaz sécheur, selon la composition du solvant). On peut voir que pour n'importe quelle composition du solvant, on se trouve en phase vapeur au-dessus de 26,7 °C. Ainsi, si une température d'entrée du gaz de séchage de 30 °C est choisi dans la colonne d'atomisation, cela semble suffisant d'un point de vue thermodynamique pour évaporer le solvant mixte éthanol/eau, ou éthanol pur.

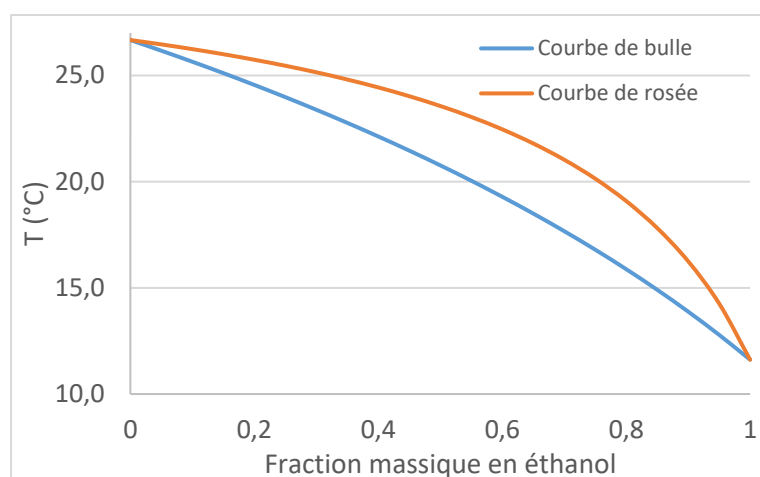


Figure II.3 : Diagramme binaire eau/éthanol à P = 35 mbar (les données ont été obtenues avec Simulis Thermodynamics)

La limite inférieure d'explosivité (LIE) et la limite supérieure d'explosivité (LSE) de l'éthanol à pression atmosphérique sont données dans le Tableau II.2. Ces limites d'explosivité de l'éthanol gazeux sont les concentrations limites du gaz éthanol dans l'air qui permettent à celui-ci de s'enflammer et éventuellement d'exploser. L'intervalle d'explosivité est caractérisé par la LIE, sous laquelle le mélange est trop pauvre en combustible pour amorcer une réaction, et la LSE, au-delà de laquelle c'est le comburant qui manque pour amorcer une réaction. Ces données sont importantes dans le cas du procédé de co-atomisation mis en œuvre dans cette thèse car la formulation liquide éthanolique devra être séchée par un gaz chaud dans des conditions sûres de non-explosivité. On peut tout de même souligner qu'en diminuant la pression, la zone d'inflammabilité est plus petite, par élévation de la LIE, et abaissement de la LSE (ces limites se rejoignent même à partir d'une certaine pression) (Petit et Poyard 2004). N'ayant pas d'informations sur les valeurs de LIE et LSE à une pression de P = 35 mbar, nous avons fait le choix de s'affranchir de tout risque d'explosion éventuel du mélange éthanol/air en utilisant un gaz inerte ; ce qui est une pratique courante sur des procédés d'atomisation à l'échelle du laboratoire.

Tableau II.2 : LIE et LSE de l'éthanol , données en pourcentage du volume d'éthanol dans l'air (Petit et Poyard 2004)

Substance	LIE	LSE
Ethanol	3,3 %	19 %

#### II.1.4 Gaz de séchage

L'équipement décrit ci-dessous permet de travailler sous azote ou dioxyde de carbone. Il a été décidé de se brancher sur le réseau d'azote du laboratoire afin de bénéficier d'une alimentation en gaz inerte à une pression qui pourra être considérée comme constante sur la durée du procédé de séchage. Lors d'un inertage par l'azote, le pourcentage d'oxygène (en volume) au-dessous duquel l'inflammation de l'éthanol ne se produit plus est de 10% à température et pression ordinaires (Petit et Poyard 2004). Nous nous assurerons donc d'être toujours en dessous de cette concentration lors du procédé d'atomisation séchage.

Les trois composés utilisés pour réaliser l'encapsulation : les MSN, l'ibuprofène et l'éthanol, ont été présentés, de même que le gaz de séchage (azote). Ces éléments permettront d'élaborer un

vecteur chargé. Mais maintenant, plusieurs questions se posent : comment réaliser ce vecteur chargé ? Quelle méthode d'encapsulation choisir parmi celles de la littérature et quels sont ses avantages ?

## II.2 Co-atomisation séchage

Plusieurs techniques d'encapsulation d'actifs au sein de MSN ont été présentées dans la partie I.2.2. Pour rappel, la technique la plus utilisée en laboratoire pour réaliser de l'encapsulation est l'imprégnation, du fait de sa facilité de mise en œuvre (Vallet-Regi et al. 2001, Heikkilä et al. 2007, Mellaerts et al. 2008, Numpilai et al. 2016). Cependant, les équipes qui ont utilisé cette méthode d'encapsulation cherchaient essentiellement à identifier les interactions mises en jeu et les propriétés du vecteur chargé, et non à optimiser la charge en principe actif, contrairement à notre étude.

L'utilisation du procédé d'atomisation en tant qu'outil d'encapsulation présente un réel intérêt, que ce soit pour son efficacité comme pour la possibilité de transférer cette technique à une échelle industrielle (Vehring 2008).

### II.2.1 Dispositif d'atomisation : Büchi Nano Spray Dryer B-90

Le procédé d'atomisation est très utilisé dans l'industrie ; il permet de produire de très grandes quantités de poudres. Dans les travaux de recherche, les manipulations sont généralement réalisées à l'échelle du laboratoire et nécessitent des équipements adaptés. L'un des principaux fournisseurs des atomiseurs utilisés en travaux de recherche est l'entreprise Büchi.

On peut distinguer deux catégories d'atomiseurs utilisés à l'échelle du laboratoire : les Mini Spray Dryer (B-191, et B-290 actuellement) qui sont très répandus, et le Nano Spray Dryer (B-90). Le principe de fonctionnement de ces deux technologies est basé sur les quatre étapes classiques de l'atomisation : pulvérisation de la solution/suspension, mise en contact du gaz et de l'aérosol, séchage de la solution/suspension et séparation des phases gaz et solide après séchage. Les principales différences résident en trois points :

1. La technologie de pulvérisation de la formulation liquide
2. La technologie de séparation gaz/solide
3. La gamme de température et de pression.

#### Pulvérisation de la formulation liquide

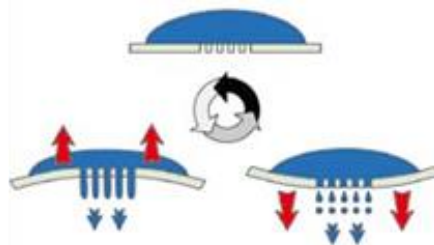


Figure II.4 : Schéma de principe du système de pulvérisation de la buse du Nano Spray Dryer B-90 de Büchi (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016)

Le Nano Spray-Dryer B-90 est adapté pour la production de fines particules (de 200 nm à 5 microns) et possède pour cela un système de pulvérisation constitué d'une fine membrane en acier inoxydable mise en vibration par un actionneur piézoélectrique à une fréquence ultrasonique (60 kHz). La

membrane possède un maillage de pores (qui seront appelés orifices dans ce manuscrit pour ne pas les confondre avec les pores des MSN), ayant un diamètre de l'ordre du micron (mailles de 4,0  $\mu\text{m}$ , 5,5  $\mu\text{m}$  ou 7,0  $\mu\text{m}$ ). La nébulisation de la formulation liquide est réalisée grâce aux vibrations et la membrane éjecte alors à grande vitesse des microgouttelettes (Figure II.4). La taille des gouttelettes est contrôlée par la taille des orifices de la membrane : plus cette taille est faible, plus les gouttelettes éjectées sont petites. Il faut toutefois faire attention à ce que la taille des particules ne soit pas trop importante afin qu'elles puissent passer par la buse d'atomisation sans la boucher. De plus, comme la fréquence de vibration est fixe, un plus petit maillage entraînera un plus faible débit à la traversée de la membrane.

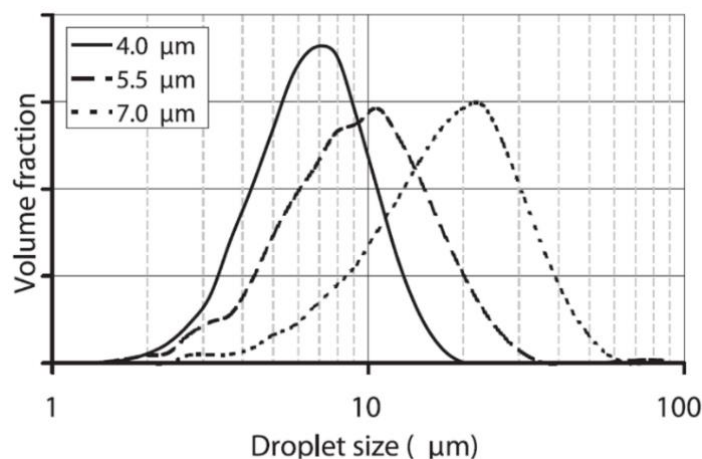


Figure II.5 : Distribution de taille des gouttes en sortie de la buse du Nano Spray Dryer B-90 selon le diamètre des orifices de la membrane (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016)

La société Büchi fournit aux utilisateurs de cet équipement les distributions de taille de gouttes qui ont été mesurées selon le diamètre des orifices de la membrane d'atomisation (Figure II.5 et Tableau II.3).

Tableau II.3 : Correspondance entre la taille des orifices de la membrane d'atomisation du Nano Spray Dryer B-90 et la taille des gouttes expulsées dans le cas de l'eau (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016)

Diamètre des orifices de la membrane d'atomisation	4,0 $\mu\text{m}$	5,5 $\mu\text{m}$	7,0 $\mu\text{m}$
Diamètre moyen d'une gouttelette d'eau ( $d_{4,3}$ )	8 $\mu\text{m}$	15 $\mu\text{m}$	21 $\mu\text{m}$

De plus, il est à noter une autre spécificité du Nano Spray-Dryer B-90 concernant la pulvérisation du liquide. En effet, pour contrôler le débit de liquide pulvérisé, l'équipement est muni :

- D'une pompe péristaltique présentant quatre positions (numérotées de 1 à 4) liées à des vitesses de circulation du fluide dans les tuyaux et aux sens de rotations de la pompe,
- De la possibilité de sélectionner un taux d'atomisation (allant de 0 à 100%) agissant directement sur le débit de liquide traversant la buse d'atomisation.

Malheureusement, les discussions avec le fournisseur de l'équipement ne nous ont pas permis de comprendre parfaitement le fonctionnement de ces deux mécanismes menant à la variation du débit de liquide pulvérisé. Cependant, l'expérience en termes d'utilisation de l'appareil nous a permis de comprendre que le choix de la position de la pompe de 1 à 4 était défini par les propriétés de la formulation liquide à atomiser (composition, viscosité, tension de surface probablement) et qu'à chaque manipulation, les premières minutes pouvaient être nécessaires pour trouver la position de pompe adéquate pour obtenir le meilleur spray possible. En ce qui concerne le taux d'atomisation, il est lié au fait qu'il existe une recirculation de la formulation liquide. En effet, celle-ci est pompée dans

le bécber d'alimentation puis envoyée à la buse d'atomisation où seulement une partie du liquide est pulvérisé en traversant la membrane de pulvérisation, et le reste est renvoyé vers le bécber d'alimentation. La quantité de liquide pulvérisé en traversant la membrane par rapport à la quantité retournant dans le bécber est fixée par le taux d'atomisation et représente une très faible proportion du débit liquide amené par la pompe jusqu'à la tête d'atomisation (entre 1 et 4 % du débit volumique total, selon la position de la pompe, pour de l'eau si le taux d'atomisation est de 100 %). Cela a entre autres pour conséquence, nous le verrons dans le Chapitre V, de réchauffer la suspension au fur et à mesure du déroulement du procédé jusqu'à atteindre la température de la tête de buse qui est proche de celle du gaz de séchage qui circule autour.

### Séparation gaz/liquide

Les atomiseurs classiques, comme les atomiseurs B-290 et B-191 de Büchi et comme la plupart des atomiseurs industriels, possèdent un cyclone permettant de séparer la poudre du gaz de séchage en sortie de procédé. Le principe de fonctionnement repose sur la combinaison de la centrifugation, induite par la géométrie du cyclone, et de la gravité pour les solides, tandis que le gaz est évacué en haut du cyclone à l'aide d'un aspirateur. Ainsi, les particules produites dans ce cas doivent être sujettes à l'attraction gravitationnelle afin de pouvoir être collectées. Pour cela, les orifices des buses d'atomisation mises en jeu dans les atomiseurs B-290 et B-191 (buses de type bi-fluide) sont de 0,7 mm, 1,4 mm ou 2,0 mm, ce qui permet d'obtenir en sortie des poudres de quelques centaines de  $\mu\text{m}$  (« Mini Spray Dryer B-290 : Manuel d'utilisation » 2019).

Le Nano Spray-Dryer B-90 possède quant à lui un système électrostatique de collection des particules pour lequel le mécanisme de collecte est indépendant de la masse des particules. La collecte des particules fines peut alors se faire avec un fort rendement allant même jusqu'à plus de 90 % pour les particules submicroniques. Le collecteur de particules se compose d'une électrode centrale en étoile (cathode) mise à la terre et d'une électrode cylindrique collectrice de particules (anode, voir le schéma en Figure II.6). La présence d'une haute tension autour du collecteur de particules crée un champ électrostatique qui accélère le dépôt des particules chargées négativement (quelles que soient leur nature et leur charge initiale) sur la paroi interne de la contre électrode de collecte cylindrique. Après arrêt du champ électrique, lors de la récupération des particules, le dépôt se décharge de son électricité statique.

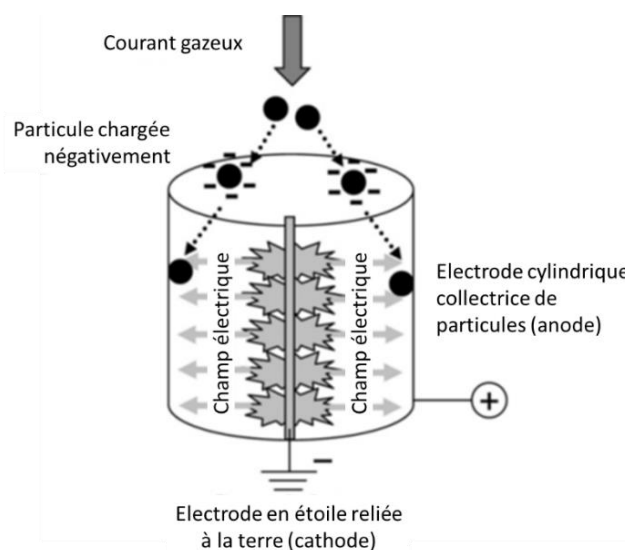


Figure II.6 : Schéma de principe du système de collection électrostatique de particules du Nano Spray Dryer B-90 de Büchi (Lee et al. 2011)

### **Gammes de température et de pression**

Pour fonctionner correctement, la pression interne dans la chambre d'atomisation du Nano Spray Dryer B-90 doit se situer entre 30 et 60 mbars pour un débit de gaz autour de  $D_{v_{N_2}} = 100 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  ; la pression variant lorsque  $D_{v_{N_2}}$  change, cette gamme peut légèrement varier elle aussi. Au sein de la chambre d'atomisation comportant des parois en verre borosilicaté, le fonctionnement sous vide permet de travailler avec une gamme de températures beaucoup plus basse que dans les atomiseurs usuels, puisque la température de vaporisation, quel que soit le solvant utilisé, est abaissée pour des pressions inférieures à la pression atmosphérique. C'est pour cette raison que la plage de température d'un Mini Spray Dryer B-290 fonctionnant à pression atmosphérique va de 0 à 220°C alors que celle d'un Nano Spray Dryer B-90 fonctionnant sous vide ne va que jusqu'à 120°C, pour des performances de séchage similaires.

Le Mini Spray Dryer B-290 est très couramment utilisé à différentes fins, notamment pour la synthèse de molécules/particules à visée médicale par une approche de type « bottom-up » (Maltesen et al. 2008, Faustini et al. 2019). Celle-ci consiste à synthétiser le matériau en question en partant de molécules ou d'atomes, et en réalisant des assemblages ou des agrégats de ceux-ci. Cet atomiseur a également été utilisé afin de réaliser de l'encapsulation au sein d'une matrice (Grenha et al. 2007). Plusieurs types de matériaux ont été utilisés, comme les polymères (Wan et al. 2013), les particules lipidiques solides (Wang et al. 2012, Park et al. 2013), mais également des particules solides comme de la silice, où l'approche est de type « top-down » (Shen et al. 2011, Fatnassi et al. 2012).

Les différences entre les deux types d'atomiseur ont également été analysées. Chacun d'eux possède des avantages spécifiques et selon les objectifs visés, peut mieux répondre au cahier des charges. Le B-90 présente notamment l'avantage de pouvoir obtenir des particules de plus petites tailles avec un rendement élevé de récupération de la poudre alors que le B-290 offre une plus grande facilité pour l'extrapolation à plus grande échelle (Sosnik et Seremeta 2015).

Rappelons que l'objectif dans cette thèse est d'utiliser un procédé d'atomisation pour réaliser de l'encapsulation d'actifs. Les molécules que l'on souhaite charger sont de l'ibuprofène, au sein de nanoparticules de silice mésoporeuse de type MCM-41. Au regard des dimensions des objets mis en jeu, il paraît judicieux d'utiliser le Nano Spray Dryer B-90 de Büchi.

La réalisation d'une co-atomisation dans le Nano Spray Dryer est similaire à celle d'une co-atomisation dans un dispositif classique. Les particules de silice sont dispersées au préalable dans une phase liquide constituée des molécules de principe actif dissoutes dans le solvant approprié (Figure II.7-①). Grâce à une pompe péristaltique, le mélange est pompé et amené jusqu'à la buse d'atomisation pour être pulvérisé dans la chambre d'atomisation sous formes de gouttelettes (Figure II.7-③). Le gaz de séchage est chauffé au contact d'une mousse métallique poreuse (système de chauffe permettant de réduire au maximum la durée de montée en température), ce qui permet de générer un flux de gaz chaud laminaire en direction de la section de séchage (Figure II.7-②). Au contact du nuage de gouttelettes, le gaz sécheur permet au solvant de s'évaporer (Figure II.7-④). L'encapsulation a lieu durant cette étape de séchage du solvant. La poudre sèche est collectée à l'aide d'un séparateur électrostatique, comme décrit précédemment (Figure II.7-⑤).

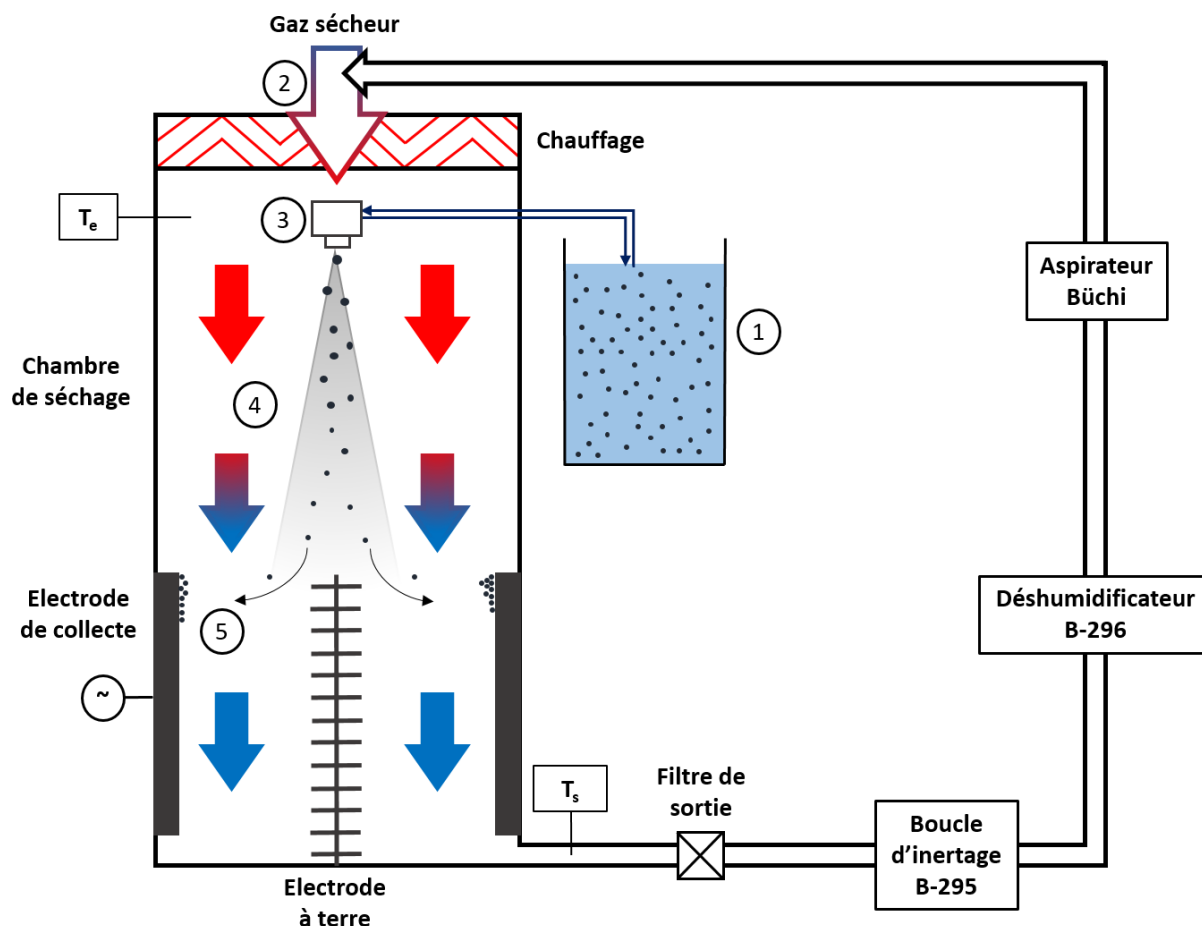


Figure II.7 : Schéma de principe du Nano Spray Dryer B-90 de Büchi avec utilisation d'une boucle d'inertage, d'un déshumidificateur et d'un aspirateur (adapté de Arpagaus 2011)

Par ailleurs, on peut observer sur le schéma de la Figure II.7 que d'autres accessoires que l'atomiseur sont présents. Ils permettent de travailler avec un solvant organique en milieu inerte :

- Une **boucle d'inertage** (B-295, schéma en Figure II.8) : elle permet de travailler avec des formulations liquides contenant de forts taux de solvants organiques dans des conditions sûres. En effet, elle offre la possibilité de travailler en solvant organique pur grâce à l'utilisation d'un gaz sécheur inerte ( $N_2$  ou  $CO_2$ ) et d'éviter les problèmes de sécurité liés à l'existence dans l'air de domaines d'explosivité des solvants organiques utilisés (*cf* partie II.1.3). De plus, au sein de cette boucle d'inertage, le gaz sécheur est refroidi (à  $-15^\circ C$ ) et les solvants organiques qu'il contient sont condensés et recueillis dans un bac (accessible afin de les évacuer) pour ne pas concentrer le gaz de séchage, qui circule en boucle fermée. Un contrôle de la pression et du taux d'oxygène sur le courant gazeux de sortie de l'atomiseur est réalisé afin d'éviter tout risque potentiel d'explosion (Schmid et al. 2011, Schafroth et al. 2012).

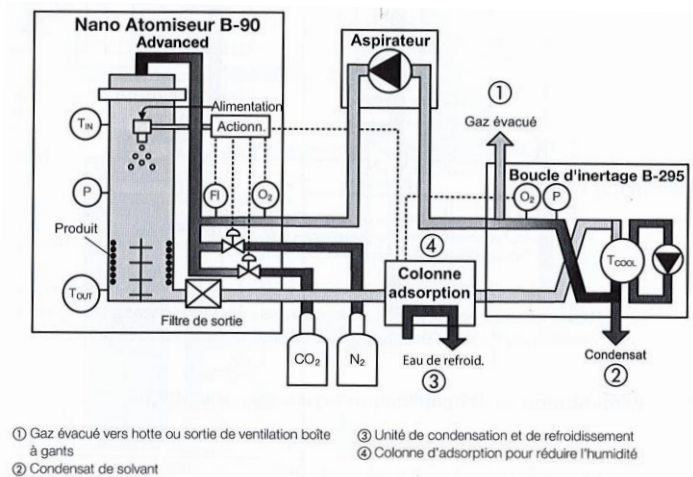


Figure II.8 : Schéma de principe du Nano Spray Dryer B-90 raccordé à la boucle d'inertage B-295 (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016)

- Un **déshumidificateur** (B-296, voir Figure II.9) : son rôle est de sécher le gaz sortant de la boucle d'inertage (principalement dans le cas d'un travail avec des mélanges de solvants organique/eau) dans des conditions d'humidité constantes et reproductibles, avec un point de condensation de 3 à 5 °C. Il conditionne ainsi le gaz sécher, avant qu'il ne soit réintroduit en tête de l'atomiseur pour un nouveau cycle de séchage. Pour une régulation optimale, la température du gaz est mesurée en sortie du déshumidificateur.

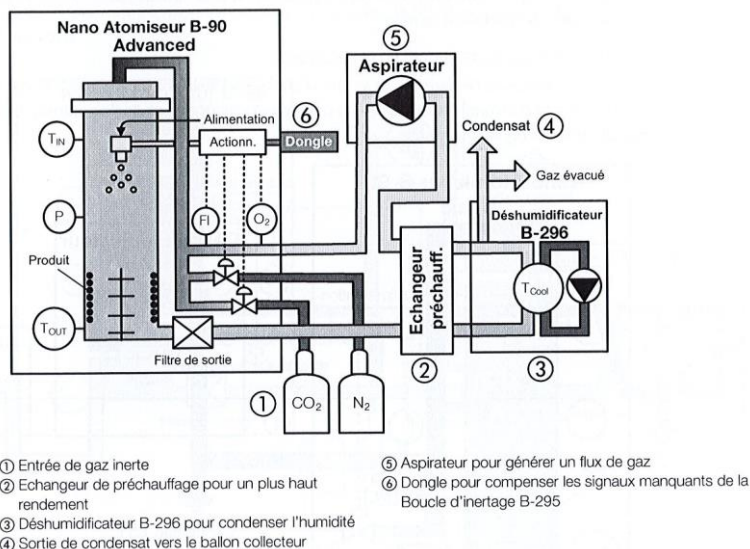


Figure II.9 : Schéma de principe du Nano Spray Dryer B-90 raccordé au déshumidificateur B-296 – utilisation en circuit fermé (« Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation » 2016)

- Un **aspirateur** : il permet de générer le débit de gaz sécher  $D_{v_{N_2}}$  requis en réalisant une aspiration du gaz en sortie et permet aussi son recyclage car après sa sortie de l'atomiseur, le gaz de séchage passe par un filtre, la boucle d'inertage, le déshumidificateur, et retourne en tête de l'atomiseur.

Différents travaux de la littérature mentionnent l'utilisation du Nano Spray-Dryer B-90 pour synthétiser des particules en partant initialement d'une solution ou d'une suspension : on peut par exemple citer des travaux portant sur du chitosan, des protéines, des particules de capréomycine, des nanoparticules polymériques, des particules sphériques de sulfate de salbutamol ou encore des



particules « troyennes » (Lee et al. 2011, Bürki et al. 2011, Anton et al. 2012, Littringer et al. 2013, Ngan et al. 2014, Schoubben et al. 2014). L'encapsulation de molécules au sein de particules constitue un autre axe d'étude. Le Nano Spray-Dryer B-90 a ainsi permis de réaliser la charge d'un principe actif au cœur de particules de taille nanométrique, notamment des nanoparticules polymériques (Li et al. 2010, Schafroth et al. 2012, Haggag et Faheem 2015, Pérez-Masiá et al. 2015, Sosnik et Seremeta 2015).

## II.2.2 Protocole de charge par co-spray drying

L'encapsulation d'ibuprofène au sein de MSN par un procédé de co-atomisation séchage dans un nano-atomiseur se déroule en plusieurs étapes :

- 1) Dans un premier temps, il faut préparer la suspension initiale. L'ibuprofène est dissout dans l'éthanol absolu et les MSN sont dispersées dans cette solution alcoolique. Plusieurs paramètres de formulation de cette suspension seront modifiés dans les expériences décrites dans le Chapitre IV à savoir :
  - Le **Ratio massique  $R_{\text{Ibu:Si}}$** , allant de 0:100 (MSN seules atomisées) à 100:0 (ibuprofène seul atomisé).
  - La **concentration en MSN, notée [Si]** (et donc la concentration en ibuprofène, déterminée en conséquence du ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}$  fixé), variant entre 5 et 15 g.L<sup>-1</sup>.
  - Le **temps de mise en contact  $t_{\text{imp}}$**  entre tous les composés avant de démarrer l'atomisation que l'on a fait varier entre une quinzaine de minutes et plus de 20 h.
  - Le **solvant** : les composés ont été mis en suspension dans de l'éthanol dans la plupart des essais, mais nous observerons également l'effet de l'utilisation d'un solvant mixte éthanol/eau.
- 2) La suspension doit être le mieux dispersée possible, afin d'avoir une homogénéisation maximale lors de l'étape de pulvérisation. Il a déjà été prouvé que l'utilisation d'une sonde à ultrasons permet de disperser au mieux une suspension de nanoparticules (Petzold et al. 2009, Taurozzi et al. 2011). Pour cela, nous avons utilisé une sonde à ultrasons (FB705 Fisherbrand Ultrasonic Processor) générant une puissance de 350 W et utilisée au cœur de la suspension pendant 5 min à 50 % de sa puissance maximale. De plus, la dé-agglomération de nanoparticules dépend notamment du temps d'exposition aux ultrasons (Pacek et al. 2007). Pour cette raison, plusieurs **méthodes de dispersion** seront étudiées (agitation magnétique ou ultrasons pulsés pendant l'atomisation) et nous en observerons les effets également dans le Chapitre IV.
- 3) La pulvérisation de la suspension a lieu à l'aide d'une buse, qui permet de mettre en contact le gaz sécheur et le spray :
  - Des membranes de pulvérisation avec différentes **tailles d'orifices  $\varnothing_{\text{buse}}$**  seront utilisées : 7  $\mu\text{m}$ , 5,5  $\mu\text{m}$  et 4  $\mu\text{m}$ .
  - Le **débit de suspension atomisée  $D_{v_{\text{sus}}}$**  est relié à un taux d'atomisation (rapport du débit réellement atomisé sur le débit de suspension pompé dans le bécher), qui variera entre 50 et 100 %.

L'influence de ces paramètres liés au spray de suspension atomisée sera étudiée au Chapitre V.

- 4) La suspension est séchée à l'aide du gaz, qui est mis à une température permettant de réaliser cette opération unitaire. De plus, cette température a un effet important sur la température de la buse dans laquelle la suspension circule, ce qui chauffe cette dernière durant l'atomisation. Plusieurs paramètres jouent sur cette étape de séchage :

- La **température de séchage du gaz entrant  $T_e$**  que nous avons fait varier entre 30 et 70 °C.
- La **hauteur de la colonne d'atomisation H** peut être modifiée. Il est possible de travailler en « configuration basse » (Hauteur = 110 cm) ou en « configuration haute » (Hauteur = 150 cm), grâce à l'ajout d'un cylindre en verre supplémentaire, rallongeant la colonne.
- Le **débit de suspension du gaz sécheur  $D_{vN_2}$** , variant entre 85 et 115 L.min<sup>-1</sup>.

L'effet de ces paramètres liés au procédé sera également étudié dans le Chapitre V.

- 5) Les particules chargées en principe actif, une fois séchées, sont récupérées en fin de manipulation sur l'électrode de collecte en raclant la poudre. Le procédé est donc réalisé en mode semi-continu, puisque le pompage de la suspension et le séchage ont lieu en continu mais la récupération du matériau ne se fait qu'une fois que l'expérience est terminée.

Le rendement de récupération de la poudre est défini de la manière suivante : c'est le rapport entre la masse théorique de matériau atomisé (comprenant les particules et l'ibuprofène), et la masse totale de poudre récupérée sur l'électrode de collecte.

$$\rho (\%) = \frac{(m_{MSN} + m_{Ibu})_{atomisée}}{m_{poudre\ récupérée}} \quad (II.1)$$

Maintenant que nous avons présenté les différents matériaux utilisés ainsi que le procédé d'atomisation permettant de réaliser l'encapsulation, d'autres questions se posent : comment caractériser les matériaux initiaux (ibuprofène, MSN), et surtout la poudre finale obtenue après atomisation ? Comment observer et quantifier l'influence des différents paramètres sur les propriétés de la poudre finale ?

## II.3 Techniques de caractérisation

Nous souhaitons dans ce travail identifier les différents mécanismes menant à la formation des nanoparticules de silice mésoporeuse chargées en ibuprofène. Dans ce but, différentes techniques analytiques devront être déployées afin de caractériser le matériau à plusieurs échelles, et plus exactement de la taille micronique des agglomérats de particules, jusqu'à la conformation des molécules de principe actif dans les pores. Nous pouvons classer les méthodes de caractérisation en plusieurs sous parties : celles qui permettent de caractériser la taille et la morphologie des particules de silice seules et des agglomérats, celles qui permettent l'observation à l'échelle du réseau poreux, et celles qui donnent des informations sur l'état physique du principe actif une fois l'atomisation effectuée.

### II.3.1 Taille et morphologie des nanoparticules

La synthèse de nanoparticules de silice mésoporeuse en réacteur agité réalisée dans un premier temps a pour finalité l'obtention de particules de tailles et de formes homogènes. L'identification de techniques adaptées à la caractérisation des propriétés physiques de taille et de forme des nanoparticules constitue un premier axe de recherche.

Plusieurs techniques de caractérisation basées sur la physique ondulatoire ou l'optique sont utilisées afin de déterminer des distributions de taille et d'étudier la stabilité de particules en suspension. Parmi celles-ci, nous pouvons citer la diffraction laser qui s'appuie sur la diffusion statique simple de la

lumière, la diffusion dynamique de la lumière, la diffusion multiple (qui revêt un intérêt particulier pour quantifier la stabilité de suspensions concentrées) ou encore la propagation des ondes acoustiques dans un milieu dispersé. Il est important de choisir une technique de caractérisation adaptée au matériau analysé, à la gamme de taille des particules, à la concentration des particules dispersées, etc. Nous ne détaillerons dans ce document que la diffusion dynamique de la lumière car c'est la seule technique de caractérisation optique que nous utiliserons, au regard de la taille des particules à sonder. De plus, nous pouvons également observer visuellement les nanoparticules grâce à des techniques microscopiques telles que la microscopie électronique à balayage ou la microscopie électronique à transmission.

### II.3.1.1 Diffusion Dynamique de la Lumière (DLS)

#### Principe

La DLS (Dynamic Light Scattering ou Diffusion Dynamique de la Lumière) est une technique optique permettant de mesurer la taille de particules dans les domaines micronique et sub-micronique. Également appelée diffusion quasi-élastique de la lumière (QELS) ou encore spectroscopie par corrélation de photons (PCS), elle exploite des informations relatives au mouvement brownien des particules en suspension, provoqué par les impacts des molécules de solvant sur la surface des particules de faible taille. C'est la variation d'intensité de la lumière diffractée par les particules sous l'effet du mouvement brownien qui est analysée. La DLS est une technique adaptée à tous les milieux colloïdaux (constitués de particules en suspension dans un gaz ou un liquide, et suffisamment petites pour que l'agitation thermique soit un effet prépondérant). La taille maximale mesurable d'une particule dépend de la densité de la particule elle-même, ainsi que de la viscosité du solvant. En effet, ces propriétés influent sur la fréquence et l'amplitude du mouvement brownien : plus la viscosité du solvant est faible (notamment lors d'une élévation de température), plus le mouvement brownien est rapide et ample pour une particule de taille donnée.

Cependant, on ne mesure pas un diamètre physique de particules par DLS, mais plus exactement un diamètre hydrodynamique. Également appelé diamètre de Stokes, il correspond à un diamètre d'une sphère qui posséderait le même coefficient de diffusion translationnel que la particule. Il représente physiquement le cœur de la particule, entouré d'une double couche ionique, composée de la couche de Stern et de la couche diffuse, comme on peut le voir sur la Figure II.10 (Debye et Hückel 1923). Le diamètre mesuré est donc légèrement surévalué par rapport au diamètre réel des particules dispersées. On peut noter que ce diamètre hydrodynamique peut être diminué lorsqu'on augmente la force ionique du milieu environnant, qui a pour effet de comprimer la double couche ionique.

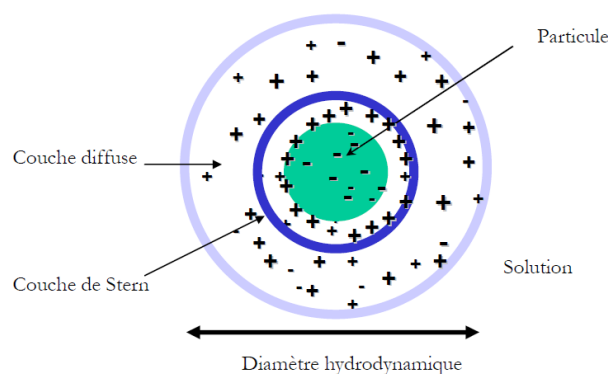


Figure II.10 : Représentation du diamètre hydrodynamique d'une particule (Tourbin, 2006)

La DLS est maintenant l'une des techniques les plus courantes pour la caractérisation de taille de micro et nanoparticules. Cette technique est utilisée pour caractériser différents types de matériaux de taille nanométrique, dont des nanoparticules métalliques ou encore des MSN (Murdock et al. 2008, Lu et al. 2009). Si les particules en suspension s'agglomèrent, la mesure fournie par une analyse DLS correspond à ce moment-là au diamètre hydrodynamique des agglomérats de particules et non au diamètre des particules individuelles. Il faut donc réussir à redisperser les particules et éviter qu'elles se réagglomèrent le temps de l'analyse. Pour cela, il est possible de réaliser une sonification des échantillons avant l'analyse (Murdock et al. 2008). Afin de vérifier que le diamètre mesuré est bien le diamètre d'une seule particule et non d'agrégats de particules, cette technique est souvent couplée à une technique microscopique, comme le MEB ou encore le MET, ce que nous allons détailler par la suite (Möller et al. 2007, Qiao et al. 2009).

### **Appareil et protocole utilisés**

La mesure de diamètre hydrodynamique des MSN en suspension a été effectuée à l'aide d'un ZetaSizer Nano-ZS (Malvern Instruments Ltd). Cet appareil est équipé d'un laser He-Ne (à  $\lambda = 633$  nm, sous une tension de 3 mV) et le détecteur est localisé à  $173^\circ$  pour analyser les fluctuations d'intensité diffusée. Pour cela, on disperse 10 mg de MSN dans 20 mL d'eau, à l'aide de la même sonde à ultrasons que celle utilisée lors de la dispersion de la suspension avant atomisation, et dans les mêmes conditions d'utilisation (FB705 Fisherbrand Ultrasonic Processor, avec une puissance maximale de 350 W, pendant 5 min à 50 %). La mesure est effectuée à une température de  $25^\circ\text{C}$ .

L'analyse d'un échantillon placé dans une petite cuvette parallélépipédique de 1 cm de côté pour une hauteur de liquide sensiblement équivalente est réalisée automatiquement par l'appareil qui effectue de 10 à 15 « runs » et produit un résultat moyen. Pour s'assurer de la stabilité de l'échantillon sur un temps suffisant pour l'analyse, 3 mesures sur le même échantillon sont réalisées successivement.

Le logiciel de traitement des données associé à cet appareil donne également accès à une valeur notée indice de polydispersité (PDI), qui renseigne sur la dispersion de tailles des particules dans l'échantillon, ainsi que sur la présence ou non d'agrégats (Tourbin 2006). Cet indice est lié, comme son nom l'indique, à la dispersion des diamètres hydrodynamiques mesurés. Plus l'indice est grand et se rapproche de 1, plus l'échantillon est polydisperse, soit parce que les particules qui le constituent ont des diamètres très différents les unes des autres, soit parce que l'échantillon contient différentes sous-populations de particules isolées et d'agrégats et/ou d'agglomérats.

### *II.3.1.2 Microscopie Electronique à Balayage (MEB)*

#### **Principe**

La Microscopie Electronique à Balayage (MEB ou SEM pour Scanning Electron Microscopy en anglais) est une technique d'analyse microscopique permettant d'observer des objets en relief. Celle-ci est basée sur une interaction rayonnement-matière entre un faisceau électronique et la surface de l'échantillon à analyser. Cette interaction génère notamment des électrons secondaires qui sont captés par différents détecteurs et dont l'analyse permet de reconstruire une image tridimensionnelle de la surface. Dans le cas de nanoparticules de silice mésoporeuse, il est ainsi possible d'observer leur forme et surtout la manière dont elles sont organisées, notamment lors de la formation d'agglomérats (Guo et al. 2013). Certains auteurs se sont également appuyés sur cette technique pour commenter l'effet d'un paramètre de synthèse sur la taille des particules obtenues (Qiao et al. 2009).

## Appareils utilisés

Les micrographies électroniques ont été acquises grâce à deux types de MEB, en utilisant le mode des électrons secondaires. Le premier est un Microscope Electronique à Balayage FEI 450 de la marque Quanta SEM, à une tension de 12,5 kV. L'échantillon est métallisé au carbone, sous Argon pendant 180 s à une pression de moins de  $10^{-1}$  mbar, avec l'appareil Scancoat Six de la marque Edwards. Le second MEB utilisé est un MEB-FEG (Canon à Emission de Champ) JSM 7100F de JEOL, à une tension de 10 kV. Dans ce cas, la poudre est métallisée au platinium, avec l'appareil EM ACE 600 de la marque Leica. On dépose une couche de 4 nm de métal sur la poudre, dans une chambre sous argon à  $5 \cdot 10^{-2}$  mbar, à une intensité de 35 mA et à une distance de l'échantillon de 50 mm.

### II.3.1.3 Microscopie Electronique à Transmission (MET)

#### Principe

Le Microscope Electronique à Transmission (MET) repose sur un principe similaire au MEB, mais le faisceau d'électrons traverse dans ce cas l'échantillon, préparé en couche mince au préalable, ce qui permet de l'observer en « transparence ». A l'instar du MEB, il donne une information sur la taille des particules observées et est donc souvent combiné avec la diffusion dynamique de la lumière (DLS) lors d'analyses de nanoparticules. Il faut tout de même noter qu'en DLS, on mesure un diamètre hydrodynamique et on obtient une distribution de taille en intensité, tandis qu'au MET, on observe le diamètre des particules, et on en déduit une distribution en nombre. Il permet alors de démontrer le cas échéant la polydispersité de l'échantillon, ainsi que la présence de doublets ou d'agglomérats lorsque les particules sont dispersées pour une mesure DLS, comme l'ont fait Murdock et al. 2008 en couplant ces deux techniques analytiques. Il existe des équipements permettant de réaliser également des analyses MET en voie humide, pour observer le comportement des particules en suspension, tel que la présence d'agglomérats (Möller et al. 2007).

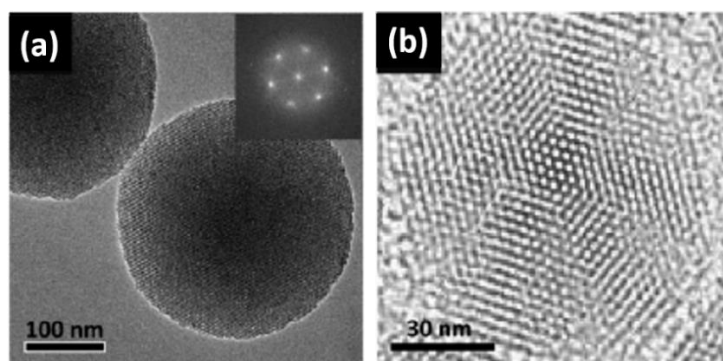


Figure II.11 : Clichés MET de MSN de différentes tailles : a) 280 nm (insert : analyse par FFT de l'image MET), b) MET Haute résolution d'une particule de 110 nm de diamètre (Lu et al. 2009)

Différents travaux de la littérature ont rapporté l'utilisation de MET pour observer l'organisation des mésopores au sein de la matrice de silice (Qu et al. 2006, Shen et al. 2011, Doadrio et al. 2017). A résolution suffisamment importante selon la taille de la porosité, cette technique a permis d'obtenir des clichés qui prouvent la présence de canaux à l'intérieur des particules. Il est notamment possible d'observer, dans le cas d'une synthèse de nanoparticules de silice mésoporeuse, une organisation des pores de type SBA-15 et MCM-41 ordonnée lorsque le diamètre des particules est supérieur à 50 nm (voir Figure II.11). Pour des particules plus petites, l'organisation des pores, moins ordonnée (appelée « wormlike »), a également été mise en évidence à l'aide de cette technique de microscopie. Cette

structure organisée, qui ressemble beaucoup à celle des nids d'abeille, a finalement pu être observée sous différents angles (voir Figure II.12). Dans des conditions différentes de synthèses, on peut également obtenir des MSN de même dimension, mais qui ont cette fois un arrangement des pores différent, orientés de manière radiale du centre vers la surface extérieure (Möller et al. 2007).

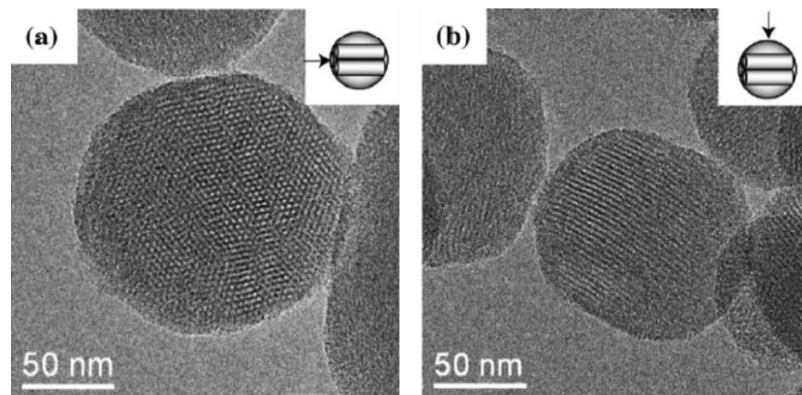


Figure II.12 : Clichés MET de MSN observés sous différents angles : a) parallèle ou b) perpendiculaire à l'axe en longueur des mésopores (Slowing et al. 2008)

La Microscopie Electronique à Transmission a également été utilisée pour observer des molécules chargées au sein de matrices de silice. Elle a ainsi permis (selon les conditions de l'étude) de mettre en évidence la présence ou l'absence de modification dans l'organisation des pores (Abd-Elbary et al. 2014). La modification de l'organisation a par exemple déjà été observée lorsque des particules de silice mésoporeuse de type SBA-15 sont chargées par un principe actif (célécoxib) à l'aide d'un solvant non polaire, en l'occurrence de l'hexane (Eren et al. 2016). La résolution de certains appareils est suffisante pour observer la présence du principe actif chargé au sein d'une matrice de silice avec des pores de type SBA-15, à savoir un diamètre d'environ 6 nm (Shen et al. 2010).

### Appareils et protocole utilisés

Les échantillons analysés au MET ont été préparés en amont par ultramicrotomie au Centre de Microscopie Electronique intégrative de Toulouse (METi). Dans un premier temps, ils sont incorporés dans la résine époxy EMBed-812 (EMS). Après 48 h de polymérisation à 60 °C, des sections ultrafines (de 60 à 80 nm d'épaisseur) sont préparées. Les échantillons sont également métallisés au carbone avant analyse. Différents MET accessibles au Centre de Microcaractérisation Raimond Castaing UMS 3623 ont été utilisés durant ce projet, selon les observations que l'on souhaitait faire (analyse MET simple, ou MET-EELS notamment) :

- Un MET JEM-1400 de la marque JEOL, composé d'un filament de tungstène. La résolution est de 0,38 nm et la tension est de 120 kV.
- Un Microscope Electronique en Transmission à Balayage (METB, ou STEM en anglais) qui regroupe certains aspects du MEB et du MET ; une source d'électrons focalise un faisceau qui traverse l'échantillon et un système de lentilles magnétiques permet à ce faisceau de balayer la surface de l'échantillon. L'appareil utilisé est le cold-FEG JEM-ARM200F (de JEOL), opérant à 200 kV et équipé d'une sonde correctrice de Cs, ce qui permet d'atteindre une résolution de 0,078 nm. Le détecteur utilisé est un HAADF (High-Angle Annular Dark Field). Cette analyse permet notamment d'effectuer une spectroscopie de pertes d'énergie des électrons transmis (MET-EELS), permettant d'étudier les variations d'énergie d'électrons.
- Un Microscope JEM-2100 de JEOL équipé d'une cathode de LaB<sub>6</sub> et opérant à 200 kV. Dans ce cas, les images sont acquises avec une caméra digitale (Gatan Ultrascan 4000 de Gatan Inc).

En conclusion, réaliser des observations au microscope permet de visualiser les particules, que ce soit en transmission (MET) ou en surface (MEB). Le MEB pourra s'avérer d'une grande utilité pour observer le comportement des agglomérats de particules en sortie d'atomisation, tandis que le MET devrait permettre une observation du réseau mésoporeux présent au sein des particules de silice. Toutefois, les analyses microscopiques sont limitantes du fait de leur résolution car elles ne permettent pas de révéler la présence de principe actif au sein d'un réseau tel que le MCM-41. La DLS, quant à elle, mesure la distribution de taille des particules mais ne permet pas d'accéder aux dimensions du réseau mésoporeux. D'autres techniques permettent cependant d'obtenir plus d'informations à l'échelle de la porosité.

### II.3.2 Informations sur le réseau poreux

Concernant le réseau poreux, le MET n'ayant uniquement permis que de l'observer, nous allons décrire ici des techniques permettant d'obtenir des informations sur les propriétés de ce réseau poreux des MSN, ainsi que sur les propriétés de surface ou encore l'organisation de ce réseau.

#### II.3.2.1 Diffusion des Rayons X aux petits angles (SAXS)

La diffusion centrale, plus communément appelée Diffusion des Rayons X aux Petits Angles (Small Angle X-ray Scattering en anglais, soit SAXS), permet d'étudier les propriétés de structures inhomogènes de matériaux de taille nanométrique. Cette technique d'analyse non destructive est basée sur un signal émis par un faisceau de rayons X, qui est diffusé à des angles beaucoup plus faibles que dans le cas de la diffraction de Bragg (utilisé lors d'une analyse DRX, que nous verrons dans la partie II.3.3.1) ; le signal émis se trouve pratiquement dans l'axe du faisceau incident. L'analyse SAXS permet l'étude d'organisations à des échelles plus grandes que celles des atomes (analyse du nm à la centaine de nm), en se basant sur les mêmes théories structurales (Feigin et Svergun 1987).

#### Principe

La technique est basée sur une interaction élastique entre les photons incidents et le nuage électronique du matériau analysé, et ce dans une chambre à vide. Les photons diffusés informent sur la fluctuation des densités électroniques de l'échantillon. La différence de densité électronique des hétérogénéités du matériau est la base du SAXS, car les structures qui mettent en jeu cette différence de densité conduit à l'apparition d'un signal de diffusion aux petits angles. Plus ce contraste est grand et plus le signal émis est intense. Au contraire, plus la différence de densité est faible et moins le signal est intense.

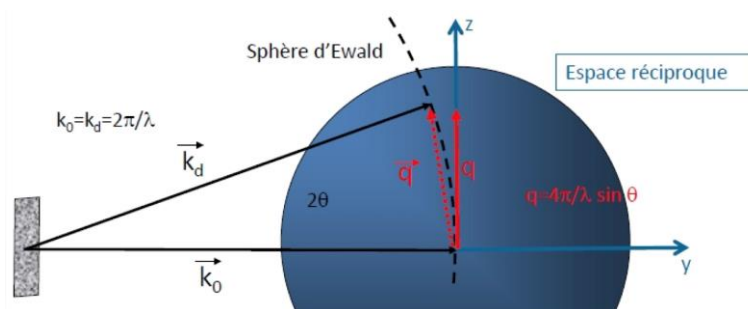


Figure II.13 : Sphère d'Ewald et vecteur de diffusion « q »

Un cliché SAXS permet d'obtenir une image diffusée, très rarement montrée. Dans le cas de la silice mésoporeuse, l'image diffusée est composée de cercles concentriques, qui révèlent une organisation anisotrope du réseau de pores (hétérogénéités sous forme de « baguettes de vide » orientées aléatoirement). Soulignons également qu'au regard de l'organisation de la porosité à l'échelle du nanomètre, l'intensité diffusée est ici une intensité diffractée.

La théorie sur laquelle repose le SAXS nécessite de considérer l'espace réciproque. Cet espace représente la transformée de Fourier des vecteurs de l'espace réel. La courbe obtenue, tirée de l'image diffusée, représente l'intensité de la lumière diffuse en fonction de l'angle de diffusion ou du vecteur  $q$ , qui est égal à  $q = \frac{4\pi \sin \theta}{\lambda}$  pour une diffusion aux petits angles, soit la différence entre les deux vecteurs  $k_d$  (vecteur d'onde diffusé) et  $k_0$  (vecteur d'onde incident, voir Figure II.13). Ce vecteur de diffusion  $q$ , exprimé en  $\text{\AA}^{-1}$ , se situe dans l'espace réciproque. Chaque pic d'intensité correspond à une valeur de  $q$  spécifique qui, retranscrite dans l'espace direct, correspond à une valeur liée à la structure étudiée. L'intensité est définie par la relation suivante entre :

$$I(q) = kq^{-4} + \Delta\rho^2 \Phi_V V_p P(q) S(q) \quad (\text{II.2})$$

Où  $k$  est une constante,  $\Delta\rho$  le contraste représentant une différence de densité,  $\Phi_V$  la fraction volumique des particules observées,  $V_p$  le volume d'une particule,  $P(q)$  le facteur de forme, et  $S(q)$  le facteur de structure.

Le type d'organisation du réseau de pores se déduit ensuite de la position relative des pics par rapport au premier, à savoir :

- Organisation lamellaire (MCM-50) : ratios de 1, 2, 3, 4, ...
- Symétrie cubique (SBA-16, MCM-48) : ratios de 1,  $\sqrt{2}$ ,  $\sqrt{3}$ , 2,  $\sqrt{5}$ , ...
- Système hexagonal (SBA-15, MCM-41) : ratios de 1,  $\sqrt{3}$ , 2,  $\sqrt{7}$ , 3, ...

Par analogie avec la diffraction des rayons X, utilisée pour les études cristallographiques à l'échelle atomique, les valeurs obtenues sont aussi des distances inter-réticulaires mais entre plans de « pores ». Les pics dont les valeurs de vecteurs de diffusion sont notées  $q_1$ ,  $q_2$  et  $q_3$  sont respectivement liées à  $d_{100}$ ,  $d_{110}$  et  $d_{200}$  (dont certaines sont représentées en Figure II.14) par la relation suivante :

$$d_{h,k,l} = \frac{2\pi}{q_i} \quad (\text{II.3})$$

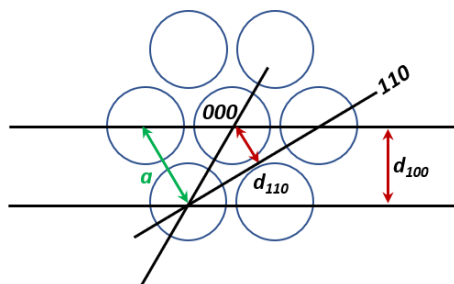


Figure II.14 : Schéma d'une maille hexagonale et représentation de plusieurs distances mises en jeu

A partir des différentes valeurs obtenues, il est possible de remonter à l'expression de la distance centre-à-centre (notée  $a$  pour la suite), qui représente (dans le cas d'un matériau dont la porosité est de structure hexagonale 2D) la distance entre le centre de deux pores cylindriques lors d'une vue de dessus (voir Figure II.14). L'équation (II.3) donne la relation entre la distance inter-réticulaire  $d_{h,k,l}$ , les



indices de Miller  $h$ ,  $k$  et  $l$ , et la distance centre à centre  $a$  dans le cas d'une maille hexagonale d'arête longue  $c$  :

$$\frac{1}{d_{h,k,l}^2} = \left[ \frac{4}{3} (h^2 + k^2 + kh) \right] \frac{1}{a^2} \quad (\text{II.4})$$

Avec les différentes distances calculées grâce aux différents pics obtenus par analyse SAXS, nous pouvons ainsi déterminer une valeur moyenne de distance centre-à-centre.

Le SAXS a été essentiellement utilisé afin de confirmer l'organisation de pores attendue, à savoir dans le cas de nanoparticules de silice mésoporeuse de type MCM-41, une organisation hexagonale bidimensionnelle. Rappelons que cette structure est liée à l'organisation des micelles de tensioactifs entre elles lors de la synthèse de la matrice de silice. Nous pouvons aussi souligner l'utilisation de cette technique dans la littérature par exemple pour effectuer un suivi d'expériences lors d'analyses *in situ*, afin d'observer l'évolution de l'organisation des micelles de tensioactif au cours de la synthèse de MSN (Yi et al. 2015).

La Diffraction des Rayons X à des petits angles (SAXRD) permet d'obtenir également des informations similaires à celles obtenues en SAXS. Bien que d'une sensibilité moindre (liée à l'appareil, un diffractomètre classique utilisé en incidence rasante), cette technique est également utilisée pour caractériser l'organisation de pores (Marler et al. 1996, Impéror-Clerc et al. 2000, Charnay et al. 2004, Izquierdo-Barba et al. 2009, Gao et al. 2012, Guo et al. 2013, Abd-Elbary et al. 2014). L'intensité diffractée est en revanche exprimée en fonction de l'angle  $2\theta$  (et non du vecteur de diffusion  $q$ ). Ainsi, on peut en tirer les mêmes informations que pour une analyse SAXS (voir Figure II.15).

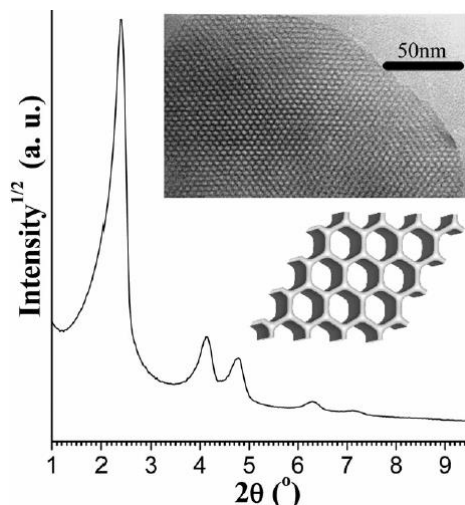


Figure II.15 : Cliché MET, modèle de structure, et courbe SAXRD de MCM-41 (Solovyov 2013)

### Matériel et protocole utilisés

Les mesures SAXS ont été effectuées par Pierre Roblin, Ingénieur de Recherche CNRS, sur un appareil XEUSS 2.0 de la marque Xenocs Company mis à disposition par la Fédération de Recherche FERMAT. Le faisceau de rayons X est émis par une source monochromatique délivrant à 8 keV. Le faisceau doit impérativement être monochromatique ( $\frac{\Delta\lambda}{\lambda} \leq 10\%$ ) aussi l'appareil comporte un système optique constitué d'un collimateur qui permet au faisceau d'avoir une divergence quasi nulle (inférieure à 0,5 mm) ainsi qu'un beam stop pour éviter la saturation du détecteur. L'intensité diffusée peut atteindre jusqu'à  $30 \cdot 10^6$  photons. $s^{-1}$ . Les échantillons à mesurer sont placés à 387,5 mm du détecteur, ce qui permet d'obtenir une gamme de valeurs de vecteur de diffusion allant de 0,02 à 1,5  $\text{Å}^{-1}$ . Une petite

quantité de poudre (de l'ordre du mg) est placée dans l'un des godets du porte échantillon, puis arasée. Chaque échantillon est exposé durant 300 s sous vide, et le faisceau diffusé est collecté par un détecteur Pilatus 1M, permettant de mesurer 1 million de coups/pixel. L'intégration et le traitement des données sont ensuite effectués à l'aide du logiciel FOXTROT.

### II.3.2.2 Adsorption d'azote

#### Principe

L'adsorption d'azote est une technique de caractérisation qui consiste à faire adsorber puis désorber du gaz à la limite de la liquéfaction (Rouquerol et al. 2017) sur un échantillon, à température constante. Elle mesure les quantités mises en jeu à chaque pression d'équilibre. Cette procédure permet de tracer une isotherme d'adsorption et/ou une isotherme de désorption qui reflète les interactions possibles entre le solide caractérisé et un adsorbat. Une classification existe selon les différentes isothermes que l'on peut obtenir, notées de I à VI (voir Figure II.16) :

- **Type I** : l'isotherme est décrite par une isotherme de Langmuir (adsorption monocouche) et est caractéristique d'un matériau microporeux.
- **Type II et III** : ces isothermes sont liées à un matériau non poreux ou macroporeux. L'interaction entre l'adsorbat et l'adsorbant (*i.e.* le matériau) est plus faible que l'interaction entre les molécules d'adsorbat. L'adsorption sur la première couche et sur les couches superposées ont lieu simultanément.
- **Type IV et V** : ces isothermes comportant des hystérèses sont caractéristiques d'un matériau mésoporeux présentant un phénomène de condensation capillaire.
- **Type VI** : ce type d'isotherme en « marches », très rare, ne se rencontre que pour des surfaces énergétiquement homogènes où l'adsorption s'effectue successivement sur une couche puis sur la suivante.

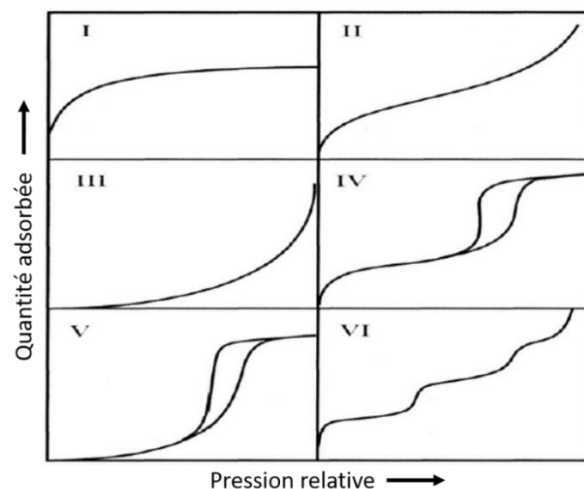


Figure II.16 : Classification IUPAC des isothermes d'adsorption et de désorption physique (tiré de ALOthman 2012)

L'allure des isothermes mesurées par adsorption d'un gaz permet de déterminer le type d'interaction matériau/adsorbat par référence aux différents types (I, II, IV, etc...) et d'en déduire la taille de la porosité (micro, méso, macroporosité ou un mélange). En s'appuyant sur des modèles théoriques à l'origine de ces isothermes de référence, on peut alors déterminer les propriétés du matériau.

Ces modèles théoriques décrivent le phénomène d'adsorption mis en jeu à l'aide de grandeurs caractéristiques que sont la quantité adsorbée et la pression relative de l'adsorbat à température constante.

**La théorie BET** qui doit son nom à Brunauer, Emmett, et Teller 1938 est basée sur la théorie de Langmuir, qui rappelons-le, décrit l'adsorption d'une monocouche d'adsorbat sur une surface où les sites d'adsorption sont répartis de façon homogène, sans interaction entre eux (Langmuir 1918). La théorie BET est une extension de la théorie de Langmuir, dans le cas de plusieurs couches de molécules d'adsorbat, et permet d'obtenir une valeur de surface spécifique liée au matériau étudié. Les hypothèses fondamentales de cette théorie sont :

- L'adsorption mise en jeu est un phénomène de physisorption (interaction de Van der Waals),
- Le nombre de couches adsorbées tend vers l'infini quand on tend vers la pression de vapeur saturante,
- La 1<sup>ère</sup> couche adsorbée suit la théorie de Langmuir,
- Les molécules déjà adsorbées forment une couche sur laquelle s'adsorbent d'autres molécules,
- La chaleur d'adsorption est égale à la chaleur de liquéfaction du gaz au-delà de la 1<sup>ère</sup> couche.

L'équation qui résulte de cette théorie est la suivante :

$$\frac{1}{v[(\frac{p_0}{p})-1]} = \frac{c-1}{v_m*c} \left(\frac{p}{p_0}\right) + \frac{1}{v_m*c} \text{ avec } c = e^{\left(\frac{E_1-E_L}{R*T}\right)} \quad (II.5)$$

Les termes de l'équation sont :

- $v$  : volume de gaz adsorbé par gramme d'adsorbant,
- $p_0$  : pression de vapeur saturante,
- $p$  : pression d'équilibre du gaz avec la surface,
- $E_1$  : chaleur d'adsorption de la 1<sup>ère</sup> couche,
- $E_L$  : chaleur de liquéfaction du gaz,
- $v_m$  : volume d'une monocouche adsorbée,
- $T$  : température de l'analyse.

Les valeurs mesurées durant l'analyse sont  $p$  et  $v$ , qui permettent ensuite de déterminer  $v_m$  via la transformée linéaire de l'équation BET :

$$\frac{p/p_0}{v*\frac{1-p}{p_0}} = \frac{c-1}{v_m*c} \left(\frac{p}{p_0}\right) + \frac{1}{v_m*c} \quad (II.6)$$

Le volume correspondant à la monocouche est alors déduit de l'équation de la droite obtenue pour  $\frac{p}{p_0}$  compris entre 0,05 et 0,3 (correspondant au domaine de validité de la théorie). L'ordonnée à l'origine vaut ainsi  $\frac{1}{v_m*c}$  et la pente  $\frac{c-1}{v_m*c}$ . La valeur de  $v_m$  calculée de cette manière combinée à la connaissance de  $\sigma$  (la surface occupée par une molécule adsorbée, connue avec le gaz utilisé) permet d'obtenir le nombre de moles de molécules adsorbées, donc la surface totale qu'elles occupent, nommée surface spécifique et notée  $S_{spé}$  (et exprimée en  $m^2.g^{-1}$ ).

**La théorie BJH**, déterminée par Barrett, Joyner, et Halenda 1951, ne s'applique qu'aux objets mésoporeux ( $2 \text{ nm} < d_{pores} < 50 \text{ nm}$ ) présentant des isothermes de type IV (*i.e.* possédant une boucle d'hystérésis). Elle permet de déterminer une distribution de taille de pores, ainsi qu'un volume poreux. Les hypothèses associées à cette théorie sont les suivantes :

- La structure du matériau étudié est mésoporeuse, indéformable, avec des pores indépendants entre eux et de géométrie définie
- L'adsorption se produit sur les parois des pores de la même manière que sur une surface plane
- La loi de Kelvin peut être appliquée dans les mésopores, à savoir (pour N<sub>2</sub>, à 77 K)  $R_k = -\frac{0,415}{\ln\left(\frac{p}{p_0}\right)}$   
où R<sub>k</sub> est le rayon de courbure du ménisque liquide formé (en nm)
- Les pores ont leurs parois recouvertes d'une couche d'adsorbat d'épaisseur t connue
- Le diamètre d'un pore cylindrique vaut  $d_p = 2 * (R_k + t)$ .

Cette théorie s'applique en travaillant sur l'isotherme de désorption des molécules de gaz, car on considère qu'elle est plus représentative de l'équilibre. On suppose que la totalité des pores est remplie lorsque la pression est suffisante, au niveau du palier de saturation. On considère qu'entre deux points P<sub>n</sub> et P<sub>n-1</sub> (de pression d'équilibre inférieure), la différence du nombre de moles de gaz adsorbé (entre l'isotherme d'adsorption et de désorption) provient à la fois du condensat capillaire et de la réduction de l'épaisseur du gaz dans les pores qui ne contenaient déjà plus de condensat capillaire. L'équation qui en résulte est la suivante :

$$\delta v_{p,n} = \left[ \delta v_n^l - (t_{n-1} - t_n) * \sum_{i=1}^n \delta a_{p,i} * \left( 1 - \frac{t_n}{R_{pi}} \right) \right] * \left[ \frac{(R_{pn})^2}{(R_{pn} - t_n)^2} \right] \quad (II.7)$$

La définition de chaque terme est donnée ci-après :

- $\delta v_{p,n}$  est le volume désorbé entre les points n-1 et n,
- $\delta v_n^l$  est le volume désorbé (à l'état liquide) relié au nombre de moles par unité de surface désorbé entre les points n-1 et n,
- $t_i$  est l'épaisseur de couche adsorbée encore présente dans les pores complètement vidés de leur condensat,
- $\delta a_{p,i}$  et  $R_{pi}$  sont respectivement la surface et le rayon des pores entre les points i-1 et i.

Le volume mésoporeux de chaque « classe » de pores est ainsi déterminé à l'aide de la formule précédente et permet de décrire la distribution de pores. En effet, à partir de  $d_p = 2 * (R_k + t)$ , on peut obtenir la valeur du diamètre cylindrique pour chaque volume poreux. R<sub>k</sub> est calculé à l'aide de la loi de Kelvin et l'épaisseur est calculée à l'aide d'une corrélation. La corrélation la plus utilisée dans la littérature est la loi de Harkins-Jura, décrite par la relation qui suit :

$$t_{Harkins-Jura}(nm) = \left( \frac{0,1399}{0,034 - \log\left(\frac{p}{p_0}\right)} \right)^{0,5} \quad (II.8)$$

### Matériel et protocole utilisés

Les isothermes d'adsorption et de désorption ont été déterminées avec de l'azote à 77 K, avec un Tristar II de la marque Micromeritics. Les échantillons sont d'abord mis sous vide à température ambiante, pendant 24h afin d'enlever toute l'eau physisorbée du réseau poreux. Les distributions de taille de pores sont alors obtenues avec la théorie BJH tandis que les valeurs de surface spécifique et de volumes poreux sont déterminées avec la partie linéaire des courbes de la théorie BET.

L'appareil et le logiciel utilisés dans le cadre de notre projet propose une méthode qualifiée de « Standard » où une référence est utilisée. Elle fournit des données d'épaisseur t pour des valeurs de  $\frac{p}{p_0}$  qui permettent par la suite de remonter à la distribution de pores. Parmi les matériaux de référence proposés, nous avons choisi la silice-alumine car elle correspond au mieux au matériau analysé. L'allure

de la courbe  $t = f\left(\frac{p}{p_0}\right)$  obtenue avec la méthode Standard est très similaire à celle obtenue avec une corrélation de Harkins-Jura (voir Figure II.17). Nous choisirons par conséquent pour toutes les mesures effectuées la méthode « Standard » avec la référence proposée par le logiciel, car les valeurs obtenues sont des valeurs mesurées et non obtenues par un modèle.

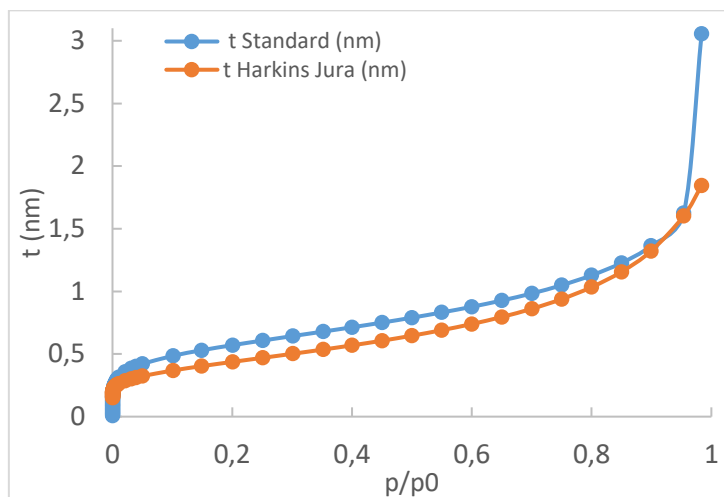


Figure II.17 : Epaisseur de couche adsorbée en fonction de la pression relative de la référence silice-alumine tracée avec différentes corrélations

### II.3.3 Informations structurales et chimiques du principe actif

Au regard des propriétés intrinsèques de la molécule d'ibuprofène, du système matriciel choisi comme vecteur potentiel, et des différents paramètres modifiables que ce soit au niveau de la formulation ou du procédé d'atomisation, l'utilisation de techniques permettant d'obtenir des informations sur l'état physique du principe actif ainsi que sur son interaction avec les MSN est essentielle.

#### II.3.3.1 Diffraction des Rayons X (DRX)

##### Principe

La Diffraction des Rayons X (DRX) est l'une des techniques les plus utilisées pour la caractérisation des solides cristallins. Un faisceau de rayons X interagit avec un matériau cristallin et est renvoyé dans des directions spécifiques dépendantes des dimensions et de l'orientation des cristaux constituant le solide analysé. Basée sur la loi de Bragg, elle permet notamment d'identifier l'état cristallin d'un matériau par la mesure des angles et de l'intensité des rayons diffractés. Les dimensions et symétries de structures cristallines sont ainsi déterminées grâce à la position des pics de diffraction. Dans le contexte de la vectorisation de molécules, cette technique permet donc d'identifier les cristaux des dites molécules, le cas échéant mais fournit évidemment très peu d'informations sur leurs formes désordonnées (notamment amorphes). Toujours dans ce cadre, elle est souvent utilisée en parallèle d'une analyse thermogravimétrique, différentielle ou d'une calorimétrie différentielle à balayage (ATG, ATD, DSC). La DRX permet d'identifier l'état physique des molécules lié à leur (non-)organisation à longue distance alors que l'analyse thermique quantifie les différents états présents (Shen et al. 2010, Shen et al. 2011, Guo et al. 2013, Eren et al. 2016, Numpilai et al. 2016).

Parmi les analyses DRX, certaines sont réalisées à petits angles (analyse SAXRD) et permettent d'obtenir des informations similaires à celles obtenues avec un appareil SAXS, que nous avons détaillées dans la partie II.3.2.1 (Marler et al. 1996, Impéror-Clerc et al. 2000, Charnay et al. 2004, Izquierdo-Barba et al. 2009, Gao et al. 2012, Guo et al. 2013, Abd-Elbary et al. 2014). Dans le cadre de ce projet, nous obtiendrons ces informations directement à l'aide du SAXS.

### Matériel et protocole utilisés

Les poudres ont été analysées par DRX avec le Symphonix 1000 de la marque INEL. La source de rayons X provient de Co ( $\lambda = 1,7889 \text{ \AA}$ ) et les conditions de mesures sont les suivantes : tension de 30 kV, intensité du courant à 30 mA, température de la pièce, et pas de  $0,01^\circ$ . A noter que les échantillons sont broyés manuellement avant l'analyse afin de randomiser l'orientation des structures. Dans certains cas, les échantillons de poudre sont analysés à l'aide d'un passeur d'échantillons, qui contient plusieurs portes-échantillons. On peut observer en Figure II.18 le diffractogramme RX d'un porte-échantillon sans poudre, avec le passeur d'échantillons ; il contient notamment un pic fin de forte intensité, à un angle de  $22^\circ$ , et d'autres plus faibles, à des angles d'environ  $15^\circ$ ,  $25^\circ$  et  $45^\circ$ . Ces pics, caractéristiques du porte échantillon en aluminium, peuvent donc se retrouver lors de certaines analyses DRX durant ce manuscrit.

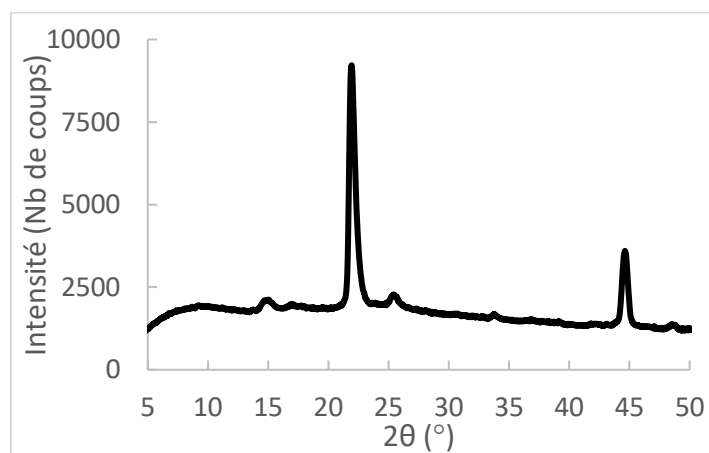


Figure II.18 : Courbe DRX d'un porte-échantillon en aluminium sur le passeur d'échantillons (x1/5)

### II.3.3.2 Analyse Thermogravimétrique et Analyse Thermodifférentielle (ATG/ATD)

De manière globale, les techniques d'analyse thermique ont pour objectif d'observer les effets de la température sur le comportement de la matière. Elles sont utilisées dans divers cas, et le plus souvent sur des matériaux solides à température ambiante : identification et quantification des matériaux présents, identification de matériau amorphe et/ou cristallin, mesure d'un taux de cristallinité, étude de transition vitreuse et de réticulation...

#### Principe

Les méthodes d'analyse thermique se différencient selon les propriétés physiques qui sont mesurées par l'appareil :

- **L'Analyse Thermomécanique (ATM)**, la moins utilisée, mesure de manière précise les changements dimensionnels sous contrainte mécanique de l'échantillon en fonction de la température, du temps et de la force constante appliquée sur celui-ci.

- L'**Analyse Thermogravimétrique (ATG)** mesure la variation de masse de l'échantillon lors des variations de température. Cependant, le principal inconvénient de cette analyse est qu'elle ne peut pas détecter certaines transformations, lorsqu'elles ne sont pas accompagnées d'une variation de masse (fusion, cristallisation et transition vitreuse notamment). De fait, elle est généralement couplée à une autre technique de caractérisation.
- L'**Analyse Thermodifférentielle (ATD)** mesure la différence de température entre une référence, inerte, et l'échantillon étudié alors qu'un profil de température est imposé. Elle s'appuie sur la mesure de la chaleur libérée (ou absorbée) par le matériau au cours d'une transformation. Si une modification (changement d'état par exemple) a lieu sur l'échantillon, sa température s'éloigne de la référence. Le signal mesuré est un voltage noté Heat Flow (en  $\mu\text{V}$ ), relié à la quantité de chaleur libérée ou absorbée par le matériau. Elle est souvent couplée à l'ATG.
- La microcalorimétrie différentielle en programmation linéaire de température, également appelée **Calorimétrie Différentielle à Balayage** ou Differential Scanning Calorimetry (DSC) sert à étudier les transitions thermiques d'un matériau (fusion, transition vitreuse, cristallisation...) en mesurant la variation de flux thermique, émis ou reçu par un échantillon lorsqu'il est soumis à une programmation de température, sous atmosphère contrôlée. Ainsi, contrairement à l'ATD qui mesure des différences de température, la DSC mesure des différences d'énergie.

Les analyses ATG/ATD permettent de mettre en évidence l'état physique de matériaux, mais également de quantifier les différents constituants d'un échantillon ainsi que l'état physique de chacun d'eux. Lors d'une chauffe ou d'un refroidissement, toute transformation intervenant dans un matériau est accompagnée d'un échange de chaleur : l'analyse thermique permet de déterminer la température de cette transformation et d'en quantifier la chaleur (par comparaison avec une référence inerte). Ces mesures fournissent des informations qualitatives et quantitatives sur les transformations physiques et chimiques entraînant des échanges de chaleur endothermiques ( $\Delta Q$  négatif) ou exothermiques ( $\Delta Q$  positif). Elles permettent même de déterminer la chaleur de transformation de l'échantillon lors d'un changement d'état si l'on s'intéresse à une analyse thermodynamique. La combinaison d'analyses ATG et ATD permettent d'obtenir les mêmes informations qu'une analyse DSC, et nous utiliserons les deux premières pour des raisons pratiques.

Pour des applications en vectorisation, l'analyse thermique a souvent été effectuée par DSC afin d'obtenir des informations sur l'état du principe actif en complément de la DRX. Selon les conditions opératoires utilisées pour réaliser l'encapsulation de principe actif (taille de pores, solvant utilisé, quantité de principe actif), la présence ou non du pic endothermique correspondant à la fusion de la molécule active est analysée. Sachant que ce pic lié à un changement d'état n'est présent que pour les molécules présentes sous forme de cristaux, elle permet d'en identifier la présence ou l'absence. Cette technique a été exploitée pour différentes molécules, telles que l'ibuprofène (Shen et al. 2010, Shen et al. 2011, Numpilai et al. 2016), le naproxène (Guo et al. 2013), le kétoprofène (Abd-Elbary et al. 2014) et le célécoxib (Eren et al. 2016). L'analyse est donc uniquement focalisée sur une gamme de température allant de 25 à 200 °C environ. Au contraire, dans le cas d'une Analyse Thermogravimétrique visant à obtenir des informations sur la matrice d'accueil et les pertes thermiques associées, une montée plus haute en température est réalisée (Trébosc et al. 2005).

### Appareil et protocole utilisé

Les analyses effectuées sont des ATG et des ATD, réalisées sous flux d'air sur un SETSYS Evolution (de SETARAM Instrumentation). Les mesures sont effectuées de la manière suivante : l'échantillon est stabilisé dans un premier temps à 25 °C (mesure non montrée) puis chauffé jusqu'à 800 °C avec une

montée de température de 5 °C.min<sup>-1</sup>, où la perte de masse et le flux de chaleur sont mesurés. Les mesures sont acquises sur le logiciel SETSYS Ev 1750.

### II.3.3.3 Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du solide

La Résonance Magnétique Nucléaire est une technique non destructive qui consiste à observer, dans un champ magnétique intense, la réponse de certains atomes à un champ radio fréquence. Utilisée pour caractériser des molécules en solution, cette technologie est également utilisée pour caractériser des phases solides (RMN du solide) ou encore certains gaz tel que le <sup>129</sup>Xe (Guenneau et al. 2013). Applicable dans des domaines variés (chimie organique, inorganique, polymères, matériaux hybride, IRM, biologie), elle est également de plus en plus utilisée pour l'étude des solides (Azaïs et al. 2006, Baccile 2006, Shen et al. 2011).

#### Principe

Avant d'aborder le fonctionnement de la RMN en phase solide, nous rappelons brièvement ci-dessous le principe de mesure par RMN.

Chaque noyau est caractérisé par un spin nucléaire  $I$  et un moment magnétique nucléaire  $\mu$ . Seuls les noyaux possédant un spin non nul peuvent être étudiés en RMN (les plus courants possèdent un spin du  $I=1/2$ , comme <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>17</sup>O, <sup>19</sup>F, <sup>29</sup>Si, <sup>31</sup>P, <sup>129</sup>Xe...). En présence d'un champ magnétique  $B_0$ , les spins ont  $2I+1$  niveaux d'énergie différents, permettant l'émission ou l'absorption d'énergie dans le domaine des radiofréquences. La fréquence exacte de résonance des spins notée  $\nu_{\text{échantillon}}$  dépend essentiellement de l'intensité du champ magnétique et du noyau étudié (car le nuage électronique de l'atome est considéré comme un écran magnétique). On peut ainsi en déduire les voisins de l'atome observé grâce à la mesure de la constante d'écran. Cette différence relative de fréquence de résonance (également appelée déplacement chimique), notée  $\delta$  et définie par l'équation (II.8), est exprimée en ppm par rapport à la valeur exacte de la fréquence de résonance du TMS, notée  $\nu_{\text{référence}}$  (tétraméthylsilane, référence interne en spectroscopie RMN). Des interactions plus fines et l'étude des temps de relaxation peuvent être observées, et apporter des renseignements supplémentaires, comme la nature de la mobilité des molécules (Azaïs et al. 2006).

$$\delta = \frac{(\nu_{\text{échantillon}} - \nu_{\text{référence}})}{\nu_{\text{référence}}} \quad (\text{II.9})$$

Dans le cas particulier des solides, il existe des interactions anisotropes supplémentaires : le couplage dipolaire (interaction directe entre les dipôles magnétiques à travers l'espace) et l'anisotropie de déplacement chimique  $\delta$ . Pour chaque orientation du solide par rapport au champ magnétique, le déplacement chimique d'un atome donné prendra une valeur différente : c'est l'anisotropie. Leur forte intensité peut masquer complètement les informations anisotropes que l'on recherche habituellement, à savoir le déplacement chimique et le couplage scalaire (interaction entre les différents noyaux). En effet, le couplage dipolaire étant inversement proportionnel au cube de la distance entre les noyaux, il devient prépondérant dans les solides. Cela conduit donc à une distribution large de  $\delta$  dans les échantillons de poudres où l'on a la somme des orientations possibles pour les cristallites, ce qui élargit les pics.

Cependant, il a été montré que l'on pouvait obtenir des spectres qui correspondaient à la moyenne isotrope des interactions (Andrew et Brookeman 1970). Pour cela, il faut faire tourner l'échantillon autour d'un axe incliné de  $\theta = 54,74^\circ$  par rapport au champ magnétique  $B_0$ . Cet angle est appelé angle



magique, et la technique de rotation à l'angle magique est désignée par son acronyme anglais MAS pour Magic Angle Spinning. La rotation de l'échantillon, à une fréquence importante permet d'éliminer donc en grande partie l'intensité du couplage dipolaire présent dans les solides. Autrement dit, lorsque l'échantillon est en rotation autour de cet angle magique, le couplage dipolaire disparaît et on peut donc observer un spectre avec des pics plus fins et donc bien plus facilement exploitables (Massiot 2002). Il peut être toutefois judicieux de conserver le couplage dipolaire dans certaines mesures, afin de le réintroduire dans certains spectres pour faire des mesures de distance ou d'angle entre les noyaux. L'utilisation de cette technique peut évidemment être utilisée pour tous les noyaux possédant un spin non nul. Dans le cadre de l'analyse de l'ibuprofène au sein d'une matrice de silice, les 3 noyaux utilisés sont le proton  $^1\text{H}$  (MSN et ibuprofène), le carbone  $^{13}\text{C}$  (ibuprofène uniquement) et le silicium  $^{29}\text{Si}$  (MSN uniquement).

Plusieurs types de RMN du solide (aussi notées RMN MAS) sont réalisables. Parmi elles se trouve la **polarisation croisée** (CP en anglais). Elle permet d'améliorer la sensibilité en mesurant le signal d'un noyau peu abondant (typiquement  $^{13}\text{C}$  ou  $^{29}\text{Si}$ ) *via* un noyau voisin plus abondant ( $^1\text{H}$  dans la plupart des cas). En excitant le noyau abondant dans un premier temps, on réalise par la suite un transfert de polarisation par couplage dipolaire vers le noyau à observer. Cette technique non quantitative sert également à identifier la présence d'interaction entre les noyaux en question (plus efficace dans le cas d'une liaison rigide). Elle permet d'observer les signaux d'atomes présents dans une phase rigide.

Un autre type de RMN utilisé est l'**INEPT** (pour Inensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer). Sans rentrer dans les détails, le principe est sensiblement le même (principe de polarisation, avec des temps de relaxation et des délais d'impulsion différents) et permet d'observer des signaux présents dans une phase bien plus mobile. Ainsi, la combinaison avec une mesure en polarisation croisée donne des informations sur l'état physique du principe actif observé. Le signal obtenu révèle la présence de molécules présentes dans un état mobile considéré comme pseudo-liquide, que l'on qualifiera par la suite de « liquid-like ».

Enfin, il est également possible d'avoir plus d'informations sur les positions dans l'espace des isotopes étudiés. La spectroscopie bidimensionnelle (RMN 2D) donne de nombreuses informations. Également nommée RMN de corrélation, cette technique met en jeu des relations de proximité (que ce soit à travers des liaisons ou dans l'espace) entre plusieurs noyaux actifs en RMN. Le résultat obtenu possède 3 dimensions,  $\delta_1$  lié au 1<sup>er</sup> noyau mesuré,  $\delta_2$  lié au 2<sup>nd</sup> noyau mesuré, et enfin l'intensité du signal, représenté au niveau d'une carte. Cela permet d'avoir une visualisation directe des interactions présentes. La diagonale de la carte correspond à un spectre conventionnel, et les informations liées aux corrélations sont données par les pics présents hors de cette diagonale. Parmi ce type de RMN se trouve des RMN 2D homonucléaires, *i.e.* avec le même noyau mesuré, dont la **NOESY** (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) qui émet un signal au niveau de la carte pour des protons dont la distance entre eux est inférieure à 5 Å. Elle donne ainsi des informations sur la structure 3D d'une molécule, mais aussi (et surtout) sur l'organisation des molécules entre elles et l'interaction possible de protons de matériaux différents.

La RMN du solide est utilisée pour des produits organiques lorsque l'on souhaite avoir des informations sur leur structure à l'état condensé : déterminer un taux de cristallinité, étudier la conformation à l'état solide ou encore effectuer des calculs de mesures de contraintes de distance.

### Appareil, protocole et types de RMN utilisés

Dans le cadre de nos travaux, les noyaux les plus abondants sont les protons et les atomes de  $^{13}\text{C}$ . Nous pourrions alors réaliser des mesures en RMN MAS  $^{13}\text{C}$  CP (Cross Polarization) et en RMN MAS  $^{13}\text{C}$  INEPT pour le carbone. A noter tout de même qu'un spectre RMN MAS  $^{13}\text{C}$  peut être effectué en combinant les deux précédents. Des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{29}\text{Si}$ , permettant d'identifier les protons de l'ibuprofène et les protons labiles ainsi que les fonctions autour des atomes de silicium présents dans les MSN pourront être réalisés par ailleurs. Des analyses spectrales 2D pourront également être abordées, comme la RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (donnant les informations d'interaction et de corrélation dans l'espace entre les protons de molécules dans un état pseudo-liquide).

Les analyses de RMN du solide ont été effectuées au sein du Service de RMN du Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) UPR 8241 par Yannick Coppel, Ingénieur de Recherche CNRS, sur un spectromètre Avance III HD 400 de Bruker. La poudre est placée dans des rotors de Zirconium de 4 mm, qui sont ensuite mis en rotation à 298 K à une fréquence de 8 à 10 kHz. Les mesures simple impulsion de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{29}\text{Si}$  sont réalisées avec des temps de relaxation de 3, 5 et 60 s respectivement. Les spectres  $^{13}\text{C}$  CP MAS et  $^{29}\text{Si}$  CP MAS sont enregistrés avec un temps de relaxation de 2 s, et des temps de contact de 2 et 3 ms respectivement. Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  INEPT sont quant à eux réalisés avec un temps de relaxation de 3 s, et des temps d'impulsions synchronisés avec la vitesse de rotation. Enfin, le temps de contact pour l'expérience NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  est de 4 ms.

La RMN du solide a été utilisée dans la littérature pour analyser l'encapsulation de principe actif au sein d'une matrice, afin d'avoir des informations sur son état physique, sa localisation, et l'interaction mise en jeu avec la matrice d'accueil (Baccile 2006). On peut noter que la RMN du solide est certainement la technique qui donne le plus d'informations sur le principe actif en termes d'état physique et d'interaction avec la matrice hôte et certains auteurs basent toute leur analyse sur cette technique (Babonneau et al. 2004, Buntkowsky et al. 2007, Tang et al. 2008, Fatnassi et al. 2012). Des auteurs y associent néanmoins d'autres techniques de caractérisation complémentaires pour confirmer les informations obtenues en RMN, mais également les compléter. Parmi ces techniques, on peut citer l'adsorption d'azote (Tourné-Péteilh et al. 2003, Azaïs et al. 2006, Izquierdo-Barba et al. 2009), la DRX ou encore l'analyse thermique (Shen et al. 2011) (voir II.3.3.1 et II.3.3.2 pour plus de détails sur ces techniques). Une quantification des états physiques du principe actif (liquid-like, amorphe ou cristallin) peut ainsi être effectuée.

Dans le domaine de l'encapsulation d'une charge au sein d'une matrice poreuse, la RMN du solide a déjà permis d'étudier plusieurs types de matériaux et d'organisations (Tang et al. 2008, Fatnassi et al. 2012). On peut également observer l'influence de l'organisation du réseau (Izquierdo-Barba et al. 2009), ou encore de la taille de pores (Azaïs et al. 2006, Shen et al. 2011) sur l'état physique du principe actif. Enfin, plusieurs études de modélisation ont été effectuées sur cette technique afin d'en tirer un maximum d'informations sur la conformation des molécules de principe actif au sein du réseau poreux (Skorupska et al. 2014, Tielens et al. 2017). Nous chercherons également à observer les interactions mises en place ainsi que les quantités de principe actif présentes sous forme cristalline, amorphe ou encore pseudo-liquide.

## II.4 Conclusion

Ce chapitre a permis de décrire les différents matériaux, techniques d'analyse, et outils que nous avons utilisés durant ces travaux de thèse.

Dans un premier temps, les matériaux bruts utilisés pour réaliser de l'encapsulation ont été préparés en amont : l'ibuprofène, principe actif à encapsuler, est un produit commercialisé sous forme cristalline. En revanche, les nanoparticules de silice mésoporeuse (MSN) ont été synthétisées en réacteur contrôlé afin d'obtenir un nanovecteur avec des propriétés de taille, de structure et de porosité souhaitées.

Ensuite, la méthode d'encapsulation qui a été utilisée dans cette étude a été décrite. Elle repose sur un procédé de co-atomisation séchage réalisé à l'aide d'un nano atomiseur commercialisé par Büchi (Nano Spray Dryer B-90).

Enfin, de nombreuses techniques de caractérisation permettent de réaliser une approche multi-échelle du matériau final. Elles révèlent des informations sur la taille et la morphologie des particules seules et des agglomérats de particules, sur les dimensions du réseau poreux ainsi que sur le remplissage des pores, et enfin sur l'état physique du principe actif que l'on cherche à charger au sein des MSN.

La DLS donne des informations sur la dimension et l'homogénéité des particules de MSN. Le MET, en plus de confirmer ces données, pourra révéler également la présence du réseau poreux au sein des particules. Le MEB sera quant à lui utilisé de manière plus importante pour avoir des informations à une échelle plus grande, à savoir l'organisation des agglomérats de particules post-atomisation. En complément de ces techniques, l'analyse par SAXS (prouvant notamment l'existence d'un réseau MCM-41) et l'adsorption d'azote (donnant les valeurs brutes de propriétés de surface des échantillons analysés) serviront à prouver l'éventuelle modification d'environnement au sein des pores lors de l'encapsulation du principe actif. Des techniques analytiques comme la DRX et l'ATG/ATD permettront à la fois d'avoir des informations sur l'état physique des espèces présentes, mais également de les quantifier lors de la charge d'ibuprofène au sein d'une matrice de silice. Enfin, la RMN du solide permettra aussi d'obtenir des informations sur l'état du principe actif et, combiné aux autres techniques, sur sa localisation. Les analyses RMN de carbone, de proton mais également de silicium donneront des informations sur les interactions mises en jeu entre les molécules actives encapsulées et la matrice. Bien que son apport soit considérable en termes d'informations obtenues, la combinaison de cette technique avec toutes les autres nous permettra surtout de confirmer la présence d'ibuprofène au sein du réseau selon son état physique et les interactions présentes.

Le chapitre suivant sera consacré à la caractérisation des matériaux (MSN et ibuprofène) avant atomisation, ainsi qu'à l'analyse des propriétés de la poudre obtenue après une atomisation réalisée dans des conditions de référence. Différents paramètres peuvent influencer le procédé d'atomisation et l'encapsulation de principe actif. Ceux-ci peuvent être classés en deux catégories distinctes, liées à la formulation et au procédé d'atomisation. Les Chapitre IV et Chapitre V chapitres seront alors dédiés à l'influence de ces deux classes de paramètres.

*Chapitre III.*

*Caractérisation des matériaux initiaux  
et atomisés - Atomisation de référence*



La première partie de ce chapitre sera dédiée à la caractérisation des matériaux qui sont utilisés pour former le nanovecteur chargé, à savoir les nanoparticules de silice mésoporeuse en tant que matrice d'accueil, et l'ibuprofène en tant que principe actif. Une fois que les propriétés de ces matériaux bruts seront définies, nous nous intéresserons à leur comportement lorsqu'ils sont atomisés. Nous pourrions ainsi observer l'effet du procédé d'atomisation sur le séchage d'une suspension de MSN, ou d'une solution d'ibuprofène. Enfin, nous nous attarderons sur l'atomisation qualifiée « de référence » afin de pouvoir l'utiliser comme outil comparatif lors de l'étude de l'influence de certains paramètres dans les chapitres suivants.

## III.1 Caractérisation des matériaux initiaux

### III.1.1 MSN après synthèse

#### III.1.1.1 Description des synthèses

Les nanoparticules de silice mésoporeuse de type MCM-41 sont synthétisées au sein d'une cuve agitée, comme cela a été décrit dans le Chapitre II. Chaque synthèse a permis d'obtenir une quantité de particules de l'ordre du gramme (entre 1 et 2 g plus précisément). L'objectif de ces travaux de thèse étant de se concentrer sur le procédé de co-atomisation séchage pour l'encapsulation d'ibuprofène au sein de MSN, nous avons réalisé une vingtaine de synthèses pour avoir une quantité suffisante de particules. Afin d'obtenir des lots de poudre constitués de MSN ayant des propriétés de taille, de surface, et de porosité aussi uniforme que possible, chaque poudre produite a d'abord été caractérisée à l'aide de 2 techniques (à savoir par DLS et SAXS, dont nous détaillerons les résultats dans la partie suivante). Ces analyses ont permis de comparer les propriétés des poudres obtenues lors des différentes synthèses et de les rassembler en différents lots à partir desquels plusieurs campagnes d'encapsulation ont ensuite été réalisées. Il est important de noter ici qu'une série de 9 synthèses (notées de MSN01 à MSN09) a été faite dans un premier temps afin d'étudier une première plage de paramètres lors de l'atomisation, puis qu'une seconde série de 10 synthèses a été réalisée par la suite pour étudier d'autres paramètres (notées de MSN10 à MSN19). Parmi les 9 premières synthèses, celles possédant des propriétés similaires sont regroupées dans un lot, noté Lot01. En revanche, les 10 synthèses suivantes ont pu être séparées en 2 lots, notés Lot02 et Lot03.

Les particules de silice sont synthétisées par le procédé sol-gel *via* un mécanisme coopératif d'hydrolyse-condensation de TEOS en pH basique favorisant la micellisation de CTAB. Une fois la synthèse terminée, plusieurs étapes ont suivi afin de laver, puis sécher les particules. La dernière étape est une calcination sous un flux d'air continu, réalisée afin de détruire les molécules organiques de CTAB. Une analyse par spectroscopie infrarouge effectuée sur un échantillon de MSN avant et après calcination, présentée sur la Figure III.1, permet de prouver l'oxydation complète du CTAB et ainsi son élimination du réseau poreux. En effet, le signal autour de  $2900\text{ cm}^{-1}$ , identifié comme correspondant aux fonctions de la chaîne carbonée de tensioactif (Yan et Xu 2010), disparaît sur le spectre caractéristique de l'échantillon après calcination. L'oxygène présent dans le flux d'air traversant le four tubulaire réagit avec la chaîne carbonée, provoquant un dégagement de  $\text{CO}_2$  gazeux et éliminant l'intégralité du tensioactif. On observe également une diminution de l'intensité du pic lié aux silanols Si-OH, qui condensent à de telles températures durant la calcination pour former des ponts siloxanes Si-O-Si, et modifient donc la quantité de fonctions silanols en surface de la silice.

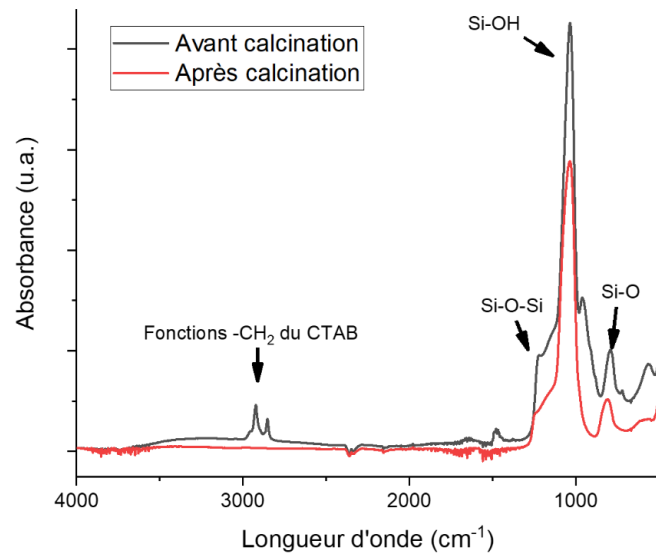


Figure III.1 : Spectroscopie infrarouge de MSN avant et après calcination

### III.1.1.2 Identification des lots

Afin de caractériser chacune des synthèses réalisées, le diamètre hydrodynamique des particules a été mesuré par DLS. Une analyse au SAXS a aussi permis de contrôler l'organisation du réseau, et de déterminer la valeur de la distance centre-à-centre des pores, notée  $a$ . Ces premières données ont ainsi permis de comparer les propriétés des poudres obtenues pour chaque synthèse, et de réaliser ensuite des lots de poudre ayant des propriétés uniformes.

L'analyse par Diffusion Dynamique de la Lumière (DLS) permet de caractériser la distribution de taille des particules (diamètre hydrodynamique) ainsi que la dispersité de l'échantillon grâce à l'indice de polydispersité (Pdl), et ce lors de chacune des 3 mesures réalisées successivement sur chaque échantillon. Cette technique est régulièrement utilisée afin de discuter de l'influence de divers paramètres lors de la synthèse de MSN, comme le ratio TEOS:Tensioactif, ou encore la valeur du pH (Möller et al. 2007, Lu et al. 2009, Qiao et al. 2009). Dans cette étude, les paramètres de la synthèse ne seront pas modifiés. Le graphique représenté en Figure III.2 présente un exemple de résultat d'analyse effectuée sur un échantillon de MSN synthétisée, après calcination et donc élimination du CTAB (en l'occurrence la synthèse MSN05).

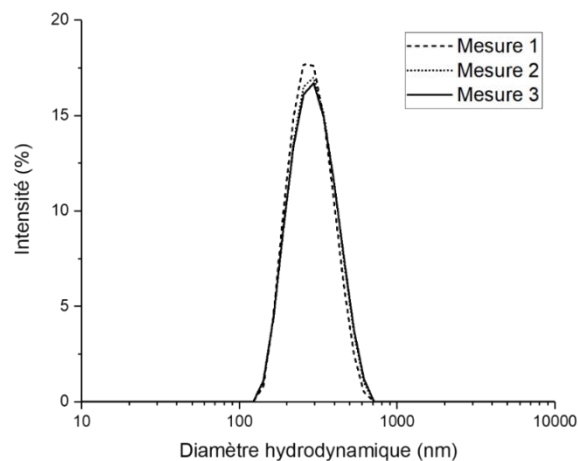


Figure III.2 : Mesure DLS de l'échantillon MSN05 après calcination

On peut observer que les trois mesures obtenues possèdent la même allure, avec des valeurs de diamètres hydrodynamiques moyens très proches (de 294 à 306 nm pour cet échantillon). L'étape de dispersion des MSN, réalisée en amont de l'analyse par sonication (durant 5 min, à une puissance de 350 W), semble suffisante car l'évolution du diamètre en fonction du temps pour les trois mesures n'est pas significative. Par ailleurs, compte tenu de la forme des distributions, nous pourrions nous appuyer sur la valeur du diamètre hydrodynamique moyen, moyenne des trois mesures, et noté  $d_{\text{moy}}$ , afin de pouvoir comparer les échantillons entre eux.

Les valeurs des diamètres hydrodynamiques ( $d_i$ ) et d'indices de polydispersité ( $Pd_i$ ) obtenues lors des trois mesures réalisées successivement sur chaque échantillon issu des différentes synthèses réalisées sont indiquées dans le Tableau III.1. Ces résultats permettent de comparer les synthèses entre elles afin de réaliser plusieurs lots et éventuellement d'exclure certaines synthèses lorsque les tailles moyennes mesurées ou les indices de polydispersité des distributions ont des valeurs significativement différentes des autres synthèses (en rouge dans le tableau). Nous avons considéré qu'un diamètre hydrodynamique moyen entre 240 et 320 nm correspond aux particules avec lesquelles nous souhaitons travailler. Ainsi, la synthèse 01 possède un diamètre hydrodynamique trop important par rapport aux autres. Elle n'a donc pas été retenue pour former le Lot01. De la même manière, nous avons exclu les synthèses 14 et 19. Par ailleurs, nous pouvons observer que les indices de polydispersité ( $Pd_i$ ) de chaque mesure varient entre 0,1 et 0,4 mais ne dépassent jamais cette valeur. Nous en avons déduit que pour toutes les synthèses, les particules sont suffisamment homogènes en taille pour l'étude que nous souhaitons faire avec.

Tableau III.1 : Analyses DLS (diamètre hydrodynamique et  $Pd_i$ ) de toutes les synthèses de MSN réalisées

N° Synthèse	$d_1$ (nm)	$Pd_1$	$d_2$ (nm)	$Pd_2$	$d_3$ (nm)	$Pd_3$	$d_{\text{moy}}$ (nm)
MSN01	304,8	0,314	330,1	0,277	355,9	0,202	<b>330,3</b>
MSN02	258,7	0,257	282,6	0,230	282,0	0,249	274,4
MSN03	238,6	0,368	242,7	0,388	244,0	0,351	241,8
MSN05	294,3	0,108	304,1	0,096	305,9	0,097	301,4
MSN06	306,8	0,214	310,1	0,164	314,8	0,172	310,6
MSN07	281,0	0,164	275,7	0,236	306,5	0,142	287,7
MSN08	255,4	0,349	260,1	0,362	277,1	0,326	264,2
MSN09	306,8	0,246	303,2	0,269	339,5	0,234	316,5
MSN10	268,5	0,301	292,4	0,233	316,2	0,203	292,4
MSN11	287,4	0,247	302,8	0,234	299,6	0,200	296,6
MSN12	315,3	0,212	307,8	0,246	328,6	0,179	317,2
MSN13	307,7	0,306	304,4	0,328	317,5	0,285	309,9
MSN14	326,2	0,220	334,5	0,228	371,6	0,128	<b>344,1</b>
MSN15	285,1	0,249	305,8	0,204	298,6	0,264	296,5
MSN16	281,3	0,184	298,1	0,201	308,2	0,176	295,9
MSN17	264,0	0,329	298,4	0,255	285,4	0,279	282,6
MSN18	305,6	0,201	302,0	0,254	300,9	0,240	302,8
MSN19	350,9	0,198	372,7	0,116	335,0	0,239	<b>352,9</b>

Par ailleurs, nous avons utilisé le SAXS pour déterminer d'une part l'organisation des pores de la silice synthétisée, et d'autre part, obtenir un ordre de grandeur du diamètre des pores grâce à la valeur



de la distance centre-à-centre. Un exemple de courbe SAXS obtenue sur des MSN est présenté sur la Figure III.3. L'allure de la courbe permet de distinguer 3 domaines différents :

- **Domaine (I)** : cette partie de la courbe renseigne sur la forme globale du matériau observé (domaine de Porod). Possédant une pente d'environ  $q^{-3}$ , cette pente permet d'affirmer que les nanoparticules de silice sont relativement sphériques.
- Le **domaine (II)** est le plus étudié dans l'étude de matériaux mésoporeux. En effet, c'est dans cette zone que l'on peut observer les phénomènes de diffraction de la mésostructure, avec l'apparition de pics d'intensité diffusée. Ces pics sont liés à la diffraction du rayon incident *via* le réseau mésoporeux. C'est sur ce domaine que la courbe fournit le plus d'informations, et donc que la plupart de nos observations seront effectuées par la suite.
- Enfin, le **domaine (III)**, très peu étendu sur cet exemple, renseigne sur la structure à l'échelle atomique. Les informations obtenues sont les mêmes que celles obtenues par la diffraction des rayons X conventionnelle. Cette partie de la courbe n'est donc pas particulièrement pertinente si l'on considère le caractère amorphe de la silice.

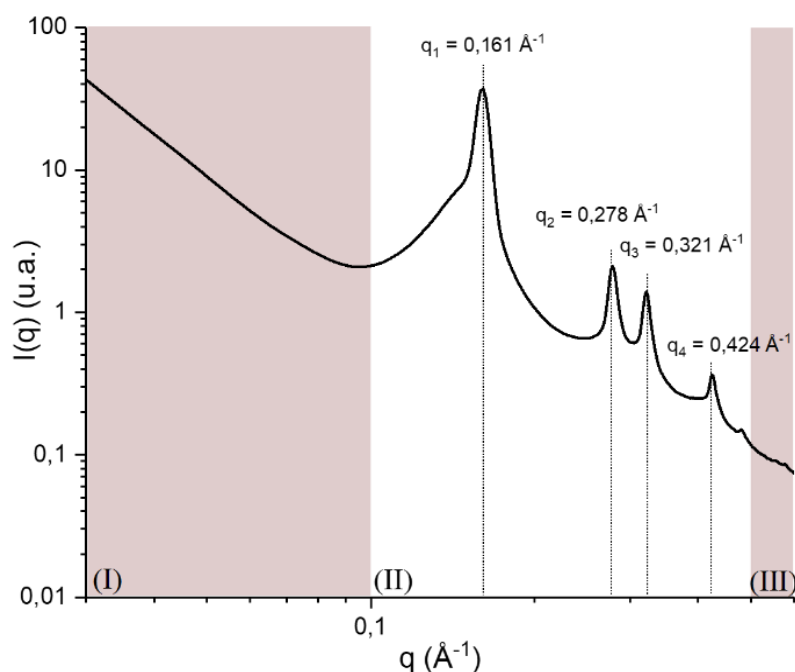
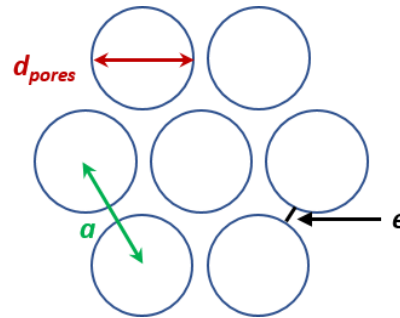


Figure III.3 : Courbe SAXS des MSN de la synthèse MSN11

Le domaine (II) est composé de pics d'intensité à différentes valeurs de vecteurs de diffusion, dont les valeurs et le rapport des valeurs par rapport à la valeur de  $q_1$  sont reportées dans le Tableau III.2. On peut remarquer en premier lieu que le rapport  $q_i/q_1$  évolue conformément à une organisation cylindrique hexagonale. A l'aide de ces valeurs, on a également pu calculer différentes distances  $d_{h,k,l}$  et en déduire plusieurs valeurs de  $a$  à l'aide de l'équation (II.2), présentée au Chapitre II, pour enfin en déduire une valeur de  $a_{\text{moy}}$ , moyenne des différentes valeurs de  $a$ , la distance centre-à-centre (Figure III.4). Dans cet exemple, la valeur de  $a$  pour les MSN11 vaut donc environ 4,5 nm.

Tableau III.2 : Valeurs obtenues d'après l'analyse SAXS de la poudre MSN11 dont la courbe est en Figure III.3

Pic n°i	$q$ ( $\text{\AA}^{-1}$ )	Rapports $q_i/q_1$ théoriques pour une organisation hexagonale	Rapports $q_i/q_1$ expérimentaux	$d_{h,k,l}$ (nm)		a (nm)	$a_{\text{moy}}$ (nm)
1	0,161	1	1	$d_{1,0,0}$	3,9	4,5	4,5
2	0,278	1,732	1,728	$d_{1,1,0}$	2,3	4,5	
3	0,321	2	1,997	$d_{2,0,0}$	2,0	4,5	
4	0,424	2,646	2,631	$d_{2,1,0}$	1,5	4,5	

Figure III.4 : Schéma d'une maille hexagonale et représentation du diamètre de pores  $d_{\text{pores}}$ , de la distance centre-à-centre  $a$  et de l'épaisseur du mur  $e$ 

Au même titre que la DLS, le SAXS a également été utilisé dans cette étude pour comparer les propriétés des MSN obtenues lors des différentes synthèses. Il a notamment permis d'analyser la seconde campagne de synthèses de MSN réalisées, notées de 10 à 19, afin de rassembler en différents lots les synthèses possédant des réseaux poreux de propriétés identiques. Rappelons que les analyses DLS réalisées auparavant avaient déjà permis d'exclure les synthèses 14 et 19, qui avaient conduit à l'obtention de particules trop grosses. Les courbes SAXS des autres synthèses réalisées sur cette campagne sont présentées sur la Figure III.5, et les valeurs moyennes de distance centre-à-centre  $a$  sont reportées dans le Tableau III.3. Il est à noter que les pics de diffraction liés à l'organisation de la mésoporosité, ainsi que toutes les valeurs de distances centre-à-centre sont en cohérence avec les valeurs trouvées dans la littérature pour de la silice de type MCM-41 (Solovyov 2013, Abd-Elbary et al. 2014, Favvas et al. 2015). Ainsi, on peut déjà conclure dans un premier temps que la méthode de synthèse mise en place dans ce projet permet ainsi d'obtenir des nanoparticules de type MCM-41, avec un diamètre de particules et une distance centre-à-centre  $a$  cohérentes.

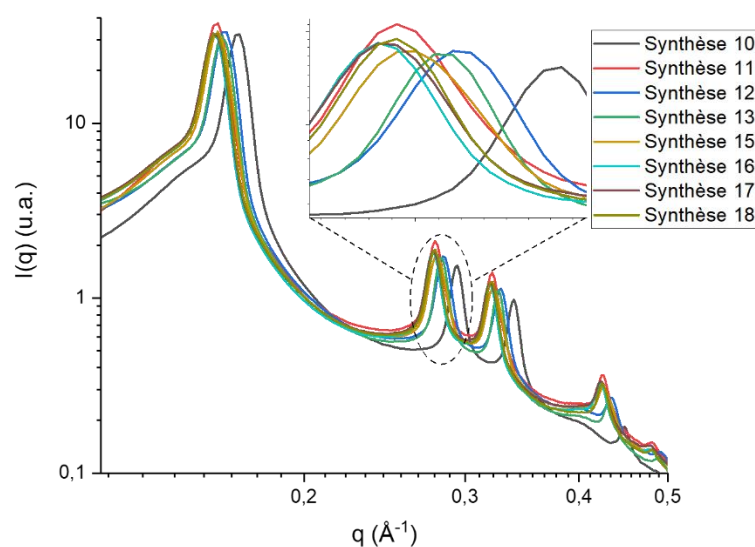


Figure III.5 : Courbes SAXS de la seconde campagne de synthèse. Encart: Zoom sur le second pic d'intensité diffusée

Les courbes obtenues et les valeurs de  $a$  calculées permettent de répartir les synthèses en 3 groupes différents. Ainsi, la synthèse 10 ne sera intégrée dans aucun lot étant donné que la valeur de la distance  $a$  est vraiment différente des autres. En revanche, les synthèses 11 et de 15 à 18 ont une distance centre-à-centre sensiblement proches et peuvent ainsi être regroupées pour former le **Lot 02** tandis que pour les mêmes raisons, les synthèses 12 et 13 formeront le **Lot 03**.

Tableau III.3 : Distances centre-à-centre  $a$  obtenues par SAXS pour la seconde campagne de synthèse de MSN

N° Synthèse	10	11	12	13	15	16	17	18
$a$ (nm)	4,27	4,52	4,42	4,45	4,51	4,55	4,55	4,53

Afin d'obtenir les propriétés finales de la mésoporosité des trois lots, des analyses SAXS ont également été effectuées (après mélange des poudres issues des différentes synthèses) sur les trois lots de particules. La Figure III.6 représente les courbes SAXS obtenues pour chacun des lots. On peut ainsi retrouver de légères différences au niveau des pics de diffraction liés à l'organisation de la porosité, qui sont légèrement décalés selon les lots. Cela est dû à une différence sur les valeurs de distance centre-à-centre. En effet, on retrouve des valeurs respectives de  $a$  de 4,5 nm pour le Lot 01 et le Lot 02, et 4,4 nm pour le Lot 03. Nous nous appuyerons sur ces valeurs pour la suite des travaux.

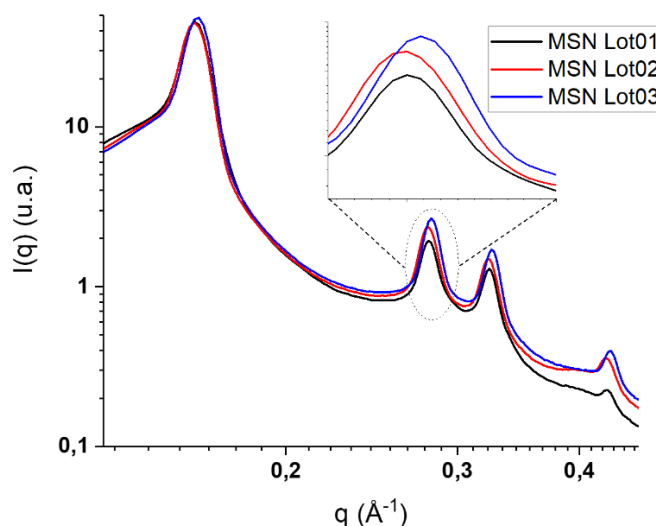


Figure III.6 : Courbes SAXS des lots de particules MSN Lot01, MSN Lot02, et MSN Lot03. Encart: Zoom sur le second pic d'intensité diffusée

Le SAXS pourra également être utilisé par la suite afin d'observer l'évolution de l'organisation de la porosité une fois le système chargé en principe actif. Ainsi, nous utiliserons systématiquement cette technique de caractérisation pour caractériser la poudre après atomisation.

### III.1.1.3 Morphologie des MSN

Les deux techniques d'analyse utilisées jusqu'ici (DLS et SAXS) ont permis de regrouper en plusieurs lots les synthèses possédant des réseaux poreux aux propriétés similaires. D'autres techniques de caractérisation ont aussi été utilisées afin de recueillir des informations complémentaires sur les poudres obtenues lors de certaines synthèses ainsi que sur les lots de MSN formés.

En complément d'une mesure quantitative de la distribution du diamètre hydrodynamique des particules en suspension par DLS, il est également possible de vérifier par MEB l'ordre de grandeur du diamètre des MSN, ainsi que l'uniformité de la distribution de taille. Il est tout de même important d'avoir à l'idée que la DLS mesure le diamètre hydrodynamique des particules dans un solvant, alors qu'on observe directement les particules sèches au microscope ; on s'attend donc à déterminer des diamètres légèrement plus petits en MEB que ceux obtenus en DLS. Un exemple d'image MEB de silice synthétisée (MSN03, avant calcination) est présenté sur la Figure III.7. Les particules observées dans l'image ci-dessous possèdent un diamètre autour de 230 nm ; cette valeur est en concordance avec les données de tailles obtenues par DLS, où le diamètre hydrodynamique moyen vaut 242 nm pour le même échantillon. Quelques auteurs ayant synthétisé des particules dans des conditions similaires ont pu observer au MEB des MSN dont les diamètres sont également de quelques centaines de nanomètres (Qiao et al. 2009, Guo et al. 2013).

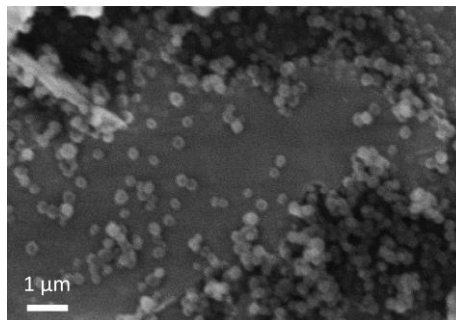


Figure III.7 : Image MEB FEI de MSN03 avant calcination (x10k)

On peut cependant observer que l'on est en limite de résolution avec le MEB lorsque l'on souhaite observer des particules seules. En revanche, on peut plus facilement envisager l'observation d'agglomérats de MSN à l'aide de cette technique microscopique, comme cela a été réalisé dans la littérature (Shen et al. 2011, Eren et al. 2016). Cette technique pourra alors s'avérer bien plus judicieuse lors de l'analyse de la poudre obtenue post-atomisation. En effet, comme nous l'avons vu au Chapitre I, d'après le principe de l'atomisation séchage, les particules peuvent s'agglomérer entre elles et le MEB nous permettra ainsi d'observer la morphologie de ces agglomérats microniques ainsi que les différences potentielles engendrées par le type d'encapsulation et/ou les conditions opératoires choisies.

La Diffraction des Rayons X est, quant à elle, l'une des techniques utilisées pour identifier l'état physique des molécules présentes dans la poudre analysée. Elle s'avère particulièrement pertinente pour prouver la présence de cristaux, identifiés par la présence de pics fins et intenses sur le diffractogramme. Dans le cadre de l'analyse de MSN, le seul matériau présent est la silice. On peut observer en Figure III.8 un diffractogramme des particules du Lot 01, avec un halo peu intense, centré autour de  $26^\circ$ . Il est caractéristique d'un ordre à courte distance d'un matériau amorphe (ici, c'est le tétraèdre  $\text{SiO}_4$  présent au cœur des MSN synthétisées). Un tel diffractogramme est classiquement décrit dans la littérature, pour de la silice mésoporeuse quelle que soit l'organisation de la porosité (Andersson et al. 2004, Eren et al. 2016). Cette technique sert donc ici à prouver que les MSN synthétisées sont amorphes.

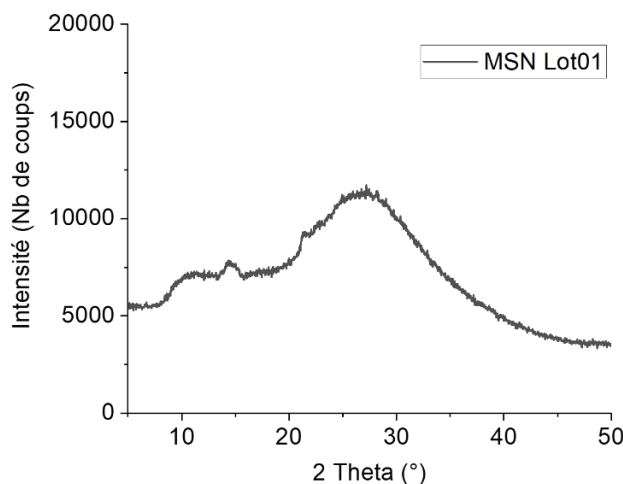


Figure III.8 : Diagramme DRX du lot de particules MSN Lot01

#### III.1.1.4 Propriétés de surface

L'analyse par adsorption d'azote a pour objectif de s'intéresser aux pores des MSN, à leur surface et leur volume.

Les isothermes d'adsorption et de désorption des trois lots de MSN sont tracés sur la Figure III.9. Les particules de silice synthétisées, de type MCM-41, présentent logiquement des isothermes de type IV, caractéristiques d'un matériau mésoporeux. Cette allure d'isotherme est classiquement retrouvée dans la littérature pour ce type de porosité (Andersson et al. 2004, Azaïs et al. 2006, Qu et al. 2006, Shen et al. 2011). Le matériau possède effectivement des pores qualifiés de mésoporeux, induisant un phénomène de condensation capillaire et une boucle d'hystérésis entre l'adsorption et la désorption. A l'aide des modèles mathématiques présentés précédemment (voir Chapitre II), plusieurs propriétés de surface et de porosité peuvent être extraites de ces isothermes d'adsorption et de désorption : distribution de taille des pores, diamètre moyen des pores, surface spécifique, et volume poreux (Andersson et al. 2004, Azaïs et al. 2006, Qu et al. 2006, Shen et al. 2011, Eren et al. 2016, Numpilai et al. 2016).

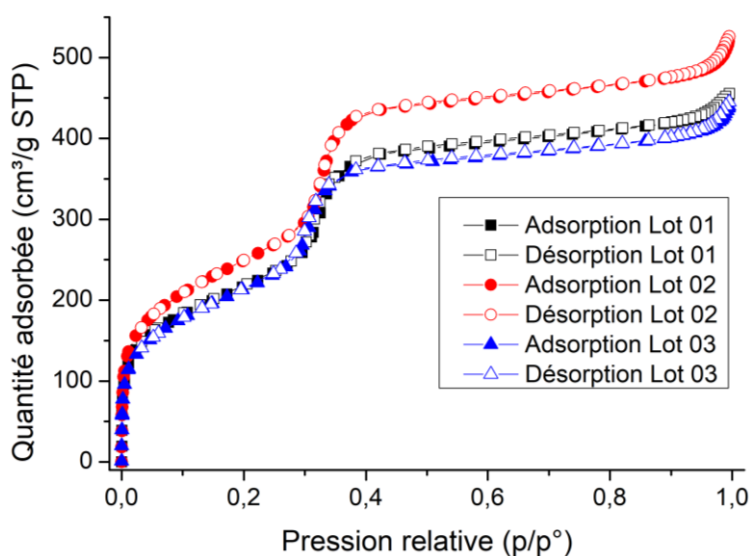


Figure III.9 : Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote des différents Lots de MSN

En particulier, la distribution de taille de pores a été obtenue à l'aide de la théorie BJH, en traçant le volume adsorbé en fonction du diamètre de pores, comme présenté sur la Figure III.10. L'allure de la courbe permet d'en déduire une valeur de diamètre de pores pour les différents lots de MSN. On peut en déduire que les trois lots de MSN possèdent une porosité similaire, dont le diamètre est d'environ 3 nm. Les valeurs exactes des diamètres de pores sont données dans le Tableau III.4. Ces valeurs de  $d_{\text{pores}}$  sont à relier aux valeurs des distances centre-à-centre,  $a$ , obtenues avec les analyses effectuées en SAXS décrites précédemment.

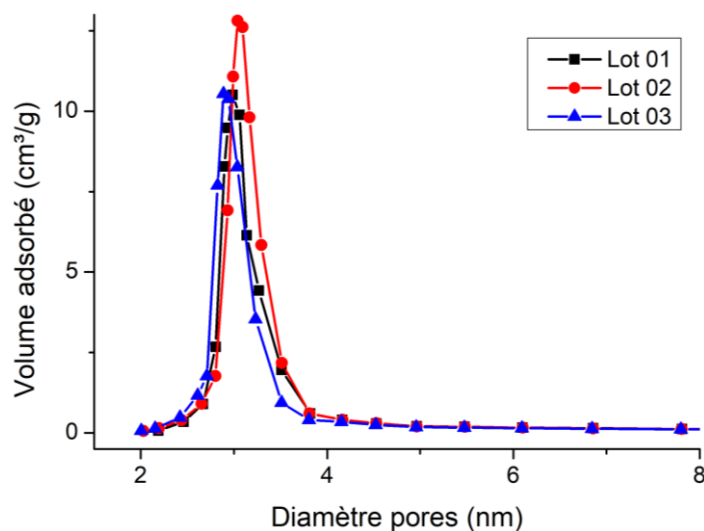


Figure III.10 : Distributions de taille de pores des différents Lots de MSN, déterminées par théorie BJH

Si l'on s'intéresse aux MSN formant le Lot 01, l'analyse par adsorption d'azote révèle un diamètre de pores de  $d_{\text{pores}} = 3,0$  nm, et les pics de diffraction obtenus en SAXS ont pu fournir une valeur de la distance centre-à-centre  $a$  de 4,5 nm environ. A l'aide du schéma de la Figure III.4, on peut en déduire une troisième valeur, qui est l'épaisseur du mur de silice, notée  $e$ . Les MSN possèdent donc une valeur de  $e$  d'environ 1,5 nm. On retrouve une épaisseur du même ordre de grandeur que les données de la littérature pour de la silice de type MCM-41, qui rapporte des valeurs allant de 0,34 nm jusqu'à plus de 1,85 nm selon les conditions de synthèse (Charnay et al. 2004, Solovyov 2013, Abd-Elbary et al. 2014).

Ainsi, les théories BET et BJH permettent de déterminer les propriétés de surface et du réseau de pores du matériau analysé, à savoir la surface spécifique  $S_{\text{spé}}$ , le volume poreux  $V_{\text{poreux}}$  et le diamètre de pores  $d_{\text{pores}}$ . Les valeurs obtenues pour chacun des lots sont regroupées dans le Tableau III.4. On peut voir que les différents paramètres sont du même ordre de grandeur pour chaque lot, surtout en ce qui concerne la valeur de  $d_{\text{pores}}$ . Dans la littérature, les matrices de type MCM-41 possèdent une surface spécifique de l'ordre de  $900 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , un volume poreux d'environ  $0,7 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , et un diamètre de pores allant de 2 à 3,5 nm (Andersson et al. 2004, Azaïs et al. 2006, Qu et al. 2006, Shen et al. 2011). Ces valeurs sont donc en accord avec celles trouvées pour les différents lots de MSN utilisés dans ce projet.

Tableau III.4 : Propriétés de surface des différents Lots de MSN, obtenues par Adsorption d'azote

Lot de MSN	$S_{\text{spé}}$ (obtenu par BET, en $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ )	$V_{\text{poreux}}$ (obtenu par BJH, en $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ )	$d_{\text{pores}}$ (obtenu par BJH, en nm)
Lot 01	806	0,754	3,0
Lot 02	921	0,847	3,0
Lot 03	835	0,729	2,9

Les valeurs des propriétés de surface obtenues avec l'analyse par adsorption d'azote permettent de confirmer le réel potentiel des particules de silice, synthétisées en réacteur contrôlé. En effet, l'ordre de grandeur des valeurs de surface spécifique et de volume poreux justifient pleinement l'utilisation de ce matériau en tant que matrice d'accueil, pour réaliser l'encapsulation de principes actifs.

De la même manière que le SAXS, cette technique pourra également être utilisée afin de vérifier la charge d'un principe actif à l'intérieur de la matrice du matériau. En effet, si le réseau poreux est chargé en principe actif, le nombre de molécules d'azote qui seront adsorbées lors de l'analyse devrait être plus faible que dans le cas d'un matériau brut.

### III.1.2 Propriétés de l'ibuprofène

Nous allons nous intéresser dans cette partie aux propriétés de l'ibuprofène choisi comme molécule modèle. Nous observerons notamment son état physique par DRX, mais également sa réponse par Résonance Magnétique Nucléaire quand il se trouve sous forme solide ou dissoute.

#### III.1.2.1 Etat physique du principe actif

La DRX sert ici à identifier les pics correspondants à la présence d'ibuprofène cristallin. L'ibuprofène pur (Ibuprofen 50 commercialisé par BASF) présente un diffractogramme avec des pics très fins de grande intensité, à différentes valeurs de  $2\theta$ . Ces pics permettent de prouver la cristallinité du matériau. Se trouvant à des valeurs de  $2\theta$  de 14,1 ; 19,3 ; 23,4 ; 25,9 et 32,2 °, les pics correspondent à la phase la plus stable thermodynamiquement de l'ibuprofène cristallin, à savoir une symétrie P21/c (phase  $\alpha$ ) (Dudognon et al. 2008). Les molécules  $\gamma$  sont liées en dimères *via* des interactions de type liaisons hydrogène, au niveau des groupements carboxylates (Baccile 2006).

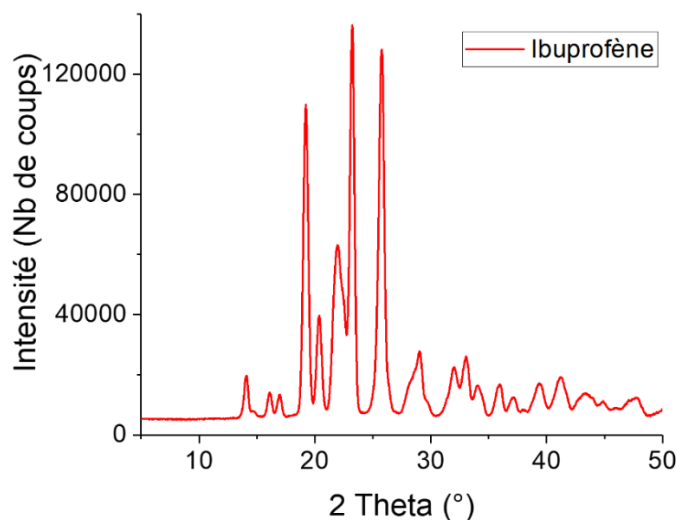


Figure III.11 : Diagramme DRX de l'ibuprofène pur

#### III.1.2.2 RMN du solide

En Figure III.12 se trouvent les spectres RMN d'ibuprofène cristallin à l'état solide, et de l'ibuprofène dissout dans l'éthanol (état liquide). Notons que nous utiliserons par la suite ces spectres

comme données de référence pour les spectres RMN du solide de poudre atomisée dans diverses conditions. On peut notamment observer un spectre  $^{13}\text{C}$  en Figure III.12-(a), un spectre  $^{13}\text{C}$  CP (Cross Polarization) en Figure III.12-(b) ainsi qu'un spectre de RMN du proton en Figure III.12-(c). Ces spectres permettent d'identifier les pics caractéristiques de la molécule.

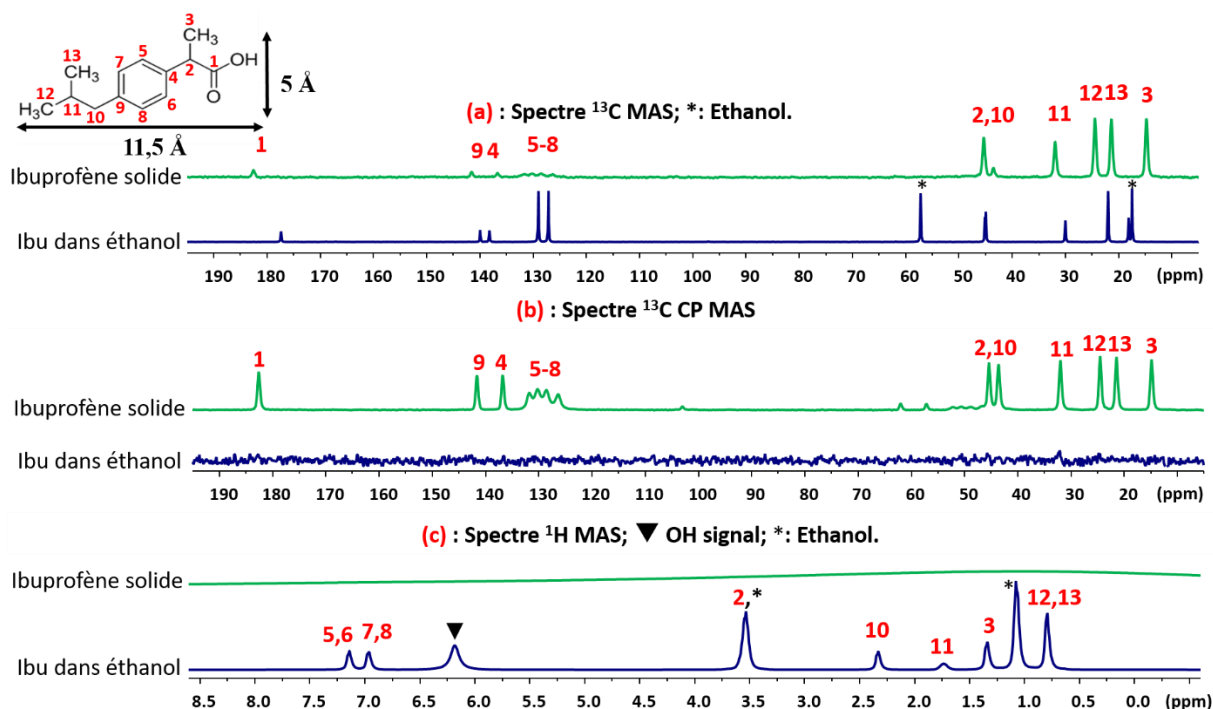


Figure III.12 : Différents spectres RMN d'ibuprofène brut et d'ibuprofène dissout dans l'éthanol

Le spectre d'ibuprofène dissout dans l'éthanol réalisé en polarisation croisée ( $^{13}\text{C}$  CP, permettant d'identifier des molécules dans un état rigide, voir Figure III.12-(b)) ne montre aucun signal car l'ibuprofène en solution n'est pas dans un état rigide. On peut rappeler qu'en polarisation croisée, le couplage dipolaire moyen  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  est quasi nul à cause du mouvement permanent et rapide des molécules en solution. Ainsi, les molécules d'ibuprofène dans un état liquide n'ont pas de signal en RMN  $^{13}\text{C}$  CP. Au contraire, l'ibuprofène solide, présent sous forme de cristaux, est très facilement détectable avec ce type d'analyse, tandis que sa détection est plus difficile en  $^{13}\text{C}$  MAS. On peut repérer des pics d'intensité à différents déplacements chimiques que l'on peut identifier de la manière suivante :

- Le pic avec le plus grand déplacement chimique ( $\delta$  vers 183 ppm) correspond au carbone de la fonction acide carboxylique (noté 1), la valeur du déplacement étant due aux oxygènes présents dans cette fonction.
- Les carbones de la fonction phényle (de 4 à 9) se concentrent entre 125 et 145 ppm.
- Les carbones les plus proches de cet environnement phényle (2 et 10) possèdent un déplacement chimique autour de 45 ppm.
- Les fonctions méthyle (carbones 3, 12 et 13) ont les  $\delta$  les plus faibles, entre 15 et 25 ppm.
- Enfin, le dernier atome de carbone, noté 11, se trouve à une valeur d'environ 32 ppm.

Ces pics sont également présents aux mêmes valeurs de  $\delta$  sur le même échantillon analysé en RMN  $^{13}\text{C}$ , car cette analyse est liée à la RMN en polarisation croisée (voir Chapitre II). On peut voir que l'échantillon d'ibuprofène dissout dans l'éthanol peut avoir des déplacements chimiques très



légèrement différents (notamment pour la fonction acide carboxylique), mais les valeurs de  $\delta$  sont quasiment identiques, car l'environnement chimique est le même. On peut aussi identifier des pics liés au solvant (symbolisés par \* sur la Figure III.12-(a)).

Une analyse par RMN  $^1\text{H}$  d'ibuprofène solide (Figure III.12-(c)) ne donne pas de pics d'intensité, car celle-ci n'est sensible qu'aux molécules mobiles. En effet, à cause d'un fort couplage dipolaire  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , le signal du proton de l'ibuprofène cristallin est habituellement très large et rien ne peut être observé. Au contraire, l'ibuprofène dissout dans l'éthanol montre des pics fins et intenses, ce qui est dû à la forte réduction de ce couplage dipolaire car les molécules sont en solution (et donc en mouvement permanent). On peut en revanche observer une tendance similaire, à savoir : les protons de la fonction phényle ont un déplacement chimique important, et ceux correspondants aux fonctions méthyle ont eux un  $\delta$  bien plus faible. En outre, le signal correspondant à la fonction acide carboxylique n'est pas clairement identifiable. On observe un pic vers 6,2 ppm qui regroupe les protons des fonctions OH, qualifiés de labiles. De plus, l'éthanol (solvant ici) possède également des fonctions OH, dont le signal sort à un déplacement chimique similaire. Ainsi, ce pic présent à 6,2 ppm contient également le signal correspondant au solvant éthanolique. Nous n'avons pas identifié de manière plus précise ce pic, car il peut comprendre plusieurs protons, et son déplacement chimique varie en fonction de l'environnement présent autour de tous ces protons. Toutefois, la variation de son déplacement chimique  $\delta$  selon les poudres analysées pourra être interprétée par la suite.

## III.2 Atomisation des matériaux seuls

Ayant désormais identifié les propriétés des deux matériaux utilisés pour constituer le vecteur chargé, nous allons nous focaliser sur l'impact du procédé d'atomisation sur ceux-ci. Pour cela, nous avons dans un premier temps atomisé les deux matériaux de manière isolée. L'objectif ici est d'observer le comportement et la modification potentielle des MSN durant leur atomisation, ainsi que les propriétés d'une poudre obtenue suite à l'atomisation d'une solution d'ibuprofène. En dehors du ratio  $R_{\text{ibu:Si}}$ , qui vaut soit 0:100 (silice seule), soit 100:0 (ibuprofène seul), et de la concentration en MSN qui est nulle lors de l'atomisation d'ibuprofène seul, les autres conditions sont constantes et considérées comme conditions de référence. Elles sont présentées dans le Tableau III.5. Nous reviendrons sur chacun de ces paramètres et expliquerons plus précisément ce qu'ils représentent dans les deux chapitres suivants de ce manuscrit.

Tableau III.5 : Valeur des différents paramètres liés au procédé et à la suspension pour l'atomisation de référence

Paramètre	Valeur de référence
[MSN]	5 g.L <sup>-1</sup>
Temps de mise en contact	15 min
Solvant	100 % EtOH
Agitation pendant atomisation	Magnétique
$\varnothing_{\text{buse}}$	7 $\mu\text{m}$
Taux d'atomisation	100 %
$T_e$	70 °C
Configuration colonne	Basse
$D_{vN_2}$	100 L.min <sup>-1</sup>

### III.2.1 Atomisation de MSN en suspension

La suspension éthanolique de nanoparticules est nébulisée dans la chambre d'atomisation à travers la buse, générant des gouttelettes de suspension. Le gaz sécheur permet d'évaporer le solvant, et on récupère au niveau de l'électrode de collecte une poudre solide sèche. Nous avons obtenu pour cette expérience un rendement de récupération de la poudre au niveau des électrodes de 93 %, avec un débit de suspension atomisée de plus de 4 mL.min<sup>-1</sup>. Une telle valeur de rendement, bien supérieure à ce que l'on l'obtient habituellement avec des atomiseurs classiques pour des particules fines (rendement de l'ordre de 60 à 70 %), a déjà été atteinte en utilisant ce nano spray dryer, lors de l'atomisation d'autres produits (Gautier et al. 2010, Li et al. 2010, Bürki et al. 2011, Littringer et al. 2013).

#### III.2.1.1 Morphologie et composition des agglomérats

La poudre, récupérée sur l'électrode de collecte, a tout d'abord été analysée au Microscope Electronique à Balayage, afin d'identifier sa morphologie. Les clichés obtenus, présentés sur la Figure III.13, montrent des agglomérats de particules, pouvant aller de quelques  $\mu\text{m}$  à quelques dizaines de  $\mu\text{m}$ . La dimension de ces agglomérats est du même ordre de grandeur que lors de l'atomisation d'autres produits réalisée avec ce nano-atomiseur (Bürki et al. 2011). De plus, les MSN semblent être organisées au sein des agglomérats, de sorte que ceux-ci possèdent une forme relativement sphérique. Cependant, certains agglomérats peuvent être creux au centre (voir Figure III.13-a). Comme nous l'avions mentionné dans le Chapitre I, cette forme de sphère creuse, est typique de l'évaporation rapide du solvant dans la chambre de séchage de l'atomiseur (Nandiyanto et Okuyama 2011, Wang et al. 2012, Pérez-Masiá et al. 2015, Faustini et al. 2019). On peut également observer sur la Figure III.13-b que les nanoparticules semblent avoir conservé leur forme sphérique durant l'atomisation.

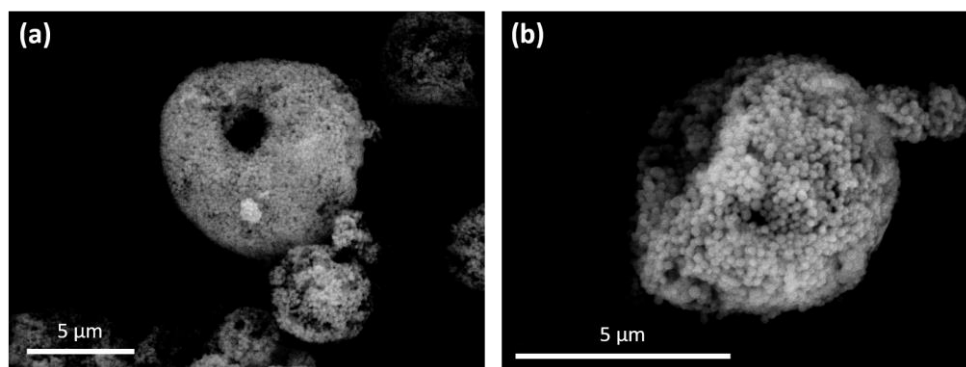


Figure III.13 : Clichés MEB FEG de MSN atomisées (Lot 01) : (a) x5k, (b) x10k

Les agglomérats de MSN ont ensuite été analysés en DRX, afin d'observer l'impact du procédé d'atomisation séchage sur l'état physique des particules. On peut voir sur la Figure III.14 que les MSN atomisées possèdent un diffractogramme très similaire à celui obtenu pour les particules non atomisées. En effet, on observe dans les deux cas un halo centré autour d'un angle  $2\theta$  d'environ  $26^\circ$ , qui a été identifié dans la partie III.1.1.3 comme étant de la silice amorphe. Les courbes étant identiques et ne mettant pas en évidence de pic cristallin, on peut en déduire que le procédé d'atomisation ne modifie pas la structure amorphe des MSN. Cela semble cohérent qu'aucune cristallisation n'intervienne, vu la faible énergie fournie au système (augmentation de température modérée pour ce solide).

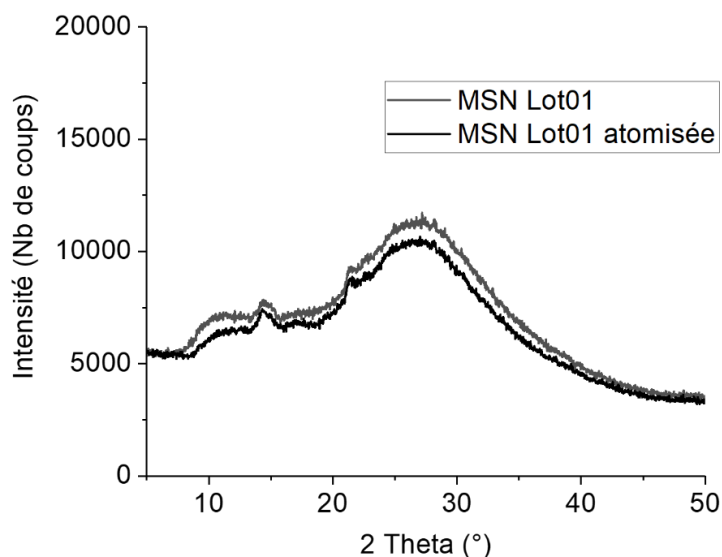


Figure III.14 : Diffractogramme RX des MSN du Lot01, avant et après atomisation

L'analyse thermogravimétrique et thermodifférentielle a également été réalisée sur la poudre de silice atomisée, afin de connaître la composition des MSN atomisées. Les courbes, présentées sur la Figure III.15, mettent en évidence deux pertes de masse principales. On peut identifier la première zone en dessous de 150 °C (avec un pic endothermique autour de 68 °C), qui correspond à la désorption de molécules physisorbées, pouvant être de l'eau (adsorbées lors de la conservation de l'échantillon) ou de l'éthanol (solvant de la suspension initiale). Un plateau est ensuite observé entre 150 et 236 °C environ, puis on observe une seconde perte de masse à partir de 236 °C, jusqu'à la fin de l'analyse, à 800 °C. Elle est reliée à deux pics exothermiques, l'un entre 300 et 400 °C, puis un autre bien moins intense à partir de 600 °C. Cette dernière perte de masse est imputable au phénomène de déhydroxylation, c'est-à-dire aux fonctions silanol Si-OH de surface du matériau qui subissent une condensation dans cette gamme de température, si on se réfère à Trébosc et al. (2005). En fin d'analyse, nous pouvons voir qu'il y a moins de 10% de masse totale qui a été perdue durant le chauffage. La quantité restante de matériau est donc de la silice SiO<sub>2</sub> déhydroxylée et déshydratée.

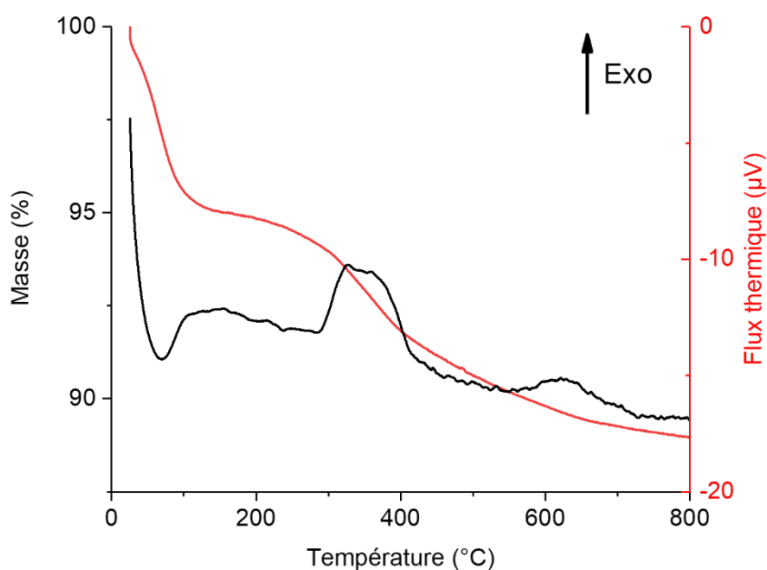


Figure III.15 : Analyses ATG (en noir) et ATD (en rouge) de MSN atomisées (provenant du Lot01)

En combinant les informations de l'ATG et de l'ATD des MSN atomisées, il est possible de déduire des plages de température remarquables correspondant à la structure de la silice. Cette analyse pourra s'avérer intéressante lors des essais de co-atomisation séchage, dans le cas d'un échantillon mixte composé de particules de silice et d'ibuprofène (sous différents états physiques) :

- 1) **Jusqu'à 150°C**, la perte de masse est uniquement due à l'élimination d'eau ou d'éthanol physisorbé sur les MSN : on perd 4,96 % de masse totale ici.
- 2) **A 800 °C**, la quantité de matière restante (88,94 % de la masse totale initiale) correspond à de la silice dé-hydroxylée.
- 3) Par ailleurs, nous ferons l'hypothèse que **la quantité de groupes silanols présents sur la surface de la silice est constante** et ne varie pas d'un échantillon à l'autre. Cette quantité, calculée avec cette poudre de MSN atomisées (du Lot01), est supposée être la même, et ce quel que soit l'échantillon mesuré. En effet, les conditions subies par les particules pendant leur mise en suspension ainsi que durant le procédé d'atomisation ne sont pas assez extrêmes pour qu'une réaction chimique ait lieu et que les silanols de surface subissent une modification (déprotonation ou condensation interne).

Toutes ces identifications pourront nous permettre de déterminer le pourcentage massique de ces entités dans un échantillon mixte. Les valeurs reportées dans le Tableau III.6 représentent les pourcentages massiques calculés pour les MSN seules atomisées. Elles contiennent donc notamment presque 5 % d'eau. Après dé-hydroxylation totale (chauffe jusqu'à 800 °C), on peut en déduire que la quantité de SiO<sub>2</sub> représente environ 89 % de la masse initiale. Ces deux valeurs permettent d'en déduire un taux résultant de 6,10 %, qui correspond à la perte en masse liée à la condensation des groupements silanol Si-OH de surface dû à l'élévation de température. Cette valeur de pourcentage massique des groupements OH sera supposée constante quel que soit l'échantillon, lorsque de la silice est présente.

**Tableau III.6 : Pourcentages massiques des différentes entités des MSN atomisées (MSN Lot01, calculés via les courbes obtenues en ATG et ATD, présentées en Figure III.15)**

Label expérience	SiO <sub>2</sub> dé-hydroxylée (% massique)	Groupements OH (% massique)	H <sub>2</sub> O physisorbée (% massique)
MSN atomisées	88,94	6,10	4,96

### III.2.1.2 Organisation du réseau poreux des MSN atomisées

Le cliché présenté sur la Figure III.16, réalisé en STEM, montre des MSN qui ont été atomisées en l'absence d'ibuprofène. La précision de cet appareil permet surtout d'obtenir des informations sur le réseau poreux des particules, plutôt que sur les agglomérats (qui eux, ont été observés au MEB comme vu précédemment). La vue en transmission révèle ainsi la présence des mésopores au sein des MSN. On peut observer à l'aide des deux clichés (orthogonal et dans le plan des cylindres) l'organisation hexagonale des cylindres poreux au sein de la silice. Les pores semblent réguliers en taille, mais on peut tout de même observer un léger effet de courbure au niveau des bords des particules. Bien que léger, cet effet de bord pourrait être encore plus important si la taille des particules était plus faible (Möller et al. 2007). De tels clichés MET révélant l'organisation des pores de silice mésoporeuse de type MCM-41 ont déjà été observés dans la littérature (Qu et al. 2006, Slowing et al. 2008, Lu et al. 2009, Doadrio et al. 2017). On peut conclure de ces observations que la structure des MSN est certainement conservée durant leur atomisation.

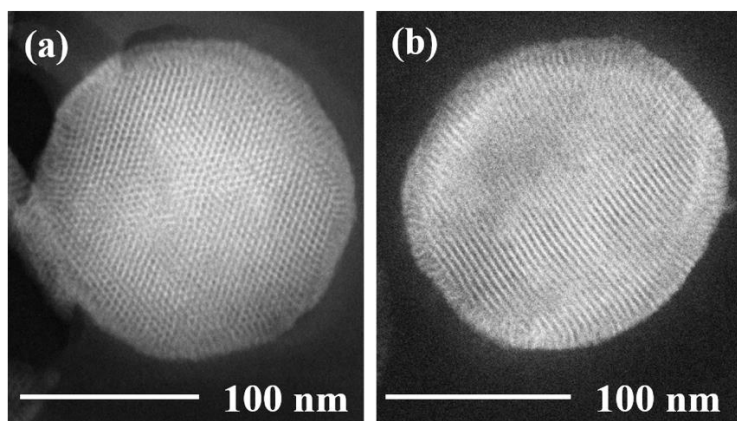


Figure III.16 : Images STEM d'une particule issue de la poudre provenant de MSN atomisées (Lot01), avec orientation dans l'axe des pores (a) et perpendiculaire à cet axe (b)

Afin de confirmer cela, mais également pour connaître les éventuelles modifications au niveau des propriétés de surface, l'analyse de surface par adsorption d'azote a été utilisée, et couplée aux théories BET et BJH. Les isothermes d'adsorption et de désorption des MSN atomisées sont tracés en Figure III.17. L'allure des isothermes est semblable à celles obtenues pour les mêmes particules non atomisées. Les isothermes sont effectivement également de type IV, révélant une nouvelle fois la mésoporosité du matériau, ce qui concorde avec ce que l'on peut voir sur les clichés STEM ci-dessus. Les valeurs brutes de quantité adsorbée à même pression relative sont cependant légèrement plus faibles pour les MSN atomisées.

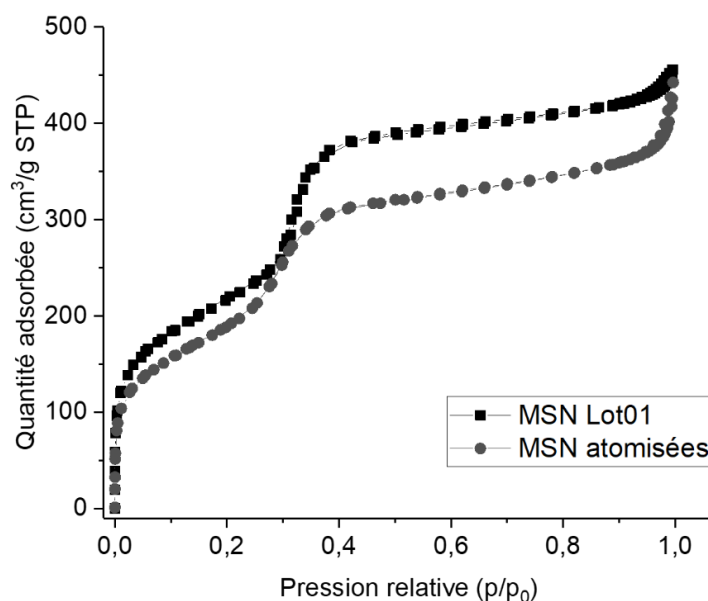


Figure III.17 : Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote des MSN du Lot01, avant et après atomisation

Cette différence se confirme lorsque l'on trace la distribution de taille de pores, que l'on peut retrouver sur la Figure III.18. En effet, la quantité de volume d'azote adsorbé est plus importante quand les MSN ne sont pas atomisées. En revanche, si l'on regarde le pic correspondant au diamètre modal des pores du matériau (diamètre le plus probable), on retrouve des valeurs quasi-identiques : 3,0 nm quand les particules ne sont pas atomisées, 2,9 nm lorsqu'elles le sont. L'écart entre ces deux valeurs est trop faible pour justifier une éventuelle modification du réseau des MSN lors de l'atomisation.

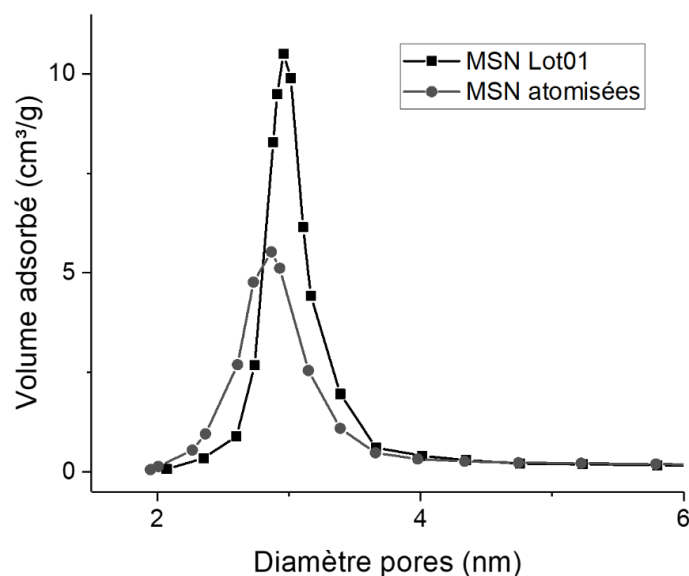


Figure III.18 : Distribution des tailles de pores des MSN du Lot01, avant et après atomisation

De plus, les valeurs de surface spécifique et de volume poreux, obtenues grâce aux théories BET et BJH (et rapportées dans le Tableau III.7), sont également proches, que les particules soient atomisées ou non. En effet, la surface spécifique est d'environ  $800 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  et le volume poreux autour de  $0,7 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  pour les deux poudres. On peut tout de même observer une légère diminution de ces deux valeurs lors de l'atomisation des MSN. Au premier abord, on pourrait émettre l'hypothèse d'une modification de structure du matériau atomisé. Cependant, les analyses thermiques et DRX ont prouvé que la silice déhydroxylée qui forme la structure des MSN n'est pas modifiée avant au moins  $800 \text{ }^\circ\text{C}$ . On peut donc en conclure que les conditions dans lesquelles l'atomisation est effectuée ( $T_e = 70 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $P = 35 \text{ mbar}$ ) ne peuvent pas modifier la structure des particules de silice.

On peut néanmoins justifier cette légère diminution suite aux observations réalisées au MEB. En effet, les clichés ayant montré une agglomération des MSN durant l'atomisation, on pourrait ainsi justifier la modification des propriétés de surface par ce phénomène ; la surface extérieure de chaque nanoparticule est moins disponible, car elle se retrouve en contact avec la surface d'une autre particule. Cela peut alors se traduire par une légère diminution de la surface spécifique et du volume poreux. Cette diminution reste néanmoins faible, car la majorité de la surface disponible sur les agglomérats de MSN se trouve à l'intérieur même des nanoparticules, puisqu'elle est due à la mésoporosité des MSN.

Tableau III.7 : Propriétés de surface des MSN du Lot01 avant et après atomisation, obtenues par les théories BET et BJH suite à l'analyse par adsorption d'azote

Label expérience	$S_{\text{spé}} (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	$V_{\text{poreux}} (\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	$d_{\text{pores}} (\text{nm})$
MSN Lot01 non atomisées	806	0,754	3,0
MSN Lot01 atomisées	787	0,657	2,9

La Diffusion de Rayons X aux Petits Angles (SAXS) permet de compléter les observations réalisées sur la porosité du matériau lorsqu'il est atomisé (voir Figure III.19). Lorsque l'on compare les courbes SAXS des MSN avant et après atomisation, on peut observer que dans le domaine (I) ( $q < 0,1 \text{ } \text{Å}^{-1}$ ), la pente est toujours de l'ordre de  $q^{-3}$ . Cette observation permet d'en déduire que la sphéricité des particules est conservée durant leur atomisation, comme cela a été supposé suite aux observations microscopiques des agglomérats. De plus, les deux courbes suivent également la même allure dans le domaine (II). En effet, la courbe de diffusion correspondant aux nanoparticules post-atomisation

possède elle aussi des pics de diffraction, aux mêmes valeurs de vecteur de diffusion que les particules avant atomisation. Correspondant à l'organisation du réseau mésoporeux, ces pics révèlent ainsi la même valeur de distance centre-à-centre  $a$ , que les MSN soient atomisées ou non. Autrement dit, on peut en déduire que l'organisation de la porosité des nanoparticules de silice mésoporeuse n'est pas modifiée lors de l'atomisation des particules. Cela est en accord avec les clichés MET et l'analyse par adsorption d'azote présentés précédemment, et prouve ainsi la conservation de l'organisation et de la taille des pores des MSN lors de leur atomisation.

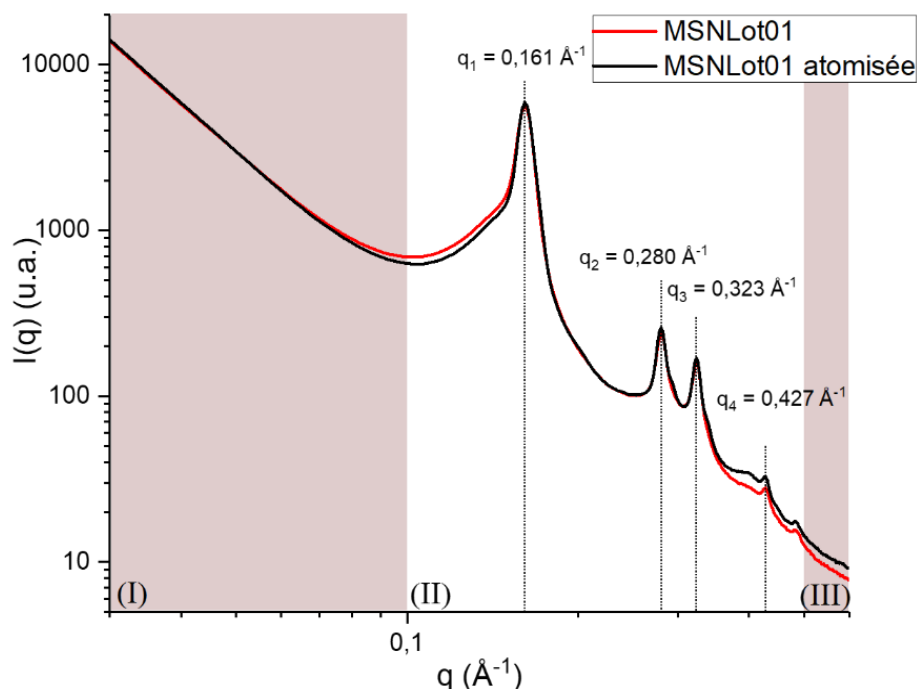


Figure III.19 : Courbe SAXS de MSN du Lot01, avant et après atomisation

De plus, si l'on s'intéresse à l'intensité des signaux obtenus, on peut voir qu'il n'y a pas de différence significative pour des particules avant ou après atomisation. Afin de pouvoir interpréter cette information, il est nécessaire de revenir à la définition de l'intensité diffusée lors d'une telle analyse. En effet, l'intensité des pics est reliée à la différence de densité entre l'intérieur et l'extérieur du réseau. Sans entrer dans les détails de l'expression mathématique de l'intensité de diffusion, celle-ci comprend un terme nommé contraste et défini par  $\Delta\rho = \rho_s - \rho_0$  où :

- $\rho_s$  est la densité de ce qui est à l'extérieur de la porosité observée,
- $\rho_0$  est la densité de ce qui est à l'intérieur du matériau observé.

Si l'on prend comme exemple l'observation d'un cylindre solide,  $\rho_s$  représente la densité du vide (elle serait donc nulle) et  $\rho_0$  celle du matériau. En revanche, dans le cas de l'observation d'un matériau poreux, les valeurs sont inversées et  $\rho_s$  représente alors la densité du matériau extérieur, tandis que  $\rho_0$  représente celle de ce qui est au cœur des pores. Lorsque les pores sont vides, la densité  $\rho_0$  équivaut donc à celle du milieu extérieur au système (soit le vide). C'est le cas lors de l'analyse des MSN avant atomisation, car nous avons prouvé dans la partie III.1.1.1 la calcination totale des molécules de CTAB, ce qui permet d'avoir une porosité non remplie. Comme la valeur brute de l'intensité diffusée est la même une fois que les MSN sont atomisées, on peut en déduire que le contraste  $\Delta\rho$  n'est pas différent. En s'appuyant sur les analyses précédentes qui confirment la conservation de la structure des MSN lors de leur atomisation, on peut donc en conclure que les pores des MSN atomisées sont également vides. Lors de l'atomisation d'une suspension de MSN dans l'éthanol, le solvant semble donc totalement évaporé et ne se trouve plus dans les pores des particules.

Enfin, la dernière caractérisation effectuée sur les particules atomisées est la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du solide. Au même titre que l'analyse thermique, celle-ci est réalisée pour identifier les signaux de déplacement chimiques correspondant aux particules. Sachant que la matrice ne contient pas de carbone, le spectre du  $^{13}\text{C}$  n'a pas été effectué. En revanche, on peut retrouver en Figure III.20 le spectre RMN  $^1\text{H}$ , qui ne possède qu'un seul signal, assez large et centré sur un déplacement chimique de  $\delta$  de 4,9 ppm. Ce pic ne peut correspondre qu'à la seule source de protons, à savoir les hydrogènes des groupes silanol Si-OH, présents en surface des MSN. On peut tout de même noter que ces protons peuvent être en échange libre avec les hydrogènes des éventuelles molécules d'eau et/ou d'éthanol physisorbées.

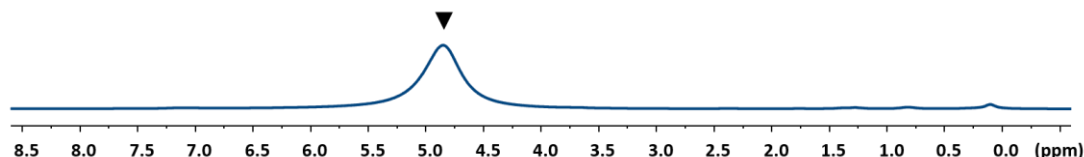


Figure III.20 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du solide de MSN atomisées (provenant du Lot 01)

La RMN du solide du silicium contient plus d'informations, puisque c'est l'un des atomes majoritaires qui compose les particules de silice. On peut voir en Figure III.21 que les spectres obtenus en  $^{29}\text{Si}$  et en  $^{29}\text{Si}$  CP/MAS présentent les signaux associés aux atomes de silicium, notés  $\text{Q}^2$  ( $\text{Si}(\text{OSi})_2(\text{OH})_2$ ),  $\text{Q}^3$  ( $\text{Si}(\text{OSi})_3(\text{OH})$ ), et  $\text{Q}^4$  ( $\text{Si}(\text{OSi})_4$ ). On peut donc également, à partir de ces pics, en déduire l'absence de déhydroxylation de la silice lorsqu'elle est atomisée. Cela est également en concordance avec les autres techniques attestant de la conservation de la structure des MSN durant leur atomisation.

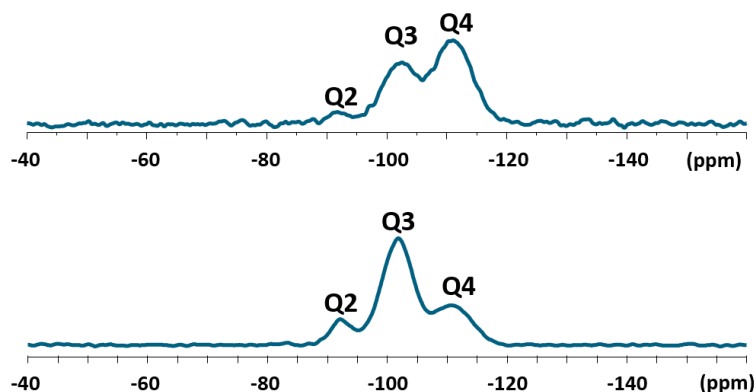


Figure III.21 : Spectres RMN  $^{29}\text{Si}$  (spectre du dessus) et spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  CP (spectre du dessous) de MSN seules atomisées (provenant du Lot01)

L'importance de réaliser l'atomisation de nanoparticules de silice mésoporeuse seules (sans ibuprofène) est primordiale ; à l'aide de plusieurs techniques de caractérisation (MET, SAXS, Adsorption d'azote et DRX notamment), nous avons ainsi pu prouver que la matrice de silice n'est pas modifiée durant son atomisation ; en revanche, c'est l'organisation des MSN entre elles qui se trouve grandement modifiée. Nous avons pu voir grâce aux clichés MEB la formation d'agglomérats de particules, de forme relativement sphérique, et pouvant être creusés en leur centre. Enfin, les techniques de caractérisation comme la RMN du solide ou l'analyse thermique seront plus utiles lorsque nous nous intéresserons à l'atomisation de ces particules en vue de charger le vecteur en principe actif.

A partir de ces informations, nous pouvons proposer le schéma présenté sur la Figure III.22 pour illustrer les différentes étapes de l'atomisation des MSN. Les particules dispersées en suspension (étape (a)), sont atomisées en gouttelettes. A l'intérieur de ces gouttes, les MSN s'organisent entre



elles en même temps que le solvant s'évapore (étape (b)). Cette organisation se répercute sur le produit récupéré après l'atomisation : on retrouve effectivement des MSN organisées sous forme d'agglomérats sphériques, qui peuvent être creux en leur milieu (étape (c)). En revanche, les nanoparticules ne subissent pas de modification lors de l'atomisation, et leur morphologie ainsi que l'organisation de la porosité sont conservées.

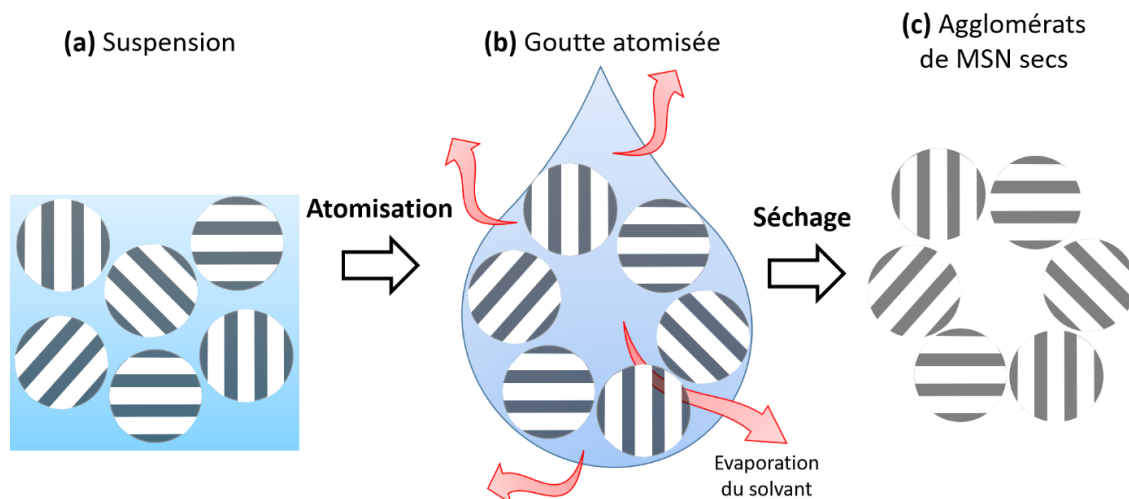


Figure III.22 : Schéma de principe de l'atomisation-séchage de MSN

### III.2.2 Atomisation d'une solution d'ibuprofène

Ayant identifié le comportement de la matrice d'accueil lors de son atomisation, intéressons-nous maintenant à celui du principe actif que l'on souhaite charger à l'intérieur des MSN. Les molécules d'ibuprofène sont seules, dissoutes dans le solvant, et on va donc analyser l'atomisation de cette solution.

Nous nous sommes placés une nouvelle fois dans les conditions de référence, mais n'ayant pas de MSN dans la solution, nous avons atomisé un volume bien plus grand de liquide (600 mL par rapport à environ 80 mL lorsqu'une suspension de MSN est traitée), contenant une concentration d'ibuprofène également très importante (20 g.L<sup>-1</sup>). Ces conditions découlent du fait que le rendement de récupération de la poudre d'ibuprofène est très faible (28 %), le produit ayant fortement tendance à coller sur les parois de l'atomiseur. Seule une telle quantité initiale d'ibuprofène à atomiser a permis de récupérer sur l'électrode de collecte une quantité de poudre suffisante pour les analyses. La solution a été atomisée à un débit de 5,7 mL.min<sup>-1</sup>, ce qui est plus important que pour la suspension de MSN car la pulvérisation à travers la membrane de la solution d'ibuprofène se fait plus facilement que pour une suspension (différences de viscosité, tension de surface, bouchage des orifices de la buse par la présence ou non de particules).

#### III.2.2.1 Morphologie et composition de la poudre atomisée

La poudre récupérée sur l'électrode de collecte est observée au MEB, et la morphologie du solide obtenu est extrêmement différente de celle des particules récupérées dans le cas de l'atomisation de MSN. En effet, ici la poudre est constituée de formes solides rugueuses, bien plus grandes que les agglomérats de MSN obtenus précédemment. On obtient des agglomérats allant

jusqu'à plusieurs centaines de micromètres, comme on peut le voir sur la Figure III.23. Or, lors d'essais d'atomisation de divers produits avec un nano spray dryer dans des conditions similaires, la taille des particules ou des agglomérats obtenus n'excède généralement pas 100  $\mu\text{m}$ , ce qui est lié à la taille des gouttelettes atomisées (Bürki et al. 2011). Durant le séchage, il y a une étape d'évaporation qui peut altérer l'état de surface de l'agrégat d'ibuprofène ; ainsi, la rugosité peut être expliquée par la présence de molécules de solvant éthanolique, mélangées à la poudre durant sa récupération. De plus dans notre cas, les agglomérats d'ibuprofène, relativement plats, sont récupérés à la surface de l'électrode de collecte, dont ils ont épousé la forme. La poudre sèche, très légère, s'est écrasée sur l'électrode de collecte ; les agglomérats ont alors pu continuer à se former sur l'électrode de collecte, ce qui pourrait ainsi justifier la taille observée au microscope.

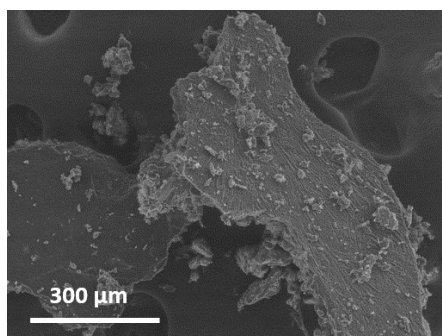


Figure III.23 : Cliché MEB FEI de poudre obtenue par ibuprofène seul atomisé (x100)

Le diffractogramme de cette poudre, que l'on peut retrouver sur la Figure III.24, présente des pics fins et intenses (reflétant la présence d'un matériau avec de la cristallinité), et sont aux mêmes angles que les pics du diffractogramme de l'ibuprofène cristallin. Ainsi, on peut en conclure que l'atomisation d'une solution d'ibuprofène a conduit à l'obtention d'ibuprofène à l'état cristallin avec une organisation des cristaux similaire, à savoir une symétrie P21/c (Dudognon et al. 2008). On peut par ailleurs supposer que l'échelle de taille de ces cristaux est nanométrique, vu la largeur des pics cristallins liés à l'ibuprofène, résultant d'un domaine cristallin de petite taille. A partir de l'équation de Scherrer appliquée au pic correspondant au plan cristallin [200], nous avons pu déterminer une taille de cristaux autour de 40 nm. La présence de nanocristaux d'ibuprofène est cohérente avec l'utilisation du procédé d'atomisation. En effet, l'évaporation de l'éthanol est très rapide, ce qui promeut la nucléation de cristaux par rapport à leur croissance.

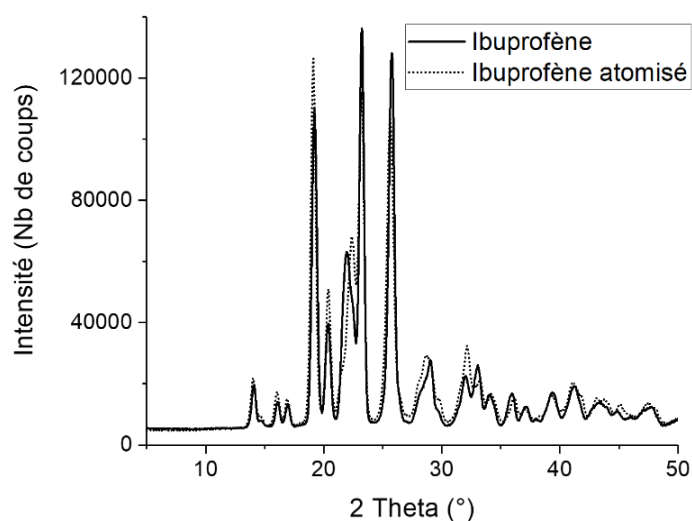


Figure III.24 : Diffractogramme de l'ibuprofène, avant et après atomisation

L'ibuprofène atomisé a également été analysé thermiquement en ATG et ATD. On peut voir en Figure III.25 que la totalité de l'échantillon est éliminé à la fin de l'analyse, car la perte de masse s'élève à 100 % dès 500 °C. L'analyse thermogravimétrique permet d'identifier deux phases distinctes : l'une entre 136 et 280 °C, et l'autre entre 280 et 345 °C environ. Ces valeurs des températures correspondent aux points de changement de pente de la dérivée de la perte de masse. Parallèlement, l'évolution du flux thermique en fonction de la température permet de relever deux pics endothermiques intenses, à 80 et 259 °C, ainsi qu'un pic exothermique à 288 °C. D'après la littérature, ces trois pics pourraient coïncider respectivement au point de fusion (76 °C), au point d'ébullition (255 °C) et à la dégradation par oxydation de la molécule d'ibuprofène (vers 288 °C) (Ramukutty et Ramachandran 2012). Le faible pic exothermique présent entre 400 et 500 °C n'est pas significatif car la quantité de produit restant est quasi nulle à cet instant de l'analyse. En résumé, on peut attribuer les pertes de masse aux phénomènes suivants :

- Entre 136 et 280 °C, la perte de masse est due à l'évaporation de l'ibuprofène ;
- Entre 280 et 345 °C, la molécule se dégrade par réaction d'oxydation ;
- Le pic lié à la fusion du principe actif ne provoque pas de perte de masse, puisqu'il passe à l'état liquide.

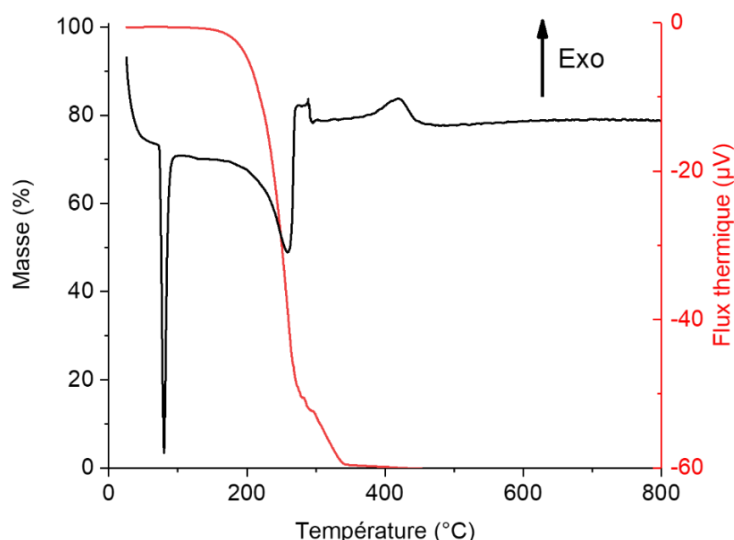


Figure III.25 : Analyses ATG (en noir) et ATD (en rouge) d'ibuprofène seul atomisé

La combinaison de ces informations et de celles obtenues avec l'analyse thermogravimétrique des MSN atomisées (voir Figure III.15) permet de proposer des plages de température remarquables, qui correspondent à chacun des matériaux :

- 1) **Entre 25 et 150 °C** : la masse perdue correspond à l'éthanol ou l'eau physisorbé en surface des nanoparticules
- 2) **De 150 °C jusqu'à 800 °C** : toute la masse perdue est reliée à l'élimination de l'ibuprofène (que ce soit par évaporation et/ou par dégradation)
- 3) La matière qu'il reste en fin d'analyse, **à 800 °C**, est de la silice dé-hydroxylée.

Toutes ces hypothèses pourront nous permettre d'identifier le pourcentage massique de chaque entité dans un échantillon mixte composé de MSN et d'ibuprofène (qui peut se trouver sous différents états physiques).

L'analyse par adsorption d'azote révèle, elle-aussi, des informations très différentes par rapport à l'atomisation de MSN. En effet, l'ibuprofène pur atomisé possède des propriétés de surface

très différentes, avec une surface spécifique inférieure au  $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  alors qu'elle est de plusieurs centaines pour les MSN. Les agglomérats de nanocristaux d'ibuprofène obtenus après l'atomisation sont non-poreux, ce qui justifie des valeurs de surface spécifique et de volume poreux aussi faibles.

Tableau III.8 : Propriétés de surface de l'ibuprofène atomisé, obtenues par les théories BET et BJH, suite à l'analyse par adsorption d'azote

Label expérience	$S_{\text{spé}} (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	$V_{\text{poreux}} (\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$
Ibuprofène atomisé	0,43	0,006

### III.2.2.2 Etude de l'ibuprofène atomisé par RMN

Enfin, cette poudre a également été caractérisée en RMN du solide. Les atomes de carbones ont été sondés à l'aide de RMN  $^{13}\text{C}$  MAS et  $^{13}\text{C}$  CP MAS (Figure III.26-(a) et (b) respectivement). Les deux spectres RMN du carbone de l'ibuprofène atomisé présentent des allures semblables au spectre obtenu pour l'ibuprofène solide, prouvant une nouvelle fois la cristallinité du matériau après atomisation, comme cela a déjà été démontré en DRX. Cependant, les pics sont légèrement plus larges (notamment pour les carbones aromatiques, notés 5 à 8), et les intensités relatives de ces signaux sont un peu plus importantes, en  $^{13}\text{C}$  MAS notamment. Cette dernière observation, liée à un temps de relaxation plus court pour l'ibuprofène solide, implique donc que la poudre atomisée semble contenir des cristaux d'ibuprofène moins bien cristallisés et donc plus petits que l'ibuprofène solide initial.

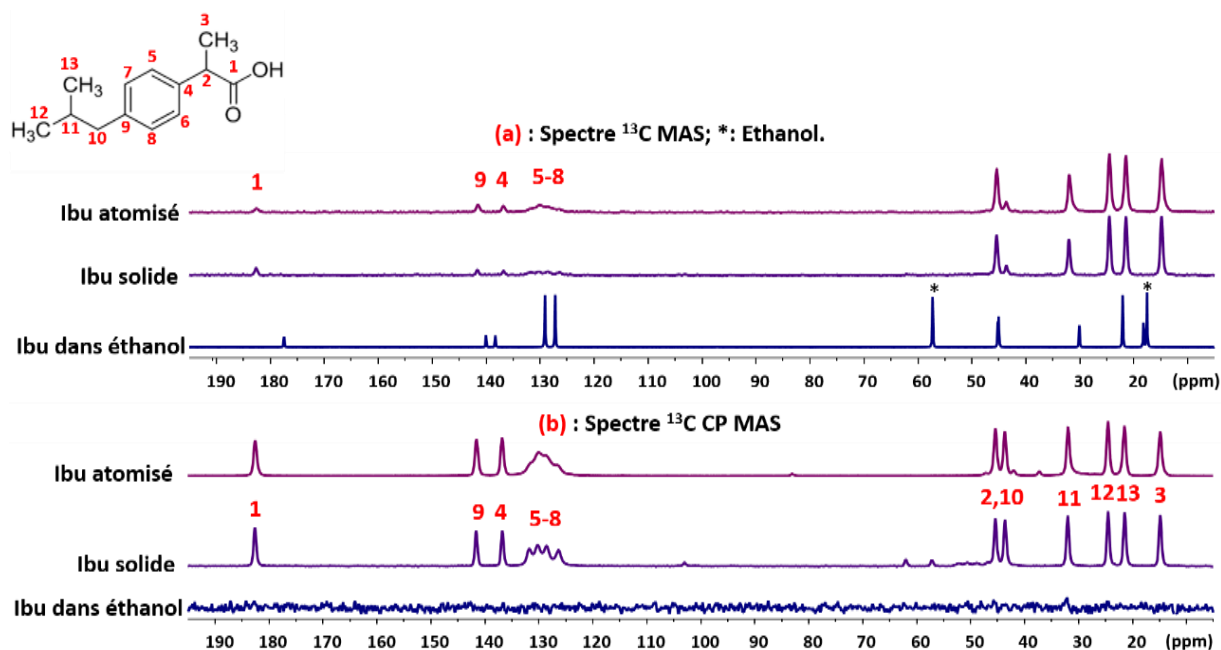


Figure III.26 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  et  $^{13}\text{C}$  CP du solide d'ibuprofène solide, dissout dans l'éthanol, et d'ibuprofène atomisé

L'atomisation d'une solution de molécules d'ibuprofène génère donc des cristaux d'ibuprofène, de même structure que l'ibuprofène solide fourni par BASF et utilisé dans ces travaux. De plus, on peut souligner que le séchage du solvant éthanolique est complet durant cette atomisation, vu l'absence de traces d'éthanol en RMN. Les propriétés de la poudre obtenue sont très différentes lorsque l'on atomise des MSN ou de l'ibuprofène seuls ; nous nous appuyerons sur ces écarts pour identifier les phénomènes qui peuvent avoir lieu quand on atomise une suspension contenant les deux constituants.

### III.3 Co-atomisation d'une suspension de MSN et d'ibuprofène : cas de référence

Maintenant que nous avons identifié les phénomènes ayant lieu lors de l'atomisation de chacun des deux constituants, nous allons nous intéresser à l'opération de co-atomisation séchage d'une suspension éthanolique contenant des MSN et de l'ibuprofène dissout. Pour cela, nous avons considéré comme **référence** une suspension dont le **rapport massique ibuprofène/silice  $R_{Ibu:Si}$  égal à 35:65** ; les autres conditions opératoires étant également fixées aux valeurs de référence.

#### III.3.1 Observations préliminaires de la poudre

Des photos de la tête d'atomisation (comprenant la buse d'atomisation), avant et après l'atomisation d'une suspension dans les conditions de référence, sont présentées sur la Figure III.27. On peut voir qu'en fin d'atomisation, l'intégralité de la tête d'atomisation est recouverte de poudre. La présence de poudre ou de croûte sur la tête d'atomisation a déjà été observée par Schmid et al. (2011), en quantité variable selon la composition de la suspension, et les paramètres du procédé. Ces auteurs ont proposé plusieurs hypothèses pour justifier cette présence de poudre :

- La première d'entre elles est une éventuelle interaction électrostatique attractive entre le métal composant la buse et les gouttelettes de suspension atomisée. Cette interaction peut notamment être due aux impulsions du piézoélectrique pour réaliser la pulvérisation.
- La seconde hypothèse proposée par Schmid et al. (2011) est liée à la turbulence du gaz au niveau du contact avec les gouttes d'aérosol. Bien que l'on considère que le flux de gaz sécheur soit laminaire, la présence de la tête d'atomisation modifie les lignes de courant gazeux en fonctionnant comme une barrière, ce qui provoque probablement la formation de courants locaux. Par conséquent, des gouttelettes générées par la membrane d'atomisation peuvent être entraînées par ces courants locaux et donc se déposer au niveau de la surface de la tête d'atomisation.
- Enfin, les différences de température au niveau de la buse peuvent également être un facteur qui provoque la présence d'une telle couche de poudre sur la tête d'atomisation.

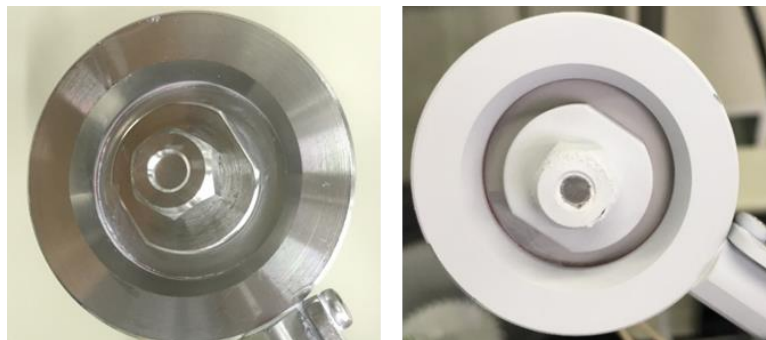


Figure III.27 : Photo de la buse d'atomisation avant puis après atomisation dans les conditions de référence

Les atomisations ont été réalisées sur les trois lots de MSN. Contrairement à l'essai d'atomisation réalisé avec la suspension de MSN seules, le rendement de récupération de la poudre lors des expériences réalisées avec les suspensions MSN/ibuprofène est plus faible, il varie entre 50 et 80 % (alors qu'il était de 93 % auparavant) avec des débits globaux de suspension (ramenés au temps total de l'opération) dans la plage 1,2 – 2,3 mL.min<sup>-1</sup> (à comparer aux 4 mL.min<sup>-1</sup> dans le cas de l'atomisation

de la suspension de MSN seules). Ceci traduit une certaine difficulté à réaliser l'opération d'atomisation en présence d'ibuprofène car d'une part, la poudre atomisée est plus collante, ce qui engendre moins de facilité pour sa récupération sur l'électrode de collecte. D'autre part, on peut également supposer que la présence d'ibuprofène modifie les propriétés de la suspension (augmentation de la viscosité, modification de la tension de surface, conditions plus favorables à l'agglomération des MSN) et cela peut rendre plus difficile la circulation de la suspension dans les tuyaux, ainsi que la traversée de la membrane lors de la pulvérisation.

En revanche, la caractérisation de chacune des trois poudres atomisées a révélé les mêmes informations quel que soit le lot de particules atomisées, sauf sur les valeurs de distance centre-à-centre,  $a$ , obtenus par SAXS, qui sont propres à chacun des lots. Par conséquent, nous ne présenterons que les résultats des analyses réalisées sur le Lot 01 et considérerons que les comportements seront identiques pour les atomisations réalisées à partir de particules du Lot 02 et du Lot 03.

### III.3.2 Morphologie et composition des agglomérats

La poudre récupérée sur l'électrode de collecte est étudiée dans un premier temps au MEB, et on observe des particules organisées sous formes d'agglomérats (Figure III.28). Ces derniers sont sphériques dans la majorité des cas, avec la présence de quelques agglomérats sous formes de sphères creuses. Leur taille est assez homogène, allant du micromètre à la dizaine de  $\mu\text{m}$  environ. Cette morphologie est assez semblable aux agglomérats obtenus lors de l'atomisation de MSN seules (voir III.2.1.1) et conforme à la littérature pour de la poudre atomisée avec un mini-atomiseur (Wang et al. 2012). On peut également remarquer que les agglomérats sont bien composés de nanoparticules, mais rien ne permet de conclure quant à la présence d'ibuprofène.

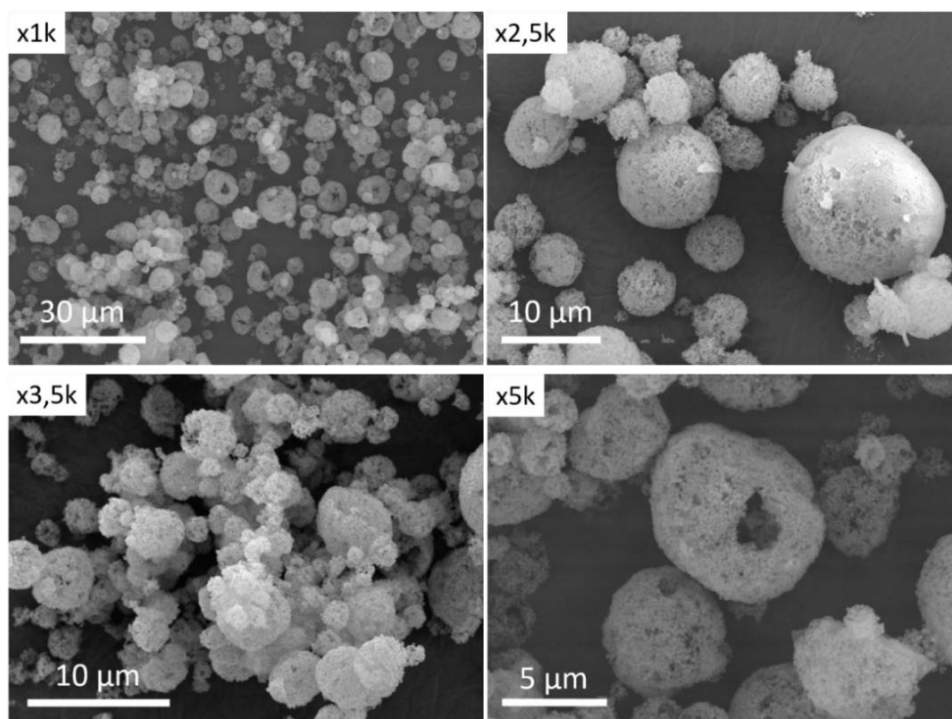


Figure III.28 : Images MEB FEG d'agglomérats de particules atomisées dans les conditions de référence (MSN Lot01)

Des analyses ont été réalisées en DRX (voir Figure III.29) sur les poudres avant et après atomisation et comparées aux matériaux initiaux pour tenter de déterminer l'état physique du principe actif. Comme nous l'avons vu précédemment, les diffractogrammes représentant les poudres de silice seule avant atomisation (MSN Lot01) et après atomisation (MSN Lot01 atomisée) contiennent un halo large centré autour de 25°. Ce dernier est également présent sur l'échantillon de référence atomisé ( $R_{Ibu:Si}$  de 35:65), noté « Référence » sur la Figure III.29. Par contre, on n'observe aucun pic fin et intense qui pourrait correspondre à un matériau cristallin, par comparaison avec le diffractogramme de l'ibuprofène solide. Par conséquent, on peut en déduire que l'ibuprofène, s'il est présent dans la poudre, n'est pas sous forme de cristaux, et n'est alors pas détecté par DRX. Des analyses plus fines du réseau poreux sont nécessaires afin d'en savoir plus.

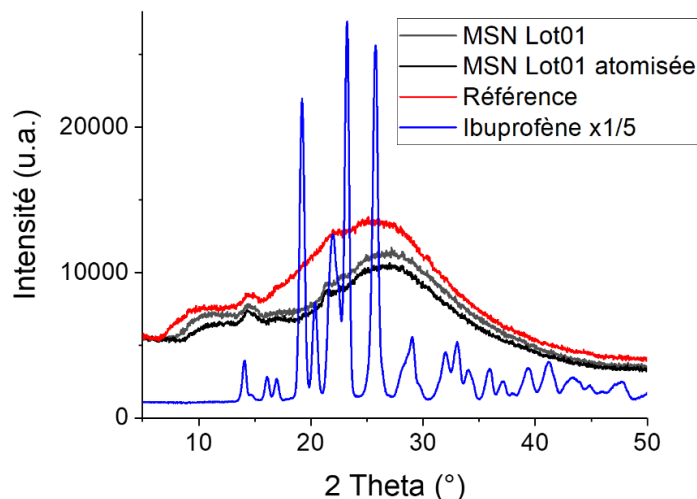


Figure III.29 : Courbes DRX de matériaux initiaux (MSN et Ibuprofène), de MSN seules atomisées (MSN Lot01) et de poudre atomisée dans les conditions de référence

En outre, l'examen de la littérature nous a montré que lors de l'utilisation du procédé d'atomisation comme outil d'encapsulation, les conditions de formulation et les paramètres du procédé pouvaient avoir un impact sur la localisation du principe actif, à l'intérieur ou à l'extérieur du réseau mésoporeux. Selon cette localisation, l'état physique du principe actif peut différer. En effet, il a été observé que la cristallisation d'une molécule peut s'effectuer à l'intérieur des canaux à la condition suivante (Sliwiska-Bartkowiak et al. 2001) :

$$\frac{d_{pores}}{l_{molécule}} > 20 \quad (III.1)$$

où  $l_{molécule}$  est la longueur caractéristique de la molécule active que l'on cherche à encapsuler. Nous avons vu que la taille des pores de la silice synthétisée était voisine de  $d_{pores} = 3,0 \text{ nm}$  (voir III.1.1.4). Or, la distance la plus longue de la molécule d'ibuprofène vaut 11,5 Å (voir Chapitre I). Par conséquent, la taille des mésopores des particules synthétisées rend très peu probable la formation de cristaux d'ibuprofène dans les pores des MSN. Ainsi, si des cristaux d'ibuprofène étaient présents dans les agglomérats récupérés après atomisation, on pourrait en déduire qu'ils se situeraient en dehors des MSN. Comme l'analyse DRX ne permet pas de déceler la présence de cristaux, on peut finalement en déduire l'absence d'ibuprofène en dehors du réseau de pores des particules de silice.

### III.3.3 Remplissage du réseau poreux

#### III.3.3.1 Propriétés de surface de la poudre atomisée

Ayant observé la poudre atomisée à l'échelle des agglomérats, nous allons dans cette partie axer notre réflexion sur le contenu des pores des MSN. Pour cela, nous avons d'abord analysé la poudre par adsorption d'azote, afin d'étudier la modification des propriétés de surface.

Les isothermes d'adsorption et de désorption d'azote, présentées sur la Figure III.30, montrent une différence notable entre la poudre atomisée dans les conditions de référence (notée Référence), et les MSN atomisées sans ibuprofène en suspension (MSN atomisées). Lors de l'atomisation d'une suspension de MSN et d'ibuprofène, on observe des isothermes d'adsorption/désorption de type II. Pour rappel, un matériau possédant une isotherme de type II est identifié comme non poreux, ou macroporeux (voir le Chapitre II pour plus d'informations). De plus, la quantité d'azote adsorbée puis désorbée semble bien moins importante que pour les MSN seules. Or, comme nous l'avons vu dans la partie III.2.1, les particules de silice n'étant pas modifiées durant l'atomisation (pour mémoire, les isothermes des MSN Lot01 avant atomisation ont été reproduites sur la Figure III.30), ce sont forcément les molécules d'ibuprofène présentes dans la suspension qui sont responsables de cette modification majeure. Un passage d'isothermes de type IV à des isothermes de type II pour de la silice mésoporeuse de type MCM-41 a déjà été observé dans la littérature lors de la charge d'ibuprofène par imprégnation (Azaïs et al. 2006).

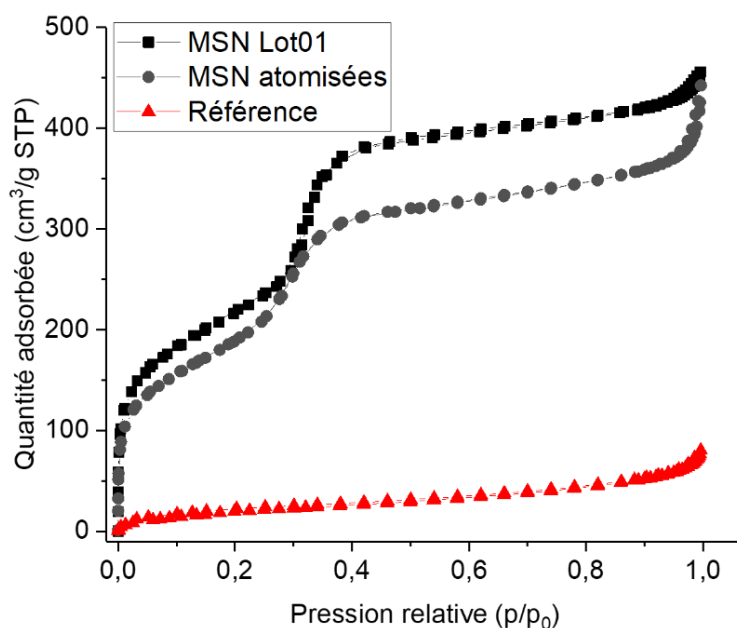


Figure III.30 : Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote des MSN du Lot01, avant et après atomisation, et de la poudre atomisée dans les conditions de référence

Une telle modification des isothermes d'adsorption et de désorption impacte les valeurs de surface spécifique et de volume poreux calculées avec les théories BET et BJH (voir Tableau III.9). En effet, on peut voir qu'après atomisation dans les conditions de référence, la surface spécifique et le volume poreux ont drastiquement diminué par rapport aux MSN atomisées sans ibuprofène : les MSN initiales (MSN Lot01) possèdent une valeur de surface spécifique ( $S_{spé}$ ) de plusieurs centaines de  $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  et un volume poreux ( $V_{poreux}$ ) autour de  $0,7 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , tandis que la poudre atomisée dans les conditions de référence a une  $S_{spé}$  de  $23 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  et un  $V_{poreux}$  n'excédant pas  $0,05 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ . Autrement dit, l'atomisation d'une suspension constituée de MSN et d'ibuprofène impacte fortement les propriétés de surface des

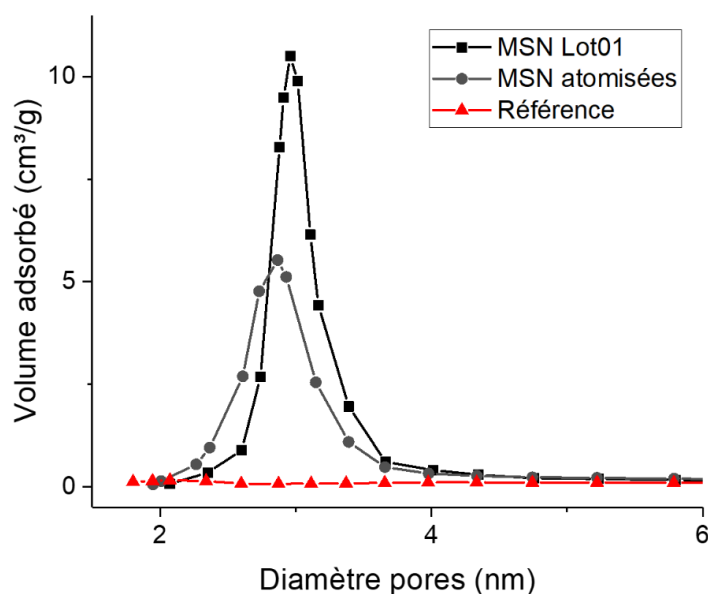


MSN. Une telle modification de surface spécifique et de volume poreux lors d'une charge de principe actif au sein de silice mésoporeuse est en accord avec la littérature (Qu et al. 2006, Eren et al. 2016, Numpilai et al. 2016).

**Tableau III.9 : Propriétés de surface de MSN Lot01 avant et après atomisation, d'ibuprofène atomisé, et de la poudre atomisée dans les conditions de référence, obtenues par adsorption d'azote**

Label expérience	R <sub>Ibu:Si</sub>	S <sub>spé</sub> (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	V <sub>poreux</sub> (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	d <sub>pores</sub> (nm)
MSN Lot01	-	806	0,754	3,0
MSN Lot01 atomisées	0:100	787	0,657	2,9
<b>Référence</b>	<b>35:65</b>	<b>23</b>	<b>0,045</b>	-
Ibuprofène atomisé	100:0	0,43	0,006	-

Concernant la distribution de taille de pores qui est rapportée sur la Figure III.31, on peut voir que la théorie BJH ne permet pas de déterminer un diamètre de pores cohérent pour l'expérience de référence. En effet, les MSN Lot01 présentent une distribution de tailles de pores resserrée avec un pic fin et intense, centré sur 3,0 nm et un volume adsorbé de plus de 10 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup> alors que la poudre atomisée dans les conditions de référence n'adsorbe qu'une très faible quantité d'azote, et on n'observe pas de pic bien défini pouvant être relié à la mésoporosité. C'est pour cette raison qu'aucune valeur de d<sub>pores</sub> n'est indiquée dans le Tableau III.9. Les MSN n'ayant pas été modifiées au cours de l'atomisation, les seules hypothèses que l'on peut formuler sont que les molécules d'ibuprofène remplissent les pores, ou obstruent leur surface. De la même manière, dans la littérature, lors de l'encapsulation en principe actif dans une silice mésoporeuse de type SBA-15, effectuée par atomisation, aucune valeur de d<sub>pores</sub> n'a été observée (Shen et al. 2010).



**Figure III.31 : Distribution des tailles de pores des MSN du Lot01, avant et après atomisation, et de la poudre atomisée dans les conditions de référence**

L'analyse par adsorption d'azote ayant montré une absence de contribution liée au diamètre des pores des MSN pour la poudre atomisée dans les conditions de référence, un phénomène de remplissage de ces pores semble donc avoir lieu durant l'atomisation. Sachant que le solvant est évaporé, seul l'ibuprofène peut être responsable de cette évolution. Les différentes possibilités sont illustrées sur la Figure III.32. Dans un premier temps, on peut penser que l'ibuprofène présent dans la suspension remplit la totalité du réseau et empêche ainsi les molécules d'azote de venir s'y insérer

(Figure III.32-a). La seconde possibilité (voir Figure III.32-b) est que les molécules viennent se placer aux extrémités du réseau poreux des MSN, de sorte à ce que les molécules d'azote ne puissent pas s'insérer dans les mésopores.

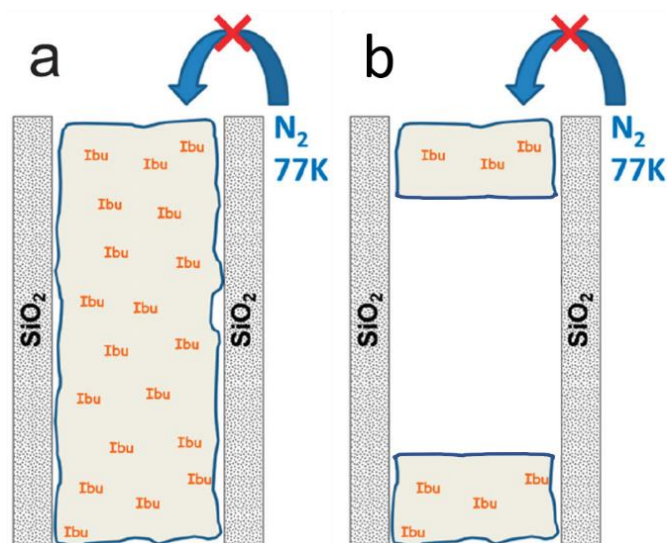


Figure III.32 : Représentation schématique d'ibuprofène dans de la silice poreuse, remplissant complètement les pores (a) ou remplissant partiellement les pores, laissant de l'espace vide (b) (adapté de Guenneau et al. 2013)

L'analyse de surface par adsorption d'azote n'est pas suffisante pour différencier ces deux hypothèses. On peut tout de même supposer que les molécules d'ibuprofène s'insèrent (du moins partiellement) dans le réseau des MSN, mais nous n'avons pas encore de preuve directe qui permettrait de l'affirmer plus clairement.

### III.3.3.2 Remplissage de la mésoporosité

Quelques analyses chimiques locales complémentaires ont également été effectuées lors d'observations au Microscope Electronique à Transmission, afin de mieux appréhender la composition de l'intérieur des pores. Le cliché MET, présenté sur la Figure III.33-a, montre que le réseau des MSN n'est pas modifié lorsque du principe actif est présent. De plus, bien que le MET permette de visualiser directement à l'intérieur du réseau poreux, aucun changement n'est détecté dans les pores si on compare les clichés pris sur les MSN initiales (voir Figure III.16) et les particules de silice co-atomisées avec de l'ibuprofène. La difficulté d'observer une quelconque différence peut être expliquée de la manière suivante : comme le carbone est un élément léger par rapport au silicium (densité électronique plus faible) le contraste entre les deux peut être important, comme dans le cas où le réseau est vide. De plus, les molécules ne sont peut-être pas organisées de manière dense dans les pores, et cela réduit encore la densité électronique. Ainsi, un contraste fort demeure entre pores potentiellement remplis et murs de  $\text{SiO}_2$ .

Pour pouvoir justifier la présence de molécules organiques dans les pores, nous avons donc réalisé de la spectroscopie de pertes d'énergie des électrons transmis (MET-EELS, pour Electron Energy Loss Spectroscopy). Les variations d'énergie de ces électrons permettent d'en déduire la présence d'un atome donné. Cette étude peut être faite sur un point précis, ou sur un segment, ce qui permet ainsi de valider la différence de composition entre les « murs » de silice et l'intérieur des pores. Les analyses ont été effectuées sur les atomes principaux présents, à savoir le silicium, le carbone et l'oxygène (l'hydrogène n'ayant pas de signal en EELS).

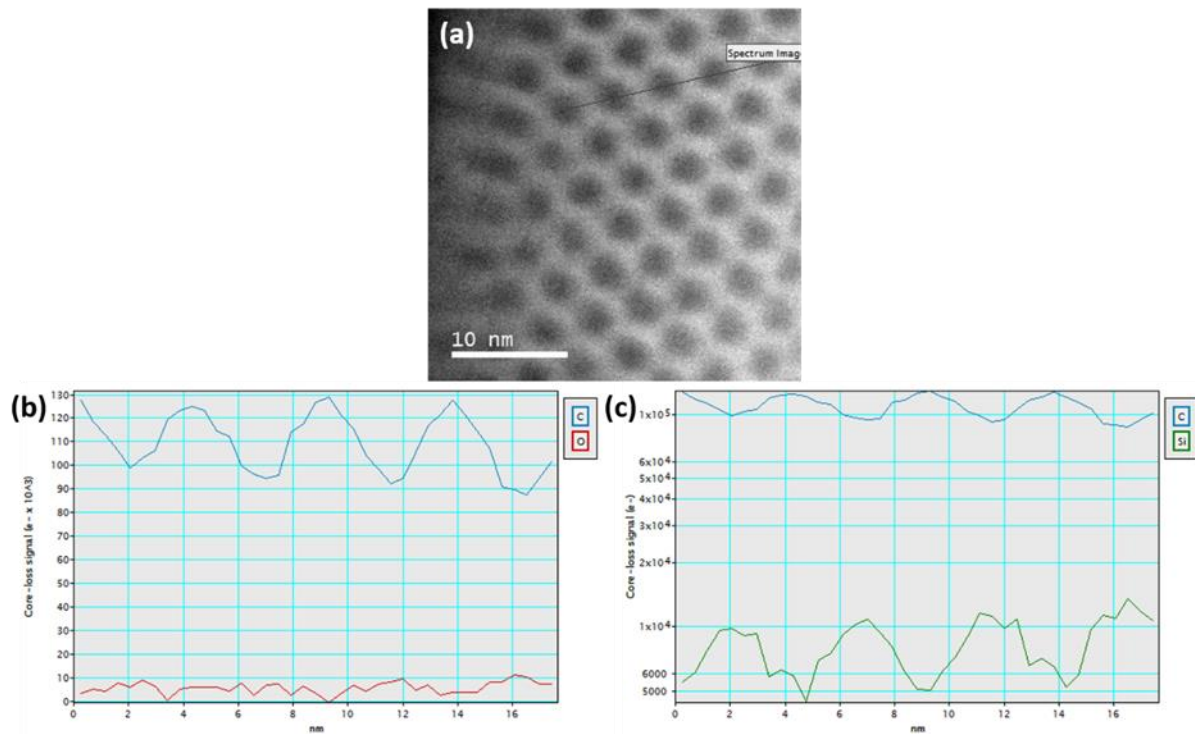


Figure III.33 : (a) Cliché HAADF-STEM du réseau poreux de poudre atomisée dans les conditions de référence (MSN Lot01). (b) Profils de distributions C et O et (c) Profils de distributions C et Si, obtenus en suivant la ligne noire présente sur le cliché

Un exemple de profil de distribution relatif à l'échantillon de poudre atomisée dans les conditions de référence est présenté sur la Figure III.33. Les énergies mises en jeu sont de différents ordres de grandeur selon l'atome étudié, ce qui complique l'interprétation. On peut observer toutefois que le signal de silicium fluctue le long de la ligne sondée. Ainsi, il augmente lorsqu'on se trouve sur la paroi de silice et diminue quand on sonde l'intérieur des pores, puisqu'il n'y a pas de silice au sein même des pores. Le signal lié à l'oxygène par contre est non seulement très peu intense, mais comme cet atome est présent dans le mur de silice et dans la molécule d'ibuprofène, aucune conclusion ne peut être tirée de cette donnée. En revanche, la quantité de carbone semble évoluer inversement à celle de silicium, ce qui pourrait indiquer un remplissage au moins partiel des pores par l'ibuprofène. Mais il ne faut pas oublier que l'échantillon a été métallisé pour pouvoir être observé au MET, ce qui implique que l'on a déposé du carbone dessus. De plus, l'échantillon a été inclus en résine époxy ; cette résine, composée de carbone, peut aussi certainement se trouver dans la porosité. Ces deux possibilités peuvent être la source de modification du signal du carbone entre les murs de silice et l'intérieur des pores, et on ne peut donc pas prouver clairement la présence de molécules organiques dans le réseau avec cette technique.

D'autres techniques de caractérisation, comme le SAXS, sont plus faciles à mettre en œuvre et peuvent également attester de la charge en ibuprofène. En effet, le SAXS a déjà été utilisé afin d'observer l'évolution de l'organisation d'un réseau dans le cadre d'une modification chimique effectuée en surface des pores, ou alors une fois le système chargé en principe actif (Kang et al. 2004, Guo et al. 2013).

La Figure III.34 met en évidence des courbes d'intensité diffusée de même allure pour les MSN initiales (MSN Lot01) et pour la poudre atomisée dans les conditions de référence (Atomisation de référence) ; on retrouve notamment des pics de diffraction aux mêmes valeurs de vecteurs de diffusion, qui sont reliées à l'organisation de la porosité des particules. Les mêmes valeurs de  $q$  impliquent une

conservation de l'organisation et surtout des dimensions du réseau poreux, avec une valeur de distance centre-à-centre toujours égale à 4,5 nm. En revanche, on peut voir sur la Figure III.34-b des écarts d'intensité diffusée assez importants entre les deux courbes. En effet, les agglomérats de MSN obtenus après l'atomisation de référence présentent des pics de diffraction moins intenses.

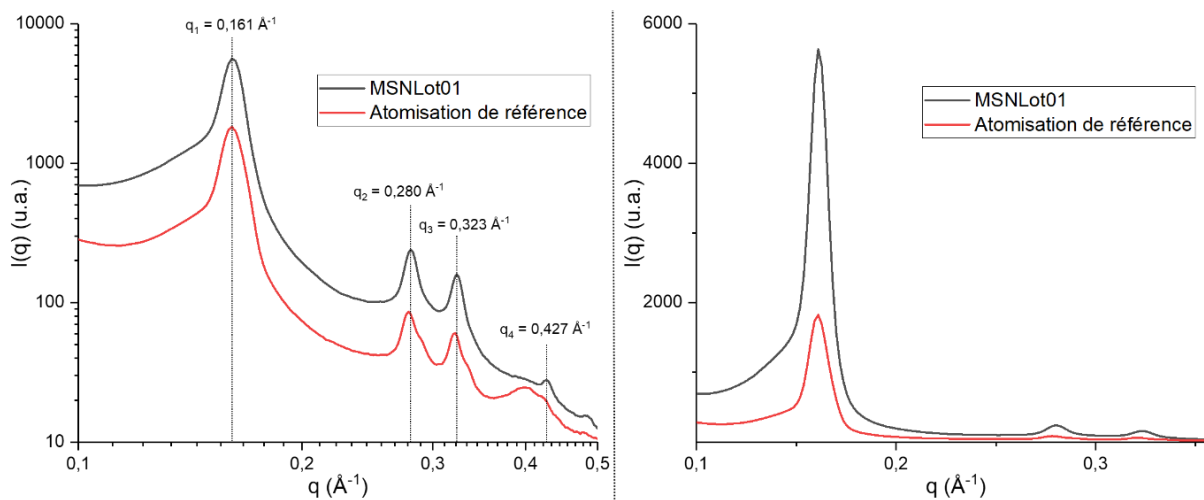


Figure III.34 : (a) Profils SAXS de MSN (Lot01) et de poudre atomisée dans les conditions de référence (en log/log), (b) zoom sur la région reliée aux pics de diffractions, dus au réseau mésoporeux (en linéaire)

Sachant que l'information physique liée à cette intensité est directement corrélée au contraste électronique, ce dernier peut justifier ces écarts. Pour rappel, le contraste vaut  $\Delta\rho = \rho_s - \rho_0$ , avec  $\rho_s$  la densité de la silice, et  $\rho_0$  la densité de l'intérieur de la mésoporosité. Lorsque les pores sont vides (*i.e.* il n'y a pas de molécules au sein du réseau), la densité  $\rho_0$  équivaut donc à celle du milieu extérieur au système (soit le vide durant une analyse SAXS). En revanche, lorsque le matériau est chargé, la densité  $\rho_0$  représente la densité électronique moyenne du contenu des pores, qui comprend donc :

- 1) les éventuelles molécules chargées dans le matériau, et
- 2) le vide, si le réseau n'est pas complètement chargé.

La valeur du contraste  $\Delta\rho$  est donc modifiée, ce qui induit une modification de l'intensité de diffusion  $I(q)$  par rapport à l'intensité mesurée pour ce même matériau non chargé. Dans le cadre de l'analyse en SAXS de matériaux encapsulés au sein de silice mésoporeuse, une diminution du contraste entre la matrice et l'intérieur des pores a effectivement été associée à la charge en molécules actives dans la littérature. On peut citer les exemples de charge par des molécules organiques telles que le naproxène (Guo et al. 2013) ou l'ibuprofène (Charnay et al. 2004, Izquierdo-Barba et al. 2009, Gao et al. 2012). Selon les atomes qui composent cette molécule, la valeur d'intensité diffusée varie car la densité de ces molécules est différente (Marler et al. 1996). Au contraire, une augmentation du contraste a été observée en présence d'entités au sein du réseau mésoporeux ayant de grandes densités électroniques comme des oxydes de fer (Li et al. 2016) ou un métal cuivré (Gommes et al. 2016), entraînant dans ce cas une augmentation de l'intensité diffusée.

Ainsi, la diminution d'intensité diffusée observée lorsque la poudre est atomisée dans les conditions de référence traduit la présence du principe actif dans les pores. Le SAXS permet donc ici de prouver clairement la charge des MSN en ibuprofène à l'intérieur des mésopores, et par conséquent de justifier l'utilisation du procédé d'atomisation comme outil d'encapsulation d'actifs.

On peut souligner qu'un tel phénomène est possible avec les matériaux utilisés, car l'adsorption d'une molécule est un processus sélectif par la taille ; le diamètre des pores doit être plus grand que les

dimensions de la molécule pour permettre l'adsorption du principe actif au sein du réseau (ratio  $\frac{d_{pores}}{l_{molécule}} > 1$ ) (Vallet-Regí et al. 2007). La corrélation entre la taille du réseau et la quantité de principe actif chargé a été largement démontrée dans différents travaux s'intéressant à l'effet de la taille des pores sur l'encapsulation (Horcajada et al. 2004, Izquierdo-Barba et al. 2005, Aerts et al. 2010, Jin et Liang 2010, Jia et al. 2012). De plus, la taille des pores influe aussi sur l'état physique du principe actif encapsulé (amorphe, ou sous forme de nanocristaux par exemple) (Shen et al. 2011). Nous ne nous sommes pas intéressés dans ce travail à l'influence de la taille des pores, qui est fixée, mais il était important d'aborder ce paramètre et son lien avec le phénomène d'adsorption pour comprendre comment il est possible d'avoir des particules d'ibuprofène dans le réseau poreux.

### III.3.3.3 Etude des interactions Ibuprofène – MSN

La présence d'ibuprofène dans les pores des MSN ayant été prouvée, nous allons maintenant nous intéresser aux interactions des molécules d'ibuprofène entre elles, ou avec la surface des nanoparticules. Pour cela, nous avons exploité les résultats des analyses obtenues par RMN avec plusieurs types d'atomes.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du solide des MSN chargées en ibuprofène (notée « Référence » sur tous les spectres par la suite) est similaire à celui qui est obtenu avec l'ibuprofène dissout en solution éthanolique (c'est-à-dire en phase liquide, voir Figure III.35). En effet, on peut voir que les deux spectres possèdent des pics caractéristiques aux différents carbones de l'ibuprofène. Ce type de résultat, déjà obtenu dans la littérature, a été décrit comme étant caractéristique d'un comportement de l'ibuprofène qualifié de pseudo-liquide ou « liquid-like » au sein des mésopores (Azaïs et al. 2006). Si l'on compare les pics caractéristiques entre la poudre atomisée et l'ibuprofène dissout dans l'éthanol en RMN  $^{13}\text{C}$ , on peut observer un décalage du pic caractéristique du carbone de la fonction carbonyle de la molécule d'ibuprofène. Ce pic passe d'un déplacement chimique de 177,4 ppm pour l'ibuprofène dans l'éthanol à 179,4 ppm pour les MSN chargées en ibuprofène dans les conditions de référence. Ce décalage de déplacement chimique est lié à l'environnement différent dans lequel se trouve ce carbone lié à la fonction carbonyle. On peut évoquer différents types de liaisons hydrogène qui peuvent se créer avec ce groupe, comme la formation éventuelle de dimères d'ibuprofène ou l'interaction avec les groupements OH de l'éthanol et/ou de la silice. La première hypothèse peut néanmoins être écartée par l'impossibilité pour l'ibuprofène d'interagir avec lui-même de cette manière dans les pores des MSN.

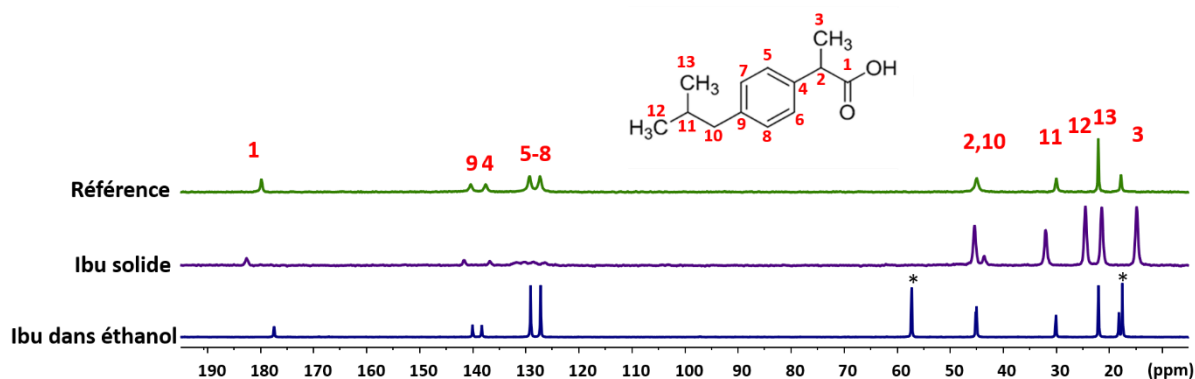


Figure III.35 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de MSN (Lot01) chargées dans les conditions de référence (\* : Ethanol)

Un zoom effectué sur la zone où le déplacement chimique est entre 13 et 19 ppm est présenté en Figure III.36. Il permet de confirmer la similarité des signaux obtenus entre l'ibuprofène à l'état pseudo-liquide, et l'ibuprofène présent dans les MSN chargées dans les conditions de référence. En effet, le déplacement chimique pour la phase solide est de 14,7 ppm tandis qu'il est autour de 18 ppm pour la phase liquid-like et pour la poudre atomisée.

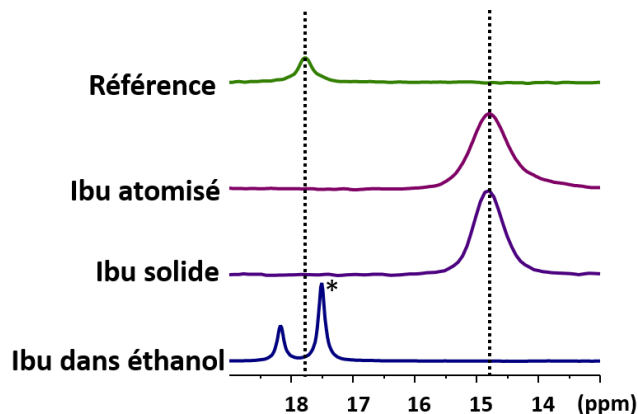


Figure III.36 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de MSN (Lot01) chargées dans les conditions de référence (\* : Ethanol) ; zoom sur la zone correspondant au signal du Carbone Méthyle n°3

Cependant, on observe quelques différences en RMN  $^{13}\text{C}$  CP du solide entre l'ibuprofène en solution éthanolique et la poudre atomisée (voir Figure III.37). En effet, quelques pics faiblement intenses sont détectables pour l'échantillon atomisé de référence. Comme cette analyse est liée aux molécules rigides, la présence de ces pics indique une certaine rigidité des fonctions chimiques associées. Ceci induit donc une restriction de la mobilité des molécules d'ibuprofène (par rapport à l'ibuprofène en solution). Les autres techniques de caractérisation ayant permis de conclure que l'ibuprofène se trouve dans les pores des MSN atomisées, on peut en déduire que la mobilité limitée de l'ibuprofène est liée à son environnement. Cette hypothèse paraît cohérente par rapport aux dimensions mises en jeu : la molécule d'ibuprofène possédant une longueur de 11,5 Å et le diamètre des pores étant inférieur à 3 nm, la mobilité réduite de la molécule peut être due à l'espace confiné au sein du réseau.

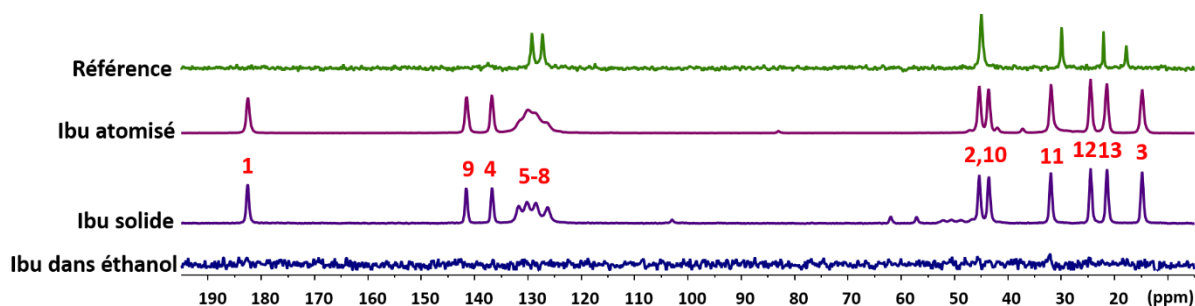


Figure III.37 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  CP du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de MSN chargées (Lot01) dans les conditions de référence

Enfin, la RMN  $^1\text{H}$  du solide apporte des informations complémentaires sur le système MSN / Ibuprofène (voir Figure III.38). Comme pour les résultats discutés précédemment en  $^{13}\text{C}$ , la RMN du proton pour les MSN atomisées avec l'ibuprofène a un spectre similaire à l'ibuprofène en solution. Cependant, le signal des hydrogènes des groupes silanols Si-OH présents en surface des MSN a un déplacement chimique qui varie de manière importante, allant de 4,8 ppm quand les MSN sont atomisées seules, à plus de 6,0 ppm quand les MSN sont atomisées avec de l'ibuprofène. La largeur du

pic et une telle variation de déplacement chimique impliquent que ce signal englobe probablement plusieurs protons OH, notés protons labiles. Ce décalage peut être dû à plusieurs contributions :

- La présence éventuelle d'éthanol, avec les protons de la fonction alcool qui sont détectés à 6,2 ppm (dans le cas où l'ibuprofène est dissout dans l'alcool). Cette hypothèse est cependant en contradiction avec la disparition d'eau et/ou d'éthanol physisorbé, qui a pu être mise en évidence avec l'absence de pics liés à l'éthanol sur les différents spectres.
- La formation possible de liaisons hydrogène entre le silanol Si-OH et le groupe carboxylique de l'ibuprofène (COOH).
- L'effet du cycle aromatique de l'ibuprofène. En effet, les électrons du cycle aromatique circulent autour d'un cycle ce qui génère un champ magnétique *via* un cône de blindage. Le signal correspondant à la fonction Si-OH peut être affecté par ce cône, ce qui peut modifier son environnement et donc son déplacement chimique.

Dans tous les cas, l'augmentation du  $\delta$  du signal de protons OH labiles confirme une nouvelle fois la présence d'ibuprofène dans les mésopores.

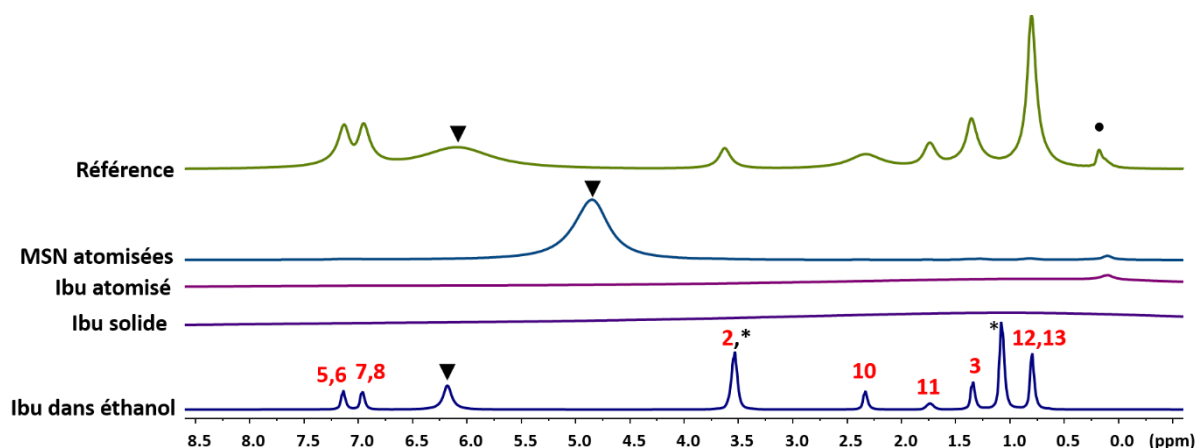


Figure III.38 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du solide d'ibuprofène solide, atomisé, et dissout dans l'éthanol, de MSN atomisées (Lot01), et de poudre atomisée dans les conditions de référence ( $\blacktriangledown$  : Signal OH labile, \* : Ethanol)

La dernière RMN du solide étudiée ici est une RMN bidimensionnelle, à savoir l'analyse  $^1\text{H}$  NOESY. Des interactions sont visibles entre les pics liés aux protons OH labiles, et différents protons de la molécule d'ibuprofène (voir Figure III.39). Ces « cross-peaks », d'intensité relativement similaires, sont observés avec tous les groupes méthyles de l'ibuprofène (notés 3, 12 et 13), mais également avec les protons aromatiques (de 5 à 8). En fait, seuls les protons les moins accessibles de la molécule (ceux des fonctions alcanes notés 10 et 11) ne montrent pas de « cross-peaks » NOE avec les hydrogènes labiles (OH). Le fait que l'on voit plusieurs interactions entre les silanols SiOH et l'ibuprofène prouve qu'il n'y a probablement pas d'orientation préférentielle de la molécule d'ibuprofène dans les pores. Finalement, c'est en cohérence avec les autres analyses RMN, qui ont montré l'importante mobilité de la molécule dans le réseau des MSN. En effet, si des interactions fortes et spécifiques entre la silice et l'ibuprofène avaient été présentes (*via* des liaisons hydrogène par exemple), la mobilité de l'ibuprofène aurait été restreinte, et on aurait observé des corrélations NOE plus spécifiques. Dans notre cas, on ne voit pas d'interaction préférentielle, ce qui veut dire que l'ibuprofène n'interagit pas avec la silice selon une orientation définie.

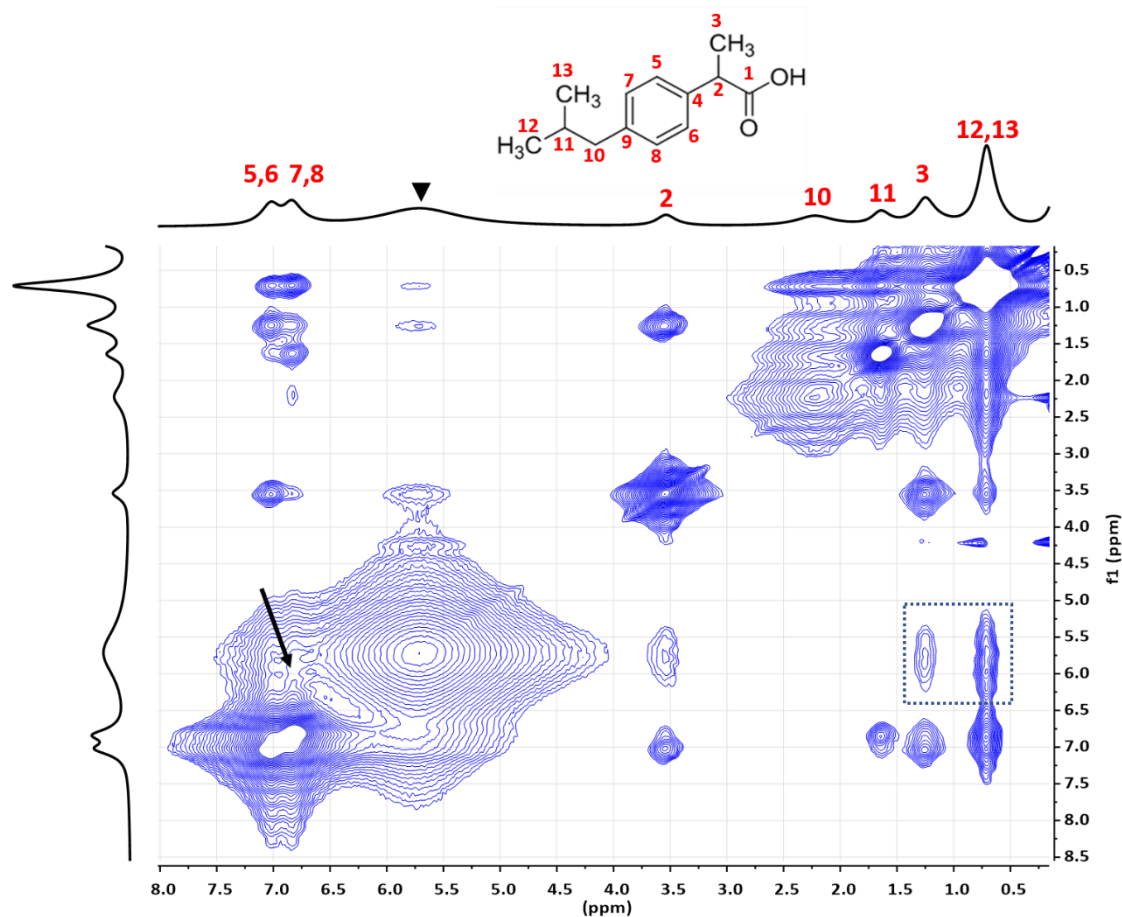


Figure III.39 : Expérience NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  2D pour l'atomisation de référence (avec le Lot01). Dans le rectangle : cross-peaks NOE entre les groupements OH et les méthyles 3, 12 et 13 de l'ibuprofène. Flèche : cross-peaks NOE entre les groupements OH et les hydrogènes aromatiques de l'ibuprofène

### III.3.4 Description des étapes de la charge de MSN en ibuprofène par co-atomisation séchage

La complémentarité des différentes techniques de caractérisation permet de comprendre les phénomènes mis en jeu à plusieurs échelles. On peut par conséquent proposer un mécanisme d'encapsulation des molécules d'ibuprofène au sein des particules, illustré sur la Figure III.40. L'étape (a) correspond à la suspension homogène, avant qu'elle ne soit atomisée. Le schéma fait apparaître les MSN et les molécules d'ibuprofène, lesquelles pouvant être localisées à deux endroits différents :

- Soit l'ibuprofène est dans la suspension, dissout dans le solvant. On le qualifie alors « d'ibuprofène libre ».
- Soit l'ibuprofène est présent au sein des pores des MSN. Il interagit avec la surface de la silice par physisorption.

Un équilibre thermodynamique a lieu au cœur de la suspension, entre l'ibuprofène libre et les molécules physisorbées sur la surface des pores des MSN. Cet équilibre peut être décrit comme une isotherme de Langmuir, comme cela a déjà été fait dans la littérature (Andersson et al. 2004, Numpilai et al. 2016). Ainsi, la première étape de charge des molécules d'ibuprofène dans le réseau est effectuée grâce à ces molécules physisorbées (noté (1) dans la figure), avant même que ne commence l'étape d'atomisation.



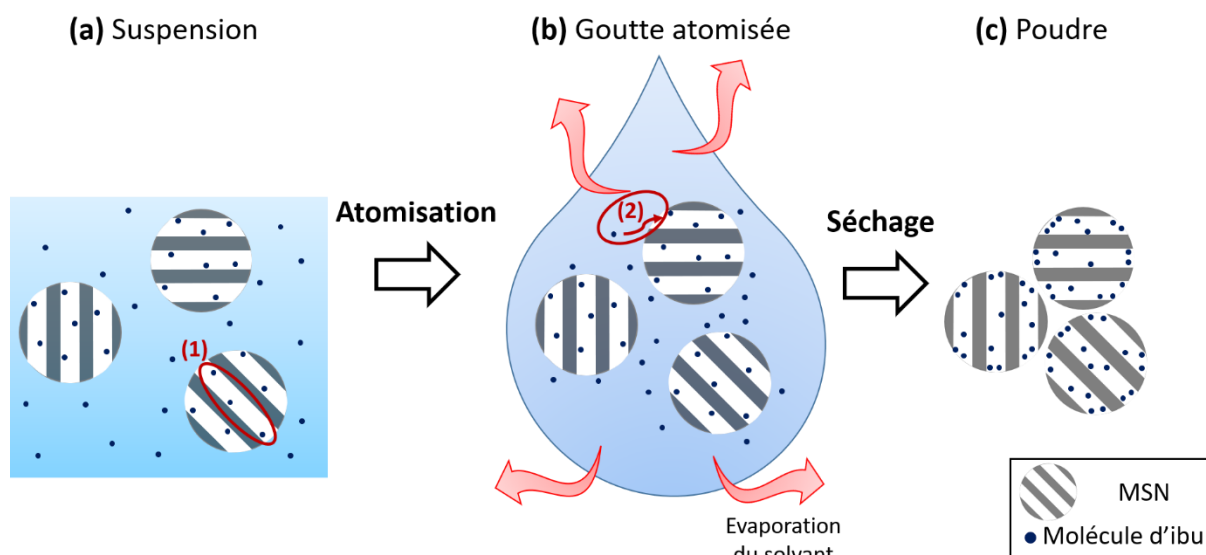


Figure III.40 : Schéma de principe d'encapsulation d'ibu au sein de MSN par atomisation. (1) Ibuprofène physisorbé ; (2) Diffusion de l'ibuprofène libre dans les pores

De plus, le couplage des techniques de caractérisation a permis d'en conclure qu'après atomisation, la totalité des molécules d'ibuprofène présentes dans la poudre le sont au sein des pores. Ainsi, l'ibuprofène libre dans la suspension doit donc finir par s'insérer dans les pores. Pour expliquer cela, il faut rappeler que la première étape de l'atomisation consiste à pulvériser la suspension sous forme de gouttelettes (étape (b)). Ces gouttelettes perdent du solvant par évaporation grâce à l'apport thermique du gaz sécheur. Au sein de la goutte, l'évaporation du solvant entraîne le rapprochement et même l'agglomération des MSN ; et c'est également à ce stade qu'a lieu la seconde étape de charge de l'ibuprofène. En effet, l'évaporation du solvant durant l'étape de séchage entraîne une diffusion des molécules d'ibuprofène libres au sein de la goutte. Cette diffusion, dans le cas où il y a des MSN, a lieu au cœur des pores, d'où un remplissage du réseau poreux (Wan et al. 2013). Lorsque le séchage est complet, la poudre alors obtenue est représentée sur l'étape (c) du schéma. Les molécules d'ibuprofène libres se placent dans les pores des MSN, de telle manière à ce que l'analyse de surface par adsorption d'azote révèle un réseau de pores bouché.

### III.4 Conclusion

Ce chapitre avait d'abord pour objectif d'identifier les différentes propriétés et caractéristiques des MSN synthétisées, afin de pouvoir les répartir en plusieurs lots constitués de particules aux propriétés les plus homogènes possibles. La synthèse de particules, réalisée en réacteur contrôlé, a permis d'obtenir des MSN de type MCM-41, avec des diamètres hydrodynamiques entre 250 et 300 nm et des pores de 3,0 nm de diamètre. Les propriétés du principe actif pur ont également été décrites, révélant un matériau cristallin dans sa forme solide.

Le vecteur et le principe actif ont été ensuite atomisés séparément, pour identifier les phénomènes qui peuvent avoir lieu durant l'atomisation-séchage de l'un et l'autre de ces composés. Nous avons pu voir que l'atomisation des MSN permet d'obtenir une poudre constituée d'agglomérats de particules, assimilables à des sphères creuses. Ces agglomérats font quelques  $\mu\text{m}$  de diamètre et leur caractérisation a montré une conservation des propriétés intrinsèques aux MSN (taille et organisation des pores, état physique des particules). D'autre part, le séchage par atomisation d'une

solution d'ibuprofène mène à une poudre cristalline. La structure de ces cristaux d'ibuprofène est la même que celle de l'ibuprofène initial. Toutes les observations et les résultats d'analyses obtenus lors de l'atomisation des MSN seules et de l'ibuprofène seul serviront par la suite à l'interprétation des résultats lors de la co-atomisation d'une suspension composée des deux constituants.

Enfin, la réalisation d'une atomisation de référence a permis de prouver tout d'abord la faisabilité de la charge de molécules d'ibuprofène à l'intérieur des pores des MSN grâce au procédé de co-atomisation séchage. La présence de principe actif dans le réseau a été démontrée grâce à la complémentarité de l'analyse de surface par adsorption d'azote, et du SAXS. L'utilisation de techniques de caractérisation multi-échelles et complémentaires ont révélé l'organisation des MSN entre elles sous forme d'agglomérats sphériques (MEB), ainsi que la localisation (adsorption d'azote, SAXS) et l'état physique du principe actif (DRX, ATG). Enfin, la RMN complète ces caractérisations et permet d'identifier également les interactions possibles entre la surface de la silice et les fonctions chimiques de l'ibuprofène. En s'appuyant sur les atomisations des constituants purs, nous avons pu par conséquent proposer un premier mécanisme de charge de l'ibuprofène dans les MSN en plusieurs étapes durant le procédé de co-atomisation séchage.

Les deux prochains chapitres se focaliseront sur la modification de plusieurs paramètres liés à la co-atomisation d'une telle suspension MSN-ibuprofène dans l'éthanol (paramètres de formulation et paramètres opératoires du procédé) et sur leurs effets sur les propriétés de la poudre finale. Les discussions se feront par comparaison des résultats d'analyse sur les poudres formées à ceux obtenus dans le cas de l'atomisation de référence présentée ici.



*Chapitre IV. Influence des paramètres  
de la formulation de la suspension*



Après avoir décrit l'atomisation effectuée dans des conditions considérées comme référentes, nous allons maintenant analyser l'effet de divers paramètres sur les propriétés du produit final. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons spécifiquement aux paramètres liés à la suspension initiale, notamment ses conditions de dispersion, les quantités relatives de MSN et d'ibuprofène, la concentration en solide ainsi que la composition du solvant de dispersion.

## IV.1 Variation des conditions liées à la formulation de la suspension initiale

Les différents paramètres que nous englobons sous le terme de « conditions de formulation de la suspension initiale » sont les suivants :

- Les conditions de dispersion de la suspension : ce terme regroupe à la fois le **mode de dispersion** effectué durant l'atomisation (agitation magnétique ou avec une sonde à ultrasons), mais également le **temps de mise en contact** des entités composant la suspension.
- Les quantités relatives de principe actif et de matrice : nous exprimerons ces quantités par le **rapport des quantités massiques d'ibuprofène et de silice**, et nous le noterons  $R_{Ibu:Si}$ .
- **La concentration de particules dans la suspension** : les quantités de principe actif et de particules peuvent également être modifiées, tout en gardant constant le ratio entre les deux, ainsi que le volume de suspension à atomiser. Par rapport aux conditions de référence, nous augmenterons la concentration de MSN et d'ibuprofène ce qui augmentera la quantité finale de poudre récupérée. Dans la suite, nous ne parlerons que de la concentration de particules bien que la concentration en ibuprofène soit modifiée également.
- **La composition du solvant** : L'éthanol a été utilisé comme solvant de référence, mais on peut également travailler avec un solvant mixte éthanol / eau, afin de diminuer les risques potentiels lors de la manipulation.

Les différentes conditions choisies pour chacun de ces paramètres liés à la formulation initiale sont rassemblées dans le tableau suivant, et seront présentées dans les différentes parties de ce chapitre.

Tableau IV.1 : Expériences réalisées et variation des paramètres opératoires liés à la formulation de la suspension

Label expérience	Paramètre modifié	Conditions de dispersion	Temps mise en contact : $t_{imp}$	Ratio massique : $R_{ibu:Si}$	Conc. des MSN : [Si]	Compo. solvant
Ref	Référence	Agitation magnétique	15 min	35:65	5 g.L <sup>-1</sup>	100 % EtOH
US1	Dispersion durant agitation	US Pulsés : 10'' chaque 20''	15 min	35:65	5 g.L <sup>-1</sup>	100 % EtOH
US2		US Pulsés : 10'' chaque 1'				
US3		US Pulsés : 10'' chaque 3'				
$t_{imp1}$	Temps de mise en contact	Agitation magnétique	1 h puis redispersion	35:65	5 g.L <sup>-1</sup>	100 % EtOH
$t_{imp2}$			1 h			
$t_{imp3}$			20 h			
R1	$R_{ibu:Si}$	Agitation magnétique	15 min	0:100	5 g.L <sup>-1</sup>	100 % EtOH
R2				20:80		
R3				25:75		
R4				30:70		
R5				40:60		
R6				45:55		
R7				50:50		
R8				80:20		
R9				100:0		
[Si]1	[Si]	Agitation magnétique	15 min	35:65	10 g.L <sup>-1</sup>	100 % EtOH
[Si]2					15 g.L <sup>-1</sup>	
S1	Compo. solvant	Agitation magnétique	15 min	35:65	5 g.L <sup>-1</sup>	75 % EtOH / 25 % Eau
S2						50 % EtOH / 50 % Eau
S3						25 % EtOH / 75 % Eau

Tous les paramètres liés au procédé d'atomisation seront maintenus constants et fixés aux valeurs considérées comme valeurs de références, et décrites dans le Chapitre III, à savoir :

- La taille des orifices de la buse d'atomisation sera de  $\varnothing_{buse} = 7 \mu m$  ;
- La colonne sera en configuration basse, c'est-à-dire que la hauteur totale de la colonne est de 110 cm ;
- Le débit de suspension atomisé est défini à partir du taux d'atomisation ; celui-ci sera fixé à 100 % ;
- La température du gaz sécheur sera fixée à l'entrée à  $T_e = 70 \text{ }^\circ\text{C}$ , et
- Le débit du gaz sécheur sera fixé à  $D_{v_{N_2}} = 100 \text{ L.min}^{-1}$ .

Un ensemble de méthodes de caractérisation multi-échelles sera déployé afin de décrire les phénomènes qui peuvent avoir lieu lors de la modification de ces paramètres sur la charge en ibuprofène dans les pores des MSN.

## IV.2 Influence des conditions de dispersion de la suspension

Dans un procédé d'atomisation, la dispersion initiale de la suspension est l'un des premiers paramètres susceptibles d'impacter les propriétés du produit final. L'homogénéisation de la suspension est une condition importante : si la suspension est bien dispersée, la quantité de particules présentes dans les gouttes formées lors de la nébulisation sera homogène et le séchage des gouttes individuelles génèrera des agglomérats de MSN relativement similaires en taille et en composition. L'objectif souhaité est donc d'obtenir une suspension de MSN la plus homogène possible. A cette fin, une sonde à ultrasons a été utilisée, fonctionnant en mode continu ou pulsé. L'application des ultrasons peut être réalisée soit avant l'atomisation, soit au cours de l'opération.

Une autre condition propre à la suspension initiale est le temps de mise en contact entre l'ibuprofène, les nanoparticules et le solvant, avant le début du séchage de cette suspension.

### IV.2.1 Agitation de la suspension durant l'atomisation

Afin de réaliser au mieux l'homogénéisation, nous avons utilisé une sonde à ultrasons, qui est la même que celle utilisée pour les analyses DLS. Des essais préliminaires de dispersion des MSN ont permis de montrer que l'application en continu des ultrasons à une puissance de 350 W durant 5 min suffisait largement à disperser les MSN et la suspension restait homogène pendant plusieurs dizaines de minutes. Ainsi, ce traitement sous ultrasons est réalisé avant chaque atomisation.

Cependant, lors des essais réalisés dans ce projet, l'opération d'atomisation dure quelques dizaines de minutes environ selon le volume de suspension traité et les conditions d'atomisation. Aussi, cette étape préalable pourrait ne pas être suffisante pour maintenir une homogénéisation correcte de la suspension pendant toute la durée de fonctionnement de l'atomiseur. De plus, on peut souligner que la température de la suspension atteint environ 45 °C au bout de ces 5 min de dispersion. Réaliser une agitation de la suspension en utilisant constamment la sonde à ultrasons risquerait alors de trop chauffer la suspension, et d'évaporer une partie du solvant avant même qu'il soit atomisé. C'est pour cette raison que différents essais ont été réalisés afin d'observer l'impact du mode de dispersion de la suspension sur le résultat de l'atomisation :

- En maintenant la suspension agitée à l'aide d'un barreau magnétique après l'étape préalable de dispersion de la suspension sous ultrasons (5 min à 350 W). L'atomisation démarre 10 min après la fin de la dispersion sous ultrasons. Ce protocole correspond à celui qui a été utilisé pour l'expérience de référence décrite au Chapitre III.
- En appliquant des ultrasons en mode pulsé (fonctionnement intermittent de la sonde, comportant des temps de pause) selon différents scénarii : 10 secondes de fonctionnement toutes les 20 secondes, toutes les minutes, ou toutes les 3 minutes. La suspension est maintenue constamment sous agitation magnétique.

Ces essais ont été réalisés avec un rapport massique des concentrations en ibuprofène et silice fixé à  $R_{\text{Ibu:Si}} = 35:65$ .



### IV.2.1.1 Comportement et morphologie des agglomérats

Des observations ont été réalisées au cours des essais, portant essentiellement sur le rendement de récupération de la poudre en fin d'opération. On observe que l'utilisation des ultrasons pulsés pendant l'atomisation a grandement impacté la quantité de poudre récupérée en sortie de procédé. Rappelons que la récupération de la poudre s'effectue par raclage au niveau de l'électrode de collecte une fois l'atomisation terminée. Lors de chaque essai réalisé en appliquant des US en mode pulsé durant l'atomisation, une poudre très volatile et avec des propriétés électrostatiques exacerbées a été obtenue. La volatilité de la poudre a rendu très difficile sa récupération, et donc diminué de manière importante le rendement de récupération de la poudre. En effet, on passe d'un rendement compris entre 50 et 80 % pour une dispersion par agitation magnétique durant l'atomisation, à un rendement voisin de 30 % lorsque l'on utilise les US pendant l'atomisation.

La poudre récupérée après atomisation a été analysée au MEB pour chaque condition de dispersion. Quelques clichés sont présentés sur la Figure IV.1. On observe des agglomérats, qui semblent principalement composés de MSN. Une réelle différence est observée selon si la suspension a été agitée magnétiquement ou avec des US pulsés. En effet, lorsque la dispersion est réalisée par agitation magnétique, les agglomérats obtenus sont de forme relativement homogène et de plusieurs micromètres de diamètre (on peut distinguer quelques sphères creuses parmi les agglomérats). Quand la suspension initiale est dispersée avec des ultrasons pulsés, on peut également observer quelques agglomérats de propriétés similaires. Mais on voit aussi des agglomérats plus déstructurés en termes d'organisation et de dimension, voire même des MSN isolées. En outre, les clichés montrent la présence d'agglomérats de MSN bien plus petits en taille (inférieurs à 1  $\mu\text{m}$ ) et de forme assez hétérogène. Les poudres obtenues sont en revanche très similaires pour tous les essais réalisés avec les dispersions effectuées sous ultrasons, et ce quelle que soit la fréquence des US pulsés. On voit effectivement dans les 3 cas une hétérogénéité de taille et de forme des agglomérats obtenus.

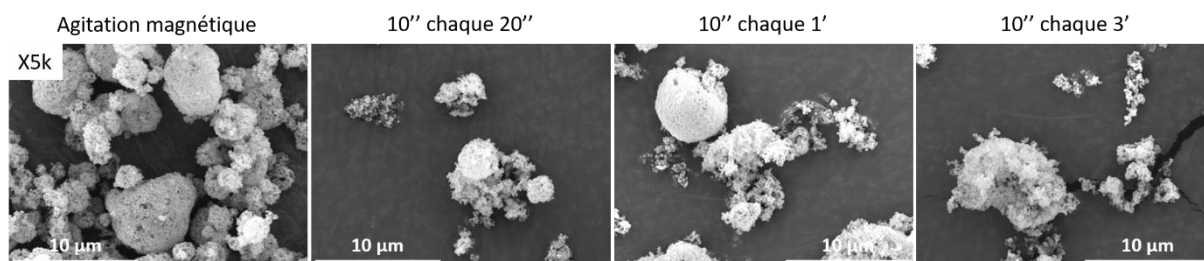


Figure IV.1 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées sous différentes conditions de dispersion de la suspension (les MSN viennent du Lot01)

Les propriétés des poudres sont donc fortement impactées lorsque la suspension est maintenue sous agitation par ultrasons pulsés. L'utilisation d'une sonde qui envoie des ondes de chocs dans la suspension semble être la source de cette difficulté à obtenir des agglomérats homogènes et denses. L'influence de l'utilisation d'ultrasons durant la synthèse de particules de silice (non poreuse) a été analysée par Ramesh et al. 1997, et on peut s'appuyer sur les conclusions tirées par ces auteurs pour discuter de l'effet des ultrasons sur l'agglomération des MSN. Les ondes de chocs engendrées au sein de la suspension placent les particules dans un flux turbulent. L'utilisation des ultrasons induit un effet thermique associé à la cavitation, et cette énergie très importante localement peut causer des ruptures de liaisons faibles. Les particules sèches sont initialement introduites dans la suspension sous forme d'agglomérats formés *via* des forces électrostatiques de Van der Waals ; ces agglomérats se dispersent lors de la première utilisation des ultrasons (réalisée en continu, pendant 5 min). Cependant, il est possible que l'énergie apportée par les US puisse également modifier la structure des fonctions silanols

de surface Si-OH (avec la formation potentielle de radicaux par exemple) (Bang et Suslick 2010). Lorsque la suspension est maintenue sous agitation pendant toute la durée de l'atomisation avec les US pulsés, leur utilisation répétée peut provoquer une modification des silanols plus fréquente. Cette modification en surface pourrait alors générer pour les particules des difficultés à s'agglomérer, et on pourrait donc obtenir des agglomérats plus déstructurés, voire des particules isolées. Le rapport Surface / Volume des agglomérats obtenus est largement modifié par rapport à l'atomisation de référence, et cela devient plus difficile de les récupérer (propriétés électrostatiques exacerbées, agglomérats plus légers), ce qui diminue fortement le rendement de poudre récupérée.

#### IV.2.1.2 Remplissage du réseau poreux

En plus des observations réalisées précédemment et les différentes conclusions qui peuvent en découler, d'autres techniques ont été utilisées pour en savoir plus sur le remplissage de la porosité des MSN durant l'atomisation. Comme décrit dans le Chapitre III, il est possible d'obtenir des informations sur le remplissage des pores *via* la Diffusion des Rayons X aux Petits Angles (SAXS), ou encore à l'aide d'analyse de surface par adsorption d'azote.

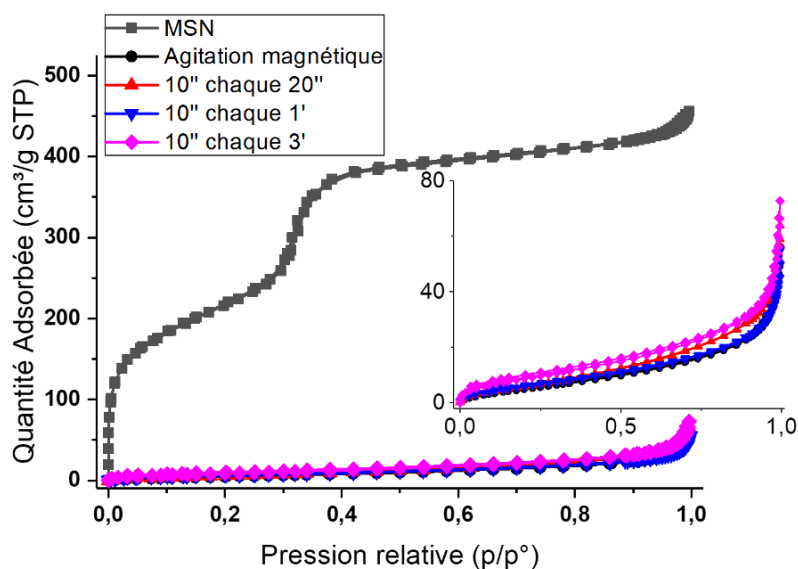


Figure IV.2 : Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote de MSN et de poudres atomisées sous différentes conditions de dispersion (les MSN viennent du Lot01). Encart : Zoom sur les isothermes correspondant aux 4 poudres atomisées

La Figure IV.2, révélant les isothermes d'adsorption et de désorption d'azote des poudres atomisées sous différentes conditions de dispersion, montre une vraie différence entre ceux-ci et les isothermes des MSN initiales : chaque poudre atomisée possède des isothermes de type II (caractéristique d'un matériau microporeux ou non poreux d'après la classification IUPAC). En comparant toutes les poudres atomisées, on peut voir que les isothermes d'adsorption et de désorption suivent la même allure que celles obtenues pour l'atomisation de référence, qui a été décrite au Chapitre III. A l'aide des théories BET et BJH, les valeurs de surface spécifique, de volume poreux et de diamètre de pores sont calculées et présentées dans le Tableau IV.2. On peut voir que pour toutes les poudres atomisées, les valeurs de  $S_{spé}$  et  $V_{poreux}$  sont très largement inférieures à celles des nanoparticules initiales (MSN Lot01).

Tableau IV.2 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote des MSN initiales (avant atomisation), et des particules chargées atomisées avec différentes conditions de dispersion de la suspension (les MSN viennent du Lot01)

Label expérience	Agitation durant atomisation	$S_{spé}$ ( $m^2.g^{-1}$ )	$V_{poreux}$ ( $cm^3.g^{-1}$ )	$d_{pores}$ (nm)
MSN	MSN Lot 01	806	0,754	3,0
Ref	<b>Agitation magnétique</b>	<b>23</b>	<b>0,045</b>	-
US1	US Pulsés : 10'' chaque 20''	28	0,056	-
US2	US Pulsés : 10'' chaque 1'	26	0,045	-
US3	US Pulsés : 10'' chaque 3'	36	0,057	-

En s'intéressant maintenant uniquement aux échantillons atomisés, d'autres observations peuvent être faites. Tout d'abord, on peut souligner le fait que les conditions de dispersion ne semblent pas modifier la localisation des molécules d'ibuprofène dans les pores ; en effet, les valeurs de surface spécifique et de volume poreux obtenues sont proches pour toutes les poudres atomisées. On peut cependant voir que la surface spécifique et le volume poreux sont sensiblement plus faibles lorsque l'échantillon est dispersé par agitation magnétique durant l'atomisation. Pour les échantillons obtenus en imposant une agitation par ultrasons et en se rapportant aux clichés MEB vus précédemment, on peut relier la légère augmentation de la surface spécifique au fait que les agglomérats soient plus petits et que l'on ait des nanoparticules isolées. Cette tendance est en cohérence avec la littérature, qui relève une surface spécifique plus faible quand les agglomérats de particules sont plus gros (Ramesh et al. 1997).

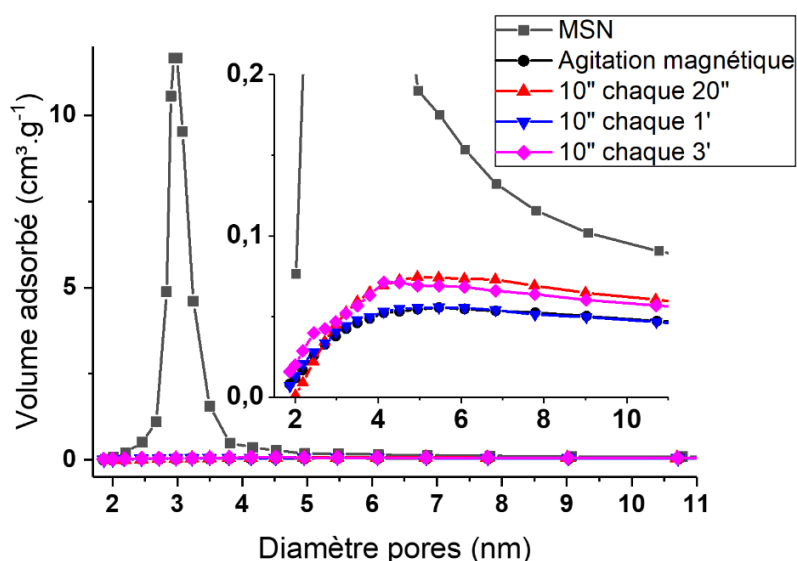


Figure IV.3 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote) de MSN et de poudres atomisées sous différentes conditions de dispersion (les MSN viennent du Lot01)

Enfin, les distributions de taille de pores, obtenues à l'aide de la théorie BJH et tracées en Figure IV.3, suivent également la même allure que l'atomisation de référence ; les valeurs de surface spécifique et de volume poreux obtenues ne présentent pas de pic de volume adsorbé pouvant révéler un diamètre lié à la porosité des nanoparticules. Comme cela a été développé pour le cas de référence au Chapitre III, cela peut traduire soit un remplissage total du réseau par les molécules d'ibuprofène, soit un bouchage des pores par ces mêmes molécules. Au vu de la similarité des courbes obtenues dans différentes conditions de dispersion, on peut supposer que le remplissage du réseau par les molécules d'ibuprofène n'est que peu affecté par ce paramètre.

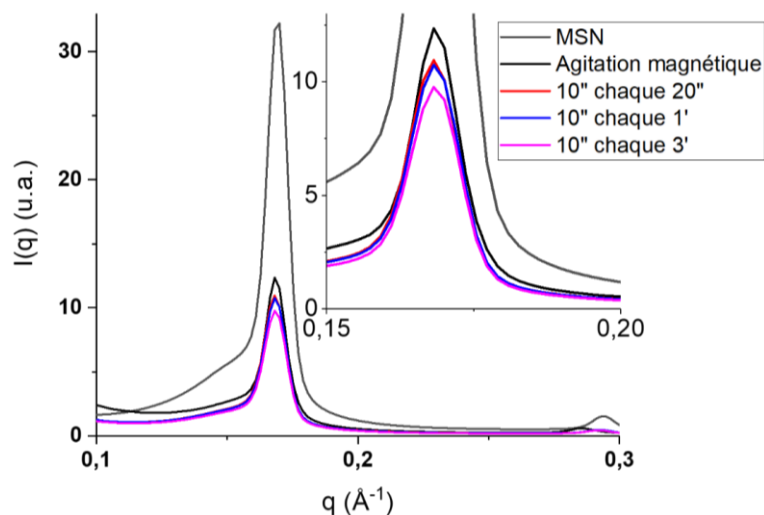


Figure IV.4 : Courbes SAXS de MSN et de poudres atomisées dans différentes conditions d'utilisation d'ultrasons pulsés (les MSN viennent du Lot01)

Les courbes obtenues par SAXS en faisant varier les conditions de dispersion de la suspension sont présentées sur la Figure IV.4. En se focalisant sur les courbes correspondant aux poudres atomisées dans différentes conditions de dispersion, on peut voir que les courbes sont également très semblables. En effet, les pics principaux de diffraction liés à l'organisation du réseau poreux sont d'intensité quasiment identiques, ce qui implique donc que le remplissage des pores est similaire. On peut tout de même observer que la poudre dispersée par agitation magnétique (expérience de référence) possède un pic de diffraction légèrement plus intense que les échantillons dont la suspension a été dispersée par US pulsés. Pour ces derniers, une faible tendance peut être relevée : l'intensité du pic diminue quand la fréquence des ultrasons pulsés est abaissée. Le contraste (différence de densité entre l'intérieur de la porosité et le mur de silice) est donc de plus en plus faible, ce qui peut indiquer que les pores sont légèrement plus remplis en ibuprofène quand les ultrasons pulsés sont utilisés toutes les 3 minutes. Les différences ne sont cependant pas assez significatives pour conclure quant à une réelle différence de quantité d'ibuprofène chargée.

#### IV.2.1.3 Effet de l'agitation sur l'encapsulation d'ibuprofène dans les MSN

Le paramètre modifié ici, à savoir le mode de dispersion de la suspension, joue essentiellement sur le type d'agglomérats obtenus après atomisation. Nous avons pu voir effectivement une différence importante sur les agglomérats entre une suspension agitée magnétiquement et une suspension agitée à l'aide d'ultrasons pulsés. Avec des US pulsés, on a pu trouver tout type de solide, allant de MSN seules à des agglomérats atteignant plusieurs  $\mu\text{m}$ , de forme assez variable. Au contraire, une dispersion par agitation magnétique donne une poudre atomisée de propriétés plus homogènes (agglomérats de quelques  $\mu\text{m}$  de forme sphérique principalement, pas de particules isolées). Il semble par ailleurs que les pores soient remplis de manière similaire, quel que soit le mode d'agitation. On peut enfin noter que la fréquence d'utilisation des US pulsés (sur la gamme de variation considérée) ne semble pas être un paramètre qui impacte les propriétés finales de la poudre.

Pour conclure, le rôle des ultrasons est primordial dans un premier temps pour désagglomérer les particules et les disperser au sein de la suspension, mais l'agitation magnétique semble être suffisante pour maintenir une homogénéité de la dispersion durant le temps d'atomisation. En outre,

la difficulté de réalisation de l'étape d'atomisation du fait de l'obtention d'une poudre très volatile et d'un faible rendement de récupération nous conduisent à conclure que l'utilisation des US pulsés durant l'atomisation n'est pas une méthode de dispersion appropriée. Les conditions d'agitation (agitation magnétique) utilisées lors de l'expérience de référence seront donc reproduites pour tous les essais décrits dans la suite du document.

## IV.2.2 Temps de mise en contact

Un autre paramètre lié à la dispersion de la suspension à atomiser est, par exemple, le temps de mise en contact, c'est-à-dire le temps entre le moment où les composés et le solvant entrent en contact, et le moment où l'atomisation démarre. Pendant cette durée, qui peut également être assimilée à un « temps d'imprégnation », les molécules d'ibuprofène peuvent pénétrer le réseau poreux.

L'atteinte d'un équilibre entre les molécules d'ibuprofène au sein du solvant et les molécules déjà adsorbées dans les MSN peut nécessiter un certain temps (phénomène déjà évoqué lors de l'atomisation de référence dans le Chapitre III) et il serait donc envisageable de charger davantage les particules en augmentant le temps de mise en contact. Par ailleurs, si le temps de mise en contact est trop long, les MSN en suspension pourraient commencer à s'agglomérer de manière significative avant l'opération d'atomisation. Il semble donc intéressant de trouver un compromis entre ces deux phénomènes pour optimiser la charge des MSN en principe actif.

Afin d'évaluer l'impact de ce paramètre sur les propriétés de la poudre atomisée obtenue, divers temps de mise en contact ont été testés : 15 min (temps de référence), 1 h et 20 h. Il est important de noter que pour chacun des essais réalisés, la suspension est dispersée au préalable avec la sonde à ultrasons, fonctionnant en continu, pendant 5 minutes à 350 W. Dans le cas où le temps de mise en contact est de 1 h, la suspension a : soit été atomisée directement (notée 1 h), soit elle a été soumise une seconde fois à la sonde à ultrasons (à nouveau pendant 5 minutes à 350 W) avant de l'atomiser (notée 1 h + US). Dans chacun des cas, la suspension est placée sous agitation magnétique quand les ultrasons ne sont pas en fonctionnement. Le rapport massique des concentrations en ibuprofène et silice dans la suspension initiale est toujours fixé à :  $R_{\text{ibu:Si}} = 35:65$ .

### IV.2.2.1 Observations préliminaires de la poudre

On peut tout d'abord noter que la quantité de poudre récupérée est restée relativement semblable quel que soit le temps de mise en contact, avec un rendement autour de 70 % pour chaque temps d'imprégnation étudié. Cependant, lorsque le temps de mise en contact est de 1 heure ou plus, une quantité plus importante de poudre sèche a été récoltée autour de la buse. De plus, dans ces cas, les températures  $T_{\text{tête}}$  (température de la tête de buse d'atomisation) et  $T_s$  (température du gaz sécheur en sortie de l'atomiseur) étaient plus basses lors des premières minutes d'atomisation que dans le cas où les temps d'attente étaient de 15 min ou de 1 h avec redispersion. Elles étaient respectivement de  $T_{\text{tête}} = 40$  °C et  $T_s = 30$  °C au bout de 5 min, alors qu'elles atteignent  $T_{\text{tête}} = 70$  °C et  $T_s = 42$  °C environ en fin de manipulation (valeur normalement atteinte au bout d'environ 5 min pour les autres essais d'atomisations). L'utilisation des ultrasons chauffant la suspension (45 °C au bout de 5 min de dispersion à 350 W), celle-ci a probablement eu le temps de refroidir pendant le long temps de mise en contact, ce qui implique que les valeurs de  $T_{\text{tête}}$  et  $T_s$  étaient plus basses pendant les premiers temps de l'atomisation (pendant 5 min environ). Mais ces premières minutes à une

température relativement « basse » (autour de 25 °C) n'ont pas d'impact véritable sur le reste du procédé, pour lequel la suspension monte ensuite à environ 40-45 °C à cause de la recirculation en continu de la suspension entre la tête d'atomisation et le béccher d'alimentation.

#### IV.2.2.2 Morphologie et composition des agglomérats

Des clichés MEB ont été réalisés sur les poudres atomisées après différents temps de mise en contact (voir Figure IV.5). On peut voir que lorsque le temps de mise en contact augmente, les agglomérats de particules obtenus semblent plus homogènes en termes de taille, mais également de forme. Ceux-ci sont bien plus sphériques lorsque le temps de mise en contact est de 20 h. En revanche, lorsque l'on effectue une redispersion au bout d'une heure de mise en contact, on peut voir que les agglomérats ont des tailles très diverses, allant jusqu'à des diamètres bien plus petits (bien inférieurs au  $\mu\text{m}$ , voir le cliché à x2,3 k) et contenant donc bien moins de MSN. La seconde utilisation des US pour disperser la suspension semble avoir rendu plus difficile l'agglomération des particules durant le procédé d'atomisation séchage. Cela semble être cohérent avec ce que l'on a pu voir dans la partie IV.2.1.

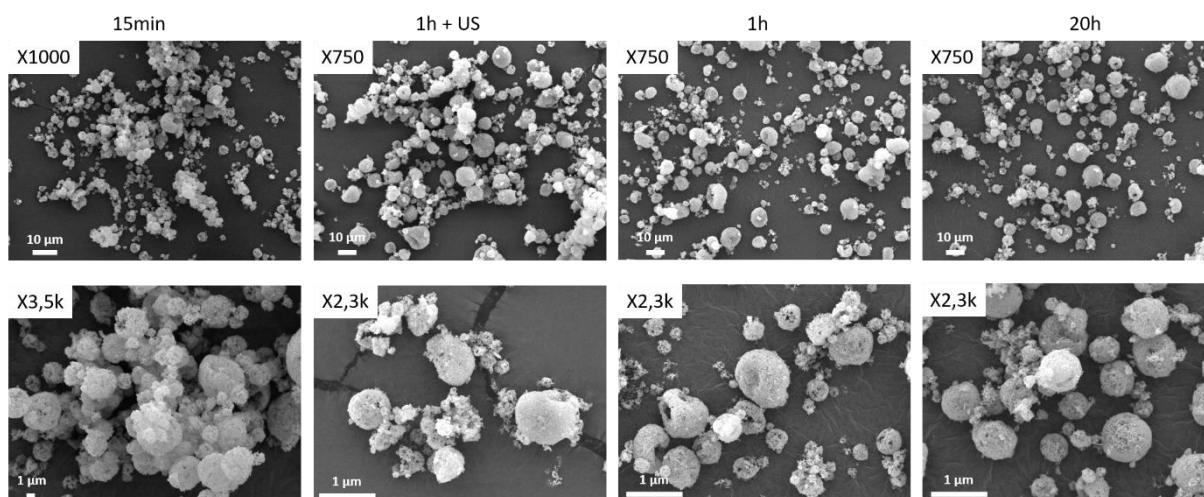


Figure IV.5 : Images MEB de poudre atomisée avec différents temps de mise en contact (les MSN viennent du Lot02)

Ces échantillons de poudre ont été aussi analysés par DRX, afin de savoir si le système observé comportait des cristaux d'ibuprofène. Les diffractogrammes présentés sur la Figure IV.6 semblent présenter des pics cristallins, à 22 °, mais également légèrement à 15 °, 25 ° et 45 °. Cependant, ces pics peuvent être retrouvés dans le Chapitre II au niveau du diffractogramme du porte-échantillon en aluminium. Ici, la poudre a été analysée à l'aide du passeur d'échantillons ; nous avons donc utilisé ces portes échantillon en aluminium, qui peuvent contenir moins de poudre. L'épaisseur de poudre étant moins importante, le signal lié au porte-échantillon est visible dans ce cas. On n'observe néanmoins pas d'autres pics, qui pourraient être caractéristique d'un matériau cristallin dans la poudre ; les courbes ont toutes une allure similaire à celle obtenue en analysant des MSN seules non atomisées (MSN Lot02 ici), à savoir un amas diffus centré autour de 25 ° lié à la présence de silice. Ainsi, on peut donc en conclure que les agglomérats de particules atomisées ne possèdent pas d'ibuprofène cristallin, quel que soit le temps de mise en contact. L'intensité légèrement plus importante pour la poudre de référence (15 min) peut être due à la quantité de poudre plus importante dans le porte-échantillon.

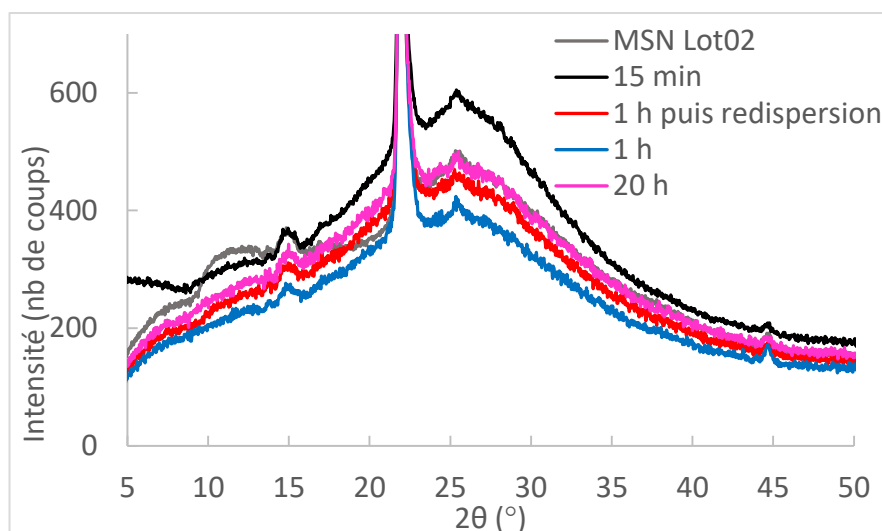


Figure IV.6 : Courbes DRX de MSN et de poudres atomisées après différents temps de mise en contact (les MSN viennent du Lot02)

#### IV.2.2.3 Remplissage du réseau poreux

Les résultats d'analyse de surface par adsorption d'azote sont présentés dans le Tableau IV.3. On relève une grande différence entre les MSN seules non atomisées et les particules atomisées après différents temps de mise en contact. En effet, on observe une chute de la surface spécifique et du volume poreux lorsque les particules sont atomisées avec l'ibuprofène, quel que soit le temps de mise en contact. Par ailleurs, de légères différences sont visibles en fonction des différents temps d'imprégnation. Tout d'abord, on peut observer que lorsque ce temps augmente, les valeurs de  $S_{spé}$  et de  $V_{poreux}$  sont plus importantes. De plus, la théorie BJH permet d'obtenir une valeur de diamètre de pores cohérente, bien que l'intensité du pic soit très faible (voir Figure IV.7). Enfin, si l'on compare les deux poudres atomisées après le même temps d'imprégnation préalable (1 h), mais où l'une a été atomisée directement et l'autre a subi une redispersion sous ultrasons avant atomisation, on peut observer une différence significative. La surface spécifique pour l'échantillon dispersé deux fois est plus faible ( $42 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  contre  $58 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  pour l'échantillon non redispersé).

Tableau IV.3 : Propriétés de surface de MSN et de poudres atomisées à différents temps de mise en contact, obtenues par adsorption d'azote (les MSN viennent du Lot02)

Label expérience	Temps de mise en contact	$S_{spé} (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	$V_{poreux} (\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	$d_{pores} (\text{nm})$
MSN	MSN Lot02	921	0,847	3,0
<b>Ref</b>	<b>15 min</b>	<b>23</b>	<b>0,045</b>	-
$t_{imp1}$	1 h puis redispersion	42	0,063	-
$t_{imp2}$	1 h	58	0,067	2,4
$t_{imp3}$	20 h	59	0,065	2,5

Le fait que la surface spécifique soit légèrement plus importante lorsque le temps de mise en contact est plus long signifie que les molécules d'azote qui viennent s'adsorber sur les MSN sont plus nombreuses. Autrement dit, il reste plus de surface disponible dans le réseau poreux après un temps de mise en contact plus important. Ceci est également observable avec les distributions de taille de pores obtenues en Figure IV.7. En effet, on peut voir pour les poudres atomisées avec 1 h et 20 h de temps de mise en contact qu'un pic de très faible intensité se trouve autour de 2,4 nm. Cette

distribution indique que les molécules d'azote peuvent s'adsorber au sein du réseau mésoporeux qui se retrouve donc moins rempli (ou moins obstrué) lorsque le temps de mise en contact est plus important. Inversement, lorsque la suspension est dispersée une nouvelle fois aux ultrasons, la poudre atomisée a une surface spécifique plus faible et ne possède pas de diamètre de pores réellement visible sur sa distribution. Ceci implique que le réseau est plus rempli (ou que les pores sont obstrués) après qu'une seconde dispersion ait été effectuée juste avant l'atomisation.

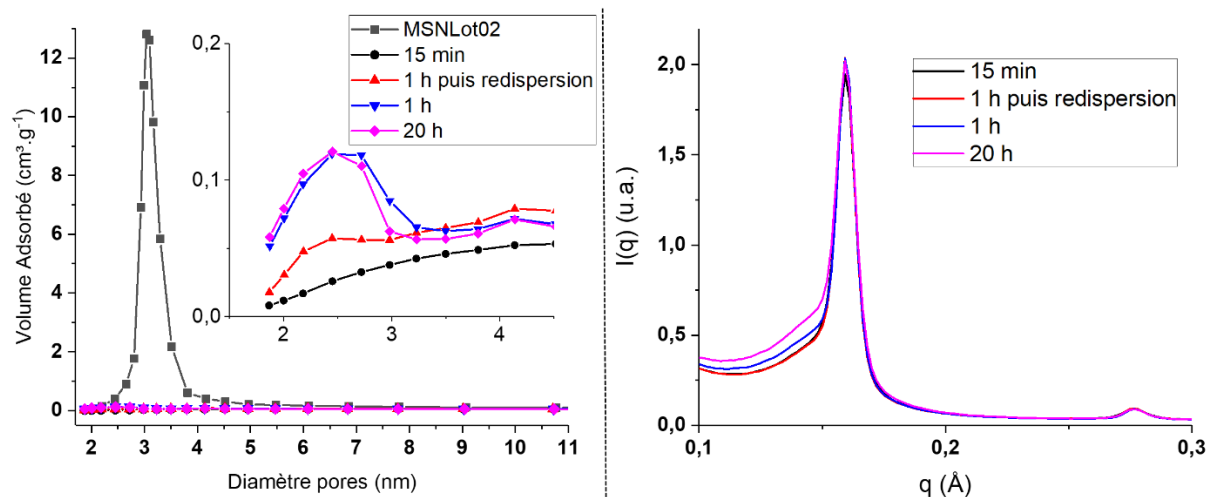


Figure IV.7 : Distributions de taille de pores (obtenue par Adsorption d'azote) et courbes SAXS de MSN et de poudres atomisées dans différentes conditions de dispersion (les MSN viennent du Lot02)

De plus, des analyses ont été effectuées par SAXS pour quantifier les différences de remplissage du réseau poreux selon les conditions d'atomisation (voir Figure IV.7). Les courbes obtenues ne montrent pas de nette différence en termes d'intensité diffusée selon les essais ; cela implique que la quantité de molécules au sein des pores est similaire pour les différents temps de mise en contact. Or, on avait observé précédemment que les mesures obtenues en adsorption d'azote différaient légèrement selon les conditions. On peut alors supposer que la quantité d'ibuprofène présent dans le réseau est identique, mais que les molécules sont localisées différemment. On peut proposer le schéma présenté sur la Figure IV.8 pour expliquer ceci. Dans le cas où le temps d'imprégnation est d'une quinzaine de minutes (ou d'une heure, suivi d'une nouvelle redispersion), le SAXS prouve la présence de molécules au sein du réseau, mais l'adsorption d'azote ne montre pas de distribution associée à cette porosité, ce qui signifie que les molécules d'azote n'ont pas pu s'adsorber dans les pores. Il est possible que des molécules d'ibuprofène se trouvent donc à l'extrémité des pores, ce qui limite l'accès à l'intérieur des pores pour les molécules d'azote lors de l'analyse de surface. Les molécules d'ibuprofène seraient alors organisées selon le cas (a). Pour un temps de contact plus important (1 h sans redispersion ou 20 h), le remplissage du réseau poreux est identique (démonstré en SAXS) mais l'adsorption d'azote montre la présence d'une distribution liée à la porosité des MSN. On peut alors supposer que les particules chargées sont dans le cas (b). Une partie des molécules qui se trouvaient aux extrémités des pores dans le cas précédent sont cette fois présentes au cœur du réseau, permettant l'accès à une partie des pores pour l'azote lors de l'analyse de surface. Le temps de mise en contact semble donc jouer un rôle sur l'organisation des molécules d'ibuprofène dans les pores. Lorsque la suspension est préparée longtemps avant l'atomisation, les molécules d'ibuprofène ont plus de temps pour diffuser à l'intérieur du réseau mésoporeux et un plus grand nombre de molécules est déjà au sein du réseau avant l'atomisation ; il y a alors moins d'ibuprofène « libre ». Celui-ci vient s'insérer dans les pores durant l'atomisation comme dans le cas de référence. Mais comme la quantité d'ibuprofène libre est plus faible, celui-ci n'obstrue pas l'extrémité des pores en intégralité, comme cela est le cas lors d'un temps de mise en contact de 15 min.



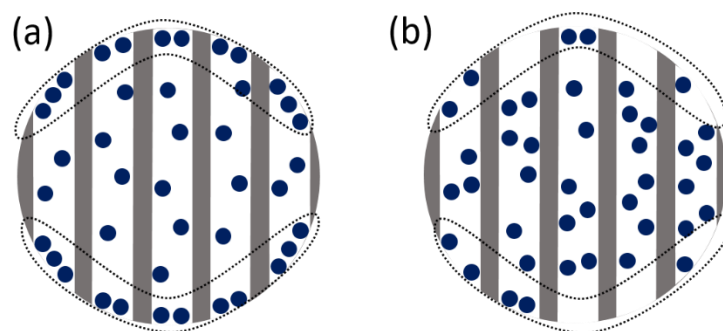


Figure IV.8 : Représentation schématique d'une MSN chargée en ibuprofène avec les pores obstrués par des molécules d'ibuprofène (a), et des pores non obstrués (b). En pointillés, l'extrémité des pores des MSN

Parmi les conditions de dispersion qui ont été étudiées, nous avons donc pu voir que le type d'agitation ne semblait pas modifier la charge des MSN en principe actif. Les propriétés associées à la mésoporosité sont effectivement similaires, que la suspension soit agitée magnétiquement ou à l'aide d'ultrasons pulsés. Cependant, c'est à plus grande échelle que ce paramètre a un impact : les agglomérats sont moins homogènes en taille et en forme lors d'une agitation par ultrasons, et le rendement de récupération de la poudre en sortie d'atomiseur est bien moins important.

Concernant le temps de mise en contact, ou temps d'imprégnation, on n'observe pas de modification du rendement, et les agglomérats semblent légèrement plus homogènes en termes de taille et de forme pour un temps d'imprégnation plus long. De plus, la caractérisation à l'échelle du réseau poreux semble prouver une charge similaire en quantité, mais organisée différemment dans les pores. Il serait judicieux de poursuivre l'étude de ce paramètre avec d'autres temps de mise en contact, mais également en utilisant d'autres techniques de caractérisation qui pourraient expliquer le comportement de l'ibuprofène dans le réseau, comme la RMN du solide afin d'identifier l'état physique des molécules dans les pores (liquid-like, ou amorphe qui serait synonyme d'une densification des molécules). Ces essais et analyses n'ont pas été entrepris dans le cadre de cette thèse, mais pourraient constituer des perspectives à ce travail.

### IV.3 Influence du Ratio $R_{\text{ibu:Si}}$

L'optimisation de la charge d'un vecteur en molécules actives est principalement guidée par la quantité relative de principe actif par rapport à la quantité de matrice présente. Selon le vecteur et le principe actif utilisés, on peut charger le vecteur jusqu'à une quantité maximale théorique de principe actif. Au-delà de cette quantité, il n'est plus possible d'encapsuler le principe actif car le vecteur est chargé au maximum de son potentiel. Le principe actif se retrouverait alors en dehors du nanovecteur. Afin d'observer au mieux comment évolue la charge selon les quantités relatives de principe actif et de matrice, nous avons fait varier le ratio massique  $R_{\text{ibu:Si}}$ . Pour rappel, les atomisations réalisées aux ratios 0:100 (MSN atomisées sans ibuprofène), 35:65 (atomisation de référence) et 100:0 (ibuprofène atomisé sans MSN) ont été largement décrites au chapitre précédent. Afin de s'assurer d'avoir une quantité suffisante de poudre pour les analyses, nous avons placé une quantité initiale de poudre (MSN et ibuprofène) d'au moins 650 mg pour chaque ratio (sauf pour 0:100, où 400 mg ont suffi, et 100:0 où l'on a dû se placer dans d'autres conditions, voir Chapitre III pour plus de détails). Le Tableau IV.4 résume les masses de particules et de principe actif ainsi que le volume de solvant préparés pour chaque ratio  $R_{\text{ibu:Si}}$  étudié.

Tableau IV.4 : Quantités de MSN (du Lot01), d'ibuprofène et d'éthanol dans la suspension initiale selon le ratio  $R_{Ibu:Si}$ 

$R_{Ibu:Si}$	0:100	20:80	25:75	30:70	35:65	40:60	45:55	50:50	80:20	100:0
$m_{MSN}$ (mg)	400	629	501	478	426	401	376	375	200	0
$m_{ibu}$ (mg)	0	157	168	204	231	269	309	376	800	12010
$V_{EtOH}$ (mL)	80	125	100	95	85	80	75	75	40	600

Concernant le rendement de récupération de la poudre, on a pu constater qu'il est resté relativement important pour les faibles ratios. En effet, pour les ratios entre 0:100 et 50:50, il a été environ de 80 % ; en revanche, cette valeur a diminué à partir de  $R_{Ibu:Si}=40:60$ , mais on a surtout noté qu'elle chutait lorsqu'il y avait peu ou pas de MSN atomisées ( $R_{Ibu:Si}=80:20$  et 100:0), ne valant plus que 30 % environ. Ainsi, l'augmentation de la quantité d'ibuprofène semble avoir un impact non négligeable sur la récupération de la poudre. Cette observation est à mettre en lien avec le fait que la poudre récupérée est plus collante et donc plus difficile à récupérer lorsque la quantité d'ibuprofène est élevée (notamment pour les deux derniers ratios,  $R_{Ibu:Si}=80:20$  et 100:0).

### IV.3.1 Morphologie et composition des agglomérats

Des échantillons de ces poudres atomisées à différents ratios  $R_{Ibu:Si}$  ont été analysés par MEB (Figure IV.9 et Figure IV.10). Lorsqu'on ajoute de l'ibuprofène à la suspension initiale, la morphologie des agglomérats secs décrite au chapitre précédent est préservée (notamment pour  $R_{Ibu:Si}=25:75$ , voir Figure IV.9-b). On peut observer cette morphologie jusqu'à une quantité de principe actif telle que  $R_{Ibu:Si}=50:50$ , même si le trou au centre des agglomérats est moins bien défini (Figure IV.9-c).

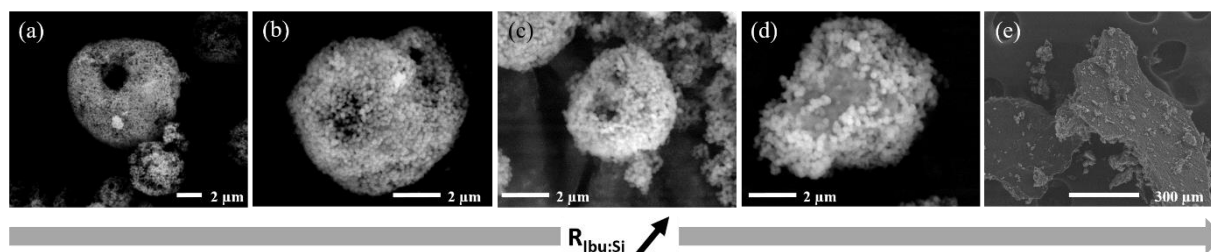


Figure IV.9 : Clichés MEB d'échantillons atomisés à plusieurs ratios  $R_{Ibu:Si}$  : (a) 0:100, (b) 25:75, (c) 50:50, (d) 80:20, (e) 100:0 (les MSN viennent du Lot01)

Si l'on observe ces poudres atomisées à un grossissement plus faible, on peut constater que les agglomérats ont une taille comprise entre 1 et 10  $\mu\text{m}$  environ, avec une distribution de taille assez large (Figure IV.10). Ces résultats impliquent donc que pour ces ratios, les molécules d'ibuprofène n'étant pas visibles, elles se trouvent soit piégées dans les mésopores, soit présentes en tant qu'entités de taille nanométrique (non détectables par MEB) entre les MSN. En revanche, lorsqu'il y a bien plus d'ibuprofène (ratio de  $R_{Ibu:Si}=80:20$ ), les agglomérats sont de forme irrégulière (voir Figure IV.9-d et Figure IV.10-f), mais sont également plus gros, avec des tailles comprises entre 10 et 40  $\mu\text{m}$ . De plus, on peut s'apercevoir que ces agglomérats semblent principalement composés d'une matrice continue, sur laquelle les MSN sont agglomérées. Au regard de la grande quantité d'ibuprofène par rapport à celle de la silice pour cet échantillon, on peut présumer que cette matrice continue est de l'ibuprofène à l'état solide.

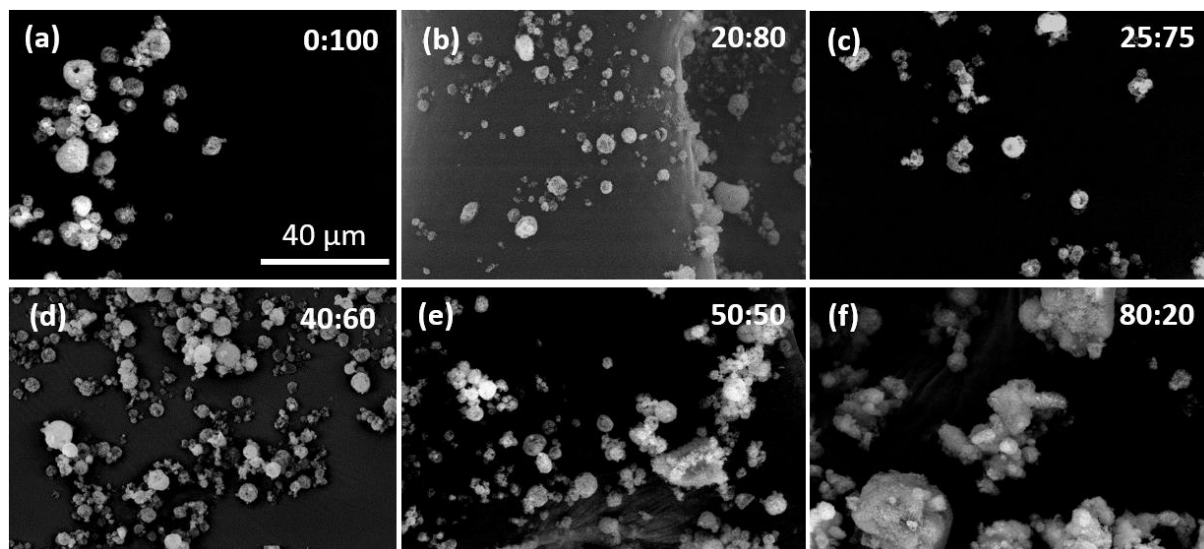


Figure IV.10 : Clichés MEB à faible grossissement ( $\times 1000$ ) d'échantillons atomisés à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  (les MSN viennent du Lot01)

De manière plus générale, les clichés MEB montrent que l'ibuprofène peut être localisé différemment selon le ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}$ . Pour l'ibuprofène pur atomisé ( $R_{\text{Ibu:Si}}=100:0$ ), la poudre obtenue est constituée d'agglomérats plats d'ibuprofène ayant pris la forme de l'électrode de collecte. Cette poudre atomisée a déjà été décrite dans le Chapitre III.

En complément de la microscopie électronique à balayage, des analyses DRX ont été effectuées sur les échantillons de poudre atomisée à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  (Figure IV.11) afin de connaître l'état physique du principe actif une fois le séchage effectué. Le halo présent sur le diffractogramme des particules seules atomisées ( $R_{\text{Ibu:Si}}=0:100$ ), dû à la présence de silice amorphe comme expliqué dans le Chapitre III, est également présent sur tous les échantillons où il y a de l'ibuprofène, sauf pour  $R_{\text{Ibu:Si}}=80:20$  et  $R_{\text{Ibu:Si}}=100:0$ . En outre, une série de pics fins et intenses, caractéristique d'un composé cristallin, est relevée aux mêmes angles que les pics du diffractogramme de l'ibuprofène solide, du ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}=40:60$  jusqu'à  $R_{\text{Ibu:Si}}=100:0$ . On peut voir que ces pics sont de plus en plus intenses au fur et à mesure que la quantité d'ibuprofène augmente. Ainsi, on peut en conclure que la présence de ces pics prouve l'existence d'ibuprofène cristallin, tandis que l'absence de ces pics jusqu'au ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}=40:60$  montre que l'ibuprofène ne se trouve pas sous forme cristalline pour ces ratios. Cette observation pourrait être corrélée avec l'hypothèse présentée lors des analyses MEB, qui suppose que les molécules sont situées dans les mésopores pour ces ratios. En combinant les clichés MEB et l'analyse DRX, on peut donc supposer qu'à partir du ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}=40:60$ , des cristaux d'ibuprofène se forment en dehors des pores et tendent à s'agglomérer entre eux.

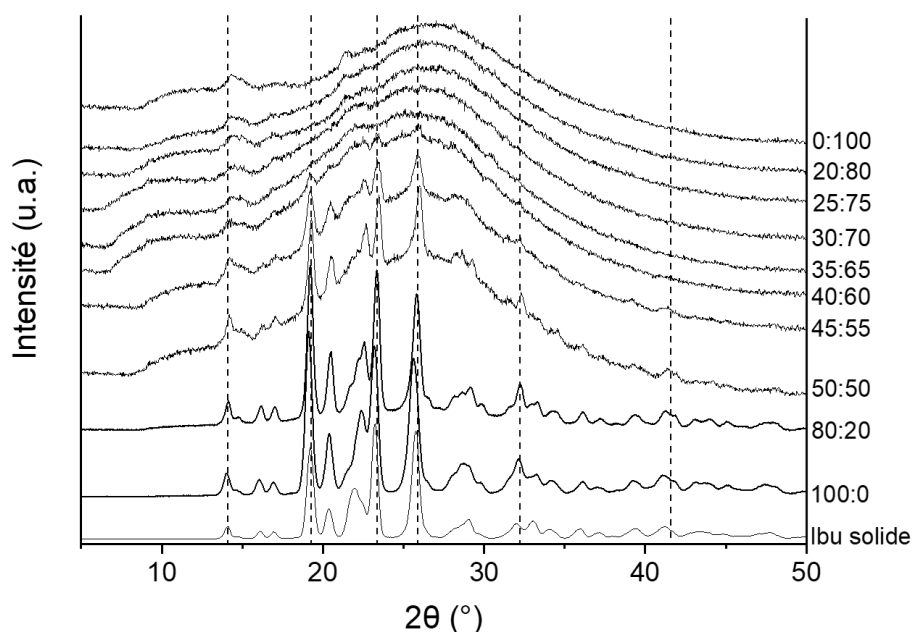


Figure IV.11 : Courbes DRX d'ibuprofène solide et d'échantillons atomisés à différents ratios  $R_{ibu:Si}$  (les MSN viennent du Lot01)

Enfin, des analyses thermogravimétriques combinées à des analyses thermodifférentielles (ATG/ATD) ont permis d'évaluer la quantité d'ibuprofène présente selon son état physique. Les courbes associées à l'analyse thermogravimétrique, présentées sur la Figure IV.12-a présentent deux domaines distincts. On observe un changement de pente à différentes températures selon le ratio : 355 °C pour  $R_{ibu:Si}=20:80$ , 344 °C pour  $R_{ibu:Si}=25:75$ , 370 °C pour  $R_{ibu:Si}=40:60$  et 366 °C pour  $R_{ibu:Si}=50:50$ . Pour rappel, cette température est liée à la dégradation de la molécule d'ibuprofène. De plus, on peut également noter que des pics endothermiques, reliés au point de fusion de l'ibuprofène cristallin, ne sont présents que pour les échantillons où le ratio initial  $R_{ibu:Si}$  est au-dessus de 40:60 (voir l'encart de la Figure IV.12-b). Cette dernière observation peut être corrélée avec celles effectuées précédemment en DRX. En effet, la température de fusion n'est uniquement détectée que dans le cas où la présence de cristaux est observée. Grâce aux différents domaines qui ont pu être définis dans le Chapitre III, on peut calculer le pourcentage massique de chaque entité, et plus spécifiquement de l'ibuprofène, selon son état physique. Pour rappel, les domaines définis sont les suivants :

- Pour  $T < 150$  °C, la perte de masse est liée à l'élimination d'eau ou d'éthanol physisorbé sur les particules de silice.
- Entre 150 et 800 °C (fin de l'analyse), toute la masse perdue est reliée à l'élimination de l'ibuprofène, par évaporation et/ou dégradation.
- A 800 °C, la masse qui reste est la silice dé-hydroxylée.

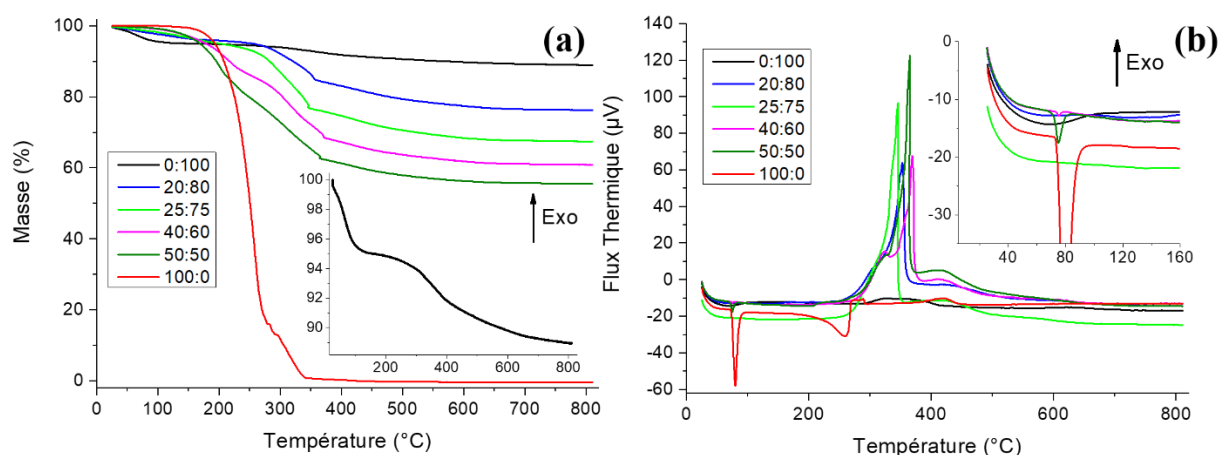


Figure IV.12 : (a) Analyse Thermogravimétrique et (b) Analyse Thermodifférentielle d'échantillons atomisés à différents ratios  $R_{Ibu:Si}$  (les MSN viennent du Lot01). Ecart dans (a) : zoom sur la courbe  $R_{Ibu:Si}=0:100$ , encart dans (b) : zoom entre 20 et 160 °C

Les résultats de ces calculs sont synthétisés dans le Tableau IV.5. Tout d'abord, on peut noter que la quantité d'eau et/ou d'éthanol physisorbé diminue lorsque la quantité d'ibuprofène augmente. Cela paraît cohérent, étant donné que l'on augmente le nombre de molécules d'ibuprofène interagissant avec la matrice de silice, si l'on considère que l'ibuprofène pénètre dans les pores. Ainsi, cela diminue la probabilité pour la silice d'avoir des interactions avec des molécules physisorbées de plus faible taille, comme l'eau ou l'éthanol. De plus, on peut voir que le ratio  $R_{Ibu:Si}$  dans les agglomérats secs, calculé grâce aux résultats obtenus par ATG, est plus faible en ibuprofène que la quantité mise initialement dans les suspensions à atomiser. Autrement dit, le ratio de la poudre finale, déterminé en ATG et noté  $R_{ATG}$ , est plus faible en ibuprofène que le ratio  $R_{Ibu:Si}$  de la suspension initiale, et ceci pour tous les ratios. Cette différence entre les valeurs initiales et finales peut avoir plusieurs origines :

- La perte potentielle de nano-agglomérats d'ibuprofène isolés, qui, plus petits et plus légers que la majorité des agglomérats ibuprofène/silice, auraient pu être préférentiellement emportés par le flux du gaz sécheur dans l'atomiseur.
- Le dépôt de poudre sur la tête d'atomisation durant la manipulation, qui contiendrait majoritairement de l'ibuprofène. La poudre récupérée sur l'électrode de collecte contiendrait alors moins d'ibuprofène que prévu initialement.
- La perte d'ibuprofène au niveau de la membrane de pulvérisation, du circuit de recirculation, ou dans le volume de suspension qui n'a pas été atomisé.

L'écart entre les quantités d'ibuprofène introduites dans les suspensions initiales et mesurées dans les poudres agglomérées est toutefois assez faible, bien que significatif pour les expériences R5 et R7.

Tableau IV.5 : Pourcentages massiques des différentes entités dans les poudres atomisées et ratio réel  $R_{Ibu:Si}$  associé (calculés avec les courbes ATG)

Label expérience	Ratio $R_{Ibu:Si}$	Poudre atomisée				Ratio Poudre atomisée $R_{ATG}=Ibu:Si$
		SiO <sub>2</sub> déhydroxylé	Groupements OH	Entités physisorbées H <sub>2</sub> O/EtOH	Ibuprofène	
R1	0:100	88,94 %	6,1 %	4,96 %	0,00 %	0:100
R2	20:80	76,72 %	6,1 %	3,58 %	13,60 %	14:86
R3	25:75	67,89 %	6,1 %	3,33 %	22,68 %	23:77
R5	40:60	61,35 %	6,1 %	2,89 %	29,66 %	30:70
R7	50:50	55,96 %	6,1 %	2,94 %	35,00 %	35:65

Les trois techniques utilisées jusqu'ici, à savoir le MEB, la DRX et l'ATG, ont permis de caractériser la morphologie, ainsi que la composition des agglomérats selon le ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}$ . On a pu observer une nette différence entre les échantillons où la quantité d'ibuprofène est inférieure à 35 % massique, et celle où il y a plus de 35 % de principe actif dans la suspension initiale. On va maintenant chercher à caractériser de manière plus approfondie le remplissage par l'ibuprofène du réseau poreux des MSN.

### IV.3.2 Remplissage du réseau poreux

Des clichés MET de poudres atomisées avec de l'ibuprofène sont présentés sur la Figure IV.13. Comme dans le cas de l'atomisation de référence analysée au chapitre précédent, ces clichés montrent que le réseau des MSN co-atomisées avec de l'ibuprofène ne semble pas modifié, quelle que soit la quantité de principe actif présente.

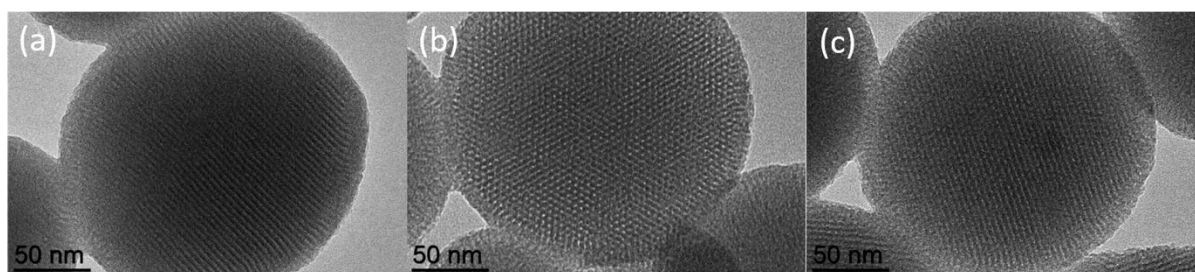


Figure IV.13 : Clichés MET d'échantillons atomisés à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  : (a) 25:75, (b) 30:70 et (c) 40:60 (les MSN viennent du Lot01)

Des échantillons de poudres atomisées aux différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  considérés ont été caractérisés par SAXS afin d'analyser l'effet de ce paramètre sur le remplissage des pores des MSN par le principe actif. Comme nous pouvons le voir sur la Figure IV.14-a, d'importants changements apparaissent selon le ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}$  de la suspension atomisée.

Dans le domaine (I) ( $q < 0,1 \text{ \AA}^{-1}$ ), la pente négative des courbes est de plus en plus accentuée lorsque la quantité d'ibuprofène augmente. Pour les particules seules (MSN initiales ou atomisées, soit  $R_{\text{Ibu:Si}}=0:100$ ), la pente est de l'ordre de  $q^{-3}$  tandis qu'au ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}=80:20$  par exemple, on a plutôt une pente qui approche l'ordre de  $q^{-4}$ . Sachant que ces pentes sont reliées à l'état de la surface des particules observées dans le domaine de Porod, cela peut donc signifier que la rugosité des sphères de silice diffère selon les échantillons. Cette observation est en concordance avec celles faites précédemment, suites aux analyses MEB et DRX. En effet, entre les ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}=30:70$  et  $40:60$ , une couche de nanocristaux d'ibuprofène agglomérés s'est formée à la surface des MSN, parallèlement au remplissage des pores des MSN par le principe actif. On peut penser que l'épaisseur de cette couche augmente progressivement, induisant une augmentation de la distance des particules entre elles, et donc la valeur de la pente présente dans le domaine (I) croît.

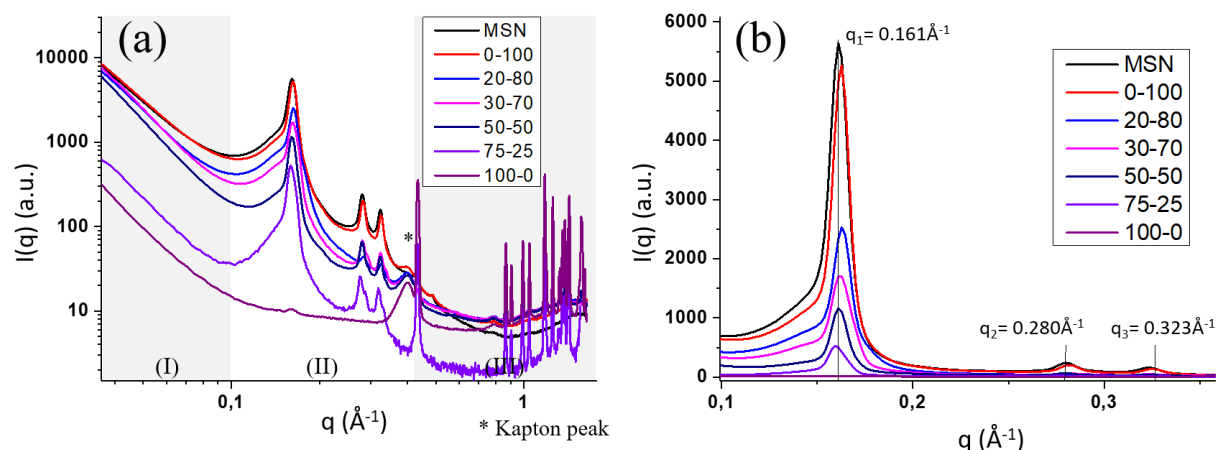


Figure IV.14 : (a) Profils SAXS de MSN et de MSN chargées à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  (tracé en log/log), (b) zoom sur la région liée aux pics de diffractions, dus au réseau mésoporeux (les MSN viennent du Lot01)

Dans le domaine (II) (entre  $0,1$  et  $0,4 \text{\AA}^{-1}$ ), on peut noter que les pics de diffractions sont présents pour des valeurs de vecteurs de diffusion similaires pour tous les échantillons atomisés, ce qui rend inchangé les rapports  $q_2/q_1$  et  $q_3/q_1$  (voir Tableau IV.6). On peut ainsi en déduire que la structure hexagonale des pores de la silice n'évolue pas et la valeur de la distance centre-à-centre a reste similaire, d'environ  $4,5 \text{ nm}$ , et ce quel que soit le pourcentage massique d'ibuprofène atomisé. Cela confirme ce qu'on a pu voir grâce au MET, à savoir une conservation des propriétés de la matrice de silice.

Tableau IV.6 : Rapports des valeurs des vecteurs de diffusion reliés au réseau mésoporeux et distance centre à centre  $a$ , obtenus par SAXS pour des MSN et des poudres atomisées à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  (les MSN viennent du Lot01)

	Rapports théoriques (organisation hexagonale)	MSN Lot 01	0:100	20:80	25:75	30:70	35:65	40:60	45:55	50:50	80:20	100:0
$q_2/q_1$	1,732	1,740	1,731	1,742	1,740	1,720	1,728	1,728	1,728	1,740	1,706	Pas de silice
$q_3/q_1$	2,000	2,008	1,996	1,996	2,008	1,985	1,997	1,985	1,985	2,008	1,974	
$a$ (nm)	-	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,6	

Cependant, si l'on considère l'intensité associée à ces pics de diffraction, on peut observer une diminution de l'intensité des pics au fur et à mesure que la quantité d'ibuprofène augmente (c'est-à-dire quand le ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}$  augmente), comme cela est visible sur la Figure IV.14-b. L'intensité étant liée au contraste électronique mesuré entre l'intérieur des pores et les murs de ceux-ci ; le fait qu'elle diminue implique que le contraste diminue, autrement dit que les pores se remplissent de matière. Ainsi, quand le ratio augmente, il y a de plus en plus d'ibuprofène au sein des pores des MSN. Cette technique de caractérisation prouve donc de manière directe le remplissage croissant des pores. La différence d'intensité du pic principal entre plusieurs échantillons a déjà été observée dans la littérature, notamment *in situ* pour étudier l'adsorption d'une molécule dans un réseau poreux (Mascotto et al. 2010), comme par exemple celui de la silice de type MCM-41 (Muroyama et al. 2008, Favvas et al. 2015). De plus, on peut affirmer que le remplissage des pores en principe actif continue de s'effectuer pour les ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}=50:50$  et  $R_{\text{Ibu:Si}}=80:20$ , car la valeur de l'intensité diffusée lié au premier pic de diffraction continue de diminuer. Cela signifie donc que la cristallisation de l'ibuprofène (démontrée par DRX), qui a lieu en dehors des particules, n'est pas provoquée par un manque de surface ou de volume permettant aux molécules de s'insérer dans les pores. Comme on augmente la quantité d'ibuprofène initiale (par rapport à la quantité de MSN), on augmente initialement sa quantité dans le réseau poreux lors de l'équilibre thermodynamique dans la suspension, entre les molécules adsorbées (modèle d'adsorption de type Langmuir) et les molécules « libres » dans le solvant.

Enfin, le domaine (III) croisant les informations obtenues par DRX sur l'état physique des molécules d'ibuprofène, ne donne pas de résultats supplémentaires que ceux déjà développés précédemment.

L'analyse par adsorption d'azote est complémentaire à l'utilisation du SAXS. Les résultats issus de cette technique de caractérisation sont présentés dans le Tableau III.9. Les calculs réalisés à partir de la théorie BET mettent en évidence deux tendances concernant la surface spécifique et le volume poreux quand la quantité d'ibuprofène de la suspension initiale augmente :

- Premièrement, la surface spécifique diminue de manière drastique et continue, entre  $R_{\text{Ibu:Si}}=0:100$  et 35:65, allant de  $787 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  lorsqu'il n'y a pas d'ibuprofène, jusqu'à  $23 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  quand il y a 35 % massique de principe actif dans la suspension. Dans cette plage de valeurs de ratio, le volume poreux (calculé grâce à la théorie BJH) va de  $0,657 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  en l'absence de principe actif ( $R_{\text{Ibu:Si}}=0:100$ ), jusqu'à  $0,045 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ . La tendance, similaire entre ces deux propriétés, suggère que leur diminution est liée à l'augmentation de la quantité de principe actif présent dans les pores.
- Deuxièmement, la surface spécifique et le volume poreux conservent des valeurs assez similaires pour les ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}=35:65$ , 40:60 et 50:50 (autour de  $25 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  et  $0,045 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , respectivement).

**Tableau IV.7 : Propriétés de surface MSN et de poudres atomisées à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$ , obtenues par Adsorption d'azote (les MSN viennent du Lot01)**

Label expérience	$R_{\text{Ibu:Si}}$	$S_{\text{spé}} (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	$V_{\text{poreux}} (\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	$d_{\text{pores}} (\text{nm})$
MSN	MSN Lot01	806	0,754	3,0
R1	0:100	787	0,657	2,9
R2	20:80	477	0,357	2,2
R3	25:75	266	0,196	1,9
R4	30:70	132	0,115	2,0
<b>Ref</b>	<b>35:65</b>	<b>23</b>	<b>0,045</b>	-
R5	40:60	23	0,043	-
R7	50:50	25	0,044	-
R9	100:0	0,43	0,006	-

Les distributions de taille de pores, calculées à l'aide de la théorie BJH, sont présentées sur la Figure IV.15, tandis que les valeurs des diamètres modaux obtenus avec ces distributions sont reportées dans le Tableau III.9. On peut voir que ces diamètres diminuent légèrement quand la quantité d'ibuprofène augmente, allant d'une valeur de 2,9 nm pour la silice atomisée seule ( $R_{\text{Ibu:Si}}=0:100$ ), jusqu'à environ 2 nm dans les cas où on n'a pas observé de cristaux en DRX (c'est-à-dire jusqu'à  $R_{\text{Ibu:Si}}=35:65$ ). En revanche, pour les ratios supérieurs, on ne peut pas observer de maximum clairement défini dans le domaine mésoporeux et il n'est plus possible d'extraire un diamètre de pores (voir Figure IV.15). Bien que ces résultats doivent être considérés avec précaution car nous sommes à la limite d'applicabilité de la théorie BJH (Barrett et al. 1951), on peut raisonnablement penser qu'une couche d'ibuprofène vient se former dans les pores pour les plus faibles quantités d'ibuprofène. Lorsque l'ibuprofène est présent en plus grande quantité (à partir de  $R_{\text{Ibu:Si}}=40:60$ ), les molécules libres (présentes en suspension) ne s'insèrent plus dans les pores durant l'évaporation d'éthanol et cristallisent, comme on a pu le voir en DRX. Cette cristallisation des molécules d'ibuprofène a lieu à la surface des nanoparticules de silice, afin de minimiser leur énergie. Comme les pores se retrouvent bouchés par ces cristaux, cela entraîne une diminution drastique de la valeur de la surface spécifique. Des résultats



similaires avaient été obtenus et justifiés par l'occlusion du réseau poreux de silice de type MCM-41 par Guenneau et al. 2013. Une analyse complémentaire en RMN  $^{129}\text{Xe}$  avait également prouvé que le réseau n'était pas entièrement rempli.

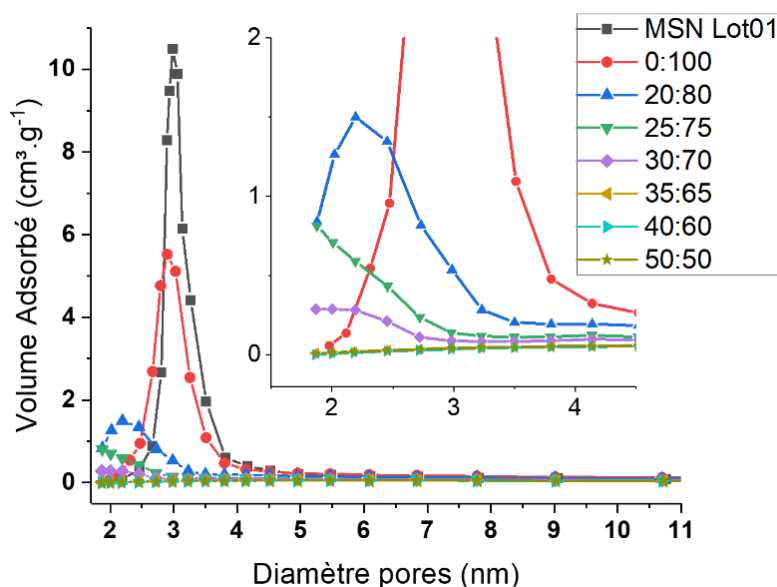


Figure IV.15 : Distribution de taille des pores des MSN et de poudres atomisées à différents ratios  $R_{\text{ibu:Si}}$ , déterminées par théorie BJH (les MSN viennent du Lot01)

Afin d'interpréter ces résultats, on peut considérer à nouveau les deux étapes consécutives du remplissage des pores, décrites précédemment (voir Chapitre III). La première, due à l'équilibre thermodynamique dans la suspension initiale entre l'ibuprofène « libre » dans le solvant et la physisorption de molécules dans les pores des MSN, conduit au remplissage partiel du réseau. De plus, les résultats obtenus sur l'échantillon d'ibuprofène pur atomisé ( $R_{\text{ibu:Si}}=100:0$ ) ont montré que les molécules qui sont libres dans la suspension cristallisent durant l'atomisation, et plus précisément lors de l'évaporation du solvant. Or, cette phase cristalline n'est pas observée avant le ratio  $R_{\text{ibu:Si}}=40:60$ , comme nous avons pu le déduire notamment des analyses en DRX. Ce processus de cristallisation peut avoir lieu pendant la seconde étape de la charge en ibuprofène. Pendant cette phase, l'évaporation du solvant entraîne une diffusion des molécules dans la goutte, et donc ici dans les pores des MSN, d'où un remplissage supplémentaire du réseau poreux. Ce phénomène a déjà été observé lors de l'atomisation de célécoxib dans une matrice polymérique (Wan et al. 2013). L'augmentation du remplissage des pores, observé par analyse SAXS avec la diminution de l'intensité du pic relié à  $q_1$ , se poursuit même lorsqu'il y a présence d'ibuprofène cristallin (la diminution d'intensité du pic continue aussi pour les ratios  $R_{\text{ibu:Si}}=50:50$  et  $80:20$ ), alors que la valeur de surface spécifique (obtenue par adsorption d'azote) n'évolue plus à ces ratios. Comme la quantité d'ibuprofène était plus importante dans la suspension initiale, et en considérant l'équilibre présent entre les molécules libres et les molécules adsorbées, la quantité de molécules initialement physisorbées devait donc être plus importante, contribuant à un remplissage plus important des pores.

### IV.3.3 Etude des interactions Ibuprofène – Silice par RMN du solide

Des analyses complémentaires ont été réalisées par Résonance Magnétique Nucléaire du solide afin de mieux comprendre les interactions entre l'ibuprofène et la silice.

Les analyses effectuées sur l'atome de silicium ( $^{29}\text{Si}$  MAS et  $^{29}\text{Si}$  CP/MAS) dont les spectres sont présentés sur la Figure IV.16 ne montrent pas de différence significative quel que soit le ratio, ce qui confirme le fait qu'en SAXS et en MET on a observé que la structure des MSN n'était pas modifiée.

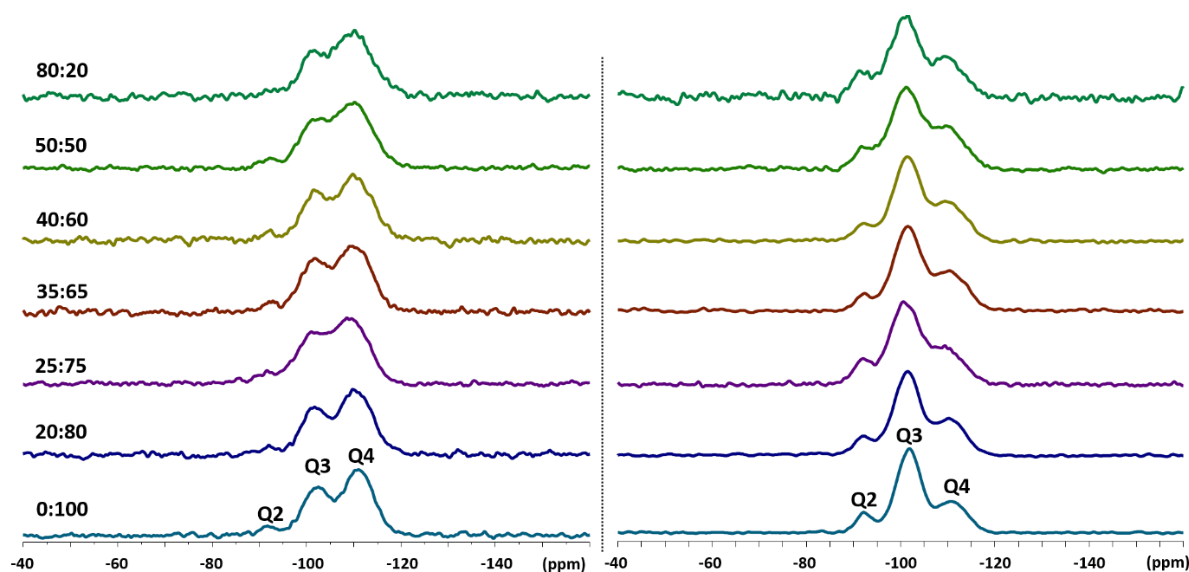


Figure IV.16 : Spectres RMN  $^{29}\text{Si}$  (gauche) et spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  CP (droite) du solide de poudre atomisée à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  (Les MSN viennent du Lot01)

Les atomes de carbone ont été sondés à l'aide de RMN  $^{13}\text{C}$  MAS (Figure IV.17) et  $^{13}\text{C}$  CP MAS (Figure IV.18) pour plusieurs ratios. L'ibuprofène solide (cristallin) ainsi que l'ibuprofène dissout dans l'éthanol serviront de référence.

Concernant les ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}=20:80$  et  $R_{\text{Ibu:Si}}=25:75$ , les observations sont exactement les mêmes que celles réalisées au chapitre précédent dans le cas de l'expérience de référence ( $R_{\text{Ibu:Si}}=35:65$ ). En effet on peut conclure que pour tous ces ratios, l'ibuprofène présente un comportement pseudo-liquide au sein des mésopores puisque les spectres RMN du carbone sont similaires à ceux obtenus avec l'ibuprofène dissout en solution (Figure IV.17). De plus, le décalage du pic caractéristique du carbone de la fonction carbonyle de la molécule d'ibuprofène est similaire pour  $R_{\text{Ibu:Si}}$  allant de 20:80 à 35:65. Pour rappel, ce décalage de déplacement chimique est lié à l'environnement différent dans lequel se trouve le carbone lié à la fonction carbonyle (différents types de liaisons hydrogène, formation éventuelle de dimères d'ibuprofène, interaction avec les groupements OH de l'éthanol et/ou de la silice, etc.).

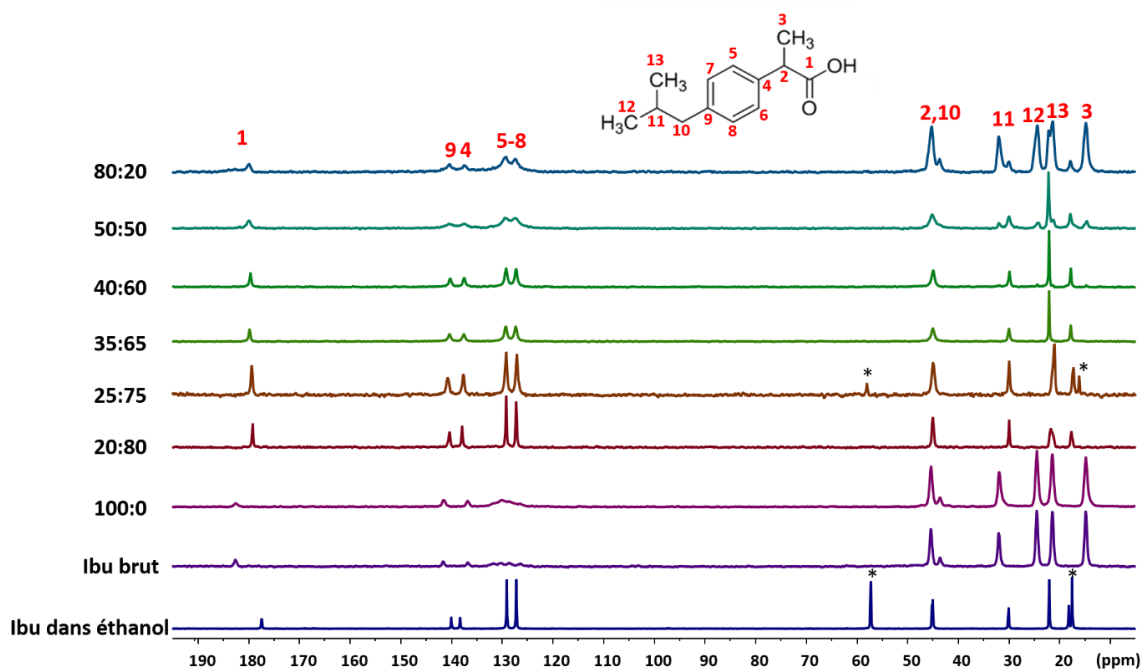


Figure IV.17 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de poudre atomisée à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  (\* : Ethanol ; les MSN viennent du Lot01)

En RMN  $^{13}\text{C}$  CP du solide, on peut observer d'autres résultats. Quand la quantité d'ibuprofène est faible ( $R_{\text{Ibu:Si}}=20:80$ ), on n'observe que très peu de pics, et de très faibles intensités. Ces pics correspondent aux carbones les plus rigides dans la molécule (fonction phényle, et carbones plus proches voisins de cette fonction). Les spectres sont similaires jusqu'à  $R_{\text{Ibu:Si}}=35:65$ , puis à partir de 40:60, les pics correspondants aux autres carbones sont présents. Pour rappel, la RMN CP permet d'observer les atomes des molécules se trouvant à un état rigide ; la présence continue des pics de la fonction phényle montre que ces atomes de la molécule d'ibuprofène sont constamment dans un état rigide, ce qui est intrinsèquement lié à la molécule. En revanche, l'absence de pics pour les autres carbones pour  $R_{\text{Ibu:Si}}$  allant de 20:80 à 35:65 induit une non rigidité de la molécule, ou plutôt une mobilité de l'ibuprofène pour ces ratios.

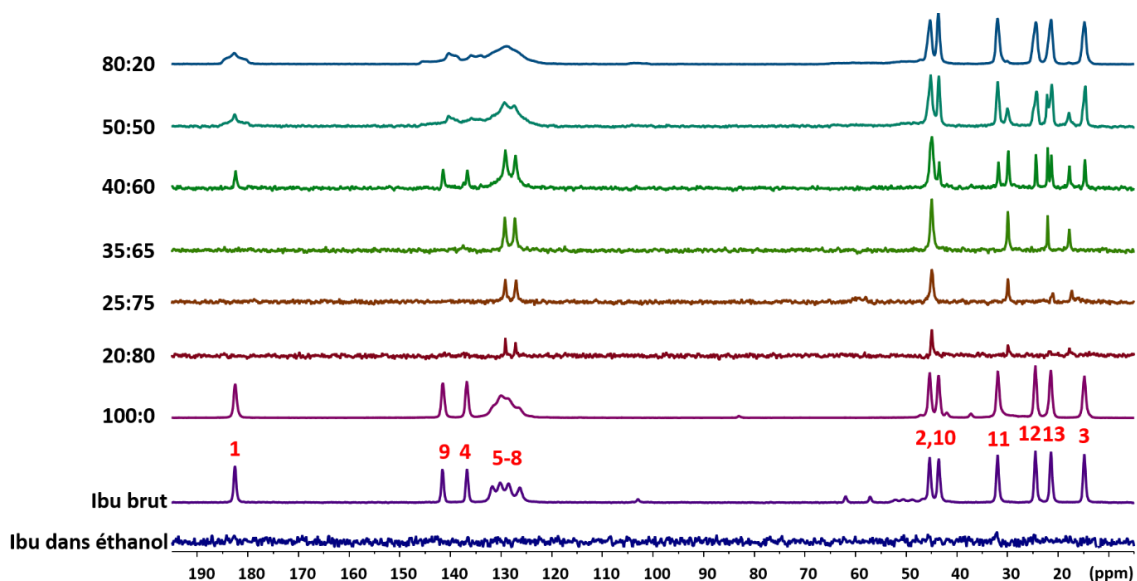


Figure IV.18 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  CP du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de poudre atomisée à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  (les MSN viennent du Lot01)

De nouvelles considérations peuvent être faites à partir du ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}=40:60$ . Les spectres  $^{13}\text{C}$  CP MAS montrent effectivement la présence de nouveaux pics intenses liés à l'ibuprofène sur la Figure IV.18. Ces pics correspondent à l'apparition de molécules d'ibuprofène sous forme cristalline, comme observé précédemment en DRX. En parallèle, la RMN  $^{13}\text{C}$  du solide montre un décalage de signal du carbone 3 (d'une fonction méthyle) selon les poudres analysées, comme on peut le voir sur la Figure IV.19. Le déplacement chimique pour la phase solide est de 14,7 ppm tandis qu'il est de 17,5 ppm pour la phase « liquid-like ». Ce décalage de signal permet de calculer une quantité d'ibuprofène cristallin pour chaque échantillon, en comparant les aires de ces deux pics dans le même spectre. On peut ainsi en déduire que l'ibuprofène cristallin représente environ  $7\pm 2\%$  de l'ibuprofène total dans le ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}=40:60$ . Une augmentation importante de la proportion d'ibuprofène solide a lieu quand on augmente la quantité initiale d'ibuprofène, comme le montre les spectres RMN du solide  $^{13}\text{C}$  et  $^{13}\text{C}$  CP des ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}=50:50$  et  $80:20$  (Figure IV.17 et Figure IV.18). Pour ces ratios, les signaux liés aux carbones aromatiques et carbonyles sont plus complexes, car ils résultent d'une superposition entre les pics de résonance fins (forme cristalline), et plus larges (forme amorphe). L'apparition de cette phase amorphe est nouvelle par rapport aux autres ratios, et sa proportion relative est plus importante pour  $R_{\text{Ibu:Si}}=80:20$  que pour  $R_{\text{Ibu:Si}}=50:50$  (60 % contre 45 % respectivement ; les valeurs sont déterminées par déconvolution du signal). Cette apparition de phase amorphe peut être significative d'une structuration partielle de molécules d'ibuprofène confinées au sein des mésopores, quand la quantité d'ibuprofène est augmentée.

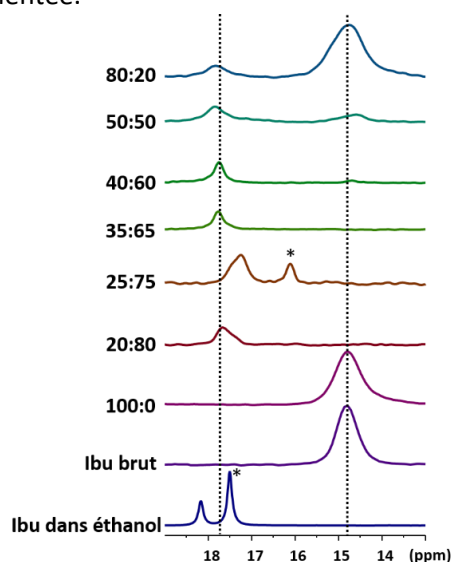


Figure IV.19 : Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  du solide de la Figure IV.17 ; zoom de la zone correspondant au signal du Carbone Méthyle n°3

Pour confirmer cette hypothèse, des spectres RMN du solide effectués en  $^{13}\text{C}$  INEPT (qui détectent la présence de molécules très mobiles) sont présentés sur la Figure IV.20. L'intensité des signaux en INEPT est très importante pour  $R_{\text{Ibu:Si}}=20:80$  et  $25:75$ . En revanche, les pics diminuent d'intensité entre  $35:65$  et  $80:20$ , ce qui signifie que de moins en moins de molécules mobiles sont présentes. Ainsi, la diminution de la mobilité de l'ibuprofène semble correspondre à l'apparition d'une phase amorphe. On peut donc supposer que cette diminution de mobilité est liée à une quantité de plus en plus importante de molécules dans les pores. On peut corréler cette possibilité aux hypothèses décrites précédemment suite aux analyses en SAXS et en adsorption d'azote, où l'apparition d'une phase amorphe peut résulter d'une densification de l'ibuprofène dans les pores. Cette phase amorphe est la phase la plus dense qui peut se trouver dans les réseaux poreux. Rappelons en effet que la condition nécessaire en termes de dimensions pour former des cristaux dans le milieu confiné n'est pas respectée (Sliwinska-Bartkowiak et al. 2001).

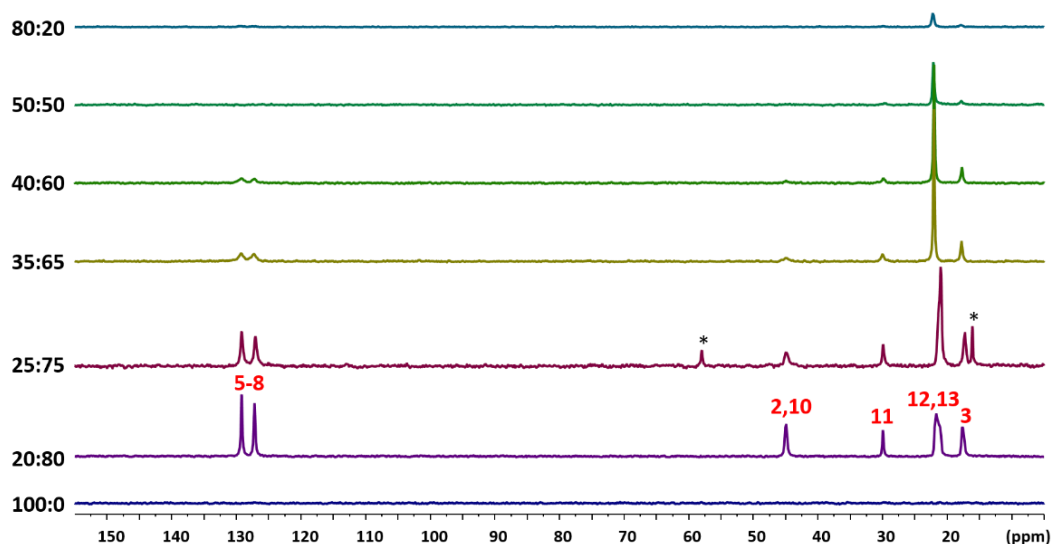


Figure IV.20 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  INEPT du solide de poudre atomisée à différents ratios  $R_{\text{Ibu:Si}}$  (\* : Ethanol ; les MSN viennent du Lot01))

En combinant les observations en RMN du carbone avec les résultats obtenus en ATG, il est possible d'en déduire un ratio entre l'ibuprofène « interne », c'est-à-dire dans les pores (liquid-like et amorphe), et la silice. On peut également obtenir une quantité d'ibuprofène théorique maximale qui peut se placer au sein du réseau de la manière suivante :

- Le volume poreux des MSN, obtenu par adsorption d'azote, vaut  $V_{\text{poreux}} = 0,754 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  (valeur obtenue par adsorption d'azote, dans le cas des MSN du Lot01).
- On considère la densité de l'ibuprofène dans le réseau comme étant la densité de l'ibuprofène cristallin, soit  $d_{\text{ibu}} = 1,076 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$  (Shen et al. 2011). Bien que l'ibuprofène ne soit pas sous cette forme ici, on fait le choix de prendre cette densité car elle est la seule tabulée.
- On peut en déduire une quantité d'ibuprofène maximale théorique qui vaut

$$q_{\text{Ibu théorique}} = V_{\text{poreux}} \cdot d_{\text{ibu}} = 0,811 \text{ g}_{\text{ibu}}/\text{g}_{\text{silice}}$$

On peut ainsi estimer un taux de remplissage relatif en comparant ce ratio au ratio réel, comme on peut le voir dans le Tableau IV.8. Les résultats obtenus montrent que le taux de remplissage des pores augmente assez rapidement dans un premier temps, entre un ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}$  de 20:80 et 40:60. Cette augmentation est moins rapide après l'apparition de la phase solide de l'ibuprofène (amorphe et cristallin), avec un taux de remplissage qui atteint environ 60 % pour  $R_{\text{Ibu:Si}}=50:50$ . On peut souligner que les taux de remplissage des pores, déduits des ratios réels calculés, sont plus importants que les valeurs obtenues dans la littérature lors de charges par imprégnation. En particulier, pour la charge par imprégnation de MSN en suspension dans l'hexane au ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}=50:50$ , Vallet-Regi et al. 2001 trouvent une valeur du taux de remplissage d'environ 30 %. On arrive donc à obtenir un taux de charge quasiment deux fois plus important en effectuant la charge avec de l'éthanol, par co-atomisation séchage.

Tableau IV.8 : Quantification des différents états de l'ibuprofène par spectroscopie RMN du solide. Le taux de remplissage des pores a été calculé en combinant les résultats d'adsorption d'azote, d'ATG et de RMN

Ratio $R_{Ibu:Si}$ théorique		20:80	25:75	40:60	50:50
Ratio $R_{ATG}=Ibu:Si$ calculé par ATG		14:86	23:77	30:70	35:65
Interne	Liquid-like (%) <sup>a</sup>	14	23	28	23
	Amorphe (%) <sup>b</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	5
Externe	Cristallin (%) <sup>b</sup>	n.d.	n.d.	2	7
Ratio $R_{INT}=\llcorner Ibu interne \gg:Si$		4:96	8:92	10:90	11:89
Taux de remplissage des pores		21 %	42 %	53 %	58 %

n.d. : Non détecté. <sup>a</sup> Mesuré par intégration de l'aire du pic de résonance du méthyle 3 en RMN <sup>13</sup>C MAS. <sup>b</sup> Déterminé par déconvolution du signal de résonance du carbonyle 1 en RMN <sup>13</sup>C CP MAS ; les deux états incluant de l'ibuprofène solide.

Enfin, la RMN <sup>1</sup>H du solide apporte des informations complémentaires sur le système MSN / Ibuprofène (voir Figure IV.21). Comme pour les résultats discutés précédemment en <sup>13</sup>C, les spectres RMN <sup>1</sup>H du solide où  $R_{Ibu:Si}$  va de 20:80 à 40:60 sont semblables à celui de l'ibuprofène en solution. A partir de  $R_{Ibu:Si}=35:65$ , un élargissement des pics de résonance est observé et augmente lorsque la quantité d'ibuprofène est de plus en plus importante (cet élargissement est notamment visible sur le pic représentant les hydrogènes liés au carbone n°10). Ceci confirme la diminution de la mobilité de l'ibuprofène quand le ratio augmente.

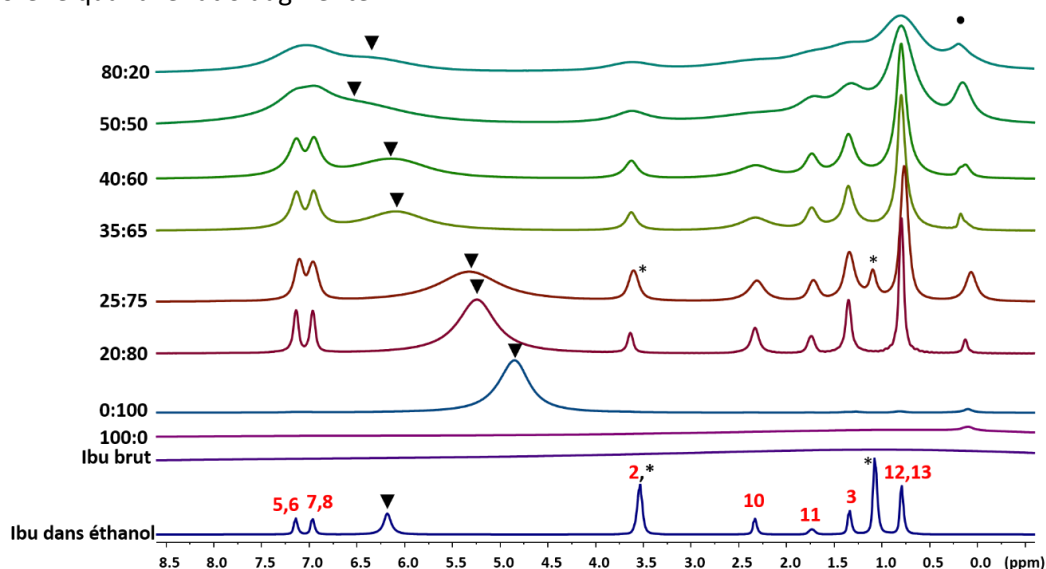


Figure IV.21 : Spectres RMN <sup>1</sup>H du solide d'ibuprofène solide et dissout dans l'éthanol, et de poudre atomisée à différents ratios  $R_{Ibu:Si}$  (▼ : Signal OH labile, \* : Ethanol ; les MSN viennent du Lot01)

De plus, le signal des hydrogènes des groupes silanols Si-OH présents en surface des MSN a un déplacement chimique qui varie de manière importante, allant de 5,2 ppm à 6,5 ppm quand  $R_{Ibu:Si}$  passe de 20:80 à 50:50. Comme nous l'avons vu dans le Chapitre III, ce signal englobe plusieurs protons OH labiles, ce qui peut justifier de telles variations de déplacement chimique. Les hypothèses qui peuvent justifier ces variations sont : de la présence ou non de solvant physisorbé dans les pores, de la présence ou non de liaisons hydrogène entre l'ibuprofène (avec la fonction COOH) et la silice (par les silanols SiOH), ou encore d'un possible effet du cycle aromatique de l'ibuprofène. Dans tous les cas, l'augmentation du  $\delta$  du signal de protons OH labiles confirme une nouvelle fois l'augmentation de la quantité d'ibuprofène dans les mésopores. On peut également noter que son déplacement chimique diminue à 6,4 ppm pour  $R_{Ibu:Si}=80:20$ , ce qui peut être dû à une contamination d'eau ou d'éthanol dans la poudre, liée à l'atomisation qui laisserait des traces de solvant, et/ou durant la conservation de l'échantillon.

### IV.3.4 Etapes de la charge de MSN en ibuprofène selon le ratio $R_{Ibu:Si}$

On a pu voir dans cette partie que l'influence du ratio  $R_{Ibu:Si}$  est primordiale, car cela change les propriétés intrinsèques du matériau et l'état physique de l'ibuprofène. Cela modifie également la quantité de principe actif potentiellement présent dans le réseau. Plusieurs techniques de caractérisations ont été utilisées, livrant tout un faisceau d'informations. En recoupant celles-ci, on peut, en s'appuyant sur le schéma présenté sur la Figure IV.22, proposer un déroulement chronologique de la charge de l'ibuprofène au sein des MSN en fonction du ratio :

- 1) L'ibuprofène et les MSN sont présents dans la suspension initiale et un équilibre se crée entre l'ibuprofène, qualifié de « libre », et l'ibuprofène physisorbé en surface de la silice, dans les pores. Cet ibuprofène physisorbé est donc la première étape de charge.
- 2) Durant l'atomisation, le solvant s'évapore, et les molécules d'ibuprofène libre diffusent dans le réseau poreux des MSN.

Ces étapes sont celles que l'on retrouve dans le cas de l'atomisation de référence (voir Chapitre III).

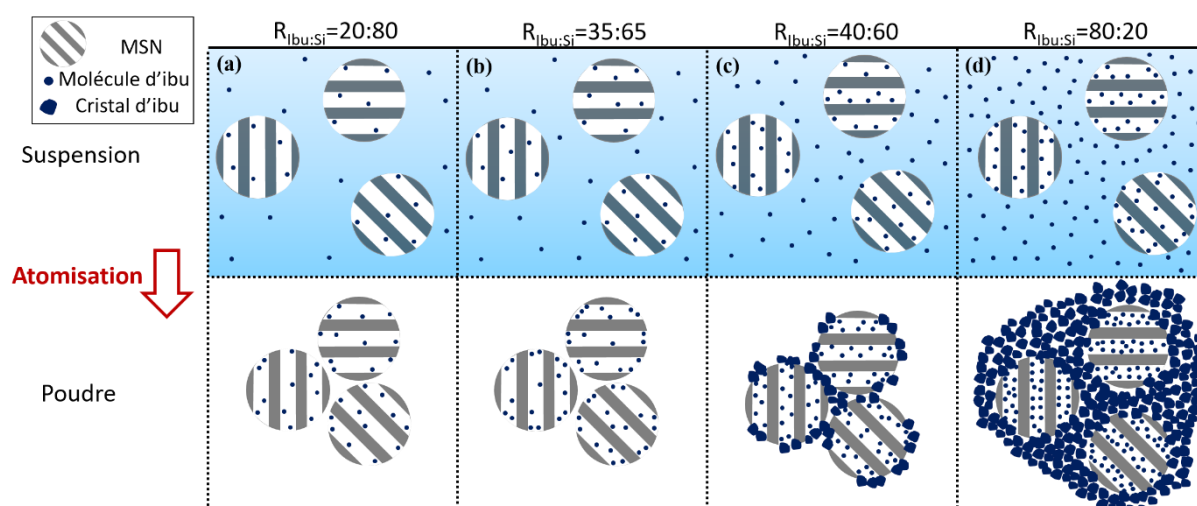


Figure IV.22 : Comportement des molécules d'ibuprofène dans la suspension de MSN avant atomisation (schémas du haut) et dans la poudre après atomisation (schémas du bas) selon le ratio  $R_{Ibu:Si}$

Jusqu'au ratio  $R_{Ibu:Si}=35:65$ , l'ibuprofène atomisé est présent uniquement dans les pores des MSN et semble avoir un état pseudo-liquide, avec une quantité chargée qui augmente avec la quantité initiale d'ibuprofène (Figure IV.22-a et b). A partir du ratio  $R_{Ibu:Si}=40:60$  (Figure IV.22-c), deux autres phénomènes apparaissent : la formation de cristaux, et le bouchage des pores des MSN dû à ces cristaux (déductions faites à partir des analyses DRX et Adsorption d'azote). Quand on continue d'augmenter la quantité d'ibuprofène ( $R_{Ibu:Si}=50:50$  et  $80:20$ ), non seulement on augmente la quantité de cristaux en dehors des MSN, mais en plus, les pores se chargent davantage en principe actif (Figure IV.22-d). Le SAXS prouve que la quantité d'ibuprofène chargée est plus importante, et on retrouve un taux de remplissage des pores plus grand (ATG et RMN du solide). On observe alors l'apparition d'ibuprofène amorphe (RMN du solide). On peut justifier ceci de la manière suivante :

- L'équilibre dans la suspension initiale est toujours présent, mais comme la concentration d'ibuprofène en suspension est plus élevée, il y a initialement plus d'ibuprofène solvaté et physisorbé dans les pores.
- L'atomisation provoque la diffusion d'une partie des molécules libres au cœur du réseau poreux. Cette diffusion induit une densification de l'ibuprofène dans les pores, identifiable par RMN du solide : on passe d'une phase pseudo-liquide quand  $R_{Ibu:Si} \leq 35:65$ , à une phase

amorphe quand la quantité d'ibuprofène est plus importante. Ainsi, on identifie un remplissage plus important du réseau mésoporeux des MSN.

- Cependant, une autre partie de cet ibuprofène libre ne se place pas dans les pores, et cristallise en dehors des pores, à la surface des MSN. Ces cristaux peuvent potentiellement obstruer les pores des MSN.

Au-delà des aspects mécanistiques et thermodynamiques fondamentaux, l'identification et la quantification de l'état du principe actif chargé ainsi que le calcul d'un taux de remplissage sont d'un intérêt majeur pour diverses perspectives (optimisation de production, essais de libération contrôlée, etc.). On peut tout de même rappeler que dans le cadre d'une application médicale, les particules doivent être délivrées dans le corps de manière isolée (*i.e.* non agglomérées). Ainsi, si l'on cherche à charger en principe actif sans avoir de molécules actives en dehors du réseau, le ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}=35:65$  paraît le plus optimal. Si l'objectif est cependant de charger au maximum les MSN, il faudrait alors considérer une quantité initiale d'ibuprofène plus importante, mais il faudrait être capable par la suite d'éliminer les cristaux de principe actif présents en dehors des MSN.

L'ensemble de cette étude de l'effet du ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}$  sur la charge en ibuprofène des MSN a fait l'objet d'une publication dans le journal *Microporous and Mesoporous Materials* (Ruffel et al. 2020), qui est jointe à ce manuscrit.

## IV.4 Influence de la concentration des MSN dans la suspension

La quantité relative entre les deux constituants du vecteur chargé ainsi que les conditions de dispersion de la suspension ont été étudiés précédemment. D'autres paramètres, également liés à la suspension initiale, peuvent avoir une influence sur la charge en ibuprofène. On peut notamment penser à la concentration des nanoparticules de silice et d'ibuprofène.

L'influence de la concentration du produit à valoriser est un paramètre souvent étudié dans la littérature lors de l'étude du procédé d'atomisation (Iskandar et al. 2001, Lyonard et al. 2002, Tonon et al. 2008, Gallo et al. 2011). Tout en gardant constante la quantité relative de la charge par rapport au vecteur, c'est-à-dire à  $R_{\text{Ibu:Si}}$  fixé, et pour un volume total fixé de suspension à atomiser, il est possible de faire varier la quantité finale de poudre que l'on souhaite récupérer en modifiant la concentration des différents constituants (silice et ibuprofène) dans la suspension initiale. Différents essais ont été réalisés en faisant varier la concentration en MSN entre 5 et 15 g.L<sup>-1</sup>. Pour chaque condition, la concentration initiale en ibuprofène a été adaptée de sorte à maintenir un ratio constant  $R_{\text{Ibu:Si}}=35:65$ .

Les valeurs de rendement de récupération de la poudre restent du même ordre de grandeur (autour de 70 %) pour les différentes concentrations de silice étudiées, même s'il est légèrement plus important quand la concentration en particules est plus élevée (76 % pour  $[\text{Si}] = 15 \text{ g.L}^{-1}$ ). Visuellement, on a pu bien évidemment constater lors des essais que la quantité de poudre collectée sur l'électrode est d'autant plus importante que la concentration initiale en MSN est élevée. On peut supposer que si l'on continuait d'augmenter la concentration en particules (pour un même volume de suspension), le rendement ne continuerait pas forcément d'augmenter. En effet, à partir d'une certaine quantité de poudre, la totalité de l'électrode de collecte se retrouverait couverte en produit, et l'effet électrostatique entre les deux électrodes se dissiperait à cause de l'épaisseur de cette couche sur l'électrode de collecte. Par ailleurs, pour un même volume de suspension atomisée, on a observé que le temps total de manipulation était plus important quand la concentration en particules était plus



élevée (dans la gamme considérée). Lorsqu'elle est plus concentrée, la suspension semble avoir plus de difficultés à traverser la buse d'atomisation, ce qui diminue le débit de suspension atomisée. Cela peut s'expliquer par un potentiel colmatage de la membrane de pulvérisation par les particules de la suspension, ou une augmentation de la viscosité, lorsque la teneur en MSN et en ibuprofène augmente.

#### IV.4.1 Morphologie et composition des agglomérats

A la suite de ces expériences, les poudres récupérées ont été analysées par Microscopie Electronique à Balayage. Les clichés obtenus (présentés sur la Figure IV.23) mettent en évidence des différences nettes de morphologie des agglomérats obtenus :

- La morphologie est plus homogène quand la concentration en silice augmente. Pour une concentration de  $5 \text{ g.L}^{-1}$ , les agglomérats sont plus ou moins sphériques, possédant certaines fois une morphologie de sphères creuses (non pleines et parfois légèrement creusées en leur centre). Les agglomérats formés sont plus sphériques à 10 et  $15 \text{ g.L}^{-1}$ .
- La taille des agglomérats augmente aussi avec la concentration en silice. A une concentration de 5 ou  $10 \text{ g.L}^{-1}$ , les agglomérats ont un diamètre plus faible et présentent une dispersité en taille assez importante. Au contraire, à forte concentration, les agglomérats sont plus gros ; leur taille pouvant dépasser assez largement la quinzaine de  $\mu\text{m}$ .
- Enfin, la densité en particules des agglomérats varie elle aussi avec la concentration en silice. Quand la concentration est faible ( $[\text{Si}] = 5 \text{ g.L}^{-1}$ ), les agglomérats ne semblent pas très denses en particules et on peut voir sur les clichés quelques sphères creuses. Quand la concentration vaut  $10 \text{ g.L}^{-1}$ , la densité de l'agglomérat semble bien plus importante et on n'observe pas d'agglomérats évidés au centre. Les nanoparticules sont très proches les unes des autres. A plus forte concentration, ( $15 \text{ g.L}^{-1}$ ), la densité des agglomérats semble plus forte encore, les agglomérats semblent même presque lisses sur leur surface tellement les particules sont serrées.

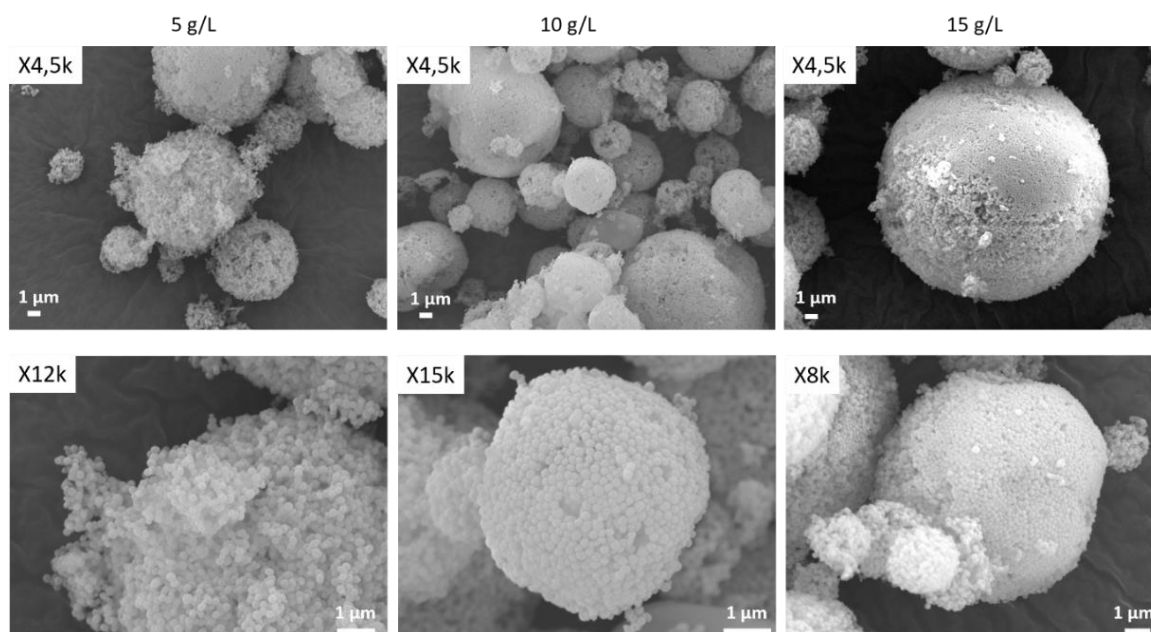


Figure IV.23 : Clichés MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes concentrations en MSN (les MSN viennent du Lot02)

On retrouve la présence de particules plus grosses et plus denses à concentration initiale de produit plus importante dans la littérature lors de la synthèse de particules par atomisation (Iskandar et al. 2001, Tonon et al. 2008). Afin de justifier l'influence de la concentration en solide sur les propriétés des agglomérats obtenus dans le cas de l'atomisation d'une suspension, on peut s'appuyer sur les travaux de Lyonnard et al. 2002 qui ont étudié, entre autres, l'influence de la concentration en nanoparticules sur la poudre obtenue par atomisation. Rappelons que dans un procédé d'atomisation, la suspension est atomisée sous la forme d'un spray dont la taille des gouttes est liée à la dimension des orifices de la buse d'atomisation (ce point sera abordé de manière plus précise dans le Chapitre V). On fait ici l'hypothèse que l'augmentation de la viscosité et la modification de la tension de surface liées à l'augmentation de la concentration en particules et en ibuprofène dans la suspension ont un effet moindre sur le comportement des gouttes que la taille des orifices de la membrane de pulvérisation. Ainsi, comme illustré sur la Figure IV.24, on considère donc que les gouttes sont de même taille quelle que soit la concentration en MSN et en ibuprofène. Par contre, la composition de la goutte diffère : quand la concentration augmente, la quantité de particules dans une goutte est plus importante. Le solvant s'évapore ensuite dans la colonne de l'atomiseur grâce au gaz chaud et les MSN s'agglomèrent entre elles au sein de la goutte, menant à des agglomérats plus denses et plus gros quand la concentration en MSN est plus importante.

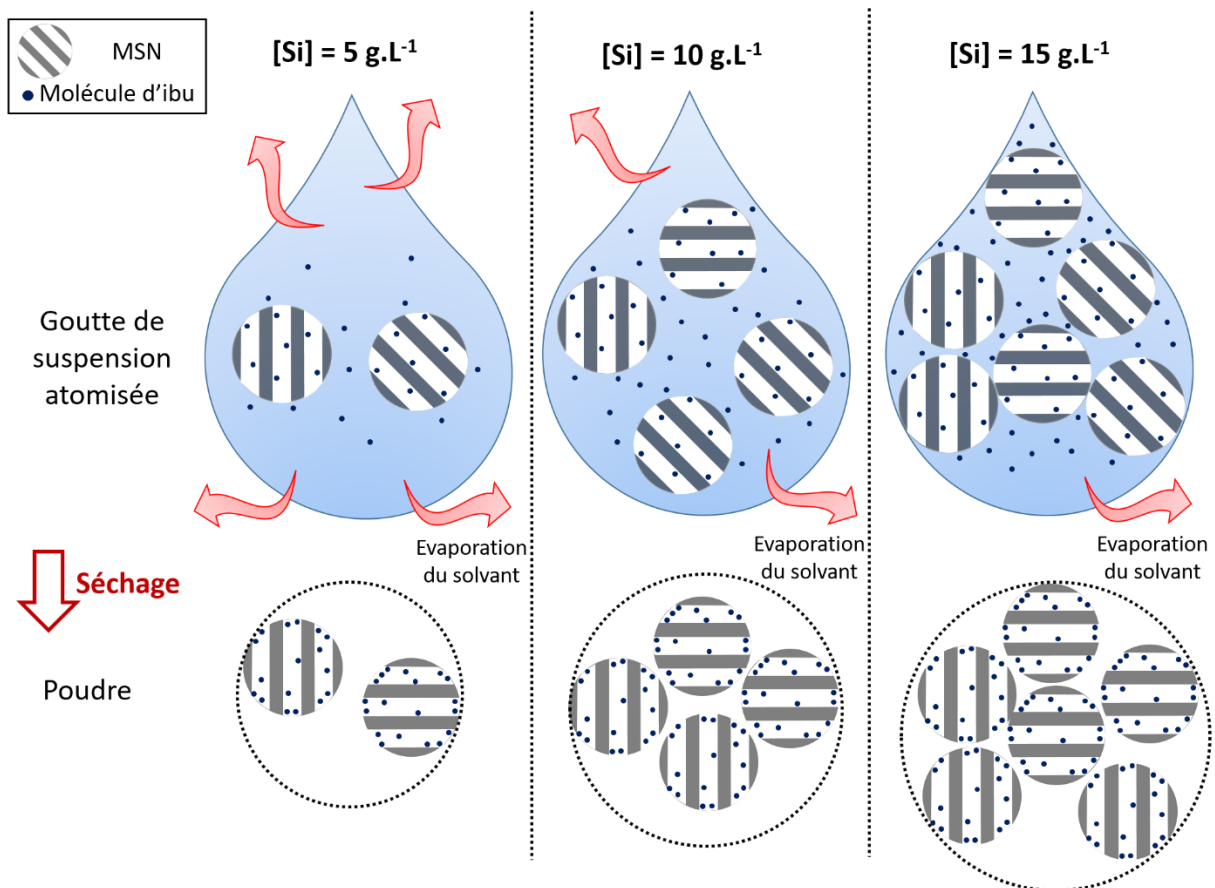


Figure IV.24 : Schéma du séchage d'une goutte de suspension atomisée en fonction des concentrations initiales en MSN

Les analyses MEB ont permis d'observer l'effet de la concentration en silice sur la morphologie et la densité des agglomérats de MSN, mais ne permettent de tirer aucune conclusion concernant la présence, la localisation, et l'état physique de l'ibuprofène.

Une analyse globale de la poudre par DRX a été faite en premier lieu pour chercher la présence éventuelle de cristaux. Les courbes présentées sur la Figure IV.25, toutes similaires, possèdent un pic

à 22 ° lié au porte échantillon en aluminium, et un amas diffus vers 25 °. A part cela, aucun pic intense n'est détecté pour les échantillons atomisés et on retrouve un diffractogramme dont l'allure est assez proche de celle qui caractérise les MSN initiales (MSN Lot02 sur la figure). On peut supposer que l'intensité du signal, légèrement plus importante pour une concentration en MSN de 5 et 10 g.L<sup>-1</sup>, peut être due à la quantité de poudre dans le porte-échantillon, probablement plus importante et tassée. L'absence de pic prouve par ailleurs l'absence d'ibuprofène cristallin. Cette molécule se trouve donc forcément dans un autre état et nous allons chercher à la localiser avec des techniques à plus faible échelle.

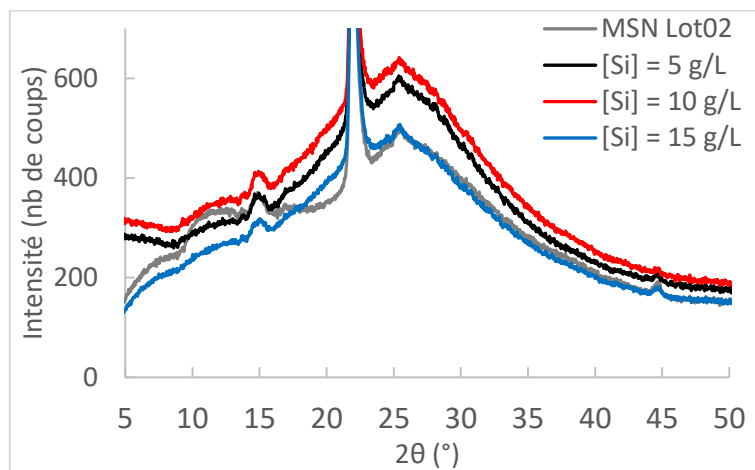


Figure IV.25 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée à différentes concentrations en MSN (qui viennent du Lot02)

#### IV.4.2 Remplissage du réseau poreux

Les résultats des mesures réalisées par adsorption d'azote (associée aux théories BET et BJH) sur les poudres atomisées avec différentes concentrations initiales en silice sont rassemblées dans le Tableau IV.9. Comme pour les autres poudres atomisées analysées précédemment dans ce chapitre, on observe une franche diminution de la surface spécifique et du volume poreux par rapport aux valeurs obtenues pour les MSN initiales avant atomisation. En effet, on passe d'une surface spécifique de plusieurs centaines de m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> pour les particules non chargées à moins de 100 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> pour les poudres atomisées. Si l'on compare par ailleurs les poudres atomisées entre elles, on peut voir que la surface et le volume des pores sont plus faibles lorsque la concentration en silice dans la suspension initiale l'est également. Tout en suivant cette tendance, on constate néanmoins que les propriétés de surface sont proches pour des concentrations de 10 et 15 g.L<sup>-1</sup> ( $S_{spé}$  d'environ 80 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>,  $V_{poreux}$  autour de 0,08 cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup>). Pour ces deux concentrations les plus élevées, on relève aussi un diamètre de pores, issu de la théorie BJH, qui vaut 2,4 nm.

Tableau IV.9 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différentes concentrations de MSN (les MSN viennent du Lot02)

Label expérience	Concentration des MSN	$S_{spé}$ (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	$V_{poreux}$ (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	$d_{pores}$ (nm)
MSN	MSN Lot02	921	0,847	3,0
<b>Référence</b>	<b>5 g.L<sup>-1</sup></b>	<b>23</b>	<b>0,045</b>	-
[Si]1	10 g.L <sup>-1</sup>	75	0,077	2,4
[Si]2	15 g.L <sup>-1</sup>	85	0,084	2,4

Cette dernière observation est liée au graphe présenté sur la Figure IV.26, représentant la distribution de taille des pores. La poudre atomisée à une faible concentration en MSN ne possède aucun volume adsorbé qui pourrait correspondre à la porosité des particules. En revanche, on peut voir un volume adsorbé à un diamètre de pores de 2,4 nm pour la poudre atomisée avec 10 et 15 g.L<sup>-1</sup> de MSN. Cette dimension, bien que plus faible que celle observée pour les particules initiales, semble indiquer que le réseau n'est pas bouché ou rempli dans sa totalité quand on augmente la concentration en MSN. Les autres propriétés obtenues en adsorption d'azote ( $S_{spé}$  et  $V_{poreux}$ ) sont en accord avec cette hypothèse.

En complément, l'analyse SAXS permet de comparer directement la quantité de principe actif présent dans le réseau pour les différentes poudres étudiées. Cependant, on n'observe pas de tendance nette en fonction de la concentration en silice. En effet, l'intensité des pics de diffusion est la plus faible pour  $[Si] = 15 \text{ g.L}^{-1}$  et la plus importante pour  $[Si] = 10 \text{ g.L}^{-1}$ . Si l'on interprète ceci comme nous l'avons fait précédemment, on pourrait donc supposer que la poudre atomisée à une concentration en MSN de  $15 \text{ g.L}^{-1}$  est la plus chargée en ibuprofène. Cependant, ces interprétations ne sont pas cohérentes avec les résultats observés en adsorption d'azote. La distribution de taille des pores suggère en effet que des molécules d'azote peuvent encore s'insérer dans le réseau de MSN pour  $[Si] = 10$  et  $15 \text{ g.L}^{-1}$ . C'est-à-dire que les pores sont potentiellement plus accessibles que pour la poudre atomisée à partir d'une suspension de concentration égale à  $5 \text{ g.L}^{-1}$  en MSN.

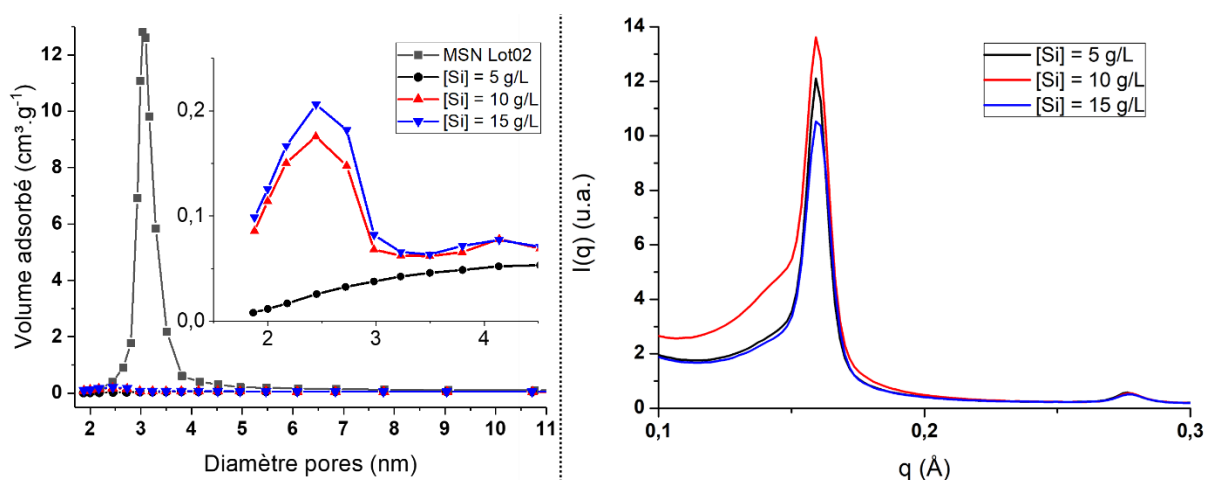


Figure IV.26 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote, à gauche) et courbes SAXS (à droite) de MSN et de poudre atomisée à différentes concentrations en MSN (les MSN viennent du Lot02)

Il a été vérifié que ces valeurs aux tendances contraires au premier abord ne relevaient pas d'erreurs de mesure avec l'une ou l'autre des deux techniques de caractérisation. Une hypothèse pour expliquer l'évolution des valeurs peut néanmoins être proposée. Dans le Chapitre III, nous avons proposé un mécanisme en deux étapes qui peut expliquer comment les molécules d'ibuprofène s'insèrent dans les MSN durant l'atomisation. Nous avons notamment indiqué qu'une partie de ces molécules se trouvait probablement à l'extrémité des pores, ce qui les obstrue (et donc ne permet pas d'identifier la présence des mésopores lors d'analyse de surface). Un maximum en adsorption d'azote correspondant à la présence de pores non pleins pour les suspensions préparées avec 10 et  $15 \text{ g.L}^{-1}$  nous permet de supposer que les molécules d'ibuprofène sont organisées différemment. La première possibilité est qu'une petite partie de ces molécules se trouvent en dehors du réseau. Cependant, puisque la DRX n'a pas révélé la présence de cristaux, si de l'ibuprofène est hors du réseau, il devrait donc se trouver dans un état autre que cristallin. Au regard des interprétations effectuées à l'aide du MEB, il est possible d'envisager la présence d'ibuprofène au sein de l'agglomérat (porosité

interparticulaire), qui jouerait alors un rôle de liant quand la concentration initiale en MSN augmente ; ce qui pourrait aussi aider à obtenir des agglomérats mieux consolidés. Ceci pourrait être lié à une question d'encombrement stérique au sein de la goutte : en augmentant la concentration en MSN, on augmente la probabilité de retrouver des molécules d'ibuprofène entre les particules dans cette goutte. Durant le séchage de celle-ci, ces molécules n'ont pas le temps de diffuser dans les pores, et se retrouveraient alors au sein de l'agglomérat mais en dehors des MSN. La seconde possibilité est que l'ibuprofène se soit densifié (avec un passage d'ibuprofène pseudo-liquide à un état proche de l'amorphe) dans les pores. Mais comme d'après les résultats SAXS la quantité d'ibuprofène chargé semble proche pour les différentes concentrations, cette densification pourrait n'avoir lieu que dans une partie des pores, le reste des pores contenant alors moins de molécules.

Une campagne d'atomisation sur une plus grande plage de concentrations (tout en évitant de boucher la buse d'atomisation) pourrait être judicieuse pour confirmer l'une ou l'autre des hypothèses avancées, en complément de l'utilisation d'autres techniques d'analyse comme la RMN du solide, qui permettraient d'obtenir des informations complémentaires sur l'état physique du principe actif.

## IV.5 Influence de la composition du solvant

Jusqu'à maintenant, notre attention s'est portée uniquement sur la phase solide (nanoparticules de silice mésoporeuse et ibuprofène). Cependant, le solvant joue également un rôle important dans le procédé d'atomisation. Le solvant qui a été utilisé jusqu'ici est l'éthanol car c'est un produit organique compatible avec une utilisation thérapeutique, et qui permet de dissoudre l'ibuprofène dans une gamme de concentration bien plus large que dans l'eau. Il faut cependant garder en tête que l'éthanol est un solvant inflammable qui peut tout de même présenter des risques lors de sa manipulation. Une autre possibilité consiste, par exemple, à utiliser un solvant mixte : éthanol-eau.

Différents essais ont été réalisés en faisant varier la composition de l'éthanol dans la gamme suivante : du solvant éthanol pur à un solvant mixte 25 % éthanol / 75 % eau. Ces essais ont été réalisés avec une température de gaz sécheur de 70 °C qui, à la pression de 35 mbar, est au-delà de la température de vaporisation d'un composé mixte éthanol/eau quelle que soit sa composition (voir Chapitre II pour le diagramme binaire eau/éthanol). Il n'y a pas de tendance claire pouvant être dégagée pour le rendement de récupération de la poudre pour les différentes expériences réalisées, mais on peut tout de même souligner une valeur assez faible pour un solvant 50 % éthanol / 50 % eau (environ 43 %, par rapport à un rendement voisin de 60 % pour les autres atomisations). De plus, la dispersion de la suspension initiale est sensiblement plus difficile à réaliser dès la présence d'un peu d'eau dans le solvant. He et al. 2007 ont notamment montré la difficulté à garder un mélange ibuprofène/eau/éthanol homogène, et ont souligné l'importance d'agiter constamment le mélange afin de ne pas avoir une séparation de phase claire. En particulier, dans le cas où on a seulement 25 % d'éthanol, on peut voir d'après le Tableau IV.10 que la concentration d'ibuprofène dans la suspension (2,69 g.L<sup>-1</sup>) est très supérieure à la valeur correspondante de la solubilité du principe actif dans un tel solvant (0,68 g.L<sup>-1</sup>). Cela a entraîné, durant l'expérience, la formation d'une suspension diphasique avec l'apparition de mousse. Une grande partie du volume de cette suspension n'a pas pu être atomisé pour cette raison.

Tableau IV.10 : Comparaison de la solubilité de l'ibuprofène dans les différents solvants et de la quantité d'ibuprofène utilisée lors de l'atomisation (les valeurs de solubilités sont tirées de Manrique et Martínez 2007 ; pour 75 % EtOH, on a pris la solubilité à 70 % EtOH ; pour 25 % EtOH, on a pris la solubilité à 20 % EtOH)

Label Expérience	Ref	S1	S2	S3
Composition Solvant	100 % EtOH	75 % EtOH / 25 % Eau	50 % EtOH / 50 % Eau	25 % EtOH / 75 % Eau
Solubilité de l'ibuprofène dans le solvant	528 g.L <sup>-1</sup>	362 g.L <sup>-1</sup>	3,9 g.L <sup>-1</sup>	0,68 g.L <sup>-1</sup>
Concentration en ibuprofène dans la suspension	2,69 g.L <sup>-1</sup>			

Par ailleurs, lors des essais d'atomisation réalisés avec l'éthanol pur, une petite quantité de poudre sèche vient adhérer sur les surfaces autour de la buse d'atomisation. Au contraire, nous n'avons pas observé de poudre autour de la buse lors des expériences réalisées en présence d'eau dans le solvant. Cette dernière observation a déjà été relevée dans la littérature lorsqu'une modification du solvant est effectuée. Les auteurs justifient la présence ou l'absence de poudre autour de la buse d'atomisation entre autres par la nature physico-chimique du solvant, sans forcément donner plus de détails (Schmid et al. 2011). On peut notamment citer la tension de surface, la viscosité, la conductivité ou encore la permittivité du solvant qui peuvent influencer sur la présence de poudre sur la buse (Ghazanfari et al. 2007).

#### IV.5.1 Morphologie et composition des agglomérats

La poudre récupérée sur l'électrode de collecte a été caractérisée par Microscopie Electronique à Balayage (Figure IV.27). La morphologie des agglomérats varie grandement selon la composition du solvant. Comme nous l'avons vu jusqu'ici, une atomisation réalisée à l'éthanol pur produit des agglomérats de MSN de forme relativement sphérique, allant du  $\mu\text{m}$  à la dizaine de  $\mu\text{m}$ . Il arrive également d'observer quelques rares agglomérats en forme de « donut », (non montrés sur les images choisies ici). Cette dernière morphologie se retrouve bien plus souvent lorsque le solvant est mixte. Elle est même prédominante pour les suspensions réalisées avec 75 % et 50 % d'éthanol. La partie centrale des agglomérats est encore plus évidée lorsque le pourcentage d'éthanol est abaissé à 50 %, ce qui conduit à l'obtention d'agglomérats en forme de couronne quasi parfaite. On constate aussi sur le cliché à x3,5k, réalisé à cette composition de solvant, que la poudre peut contenir des agglomérats bien plus gros (plusieurs dizaines de  $\mu\text{m}$ ), qui semblent eux-mêmes composés de plusieurs agglomérats. Enfin, la poudre récoltée lors de l'essai à 25 % d'éthanol semble posséder légèrement moins de ces agglomérats en forme de couronne.

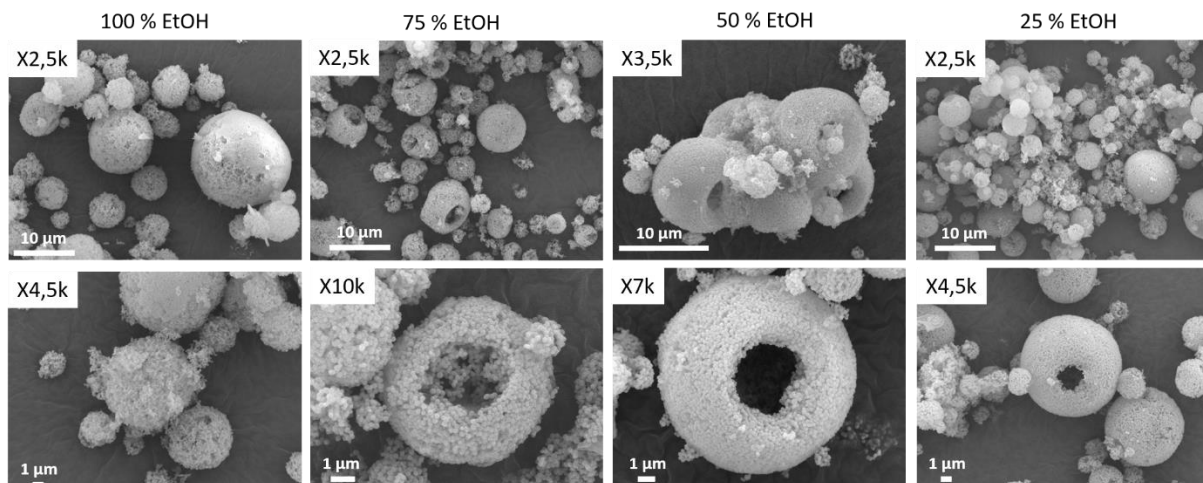


Figure IV.27 : Clichés MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes compositions de solvant (les MSN viennent du Lot03)

La forme des agglomérats est due à la manière dont sèche le solvant dans la colonne d'atomisation. La suspension est nébulisée, et ce sont des gouttes de quelques dizaines de  $\mu\text{m}$  qui sont séchées à l'aide du gaz sécheur à haute température. Cependant, le mélange ibuprofène/eau/éthanol n'est pas parfaitement stable (He et al. 2007), et il est possible que les gouttes soient composées de plusieurs phases localement. Il a déjà été observé que la morphologie d'une poudre atomisée pouvait différer lors de l'atomisation avec un solvant pur et un solvant mixte (Zhou et al. 2001). On peut formuler des hypothèses pour l'obtention d'agglomérats en forme de sphères creuses :

- 1) Les gouttes de suspension atomisées peuvent être composées d'eau et d'éthanol, pouvant contenir plusieurs phases localement ; dans ces phases, l'ibuprofène est bien plus soluble dans l'éthanol.
- 2) Les MSN semblent majoritairement se trouver en surface de la goutte, grâce à la force thermophorétique générée par le gradient de température présent (Iskandar et al. 2003).
- 3) Durant le séchage, les molécules d'ibuprofène s'insèrent dans les pores des MSN comme cela a été décrit dans le Chapitre III ; ce phénomène pourrait provoquer la présence d'éthanol en surface de la goutte, et donc le piégeage d'eau à l'intérieur de la goutte.
- 4) Le solvant éventuellement piégé à l'intérieur des particules n'arriverait pas à s'évacuer dans un premier temps et cela augmenterait la pression à l'intérieur de la goutte. Cette augmentation de pression finirait par provoquer une rupture brutale de la goutte, et ainsi l'évaporation du solvant placé au centre (Charlesworth et Marshall 1960).
- 5) On obtiendrait ainsi un agglomérat de MSN chargées, qui possède une forme de sphère creuse en son centre, suite aux différentes étapes de séchage des particules.

Une étude plus approfondie sur la cinétique d'évaporation des gouttes de solvant mixte et de séchage des MSN au cœur de ces gouttes serait nécessaire pour éventuellement conforter ces différentes hypothèses, et pourrait aussi bien mieux faire le lien entre les propriétés du solvant, les propriétés des particules et de l'ibuprofène dans ce solvant, et la morphologie des agglomérats formés.

En outre, l'utilisation de la DRX a pu montrer que la nature du solvant ne modifie pas l'allure des diffractogrammes. En effet, on peut voir sur la Figure IV.28 l'absence de pics cristallins (sauf celui du porte-échantillon en aluminium) quelle que soit la composition du solvant. On peut donc en conclure que l'ibuprofène n'est jamais sous forme cristalline dans les poudres atomisées lorsque l'on fait varier ce paramètre. Une nouvelle fois, les valeurs légèrement plus importantes d'intensité pour les poudres atomisées à 100 % et 75 % d'éthanol peuvent être dues à la quantité de poudre analysée en DRX.

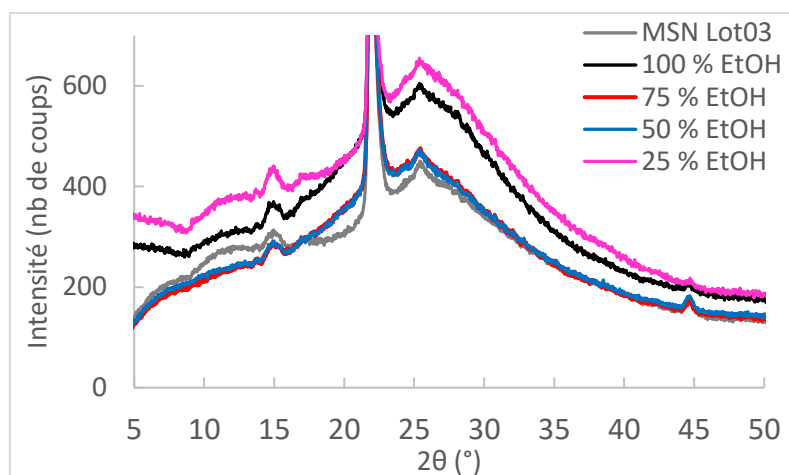


Figure IV.28 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée dans différents solvants (les MSN viennent du Lot03)

#### IV.5.2 Remplissage du réseau poreux

La question qui se pose maintenant est de savoir si l'encapsulation en principe actif est différente selon la composition du solvant. Pour cela, les résultats d'analyses de surface par adsorption d'azote effectuées sur les poudres atomisées sont rassemblés dans le Tableau IV.11. L'utilisation de solvants composés d'au moins 50 % d'éthanol donne une surface spécifique de moins de 50  $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  et un volume poreux proche de 0,05  $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ . En revanche, lorsque l'eau compose majoritairement le solvant (Expérience S3), les propriétés obtenues sont beaucoup plus proches de celles des MSN initiales (MSN Lot03 ici). On peut notamment relever une valeur de diamètre de pores d'environ 2,5 nm, avec un volume adsorbé encore jamais observé pour des MSN atomisées avec de l'ibuprofène à ce ratio  $R_{\text{ibu:Si}}=35:65$  (voir Figure IV.29). Pour les trois autres compositions de solvant (de 50 à 100% d'éthanol), la distribution de taille de pores ne permet pas de relever un diamètre qui pourrait correspondre à la porosité des MSN.

Tableau IV.11 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différentes compositions de solvant (les MSN viennent du Lot03)

Label expérience	Composition Solvant	$S_{\text{spé}} (\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	$V_{\text{poreux}} (\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	$d_{\text{pores}} (\text{nm})$
MSN	MSN (Lot03)	835	0,729	2,9
<b>Référence</b>	<b>100 % EtOH</b>	<b>23</b>	<b>0,045</b>	-
S1	75 % EtOH / 25 % Eau	45	0,056	-
S2	50 % EtOH / 50 % Eau	38	0,051	-
S3	25 % EtOH / 75 % Eau	766	0,556	2,5

De la même manière, on peut observer sur les analyses SAXS un écart très important au niveau de l'intensité diffusée entre les propriétés du réseau poreux pour la poudre obtenue avec la suspension à 25 % d'éthanol et les trois autres correspondant aux suspensions à 50, 75 ou 100 %. En effet, le premier pic de diffraction lié au réseau mésoporeux est largement plus intense pour la suspension atomisée avec un solvant composé à 25 % d'EtOH. Le premier pic des trois autres courbes est quasiment de même intensité. Ainsi, on ne semble pas détecter de grandes différences quant à la charge en ibuprofène pour les solvants à 100 %, 75 % et 50 % d'éthanol.



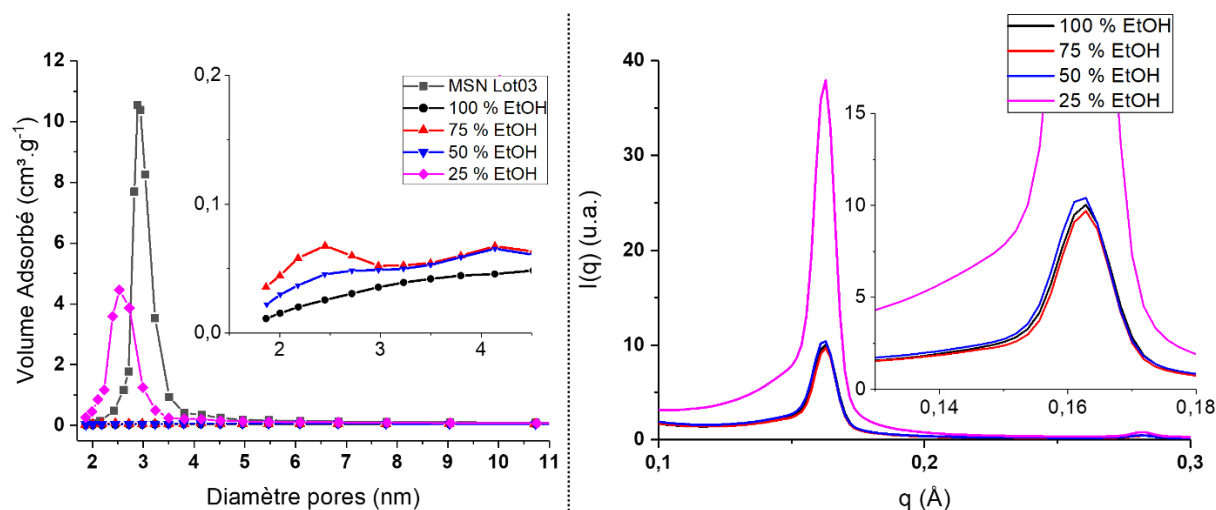


Figure IV.29 : Distributions de taille de pores (obtenue par Adsorption d'azote) et courbes SAXS de MSN (Lot01) et de poudre atomisée à différentes compositions de solvants (les MSN viennent du Lot03)

Lorsque la suspension initiale ne contient que 25 % d'éthanol, la quantité d'ibuprofène chargée dans les pores est donc très faible comparativement aux trois essais réalisés avec une proportion plus grande en éthanol. L'ibuprofène étant faiblement hydrosoluble, sa concentration est trop importante pour que la molécule puisse se dissoudre dans ce solvant majoritairement aqueux ; cela a pu se traduire par la cristallisation de molécules d'ibuprofène au niveau de la suspension, donc avant même l'atomisation. Cela a donc considérablement réduit la quantité de molécules insérées dans les mésopores. En revanche, la charge d'ibuprofène dans les particules semble similaire pour les trois autres compositions de solvant car les analyses du réseau mésoporeux montrent un remplissage des pores quasi-identique. L'étape d'évaporation (pendant laquelle les particules s'organisent et les agglomérats se forment) diffère selon la composition du solvant, car la différence la plus notable observée sur les propriétés de la poudre obtenue est finalement la morphologie des agglomérats de MSN chargées.

## IV.6 Conclusion

Ce chapitre avait pour objet d'étudier l'influence de plusieurs paramètres liés à la formulation initiale de la suspension sur les propriétés finales de la poudre atomisée. Avec l'utilisation de nombreuses techniques de caractérisation et en s'appuyant sur les résultats de la littérature, on a pu formuler les conclusions suivantes :

- Le **type de dispersion de la suspension initiale** pendant le procédé d'atomisation (par agitation magnétique ou avec des ultrasons pulsés) **n'a pas grandement modifié la qualité de la charge** en ibuprofène des MSN, mais l'impact s'est fait à plus grande échelle. Non seulement les agglomérats sont bien moins homogènes en termes de taille et de forme et sont plus souvent déstructurés lorsque l'on utilise des US pulsés, mais on a aussi observé une chute importante du rendement de récupération de la poudre, qui est très volatile et s'agglomère difficilement.
- Le temps de mise en contact avant atomisation, n'a quant à lui pas modifié le rendement, mais des **agglomérats plus gros sont formés quand ce temps d'imprégnation augmente**. La quantité d'ibuprofène chargé dans le réseau semble similaire, mais sa localisation au sein des pores paraît différente. L'effet de ce paramètre mériterait d'être approfondi.

- Le **ratio massique entre les différentes espèces en suspension,  $R_{\text{Ibu:Si}}$ , s'avère être un paramètre clef, impactant les propriétés de la poudre aux différentes échelles.** On peut notamment retenir que les **MSN sont chargées de manière similaire jusqu'à  $R_{\text{Ibu:Si}}=35:65$ , mais qu'au-delà de ce ratio, de l'ibuprofène se trouve également hors particules, dans un état cristallin.** Cela n'a cependant pas empêché de continuer à améliorer le taux de remplissage des pores, qui s'effectue avec la densification de l'ibuprofène dans le réseau poreux, passant d'un état pseudo-liquide à un état amorphe à partir de  $R_{\text{Ibu:Si}}=40:60$ .
- La **concentration en MSN semble jouer sur la morphologie des agglomérats**, avec des agglomérats plus denses en particules quand la concentration initiale était plus importante. La quantité de molécules présentes dans les pores ne semble pas varier, mais son organisation paraît légèrement différente et mériterait d'être approfondie.
- Enfin, la composition du solvant a été étudiée avec l'utilisation d'un solvant mixte éthanol/eau. **Tant que l'ibuprofène est bien dissout dans le solvant, la qualité de la charge dans les MSN ne semble pas dégradée.** L'impact s'est révélé cependant plus important sur la morphologie des agglomérats de poudre obtenue.

Dans le chapitre suivant nous allons cette fois focaliser notre attention sur l'étude de l'influence des paramètres du procédé d'atomisation lui-même, sur l'encapsulation d'ibuprofène et les propriétés de la poudre obtenue.



*Chapitre V. Influence des paramètres  
du procédé d'atomisation*



Puisque dans le chapitre précédent nous nous sommes focalisés sur différents paramètres de formulation et leur influence sur les propriétés finales du produit formé, nous allons nous intéresser maintenant aux paramètres opératoires du procédé de charge lui-même. Dans une première partie, nous observerons et tenterons d'expliquer l'influence des paramètres du procédé de co-atomisation séchage sur le fonctionnement global du séchage, et ensuite plus particulièrement sur les propriétés des nanosystèmes créés (morphologie et composition des agglomérats, remplissage du réseau poreux). Enfin, nous terminerons ce chapitre par une approche quantitative globale du procédé avec l'étude de bilans thermiques.

Dans le cas de l'étude du co-spray drying avec le Nano Spray Dryer B-90 pour la charge en ibuprofène des nanoparticules de silice, les paramètres du procédé pouvant être modifiés sont les suivants :

- **Taille des orifices de la buse d'atomisation ( $\phi_{\text{buse}}$ )** : on joue ici sur la taille des gouttes du spray de la suspension atomisée. L'étape de pulvérisation de la suspension dépend, entre autres, de la technologie de la buse d'atomisation. Ici, la taille du maillage des orifices de la buse choisie gère la taille des gouttes qui sont pulvérisées et séchées.
- **Température d'entrée du gaz sécheur ( $T_e$ )** : le choix de la température d'entrée du gaz sécheur est primordial pour la cinétique de séchage de la suspension. L'étape de séchage peut se dérouler de manière très différente selon la température du gaz, ce qui peut modifier les propriétés de la poudre finale.
- **Hauteur de la colonne d'atomisation ( $H$ )** : le temps de séjour dans la chambre d'atomisation des gouttes de suspension atomisée étant lié à la hauteur de la colonne, on peut la modifier afin de laisser la suspension plus ou moins longtemps en contact avec le gaz sécheur dans l'atomiseur. En faisant varier la hauteur de la colonne d'atomisation, l'objectif est donc d'observer l'effet du temps de séjour sur les propriétés de la poudre sèche récupérée.
- **Débit de gaz entrant ( $D_{v_{N_2}}$ )** : la valeur du débit de gaz sécheur peut également modifier le séchage de la suspension d'un point de vue de la cinétique de séchage et de l'état final de la poudre. Le rôle de ce courant étant d'apporter l'énergie thermique nécessaire pour sécher le courant de suspension, le fait de modifier son débit peut ainsi influencer sur le séchage de la suspension.
- **Débit de suspension atomisée ( $D_{v_{\text{sus}}}$ )** : le débit de suspension à sécher est relié au taux de suspension atomisée (rapport du débit de suspension réellement atomisé sur le débit de suspension pompé dans le bécher d'alimentation), également noté pourcentage d'atomisation par la suite. Le débit de suspension d'alimentation joue un rôle sur la quantité de gouttes à sécher et/ou leur taille.

Les gammes de valeurs dans lesquelles chacun de ces paramètres a été modifié seront présentées et justifiées séparément par la suite. Le Tableau V.1 rassemble l'ensemble des valeurs.

Tableau V.1 : Expériences réalisées et variation des paramètres opératoires du procédé d'atomisation

Label expérience	Paramètre modifié	Température d'entrée : $T_e$	Configuration colonne	Débit gaz entrant : $D_{vN_2}$	Taux suspension atomisée : %Atomisation	Taille orifices buse : $\varnothing_{buse}$
Ref	/	70 °C	Basse	100 L.min <sup>-1</sup>	100 %	7 $\mu$ m
H1T1	$T_e$	50 °C	Basse	100 L.min <sup>-1</sup>	100 %	7 $\mu$ m
H1T2		30 °C				
H2T0	Hauteur colonne et $T_e$	70 °C	Haute	100 L.min <sup>-1</sup>	100 %	7 $\mu$ m
H2T1		50 °C				
H2T2		30 °C				
Dv1	$D_{vN_2}$	70 °C	Basse	85 L.min <sup>-1</sup>	100 %	7 $\mu$ m
Dv2				115 L.min <sup>-1</sup>		
%1	% Atomisation ( $D_{vSUS}$ )	70 °C	Basse	100 L.min <sup>-1</sup>	80 %	7 $\mu$ m
%2					50 %	
$\varnothing$ b1	$\varnothing_{buse}$	70 °C	Basse	100 L.min <sup>-1</sup>	100 %	5,5 $\mu$ m
$\varnothing$ b2						4 $\mu$ m

Comme précédemment, tous ces paramètres peuvent avoir une influence à différentes échelles :

- **Au niveau du procédé** : on pourra observer des effets sur le déroulement de l'expérience en elle-même (rendement, temps de manipulation, ou encore évolution du comportement de la suspension et/ou de la poudre au sein du procédé).
- **Au niveau des propriétés de la poudre finale** : la morphologie, la taille, l'organisation et la composition des agglomérats de nanoparticules peuvent évoluer si l'on joue sur un paramètre lié au procédé d'atomisation (Lee et al. 2011). Les effets de la modification de ces paramètres seront analysés à l'aide des techniques de caractérisation présentées dans les chapitres précédents.

Tous les paramètres liés à la suspension seront maintenus constants et fixés aux valeurs considérées comme valeurs de référence, et décrites dans le Chapitre III, à savoir :

- La concentration des particules est fixée à  $[Si] = 5 \text{ g.L}^{-1}$  ;
- Le temps de mise en contact entre les composés dans la suspension est de 15 min avant le début de l'atomisation ;
- Le solvant choisi est de l'éthanol absolu ;
- Durant l'atomisation, la suspension est agitée magnétiquement ;
- Le ratio  $R_{bu:Si}$  est fixé à 35:65.

## V.1 Influence sur le déroulement du procédé et les propriétés des nanosystèmes obtenus

### V.1.1 Influence de la taille des orifices de la buse d'atomisation

Lorsque l'on regarde les étapes du procédé d'atomisation, la première d'entre elles concerne la pulvérisation de la suspension. Pour rappel, cette pulvérisation est effectuée à l'aide d'une buse qui, dans le cas du Nano Spray Dryer B-90, est une membrane métallique en mouvement grâce à un système piézo-électrique. La taille des orifices composant cette buse peut donc se révéler importante pour la nébulisation réalisée. Le fournisseur propose trois tailles d'orifices, allant de 4 à 7  $\mu$ m, ce qui

est bien plus petit que les orifices de sortie des buses que l'on peut trouver dans les procédés d'atomisation conventionnels (qui peuvent aller jusqu'à plusieurs centaines de  $\mu\text{m}$ ). Mais les modifications du spray apportées par ces différentes tailles d'orifices sont a priori analogues à celles obtenues par réglage du débit de gaz de pulvérisation dans les buses à air comprimé traditionnelles.

#### V.1.1.1 Observations directes

Les différentes tailles des orifices de la buse d'atomisation génèrent des tailles de gouttes différentes, comme nous l'avons présenté en Figure II.5 dans le Chapitre II. Pour rappel, les distributions de taille de gouttes générées par ce système présentent une polydispersité réduite comparée à d'autres types de buses. Dans le cas de l'eau, un maillage d'orifices de  $7\ \mu\text{m}$  pour la membrane de pulvérisation génère une distribution de taille de gouttes allant de  $2,5$  à  $60\ \mu\text{m}$  centrée environ sur  $20\ \mu\text{m}$  de diamètre tandis qu'une buse de maillage  $4\ \mu\text{m}$  nébulise des gouttes de  $1,5$  à  $20\ \mu\text{m}$  centrée autour de  $7\ \mu\text{m}$ . Il est donc possible d'obtenir des agglomérats de particules en sortie allant jusqu'à quelques dizaines de microns, selon la buse d'atomisation utilisée.

Nous avons choisi d'utiliser en standard une buse d'atomisation avec un maillage d'orifices de  $7\ \mu\text{m}$  pour éviter au maximum un éventuel colmatage des orifices de la membrane (déjà observé lors de travaux antérieurs avec des buses comportant de plus petits orifices), dû principalement au fait que les particules initiales font plusieurs centaines de nanomètres. Les manipulations effectuées ont permis de montrer une chute du rendement de poudre récupérée lorsque le maillage est plus petit. En effet, on arrive à récupérer plus de  $50\ \%$  avec une buse d'orifices de  $7\ \mu\text{m}$ , environ  $35\ \%$  de poudre quand les orifices font  $5,5\ \mu\text{m}$ , alors qu'on obtient un rendement de moins de  $25\ \%$  pour des orifices de  $4\ \mu\text{m}$ . En complément, on peut également observer que le débit de suspension atomisée est bien plus faible quand la buse possède des orifices plus petits (moins de  $0,2\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour  $\varnothing_{\text{buse}} = 4\ \mu\text{m}$ , contre  $1,3\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour  $\varnothing_{\text{buse}} = 5,5\ \mu\text{m}$ , et  $2,3\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour l'atomisation de référence avec  $\varnothing_{\text{buse}} = 7\ \mu\text{m}$ ).

Les auteurs qui ont travaillé avec les trois buses sur cet atomiseur ont relevé la tendance inverse au niveau du rendement, c'est-à-dire plus de poudre récupérée sur l'électrode de collecte pour une buse avec des plus petits orifices (Bürki et al. 2011, Schafroth et al. 2012). Cependant, la principale différence observée par rapport à notre cas est qu'ils travaillent avec une solution, dans l'objectif de synthétiser des particules par atomisation (technique « top down »), alors que nous travaillons avec une suspension, déjà composée de particules. La présence des MSN semble donc jouer un rôle prépondérant sur l'atomisation et le séchage.

Des observations complémentaires ont pu être réalisées pour une taille d'orifices de pulvérisation de  $4\ \mu\text{m}$  (voir Figure V.1). Nous avons pu observer durant l'atomisation une accumulation de la plupart des particules séchées autour de la tête de buse sous forme d'une croûte, qui finit au bout d'un certain temps par tomber par gravité sous forme de blocs sur les électrodes. De plus, on observe un spray bien moins intense que pour les expériences réalisées avec une membrane de  $7\ \mu\text{m}$ , car le débit de suspension atomisée est plus faible à cause d'un colmatage plus important de la membrane de pulvérisation par les MSN présentes en suspension. Ce débit plus faible peut être une des raisons de l'accumulation de poudre sur la tête de buse, car la faible quantité de suspension atomisée est probablement séchée très rapidement et peut éventuellement former une croûte dès la sortie de la buse. Ce faible débit justifie également le fait que l'expérience  $\varnothing_{b2}$  ( $\varnothing_{\text{buse}} = 4\ \mu\text{m}$ ) soit plus longue que l'expérience de référence réalisée avec une membrane de pulvérisation comportant des orifices de  $7\ \mu\text{m}$ . Au regard du très faible rendement obtenu lors de cette atomisation, il n'a été



possible d'analyser la poudre qu'en MEB. Cependant, ces observations directes fournissent déjà des informations permettant de conclure qu'il ne paraît pas judicieux d'utiliser cette taille de buse pour l'atomisation de notre système, pour des raisons de colmatage de la membrane de pulvérisation et de temps de manipulation beaucoup plus long pour un rendement de récupération de poudre très faible.



Figure V.1 : Photo de la buse d'atomisation lors de l'atomisation à  $\varnothing_{\text{buse}} = 4 \mu\text{m}$

De la même manière, ces observations ont été réalisées aussi pour une buse avec des orifices de  $5,5 \mu\text{m}$ , mais dans une moindre mesure. La Figure V.2 montre en effet que beaucoup de particules sont présentes au niveau de la buse. Même si une majorité d'entre elles finit par tomber sous forme de gros agglomérats sur les électrodes, ce « collage », au niveau de la tête de buse principalement, conduit à un rendement limité. De plus, par conséquence immédiate d'une réduction du débit de suspension atomisée, le temps d'atomisation est plus long qu'avec une buse de  $7 \mu\text{m}$ .

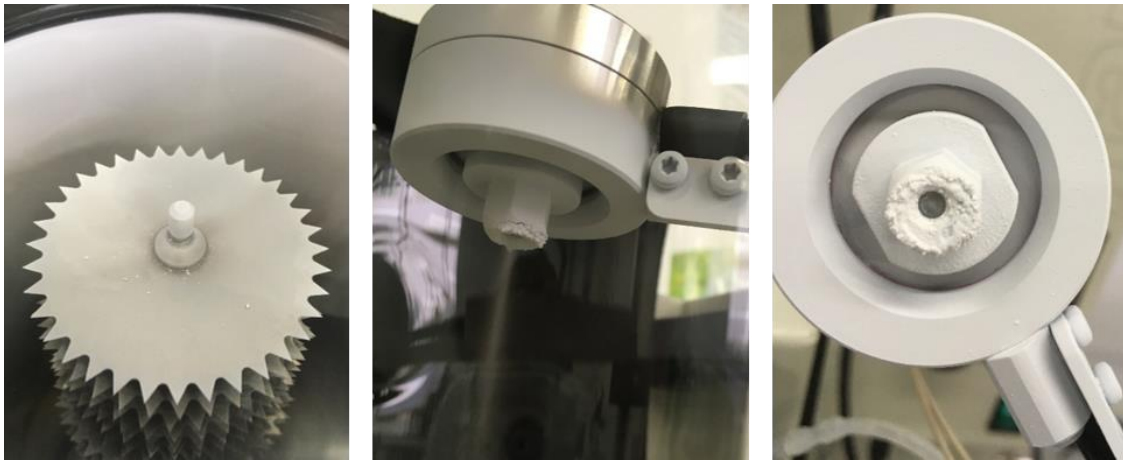


Figure V.2 : Photos des électrodes et de la buse d'atomisation lors de l'atomisation à  $\varnothing_{\text{buse}} = 5,5 \mu\text{m}$

Enfin, comme nous avons pu le voir dans le Chapitre III lors de la description de l'expérience de référence, même avec une buse d'atomisation comportant des orifices de  $7 \mu\text{m}$ , l'ensemble de la tête d'atomisation est recouvert par la poudre. Cependant ici les particules ne forment qu'une couche relativement fine, tandis que dans les deux cas précédents (expériences  $\varnothing_{b1}$  et  $\varnothing_{b2}$ ), une réelle accumulation et agglomération des particules au niveau de la buse d'atomisation a été observée. La présence d'une croûte, que cela soit uniquement au niveau de la membrane d'atomisation ( $\varnothing_{\text{buse}} = 4 \mu\text{m}$ ) ou sur la totalité de la buse d'atomisation ( $\varnothing_{\text{buse}} = 5,5$  et  $7 \mu\text{m}$ ) dans notre cas, a déjà été observée lors d'atomisations sur ce type d'atomiseur en utilisant  $\varnothing_{\text{buse}} = 4 \mu\text{m}$  avec un impact sur le rendement de récupération de la poudre (Schmid et al. 2011). D'après les auteurs, la formation de cette croûte peut être due au solvant utilisé (tension de surface, viscosité, conductivité, etc.), aux propriétés de la substance séchée (solubilité, hygroscopicité) et aux paramètres du procédé (principalement le débit

de gaz). Dans notre cas, la cause principale de l'existence de la couche de poudre sur la buse d'atomisation semble liée au fait de travailler en solvant éthanolique, en comparaison avec ce qui a été observé avec du solvant aqueux (décrit en IV.5), mais la présence d'une croûte semble donc être liée à la taille des orifices de la buse d'atomisation pour une telle suspension de MSN.

Toutes ces observations nous amènent à conclure que, pour une membrane de pulvérisation dont les orifices sont de faible taille :

- 1) L'atomisation prend plus de temps, pour une quantité de suspension initiale donnée, puisque le débit de suspension traversant la membrane poreuse est plus faible.
- 2) On récupère moins de poudre en sortie, car les gouttes formées étant plus petites, les agglomérats formés sont plus petits eux aussi. Lors de la récupération manuelle au niveau de l'électrode de collecte, ces agglomérats sont plus légers, plus volatiles et donc plus difficiles à récupérer.
- 3) On récupère moins de poudre en sortie, car en séchant il se forme une croûte relativement épaisse de poudre sur la tête de buse d'atomisation.
- 4) Il est plus fréquent de boucher la buse et donc de réduire le rendement de récupération de la poudre, voire même de devoir arrêter le fonctionnement du procédé.

#### *V.1.1.2 Morphologie et composition des agglomérats*

Nous avons d'abord comparé la morphologie et la taille des agglomérats selon la taille de la buse d'atomisation utilisée. Les images MEB permettant d'effectuer cette comparaison sont présentées en Figure V.3. Lorsque l'on regarde à faible grossissement (zoom de x300 pour  $\varnothing_{\text{buse}} = 5,5 \mu\text{m}$  et de x150 pour  $\varnothing_{\text{buse}} = 4 \mu\text{m}$ ), on peut observer des agglomérats de très grandes tailles, allant jusqu'à plusieurs centaines de  $\mu\text{m}$ , pour les buses de 5,5 et de 4  $\mu\text{m}$ . Ces dimensions ne semblent pas être en accord avec les tailles de gouttes formées avec ces buses, qui pour rappel, présentent respectivement une taille moyenne de 7 et 15  $\mu\text{m}$  environ. La taille de ces gros agglomérats n'est donc certainement pas due au séchage réalisé pendant l'atomisation, mais une hypothèse peut être soulevée, au regard des photos précédentes. En effet, durant les atomisations à  $\varnothing_{\text{buse}} = 5,5$  et 4  $\mu\text{m}$ , il est fort possible que ce soit des parties de la croûte formée au niveau de la buse qui soient tombées sur les électrodes de collecte sous forme de gros blocs d'agglomérats et qui aient été observées sur les images MEB. Ces gros agglomérats sont nombreux pour la buse de 4  $\mu\text{m}$ , tandis que leur présence est très limitée pour la poudre atomisée avec des orifices de 5,5  $\mu\text{m}$ .

La présence d'agglomérats de forme similaire, c'est-à-dire relativement sphérique, à ceux observés pour une buse de 7  $\mu\text{m}$  de taille d'orifice, est aussi observée. Ces agglomérats sont peu présents pour  $\varnothing_{\text{buse}} = 4 \mu\text{m}$ , mais bien plus pour  $\varnothing_{\text{buse}} = 5,5 \mu\text{m}$  (voir l'image à x2k pour la poudre atomisée avec cette buse d'atomisation, sur la Figure V.3). Une tendance a tout de même pu être observée : si le diamètre des orifices de la membrane de pulvérisation diminue, la taille de ces agglomérats sphériques diminue. Cette observation est complètement cohérente avec le fait qu'une diminution de la taille des orifices de la buse induit une diminution de la taille des gouttes générées par celle-ci, ce qui, durant l'étape de séchage, génère des agglomérats de taille plus faible. Schmid et al. 2011 ont fait des observations similaires sur les mêmes buses d'atomisations lors de l'atomisation-séchage de solutions de tréhalose et de polysorbate 20.

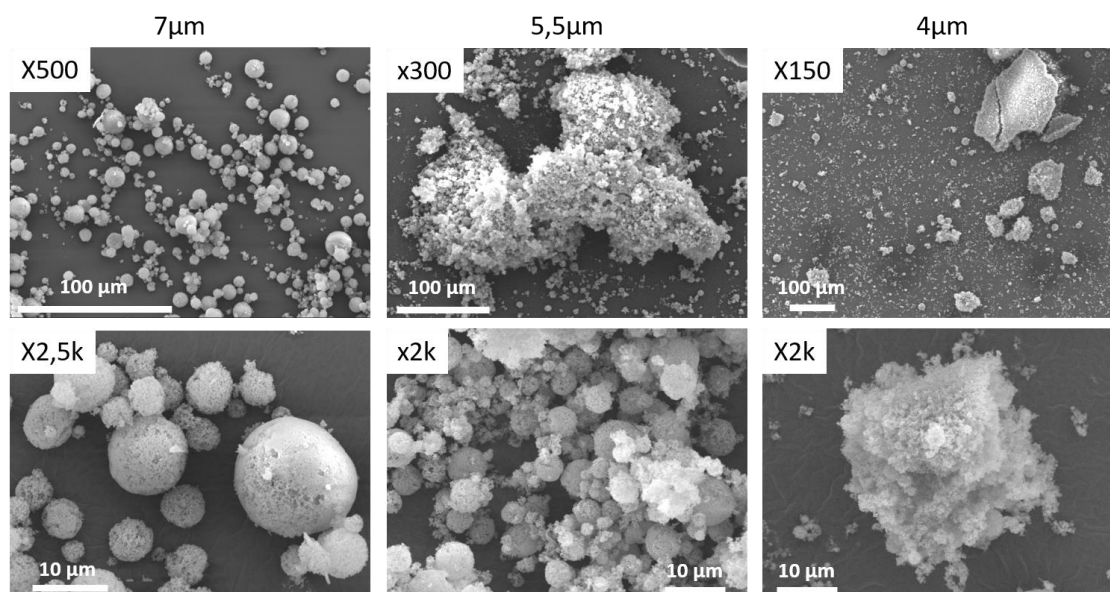


Figure V.3 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes tailles de pores de la buse d'atomisation (les MSN proviennent du Lot03)

Pour rappel, la quantité de poudre récupérée pour la buse de plus petite taille ( $\varnothing_{\text{buse}} = 4 \mu\text{m}$ ) était relativement faible, et cela a malheureusement rendu impossible la caractérisation de cette poudre avec d'autres techniques par manque de produit.

Des analyses DRX ont été effectuées par la suite sur les particules correspondant aux atomisations avec des buses de  $\varnothing_{\text{buse}} = 7 \mu\text{m}$  et  $5,5 \mu\text{m}$  (Figure V.4). En les comparant aux MSN initiales avant atomisation, on peut voir que les allures des diffractogrammes RX sont similaires (mis à part l'intensité légèrement plus importante pour  $\varnothing_{\text{buse}} = 7 \mu\text{m}$ , ce qui peut être dû à la quantité de poudre plus importante dans le porte-échantillon). Au-delà du pic caractéristique de l'aluminium des supports utilisés à  $22^\circ$ , le large halo centré autour de  $25^\circ$  présent sur tous les échantillons caractérise la silice mésoporeuse qui constitue les MSN. De plus, aucun pic pouvant correspondre à la présence éventuelle de molécules dans un état cristallin n'est observé, ce qui signifie que les molécules d'ibuprofène, présentes après atomisation dans ces échantillons (pour les différentes tailles d'orifices de la buse), ne sont pas sous forme cristalline. En s'appuyant sur l'absence de cristaux lors d'observations au MEB (comme cela a pu être le cas pour les conditions de référence, voir Chapitre III), on peut en déduire que les molécules d'ibuprofène composant cette poudre se trouvent sous une forme autre que cristalline, et ne sont donc pas détectables en DRX. Des analyses plus fines du réseau poreux donnent plus d'informations à ce propos.

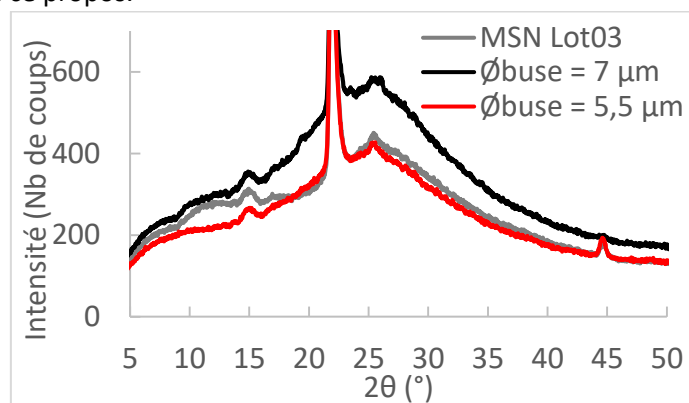


Figure V.4 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée avec des membranes de pulvérisation comportant des orifices de tailles différentes (les MSN viennent du Lot03)

### V.1.1.3 Remplissage du réseau poreux

Pour rappel, l'analyse par adsorption d'azote nous permet de déterminer la surface spécifique  $S_{spé}$  ainsi que le volume poreux  $V_{poreux}$  des poudres analysées (voir Tableau V.2).

**Tableau V.2 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées pour différentes tailles d'orifices de la membrane de la buse d'atomisation (les MSN sont issues du Lot03)**

Label expérience	Echantillon ( $\varnothing_{buse}$ )	$S_{spé}$ ( $m^2.g^{-1}$ )	$V_{poreux}$ ( $cm^3.g^{-1}$ )	$d_{pores}$ (nm)
MSN	MSN (Lot 03)	835	0,729	2,9
<b>Ref</b>	<b>7 <math>\mu m</math></b>	<b>24</b>	<b>0,041</b>	-
$\varnothing b1$	5,5 $\mu m$	44	0,059	-
$\varnothing b2$	4 $\mu m$	Pas assez de poudre pour analyse		

On peut souligner une légère différence entre les poudres atomisées à travers des membranes demaillages de  $\varnothing_{buse} = 7 \mu m$  et  $\varnothing_{buse} = 5,5 \mu m$ . En effet, les valeurs de  $S_{spé}$  et  $V_{poreux}$  sont légèrement plus faibles pour une buse contenant des orifices de 7  $\mu m$  par rapport à celles liées à l'atomisation à travers la buse contenant des orifices de 5,5  $\mu m$ . Enfin, la théorie BJH, utilisée notamment pour obtenir une valeur de diamètre de pores des particules, n'a pas permis dans ce cas d'obtenir des valeurs cohérentes.

Pour en savoir plus, nous avons tracé la distribution de taille de pores (Figure V.5). Sur cette figure, nous n'avons pas tracé la distribution de taille de pores des particules initiales avant atomisation car l'intensité mesurée est très largement supérieure à celles observées pour les agglomérats en sortie d'atomisation (cette comparaison a été effectuée dans le Chapitre III, voir Figure III.31). L'allure des distributions pour les deux poudres atomisées à  $\varnothing_{buse} = 7$  et 5,5  $\mu m$  montre qu'il n'est pas possible d'obtenir une valeur de diamètre de pores, au contraire de ce qui est observé pour les MSN initiales non atomisées. En effet, les valeurs de volume adsorbé sont très inférieures à celle obtenue pour les MSN avant atomisation (plus de  $10 cm^3.g^{-1}$ , voir Chapitre III), et de plus, aucun pic caractéristique n'est observé. Lors d'une atomisation avec une buse de maillage 7  $\mu m$ , la distribution de taille de pores de la poudre montre un maximum (de très faible volume adsorbé) autour de 5 nm, donc plus important que le diamètre de pores des MSN non atomisées. Concernant la poudre sèche correspondant à une atomisation à  $\varnothing_{buse} = 5,5 \mu m$ , le volume adsorbé est légèrement plus intense, avec une allure différente. On peut effectivement observer un très léger pic d'intensité vers 2,5 nm, mais d'intensité cependant trop faible pour être directement exploitable. Un autre maximum est observé, sur un pic bien plus large, autour de 4,5 nm (comme pour la poudre à  $\varnothing_{buse} = 7 \mu m$ ). Ces pics, ne correspondant pas à la porosité des particules de silice, pourraient être liés à la porosité interparticulaire des agglomérats. La quantité de volume adsorbée est cependant trop faible pour que l'on puisse confirmer cette hypothèse. Enfin, la présence d'un pic de très faible intensité autour de 2,5 nm pour l'atomisation à  $\varnothing_{buse} = 5,5 \mu m$  peut être liée à la porosité des particules, et cela signifie peut-être que les pores des MSN après atomisation seraient moins remplis que dans le cas où  $\varnothing_{buse} = 7 \mu m$ . L'intensité de ce pic est cependant trop faible pour être identifiable par la théorie BJH, donc nous ne pouvons pas conclure quant à une différence de remplissage significative. Les distributions de taille de pores, révélant l'impossibilité pour les molécules d'azote de s'insérer dans les pores des MSN, justifient également les faibles valeurs de surfaces spécifiques et de volumes poreux obtenues dans le Tableau V.2.

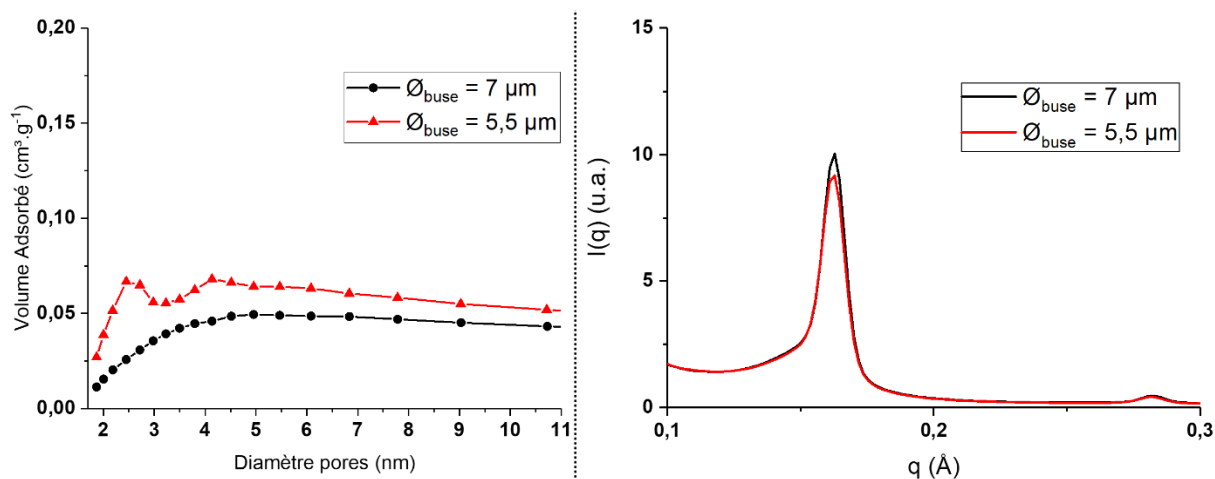


Figure V.5 : Distributions de taille de pores de particules (obtenues par adsorption d'azote) et courbes SAXS de poudre atomisée pour différentes tailles d'orifices de la membrane d'atomisation (les MSN viennent du Lot03)

Lorsque l'on compare les mesures SAXS réalisées sur des poudres obtenues après atomisation avec  $\varnothing_{\text{buse}} = 7 \mu\text{m}$  et  $5,5 \mu\text{m}$ , on peut observer dans un premier temps que les courbes sont similaires, avec des pics de diffraction pour les mêmes valeurs de vecteur de diffusion. On peut donc en déduire que l'organisation ainsi que les dimensions de la porosité des MSN restent identiques peu importe la buse d'atomisation. Les valeurs de distance centre-à-centre des pores du réseau étant similaires à celles des particules avant atomisation ( $a = 4,5 \text{ nm}$  pour les échantillons atomisés, et aussi pour les MSN initiales), on peut donc affirmer une nouvelle fois que l'étape d'atomisation n'a pas modifié la structure de la porosité du matériau. De plus, les courbes sont très proches en termes d'intensité diffusée. On peut observer une intensité très légèrement plus importante pour la poudre ayant été atomisée à  $7 \mu\text{m}$ , mais la différence entre les deux courbes semble trop faible pour pouvoir interpréter cet écart. Autrement dit, le remplissage des pores des MSN par l'ibuprofène semble relativement identique, pour une atomisation effectuée avec une buse dont la membrane possède des orifices de  $7 \mu\text{m}$  et une buse dont la membrane possède des orifices de  $5,5 \mu\text{m}$ .

Au regard des résultats obtenus sur les propriétés du réseau poreux, on peut donc affirmer que la charge de principe actif au sein des MSN est très similaire selon la taille de buse utilisée pour  $\varnothing_{\text{buse}} = 7 \mu\text{m}$  et  $5,5 \mu\text{m}$ . En effet, les seules différences observées en SAXS et en adsorption de  $\text{N}_2$  ne sont pas assez significatives pour que l'on puisse identifier une réelle influence.

### V.1.2 Température d'entrée $T_e$ et temps de séjour (hauteur de la colonne)

Durant l'atomisation, les deux étapes qui suivent la pulvérisation sont liées : en effet, la mise en contact du gaz et de l'aérosol entraîne, directement après, le début du séchage. Le spray, pulvérisé à l'aide de la buse spécifique de notre atomiseur, est formé de gouttelettes qui sont séchées à l'aide d'un gaz qui entre dans le procédé à une température  $T_e$  fixée. Le choix de la température a un effet principalement sur l'étape de séchage de la poudre. Les composés présents dans la suspension vont petit à petit être séparés du solvant, qui s'évapore, jusqu'à ensuite être séparés du gaz enrichi en solvant. Le choix de la hauteur de la colonne modifie le temps de contact entre le gaz et les gouttelettes et donc le temps possible pour que l'évaporation du solvant et le séchage aient lieu.

### V.1.2.1 Observations directes

Bien que la température d'entrée du gaz sécheur se doit d'être supérieure à la température de vaporisation du solvant de la suspension (dans les conditions de pression du milieu), le choix de cette température peut modifier la cinétique de l'étape de séchage de la poudre. La température d'entrée peut donc potentiellement jouer sur les propriétés finales du produit obtenu. Dans cette étude, nous avons fait le choix de travailler à 70, 50 et 30 °C comme température d'entrée, car ces trois valeurs sont au-dessus de la température de vaporisation du solvant à la pression de travail de 35 mbar qui est de  $T_{eb}(\text{EtOH}, P=35\text{mbar}) = 11,8 \text{ °C}$  (déterminée à l'aide de Simulis Thermodynamics®).

De plus, cette étape de séchage peut durer plus ou moins longtemps en fonction d'un paramètre qui est directement lié à la technologie du procédé : la longueur de colonne. Autrement dit, une colonne de séchage plus grande induit un temps de séjour du produit plus long (distance plus importante entre la buse d'atomisation et le séparateur gaz/solide) et donc donne la possibilité d'un temps de séchage plus important si nécessaire (en cas de teneur résiduelle en solvant encore trop importante). Le temps de séjour peut donc être modifié directement en ajoutant une rallonge au cylindre en verre qui constitue la chambre d'atomisation (passant la distance buse/électrode de 40 à 80 cm de hauteur).

Nous avons donc observé à la fois l'influence de la hauteur de la colonne, mais également de la température d'entrée du gaz sécheur sur l'encapsulation du principe actif car ces deux paramètres peuvent avoir des rôles couplés sur la cinétique de séchage. Les comparaisons seront effectuées de la manière suivante :

- Influence de la température  $T_e$  (en colonne basse ou haute), ou
- Influence de la hauteur de la colonne (à température  $T_e$  fixée).

Les valeurs de température de sortie  $T_s$  obtenues en fin d'atomisation sont données au sein du Tableau V.3. On peut voir qu'à même hauteur de colonne, la température de sortie diminue quand la température d'entrée diminue. Cette observation est bien évidemment cohérente, mais on peut aussi souligner que l'écart de température  $\Delta T = T_e - T_s$  diminue quand le gaz entre à plus faible température. Cela prouve bien que lorsque le gaz sécheur entre à haute température, les échanges thermiques en jeu dans l'atomiseur sont plus importants. Nous aborderons ce point plus en détail dans la partie V.2. De plus, la température de l'air à l'extérieur de la colonne (température de la pièce où sont réalisées les expériences) n'est pas du tout maîtrisée et fluctue énormément selon les saisons, ce qui a aussi un effet sur les échanges thermiques. Enfin, le dernier point sur lequel nous pouvons nous attarder, et qui est une conséquence de ces échanges thermiques, est la valeur de la température  $T_s$ . On peut noter qu'elle est relativement faible quand le gaz est introduit à 50 ou 30 °C dans l'atomiseur, variant entre 31 et 24 °C respectivement selon l'atomisation.

**Tableau V.3 : Données obtenues lors d'atomisations à différentes températures d'entrée  $T_e$  et différentes hauteurs de colonne**

Label expérience	Configuration colonne	Température gaz $T_e$	Température sortie $T_s$
<b>Ref</b>	<b>Basse</b>	<b>70 °C</b>	<b>43 °C</b>
H1T1	Basse	50 °C	29 °C
H1T2		30 °C	24 °C
H2T0	Haute	70 °C	39 °C
H2T1		50 °C	31 °C
H2T2		30 °C	27 °C

On peut observer dans un premier temps qu'une diminution de la température d'entrée  $T_e$  allonge la durée de l'atomisation quelle que soit la hauteur de colonne mise en œuvre. En effet, le débit de suspension atomisée est plus faible à  $T_e = 30\text{ °C}$  (environ  $1,2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) qu'à  $70\text{ °C}$  (environ  $1,7\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , valeurs obtenues en configuration basse) probablement à cause des modifications de propriétés de la suspension avec la température (en particulier : plus  $T$  augmente, plus la viscosité de la suspension diminue et donc plus la suspension passe facilement à travers la membrane de pulvérisation). En revanche, il est difficile d'interpréter l'évolution du rendement pour les expériences en configuration basse, la buse s'étant bouchée à plusieurs reprises pendant les expériences à différentes températures. Dans certains cas, ce colmatage s'est traduit par un rendement plus faible, ce qui complique l'interprétation de l'évolution de celui-ci (rendement  $\rho$  d'environ 60 % pour  $T_e = 70\text{ °C}$  et autour de 80 % pour les autres expériences). De plus, on a pu assister à un cas particulier à  $T_e = 30\text{ °C}$  en configuration basse, où le solvant n'a pas eu le temps de sécher pendant son parcours dans la chambre d'atomisation et où le spray est arrivé jusqu'au niveau des électrodes. Une trace de solvant au niveau de l'électrode a ainsi été observée, ce qui prouve qu'une telle combinaison entre la température d'entrée du gaz et la hauteur de la colonne n'est pas adéquate pour réaliser l'évaporation du solvant et le séchage de la poudre. On peut remarquer que pour l'expérience en configuration basse avec une température de gaz de  $50\text{ °C}$ , on observe le même phénomène sur les premières dizaines de secondes de l'atomisation. De telles observations peuvent être reliées aux faibles températures du gaz, obtenues en sortie d'atomiseur et en fin de manipulation ( $24$  et  $29\text{ °C}$  dans ces cas respectifs).

En configuration haute, le rendement augmente avec la température de séchage. En effet, une quantité plus importante de particules a été récupérée sur les électrodes pour les valeurs de  $T_e$  plus grandes ( $\rho = 27\%$  pour un séchage à  $30\text{ °C}$ ,  $\rho = 78\%$  à  $70\text{ °C}$ ). Une telle évolution du rendement est en accord avec la littérature (Cai et Corke 2000, Tonon et al. 2008) et peut être attribuée à la plus grande efficacité de transfert de chaleur et de masse à plus haute température d'entrée du gaz sécheur. Cette évolution a également été observée avec le Nano Spray Dryer B-90, lors de l'atomisation de différents produits (Schmid et al. 2011). Dans notre cas, il est possible d'observer à plus faible  $T_e$  que le spray est plus long, autrement dit que le solvant semble mettre plus de temps à s'évaporer. On peut également souligner que lors d'atomisations à  $T_e = 30\text{ °C}$ , la buse d'atomisation se bouche régulièrement durant la manipulation, et la poudre obtenue est relativement collante. De plus, en sortie de l'atomiseur le gaz sécheur a atteint une température légèrement plus élevée en configuration haute qu'en configuration basse ( $27\text{ °C}$  contre  $24\text{ °C}$ ). Cet aspect collant de la poudre, que l'on retrouve au niveau de la buse comme au niveau de l'électrode de collecte, est donc lié au séchage plus lent (et peut-être non complet) du solvant que l'on observe également dans une moindre mesure à  $T_e = 50\text{ °C}$ , mais pas du tout à  $70\text{ °C}$ .

Enfin, lorsque l'on compare des atomisations à hauteurs de colonne différentes (à même température), on peut observer qu'une tendance se dégage au niveau du rendement : en effet, il est plus faible lorsque la colonne est plus haute. En comparant les atomisations réalisées à  $T_e = 50\text{ °C}$ , on obtient un rendement autour de 80 % en configuration basse, mais d'environ 50 % en configuration haute. Cela est dû au fait que la distance entre la buse d'atomisation et l'électrode de collecte est plus importante dans le cas d'une colonne haute, et que cela engendre potentiellement plus de perte de poudre sur les parois en verre de la chambre d'atomisation (comme cela a été observé visuellement). De plus, une partie des particules est probablement trop légère pour que la loi gravitationnelle qui s'applique dessus soit prépondérante ; ainsi le gaz sécheur peut les emporter et provoquer des pertes de solide au niveau des parois de l'atomiseur, qui sont accentuées si le temps de séjour dans l'appareil est plus long. Cela peut mener à un rendement plus faible par rapport à une atomisation à même température en configuration basse (temps de séjour plus court).

L'étape de séchage semble donc considérablement modifiée selon la hauteur de la colonne et la température de séchage imposée.

### V.1.2.2 Morphologie et composition des agglomérats

Nous observons par la suite les agglomérats de particules à l'aide du Microscope Electronique à Balayage. Les clichés obtenus pour les atomisations effectuées en colonne basse à différentes températures d'entrée  $T_e$  sont présentés en Figure V.6.

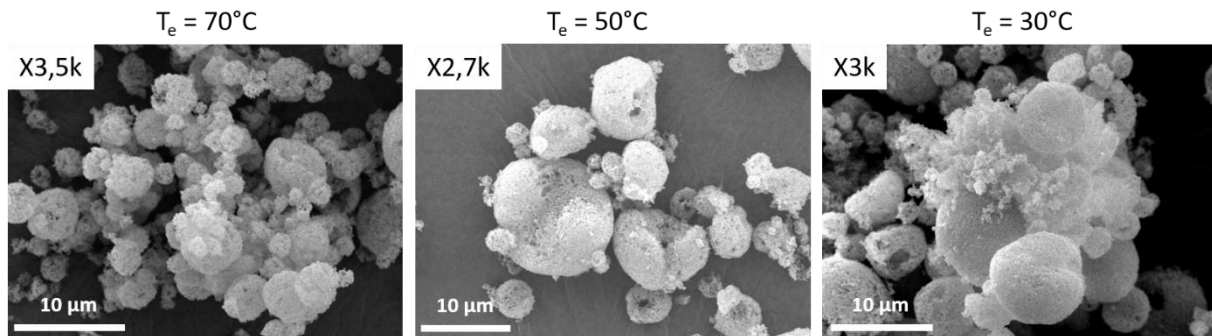


Figure V.6 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes températures (en configuration basse ; les MSN viennent du Lot02)

La morphologie des agglomérats observés semble vraiment différente selon la température du gaz sécheur. A haute température ( $T_e = 70^\circ\text{C}$ ), les agglomérats semblent relativement homogènes et de forme sphérique, allant d'un à plusieurs microns, mais moins denses en particules. A température de séchage plus basse ( $T_e = 50^\circ\text{C}$ ), on voit la présence de quelques agglomérats de tailles plus importantes. On observe également une certaine hétérogénéité au niveau de la forme : les agglomérats semblent moins sphériques, et certains possèdent une forme toroïdale. Enfin, à faible température de séchage ( $T_e = 30^\circ\text{C}$ ), les agglomérats observés ont pour certains des formes complètement chaotiques : bien que l'on puisse observer des agglomérats sphériques similaires à ceux observés aux deux autres températures, on retrouve de manière non négligeable des particules agglomérées sous des formes et des tailles non homogènes (voir Figure V.8 pour d'autres clichés). La tendance qui semble donc se dégager est une perte d'homogénéité (en taille mais aussi en forme) des agglomérats de particules atomisées lorsque la température d'atomisation diminue.

L'homogénéité relative observée à  $T_e = 70^\circ\text{C}$  peut être due au fait que l'on atteint l'état « final » du séchage. En effet, une telle température permet de sécher plus rapidement et en totalité les gouttes de suspension pulvérisées. Les particules s'organisent dans les gouttes au cours du séchage, et on obtient ainsi des agglomérats homogènes en termes de forme. On peut justifier la dispersité en taille de ces agglomérats (entre 1 et quelques µm) par la dispersité de la taille des gouttes pulvérisées par l'atomiseur. Ces gouttes ne contiennent pas la même quantité de particules, et les agglomérats ont donc des tailles légèrement différentes une fois secs. Ce phénomène n'est pas dépendant de la température, et nous l'avons déjà observé dans d'autres cas dans les chapitres précédents. Si l'on diminue la température d'entrée du gaz, le séchage est moins rapide et surtout moins efficace. En séchant à  $50^\circ\text{C}$ , le solvant s'évapore plus lentement, et l'étape de séchage menant de la goutte (composée de solvant, MSN et ibuprofène) à l'agglomérat sec (dont le solvant s'est donc évaporé) est plus longue. Les particules sont donc séchées plus lentement et l'état final obtenu est différent, avec des agglomérats moins organisés et plus grands. Dans la littérature, bien que ce soit sur des matériaux différents, certains auteurs (Tonon et al. 2008, Vicente et al. 2013) ont pu observer que les particules



après atomisation avaient tendance à être plus sphériques et plus grosses à des températures de séchage importantes, tandis qu'elles se trouvaient être plus écrasées et plus hétérogènes en taille à faible température. L'évolution de la structure des agglomérats avec la température décrite dans ces travaux est donc bien en accord avec ce que nous avons observé lors de nos expériences. Concernant la taille des agglomérats, la principale différence est que ces auteurs font de la production top-down de particules par atomisation à partir de molécules en solution ; or dans notre cas, nous réalisons l'atomisation d'une suspension, et la taille finale des particules formées est nettement impactée par d'autres paramètres que la température (en particulier la concentration en solide comme nous l'avons vu au Chapitre IV).

Iskandar et al. 2003 ont aussi montré que la température d'entrée jouait un rôle sur le séchage d'agglomérats de particules. Les gammes de température étudiées sont différentes (jusqu'à 1000 °C) et l'atomisation séchage a lieu dans un équipement différent lui aussi (atomisation d'une suspension dans un four tubulaire) mais le principe reste celui d'une atomisation de la formulation liquide et d'un séchage. La tendance observée par ces auteurs est différente de la nôtre et de celle observée dans les travaux cités précédemment. En effet, à basse température, les particules qu'ils forment sont de formes sphériques et homogènes tandis qu'à plus haute température, des particules de forme toroïdale sont visibles. Selon les auteurs, ces modifications sont dues aux effets thermiques qui deviennent prépondérants lorsque la température augmente, ce qui augmente le gradient de tension de surface au niveau de la gouttelette, entraînant un séchage du solvant résultant en cette forme toroïdale des agglomérats formés. On peut également supposer que le phénomène de thermophorèse (mouvement des particules soumis à un gradient de température) qui a pour effet de repousser les particules à la surface des gouttes, est plus intense à une température de séchage plus importante, et joue donc un rôle sur l'organisation des agglomérats.

Dans notre cas, les conditions de température ne sont pas aussi extrêmes et nous n'observons pas les phénomènes décrits par Iskandar et al. 2003. A 70 °C, le séchage est très rapide et les particules n'ont pas suffisamment le temps de se rapprocher dans la goutte pour former des agglomérats denses ; en revanche, à 50 °C, l'évaporation du solvant prend un peu plus de temps et les MSN s'organisent dans la goutte, ce qui se traduit par des agglomérats qui paraissent un peu plus denses. En revanche, à  $T_e = 30$  °C, la température est trop basse pour avoir un séchage correct de la poudre sur l'électrode de collecte. Elles arrivent sous formes de gouttelettes au niveau de l'électrode, qui épousent la forme de cette dernière avant de sécher, d'où la forme très différente d'agglomérats obtenus. Dans ce cas, comme les agglomérats ne sont pas secs au niveau de l'électrode, on ne peut pas le comparer à la littérature.

Cependant, comme on le voit en Figure V.7, lorsque le gaz entre à une température de 50 °C, quelques agglomérats possèdent des formes diverses. Cette non homogénéité peut être liée aux premières dizaines de secondes de l'atomisation à  $T_e = 50$  °C, où le spray a atteint les électrodes et où quelques traces de solvant non séchées se sont retrouvées sur les électrodes.

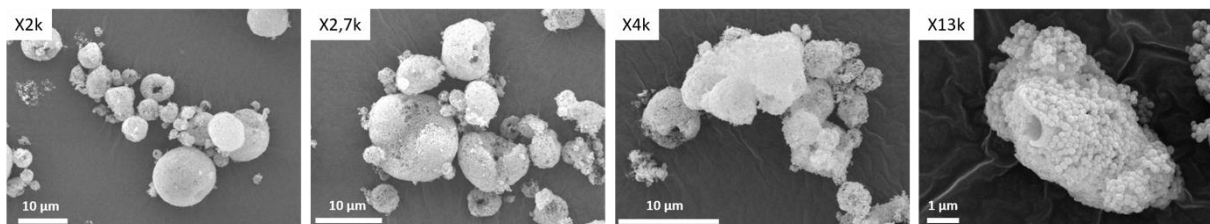


Figure V.7 : Clichés MEB de l'échantillon atomisé à  $T_e=50$  °C (en configuration basse ; les MSN sont issues du Lot02)

Cette observation est également valable, et ce de manière encore plus prononcée, pour un séchage à une température  $T_e = 30\text{ °C}$ . En effet, bien que la température de vaporisation du solvant éthanol pur à  $P = 35\text{ mbar}$  (pression dans l'atomiseur) soit de  $11\text{ °C}$  seulement, le séchage n'est pas terminé lorsque le spray arrive au niveau de l'électrode, et cela pendant de longues minutes d'atomisation. Le solvant s'évapore et la poudre sèche, mais le temps de séjour semble trop court pour que le séchage soit complet, ce qui implique que la poudre continue de sécher une fois déposée sur les électrodes. Par conséquent, les particules s'agglomèrent de manière différente, allant même jusqu'à épouser la forme cylindrique de l'électrode de collecte, comme nous pouvons l'observer sur la seconde photo de la Figure V.8. Le fait que le temps nécessaire au solvant pour sécher soit plus grand que le temps mis par les gouttes/particules pour aller de la buse aux électrodes entraîne donc la formation d'agglomérats de grandes tailles, de plusieurs dizaines de microns, et surtout de toutes formes.

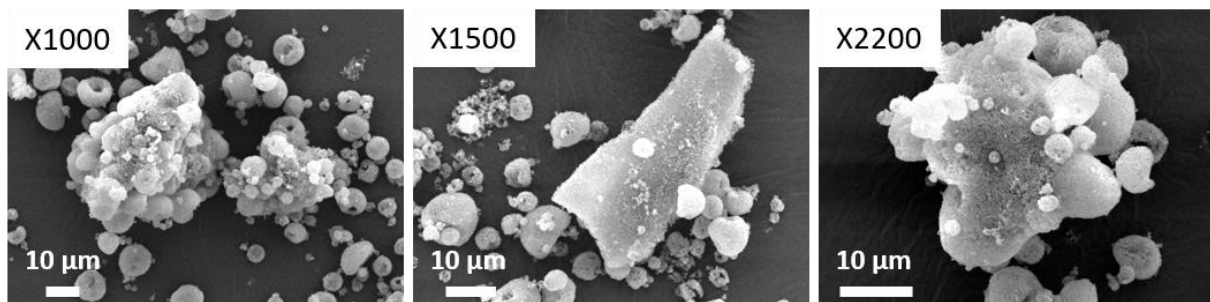


Figure V.8 : Clichés MEB de l'échantillon atomisé à  $T_e=30\text{ °C}$  (en configuration basse ; les MSN sont issues du Lot02)

Arpagaus (2012) souligne que dans le cas du Nano Spray Dryer B-90, la température du gaz sécheur a aussi un effet important sur la température de la buse dans laquelle la suspension à atomiser va et vient. Lors de cette recirculation d'une partie de la suspension de la buse d'atomisation vers le béccher d'alimentation (fonctionnement décrit dans le Chapitre II), la suspension se réchauffe et plus la température  $T_e$  est haute, plus la température de la tête de buse et donc celle de la suspension sont hautes aussi. Une des conséquences de cela est que les propriétés de la suspension sont alors modifiées, et en particulier sa viscosité peut diminuer. Cela peut provoquer une modification du débit de suspension atomisée qui pourrait, par conséquent, augmenter lorsque la température  $T_e$  augmente. Ceci pourrait entraîner la formation d'agglomérats plus gros à plus haute température.

Comme expliqué au début du chapitre, des atomisations ont aussi été effectuées dans les mêmes conditions de température, mais avec une hauteur de colonne plus importante (passant de  $40\text{ cm}$  à  $80\text{ cm}$ ). De la même manière que précédemment, des clichés MEB ont été réalisés afin d'effectuer la comparaison de la poudre obtenue pour les différentes températures  $T_e$  (voir Figure V.9). Le comportement de la poudre est similaire à ce qui a été observé en configuration basse, pour les températures de  $70\text{ °C}$  et de  $30\text{ °C}$ . En effet, les agglomérats sont de tailles assez hétérogènes (du micron à  $10\text{ µm}$  environ), mais de forme homogène (relativement sphériques) pour  $T_e = 70\text{ °C}$  tandis qu'à  $30\text{ °C}$ , on observe des agglomérats de même taille qu'à  $70\text{ °C}$ , mais également des « plaques » de particules. Cela donne l'impression que les agglomérats formés ont fini de sécher sur l'électrode en se collant les uns aux autres comme le montre le cliché réalisé à un grossissement de 500. En revanche, les agglomérats de MSN chargées à une température de séchage de  $50\text{ °C}$  sont sensiblement différents de ceux récupérés pour l'atomisation réalisée avec une colonne plus basse (où, pour rappel, il restait du solvant non évaporé sur les électrodes pendant les premières secondes de l'expérience). En effet, dans le cas de la grande colonne d'atomisation, les agglomérats sont de formes sphériques, de moins de  $10\text{ µm}$ , et ressemblent finalement grandement à ceux obtenus avec  $T_e = 70\text{ °C}$ . On peut en déduire

l'impact de la hauteur de la colonne d'atomisation, sur ce cas précis : augmenter la longueur de la colonne augmente par conséquent le temps de séjour du spray au sein de l'atomiseur, et donc augmente le temps disponible pour le séchage des gouttelettes. Le solvant a plus de temps pour s'évaporer et les particules ont donc plus de temps pour s'organiser entre elles et sécher avant d'atteindre l'électrode de collecte. En revanche, la modification de la hauteur de la colonne n'a pas été suffisante pour permettre un meilleur séchage à  $T_e = 30\text{ °C}$  ce qui nous permet de conclure qu'il n'est donc pas possible d'effectuer un séchage par atomisation correct de notre produit à cette température, quelle que soit la configuration mise en œuvre.

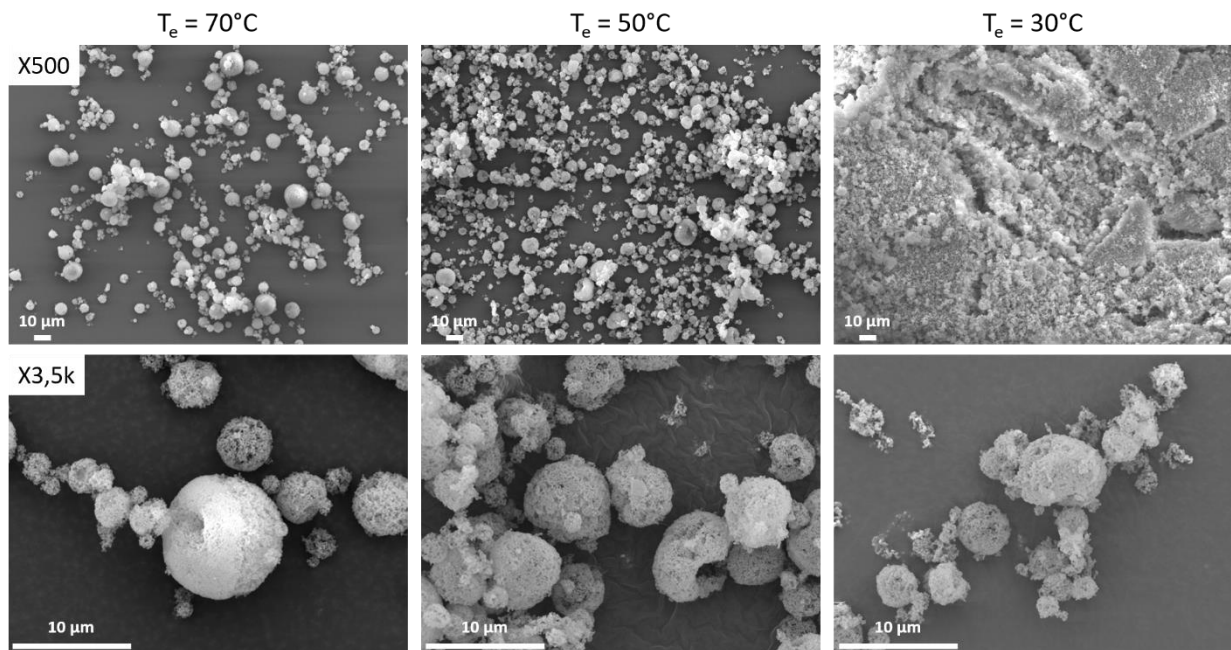


Figure V.9 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes températures (en [configuration haute](#) ; les MSN sont issues du Lot02)

La Figure V.10 rassemble les clichés MEB des poudres obtenues lors des atomisations réalisées à même température de séchage (70 °C en l'occurrence), mais à hauteurs de colonne différentes. Ces images illustrent le fait que lorsque le temps de séjour dans la colonne est plus long (configuration haute), les particules ont plus de temps pour s'organiser entre elles lors de l'évaporation du solvant avant d'atteindre l'électrode de collecte c'est pourquoi on retrouve alors des agglomérats plus homogènes en forme et en densité.

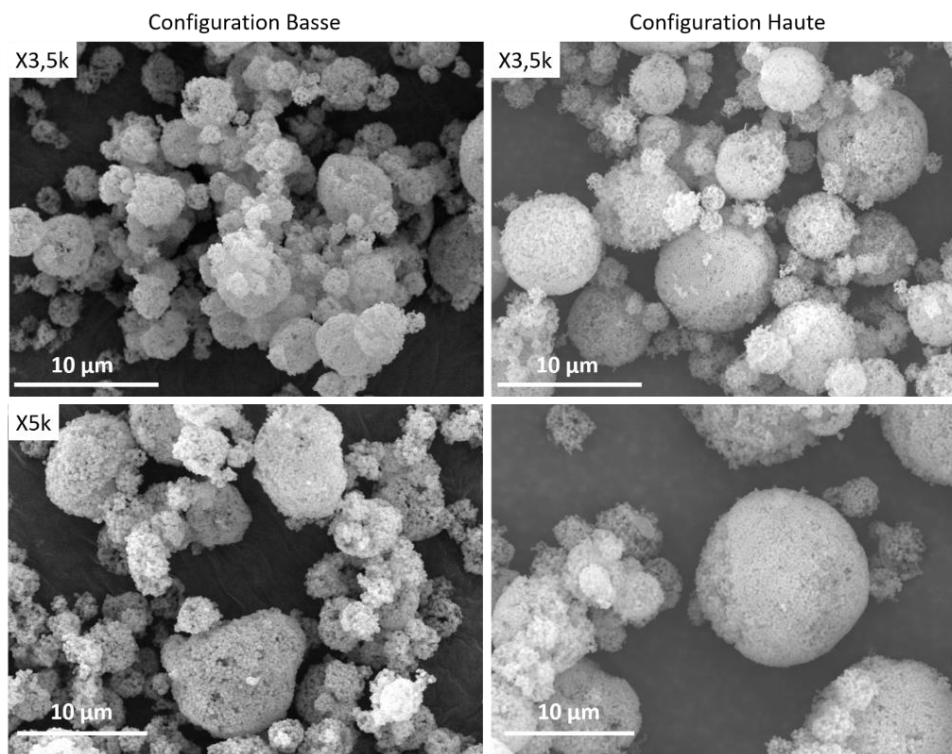


Figure V.10 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différentes hauteurs de colonne (à  $T_e = 70\text{ °C}$  ; les MSN viennent du Lot02)

En complément de toutes ces observations par microscopie, nous avons réalisé des analyses par DRX afin d'observer la présence ou non de cristaux au sein du système. Tous les diffractogrammes sont présentés sur la Figure V.11. Ces courbes possèdent toutes la même allure et correspondent à des intensités diffractées très proches les unes des autres (pour rappel, les légères différences d'intensité sont liées à la quantité de poudre présente dans le porte-échantillon). Comme pour les MSN initiales, aucun des échantillons atomisés ne présente de pic caractéristique d'un matériau cristallin (sauf pour le porte-échantillon). Par la suite, nous allons utiliser l'adsorption d'azote et le SAXS pour en savoir plus sur le remplissage éventuel de la porosité.

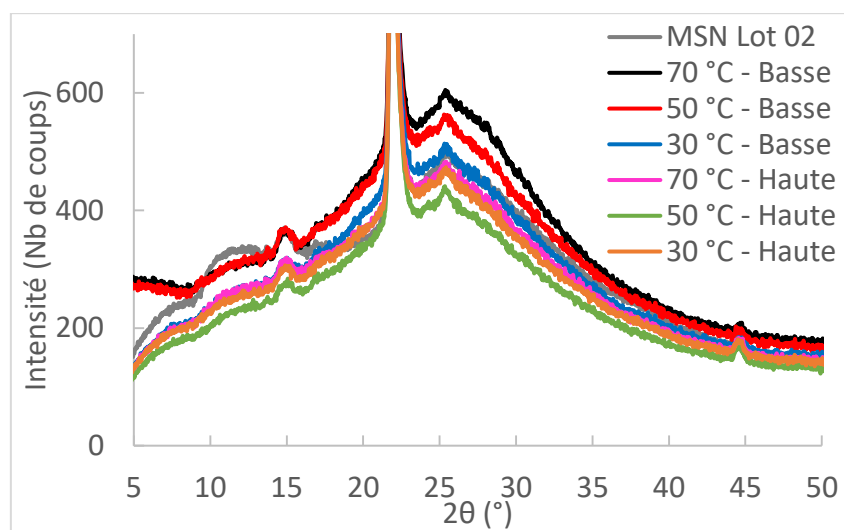


Figure V.11 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée à différentes températures d'entrée  $T_e$  et hauteurs de colonne (les MSN viennent du Lot02)

### V.1.2.3 Remplissage du réseau poreux

Comme pour toutes les particules atomisées (et donc potentiellement chargées en principe actif) observées jusqu'alors, nous observons une chute apparente des valeurs de surface spécifique et de volume poreux par rapport aux MSN initiales (voir Tableau V.4).

Pour les atomisations effectuées en configuration basse, on peut observer une très faible évolution de la surface spécifique et du volume poreux entre les échantillons de poudre. Une très légère diminution de la surface spécifique a lieu en passant d'un séchage de 50 °C à 70 °C. Cette tendance a déjà été observée par Iskandar et al. 2001, mais dans des conditions de température très différentes ; réalisant un séchage à plus de 1000 °C, cette modification de surface spécifique traduisait une densification du matériau. Cependant, dans nos conditions de séchage beaucoup plus douces (bien que la pression dans l'enceinte soit malgré tout de 35 mbar), on ne peut pas vraiment expliquer qu'une modification de la température modifie les propriétés de surface de la poudre atomisée. En revanche, on observe une augmentation plus significative de  $S_{spé}$  et  $V_{poreux}$  pour un séchage à 30 °C par rapport aux valeurs obtenues à des températures supérieures. Cette tendance est également observable si l'on se place en configuration haute (valeurs de  $S_{spé}$  et  $V_{poreux}$  proches pour  $T_e = 70$  et 50 °C, mais plus importantes pour  $T_e = 30$  °C).

Enfin, nous pouvons comparer les résultats des atomisations réalisées à même température de séchage mais à des hauteurs de colonne différentes. Pour chacune des températures  $T_e$ , on s'aperçoit que la surface spécifique ainsi que le volume poreux augmentent lorsque la longueur de la colonne de séchage augmente. Quand l'atomiseur est en configuration haute (temps de séjour plus grand), les propriétés de surface obtenues possèdent des valeurs plus importantes qu'en configuration basse, ce qui implique que la modification du temps de séjour a un impact sur ces valeurs : plus les agglomérats ont le temps de sécher, plus  $S_{spé}$  et  $V_{poreux}$  sont grands donc plus le matériau possède encore de la surface disponible.

**Tableau V.4 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différentes températures de séchage  $T_e$  et hauteurs de colonne (les MSN viennent du Lot02)**

Label expérience	Echantillon ( $T_e$ - Config colonne)	$S_{spé}$ ( $m^2.g^{-1}$ )	$V_{poreux}$ ( $cm^3.g^{-1}$ )	$d_{pores}$ (nm)
MSN	MSN (Lot 02)	921	0,847	3,0
<b>Ref</b>	<b>70 °C – Basse</b>	<b>23</b>	<b>0,045</b>	-
H1T1	50 °C – Basse	28	0,043	-
H1T2	30 °C – Basse	47	0,059	2,5
H2T0	70 °C – Haute	62	0,067	2,5
H2T1	50 °C – Haute	57	0,064	2,5
HT2	30 °C – Haute	89	0,129	2,5

Les valeurs de diamètre de pores des particules, obtenues grâce à la théorie BJH, sont tirées des distributions de pores, qui sont tracées en Figure V.12. On peut voir qu'en configuration basse, seule la température de séchage la plus basse montre la présence d'un diamètre de pores dans la gamme où la théorie est exploitable ( $\geq 2$  nm), tandis qu'en configuration haute, toutes les poudres obtenues lors des différentes expériences possèdent une porosité visible par adsorption d'azote. A noter que toutes les valeurs de  $d_{pores}$  valent environ 2,5 nm (quand ce diamètre est lisible sur la distribution). De plus, on peut souligner en regardant les distributions que lorsque la porosité des particules est visible, l'intensité du volume adsorbé est assez faible en comparaison avec celle des MSN (qui vaut plus de plus de  $10 cm^3.g^{-1}$ ).

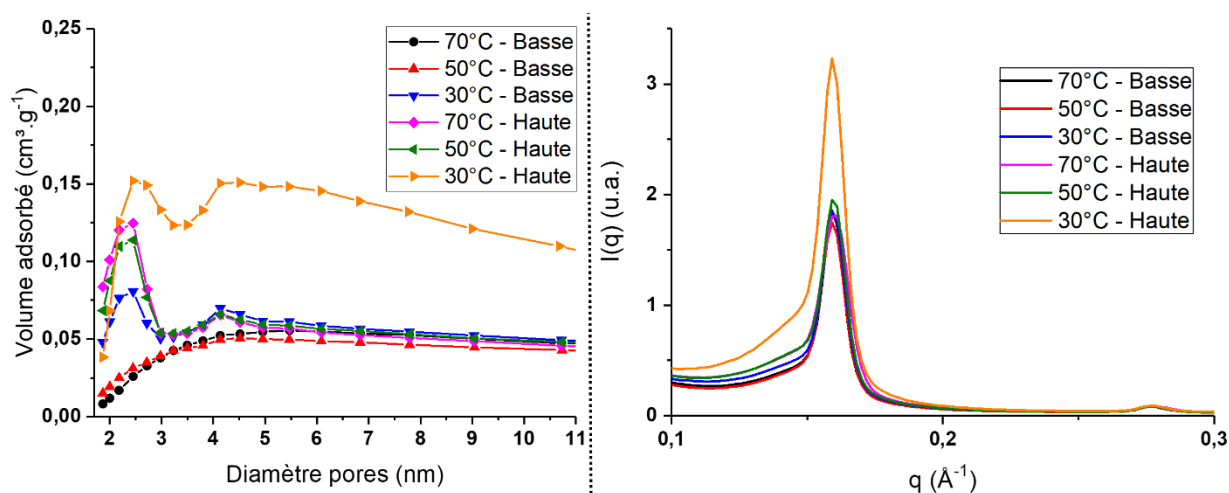


Figure V.12 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote) et courbes SAXS de poudre atomisée à différentes températures de séchage  $T_e$  et différentes hauteurs de colonne (les MSN viennent du Lot02)

Enfin, les poudres atomisées ont été analysées par SAXS afin de compléter les observations réalisées en adsorption d'azote. L'organisation mésoporeuse n'est toujours pas modifiée durant l'atomisation car les valeurs de distance centre-à-centre sont identiques, quelle que soit la température de séchage ou la hauteur de la colonne. Une nouvelle fois, les différences d'intensité sont assez faibles ce qui indique que les différences, d'un point de vue du remplissage du réseau poreux, sont minimales aussi. On peut tout de même noter deux populations de courbes différentes, la courbe correspondant à la poudre atomisée à  $T_e = 30^\circ\text{C}$  en configuration haute étant vraiment différente de toutes les autres. Cette différence peut être reliée aux observations réalisées durant l'atomisation dont nous avons discuté précédemment. En revanche, que les courbes soient quasi-identiques en intensité pour tous les autres échantillons paraît surprenant. En effet, au regard des distributions de taille de pores obtenues en adsorption d'azote, nous aurions pu penser obtenir également des différences sur les courbes SAXS qui seraient caractéristiques de remplissage de pores différents. On observe au contraire des pics de même intensité diffusée, ce qui implique donc que la quantité de principe actif au sein du réseau est semblable pour toutes ces poudres.

En combinant les résultats obtenus par ces deux techniques, on peut proposer une hypothèse de remplissage des pores représentée en Figure V.13. Les analyses SAXS montrent que la quantité d'ibuprofène dans le réseau est identique quelle que soit la température de séchage  $T_e$  (en configuration basse). Cependant, les distributions de taille de pores obtenues en adsorption d'azote prouvent que le réseau n'est pas totalement bouché à  $T_e = 30^\circ\text{C}$ , ce qui implique que les molécules d'ibuprofène sont peut-être placées plus au cœur des pores des MSN. C'est peut-être le cas aussi lorsque l'on garde  $T_e$  constant et que l'on passe d'une configuration de colonne à l'autre. On se retrouve donc par exemple dans le cas (a) pour  $T_e = 70^\circ\text{C}$  et dans le cas (b) pour  $T_e = 30^\circ\text{C}$  ou  $50^\circ\text{C}$  en configuration de colonne basse, ou encore dans le cas (a) en configuration basse et dans le cas (b) en configuration haute pour la même  $T_e$ . On peut cependant noter que l'atomisation effectuée à  $T_e = 30^\circ\text{C}$  en configuration haute semble remplir moins bien les pores que dans les autres cas. Mis à part ce dernier cas, on peut noter que le remplissage des MSN semble identique en termes de quantité de molécules d'ibuprofène, mais celles-ci sont probablement organisées de manières différentes au sein du réseau. On peut imaginer que la vitesse d'évaporation du solvant a une influence sur la diffusion du principe actif à l'intérieur des pores. Des analyses complémentaires en RMN du solide permettraient d'identifier l'état physique de l'ibuprofène dans chacun des cas et donc de prouver une éventuelle condensation des molécules au sein du réseau dans le cas où un diamètre de pores est visible en

adsorption d'azote. Il est cependant clair que des difficultés de séchage ont impacté de manière conséquente la morphologie des agglomérats à faible température de séchage.

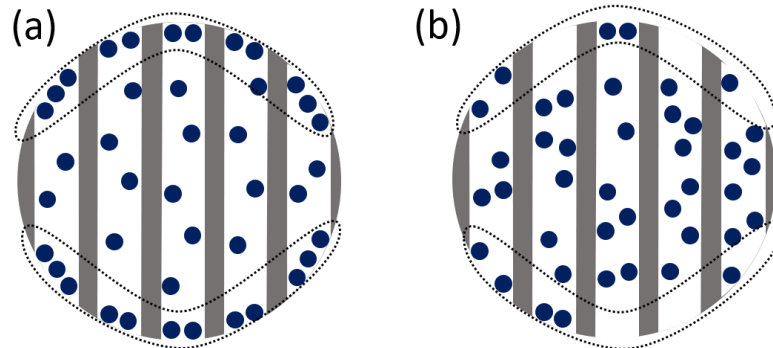


Figure V.13 : Schéma de MSN chargées, avec différentes localisations des molécules d'ibuprofène. En pointillés, l'extrémité des pores des MSN

### V.1.3 Débit des courants entrants (gaz sécheur, suspension atomisée)

Les deux courants entrants dans le procédé, l'un composé du gaz sécheur et l'autre de la suspension à atomiser, entrent en contact à co-courant au sein de la chambre d'atomisation, en sortie de la buse de pulvérisation. Les débits de chacun des deux courants peuvent être des paramètres d'étude car ils modifient l'étape de séchage.

#### V.1.3.1 Observations directes

Pour cette partie, dans les expériences que nous avons menées :

- Le gaz sécheur, composé d'azote, est introduit au sein de l'atomiseur à un débit de 85, 100 ou 115 L.min<sup>-1</sup> (le Nano Spray Dryer utilisé pouvant fonctionner à un débit de gaz sécheur compris entre 80 et 160 L.min<sup>-1</sup>).
- Le débit de suspension atomisée moyen (MSN et ibuprofène dans de l'éthanol) pour un taux d'atomisation de 100 % varie de 1,5 à 2,3 mL.min<sup>-1</sup> environ selon les manipulations réalisées. Cette variation peut être due aux modifications de propriétés de la suspension au passage de la membrane de pulvérisation (viscosité, tension de surface principalement), mais aussi au bouchage potentiel de cette membrane durant la manipulation à cause de l'agglomération des MSN dans les tuyaux et sur la membrane de pulvérisation. Nous avons choisi de travailler à des taux d'atomisation compris entre 100 % et 50 %, comme cela a déjà été fait dans la littérature avec cet atomiseur (Schafroth et al. 2012). Par la suite, nous distinguerons les différentes expériences par leurs taux d'atomisation respectifs ; la correspondance avec les valeurs de débits de suspension atomisée est donnée dans le Tableau V.5.

Tableau V.5 : Données obtenues lors d'atomisations à différents débits de courants entrants

Label expérience	Débit gaz sécheur ( $D_{v_{N_2}}$ )	Taux d'atomisation	Débit suspension atomisée ( $D_{v_{sus}}$ )	$T_s$ en fin d'atomisation
Dv1	85 L.min <sup>-1</sup>	100 %	1,5 mL.min <sup>-1</sup>	40 °C
<b>Ref</b>	<b>100 L.min<sup>-1</sup></b>		<b>2,3 mL.min<sup>-1</sup></b>	<b>42 °C</b>
Dv2	115 L.min <sup>-1</sup>		2,0 mL.min <sup>-1</sup>	46 °C
%1	100 L.min <sup>-1</sup>	80 %	1,7 mL.min <sup>-1</sup>	42 °C
%2		50 %	1,0 mL.min <sup>-1</sup>	44 °C

Comme cela était prévisible, l'atomisation est plus longue (pour un même volume de suspension atomisée) lorsque que le taux d'atomisation (et donc le débit de suspension) diminue, à débit de gaz constant. Quant au rendement de récupération de la poudre, il est meilleur lorsque l'on diminue le taux d'atomisation. En effet, on récupère environ 70 % de la poudre atomisée quand ce taux vaut 50 %, alors qu'on en récupère 55 % quand le taux d'atomisation est de 80 %. Il semblerait que les pertes de produits diminuent lorsque l'atomisation de la suspension est plus lente, même si on observe que la tête d'atomisation possède toujours une couche de poudre en fin de manipulation. De plus, lorsque l'on diminue le débit de suspension, il y a une augmentation des transferts thermiques mis en jeu. En effet, pour un débit de suspension atomisée plus faible, les gouttes formées sont plus petites donc il y a moins de matière à sécher pour chacune des gouttes. Donc à débit de gaz fixé, lorsque le débit de suspension atomisée diminue, les transferts de chaleur et de matière entre les deux courants sont plus importants. Cela résulte donc en une meilleure efficacité de l'atomisation et donc un meilleur rendement du procédé (Tonon et al. 2008).

Si l'on compare les atomisations réalisées à différentes valeurs de débits de gaz entrants, une tendance sur les rendements d'atomisation semble se dégager : plus le débit de gaz est élevé, et plus le rendement de récupération de la poudre est faible (il diminue de 55 à 40 % quand  $D_{v_{N_2}}$  passe de 85 à 115 L.min<sup>-1</sup>). Autrement dit, on perd plus de poudre au sein de l'atomiseur lorsque l'on a un débit de gaz plus important. On peut corréliser cette observation au comportement du spray durant l'atomisation. A 115 L.min<sup>-1</sup>, le spray d'atomisation semble subir de manière conséquente la circulation du gaz. En effet, un débit important de gaz rend le spray plus épars. Le cône de spray formé est plus large, ce qui peut générer plus de pertes sur les parois, ce qui se reflète sur le rendement. De plus, on peut noter que lorsque le gaz circule à 85 L.min<sup>-1</sup>, la pression dans l'atomiseur est de  $P = 31$  mbar tandis qu'à fort débit de gaz ( $D_{v_{N_2}} = 115$  L.min<sup>-1</sup>), la pression monte à  $P = 48$  mbar. Enfin, on a également pu observer une légère modification de la valeur de  $T_s$  en fin d'atomisation. A fort débit de gaz,  $T_s$  en fin d'atomisation est plus élevée puisqu'une énergie thermique plus importante a été apportée au système.

Toutes ces observations permettent d'en déduire que le choix des débits entrants de gaz et de suspension a des conséquences sur le comportement du spray au sein de l'atomiseur, sur l'atteinte du régime permanent, sur le temps de l'atomisation mais également sur le rendement de la poudre.

Nous avons donc pu voir que les différents paramètres étudiés semblent avoir des impacts non négligeables directement sur le déroulement des manipulations. Cependant, tous ces paramètres liés au procédé d'atomisation ont-ils des conséquences directes sur les propriétés de la poudre finale atomisée ?



### V.1.3.2 Morphologie et composition des agglomérats

Nous nous attarderons ici sur l'évolution des agglomérats de particules (morphologie, taille, état de l'ibuprofène) selon les débits de gaz et de suspension choisis.

#### **Effet du débit de gaz sécheur ( $D_{v_{N_2}}$ ) – Observations microscopiques**

Les clichés MEB présents en Figure V.14 donnent en premier lieu des informations sur la morphologie des agglomérats selon le débit de gaz sécheur utilisé. Une différence semble évidente entre l'un des débits choisis et les deux autres. En effet, on peut observer qu'au débit d'azote le plus faible ( $D_{v_{N_2}} = 85 \text{ L.min}^{-1}$ ), les agglomérats de particules semblent très denses et de forme relativement sphérique, et leur taille varie entre plusieurs microns et une dizaine de microns. Lorsque le débit du gaz sécheur augmente ( $D_{v_{N_2}} = 100 \text{ L.min}^{-1}$ ), les agglomérats paraissent un peu moins denses en particules, et on retrouve également des agglomérats plus petits en taille (de l'ordre de  $1 \mu\text{m}$ ). Enfin, à grand débit de gaz ( $D_{v_{N_2}} = 115 \text{ L.min}^{-1}$ ), les agglomérats semblent encore moins structurés et encore moins denses qu'à  $100 \text{ L.min}^{-1}$ . On peut même également souligner la présence d'agglomérats de très faible taille (inférieure au micron), composée de moins d'une dizaine de particules, ou encore des particules isolées.

Le débit de gaz entrant influe directement sur le comportement du spray durant l'atomisation, on peut donc supposer que le séchage du spray est modifié lorsque l'on modifie le débit de gaz. A un débit de gaz de  $85 \text{ L.min}^{-1}$  (que l'on qualifiera de « faible »), l'évaporation du solvant est suffisamment lente pour permettre aux particules de s'organiser dans chaque goutte de manière à produire des agglomérats compacts. Lorsque le débit de gaz est augmenté à  $100 \text{ L.min}^{-1}$ , la quantité de chaleur apportée permet une évaporation plus rapide du solvant qui ne laisse plus assez de temps aux particules pour s'organiser comme dans le cas précédent. Les agglomérats formés semblent en effet moins denses en particules. A fort débit de gaz ( $D_{v_{N_2}} = 115 \text{ L.min}^{-1}$ ), la tendance semble donc se confirmer car le spray de suspension subit de manière encore plus importante l'hydrodynamique du gaz sécheur circulant. Les particules passent encore moins de temps dans la chambre d'atomisation avant d'atteindre l'électrode de collecte et ont donc moins le temps de s'organiser au sein des gouttes afin de former des agglomérats homogènes en taille et en forme. C'est donc la raison pour laquelle on observe en fin d'atomisation des agglomérats peu denses, et même des particules isolées non agglomérées.

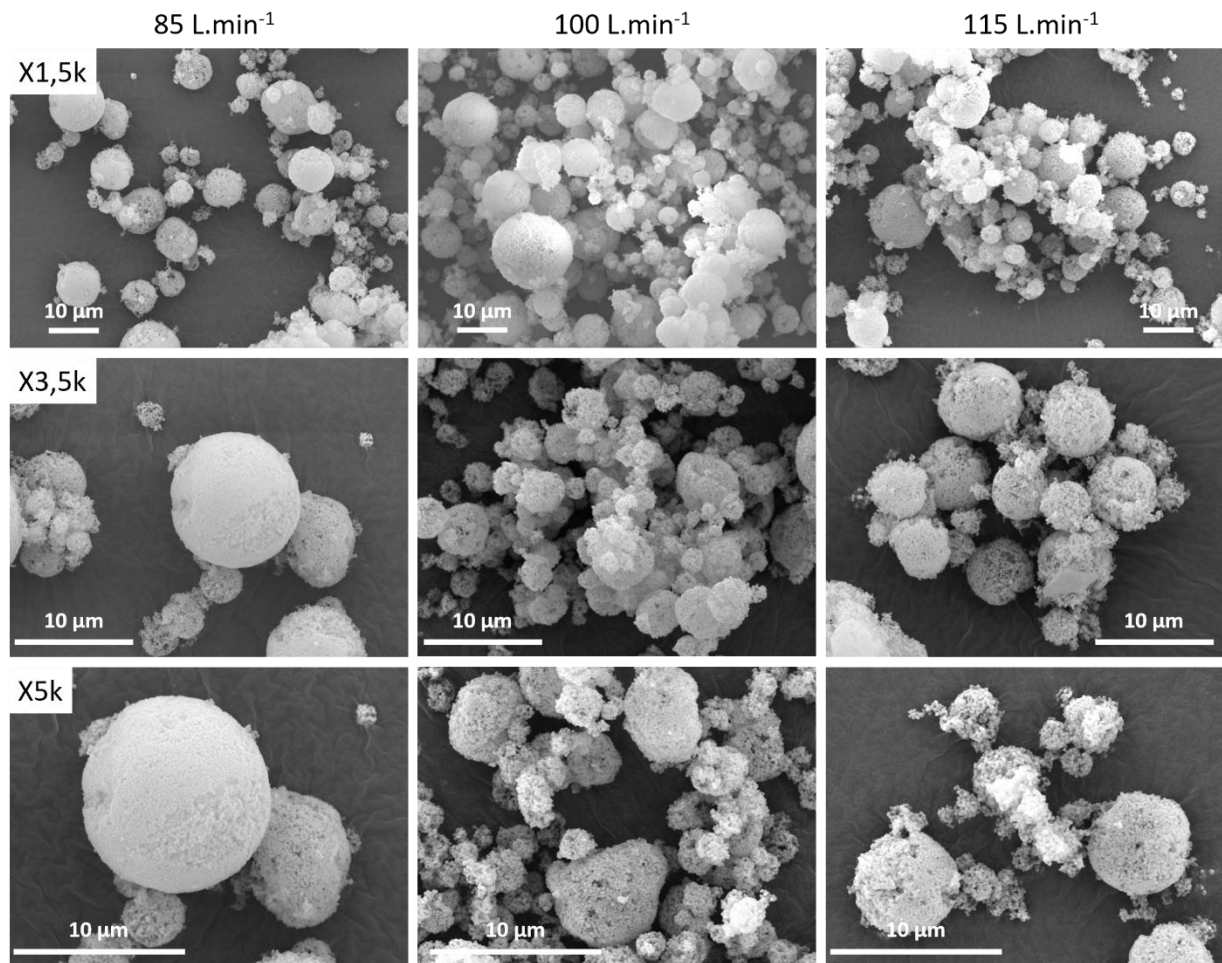


Figure V.14 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différents débits de gaz entrant (les MSN viennent du Lot03)

Le débit du gaz sécheur joue un rôle essentiel d'un point de vue hydrodynamique au niveau de la goutte, comme le montre le schéma en Figure I.19. Si l'on augmente le débit du gaz, les gouttes de suspension atomisées se trouvent déstabilisées, et déformées ; ainsi, les particules présentes dans ces gouttes se retrouvent moins bien organisées entre elles durant le séchage, ce qui se traduit par des agglomérats moins homogènes (en termes de morphologie, de dimension, ou de densité de MSN). Cela a également pu être observé par Tajber et al. 2009 ainsi que Gallo et al. 2011 pour des atomisations avec des Mini Spray Dryer (B-191 et B-290, respectivement) dans des conditions opératoires différentes notamment dues à la technologie du procédé (pression de plusieurs bars,  $\varnothing_{buse}$  entre 0,5 et 0,7 mm, débit de gaz variant entre 400 et 800 L.h<sup>-1</sup>) et aux matériaux atomisés. Mais les expériences menées par ces auteurs montrent pour autant aussi une augmentation de la taille des agglomérats à plus faible débit de gaz de séchage.

#### **Effet du débit de suspension ( $D_{v_{sus}}$ ) – Observations microscopiques**

Le débit de la suspension atomisée est relié à ce que nous avons présenté précédemment sous l'appellation de pourcentage d'atomisation, avec 100 % correspondant au débit maximal. La modification de ce paramètre engendre une légère modification des agglomérats de particules, comme on peut le voir sur la Figure V.15. Une tendance semble se dégager : lorsque la valeur du pourcentage d'atomisation diminue, donc que le débit de suspension alimentant la colonne diminue,

les agglomérats de particules semblent plus gros et les MSN sont mieux organisées entre elles au sein des agglomérats. En effet, pour une atomisation à 50 %, on peut voir des agglomérats dont la taille va jusqu'à un peu plus de 10  $\mu\text{m}$ , mais qui sont surtout de forme sphérique et qui paraissent pleins. Si l'on augmente la valeur du pourcentage d'atomisation, on peut voir (notamment sur les grossissements x5k et x4,5k) que les agglomérats semblent un peu moins bien structurés et un peu moins sphériques ; on peut même observer quelques particules isolées. Pour une atomisation à 80 %, les agglomérats sont plus polydisperses en taille, allant de 1 à environ 10  $\mu\text{m}$  de diamètre. Enfin, lorsque le débit de suspension est maximal, on peut observer que certains agglomérats sont plus déstructurés et moins denses en particules que pour les débits de suspension plus faibles.

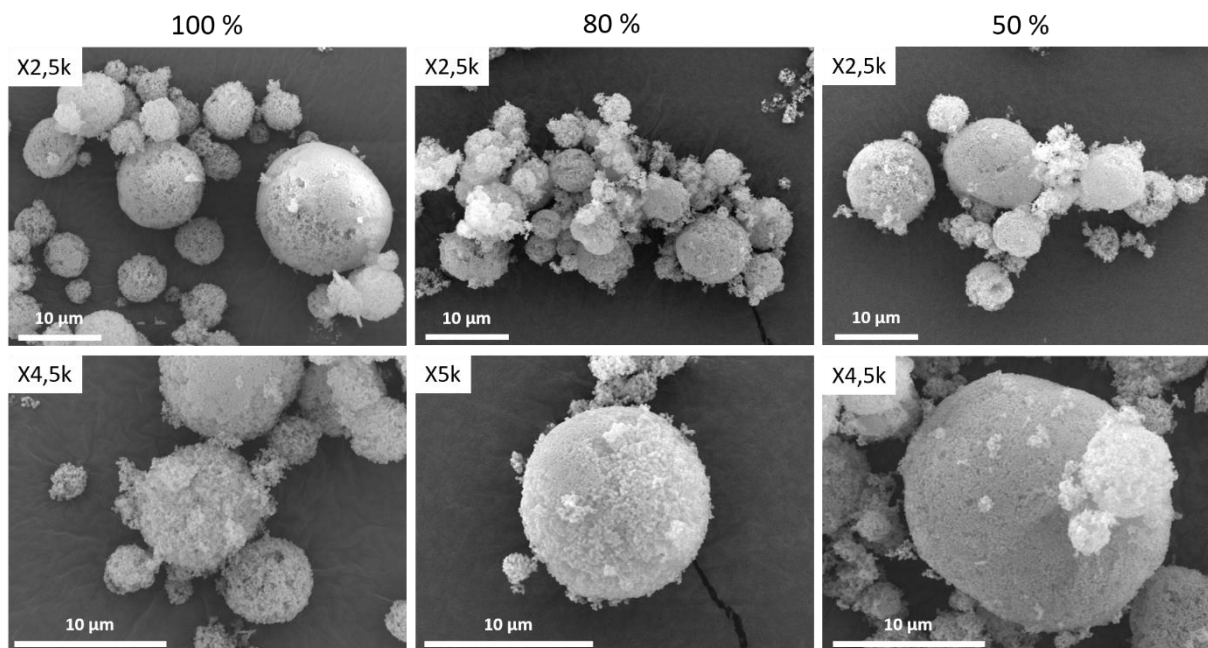


Figure V.15 : Images MEB d'agglomérats de particules atomisées à différents taux d'atomisation (les MSN viennent du Lot03)

Lorsque l'on se place à un débit de suspension assez faible, le spray est moins intense, c'est-à-dire que la nébulisation créée au niveau de la buse d'atomisation génère des gouttes plus petites et/ou moins de gouttes. Si le débit de gaz sécheur reste identique (à savoir 100  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  pour les expériences présentées ici), l'énergie thermique reçue par chacune des gouttes sera donc plus importante car le volume à sécher sera plus faible. Ainsi, les gouttes de suspension atomisée sèchent probablement plus vite ou en tout cas plus facilement.

Toutes les poudres observées précédemment au microscope ont également été analysées par DRX (voir Figure V.16). Les courbes possèdent toutes le même aspect que le diffractogramme des MSN (les valeurs brutes d'intensité légèrement différentes sont liées à la quantité de poudre placée dans le porte-échantillon lors de cette analyse). Le seul pic présent étant associé au matériel de mesure, on peut en déduire l'absence de molécules d'ibuprofène à l'état cristallin dans tous les échantillons analysés.

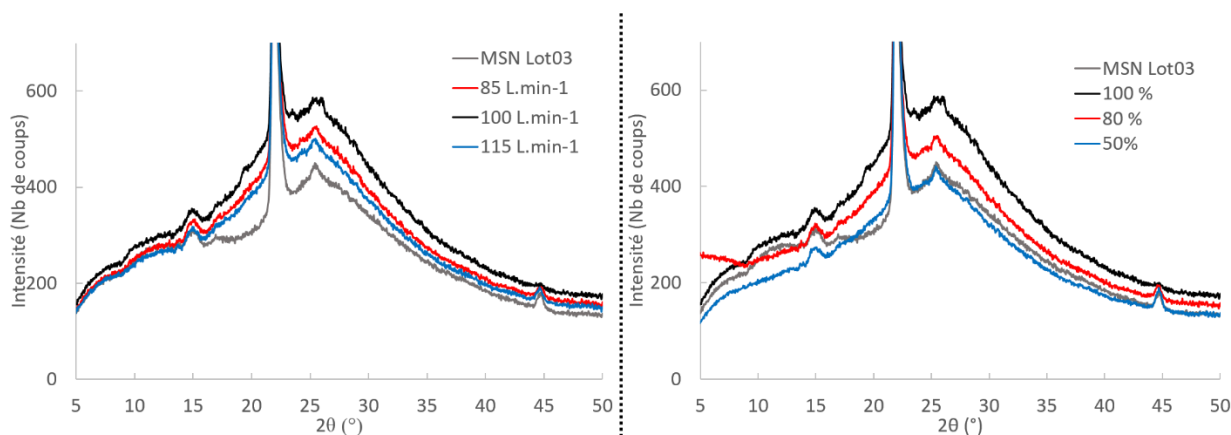


Figure V.16 : Courbes DRX de MSN et de poudre atomisée à différents débits de gaz (à gauche) et débits de suspension (% Atomisation, à droite ; les MSN sont issues du Lot03)

### V.1.3.3 Remplissage du réseau poreux

#### Effet du débit de gaz sécheur ( $D_{v_{N_2}}$ )

Les résultats de l'analyse par adsorption d'azote sont reportés dans le Tableau V.6. Comme pour la plupart des échantillons atomisés observés jusqu'à présent, on observe une chute drastique de la surface spécifique et du volume poreux des particules de silice par rapport à leur état initial avant atomisation. Aucune tendance ne semble se dégager sur l'évolution des propriétés surfaciques du matériau en fonction du débit de gaz sécheur. On peut noter que les valeurs obtenues sont sensiblement proches pour les différentes expériences ( $S_{spé}$  entre 24 et 39  $m^2 \cdot g^{-1}$ ,  $V_{poreux}$  allant de 0,041 à 0,052  $cm^3 \cdot g^{-1}$ ) par rapport aux valeurs obtenues lors d'analyse de MSN seules. Le débit de gaz sécheur semble donc avoir une influence minime sur le remplissage du réseau poreux en principe actif.

Tableau V.6 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différents débits de gaz sécheur (les MSN viennent du Lot03)

Label expérience	Echantillon ( $D_{v_{N_2}}$ )	$S_{spé}$ ( $m^2 \cdot g^{-1}$ )	$V_{poreux}$ ( $cm^3 \cdot g^{-1}$ )	$d_{pores}$ (nm)
MSN	MSN (Lot 03)	835	0,729	2,9
Dv1	85 L.min <sup>-1</sup>	34	0,050	-
<b>Ref</b>	<b>100 L.min<sup>-1</sup></b>	<b>24</b>	<b>0,041</b>	-
Dv2	115 L.min <sup>-1</sup>	39	0,052	-

La distribution de taille de pores obtenue par la théorie BJH d'après l'analyse par adsorption d'azote semble confirmer cette observation (voir Figure V.17). Le diamètre correspondant au diamètre de pores des MSN (autour de 3 nm) n'est présent sur aucune des distributions de taille de pores. Cela signifie donc que la porosité du matériau est remplie au maximum. De plus, lors de l'analyse des courbes SAXS, les pics de diffraction possèdent une intensité diffusée nettement plus faible que les pics caractéristiques du réseau des nanoparticules initiales. En revanche, on n'observe pas de différence notable d'intensité diffusée entre chacun des échantillons atomisés aux différents débits de gaz sécheur. La différence de contraste ( $\Delta\rho = \rho - \rho_0$ , avec  $\rho$  la densité de la silice et  $\rho_0$  la densité de l'intérieur des pores) est donc identique, ce qui indique que le débit de gaz, dans la gamme étudiée, n'influe quasiment pas sur la charge de molécules dans le réseau. Les très légères différences observées sont en cohérence avec les mesures précédemment réalisées en adsorption d'azote : on a, a priori, obtenu le meilleur remplissage du réseau poreux pour un débit de 100 L.min<sup>-1</sup>, et le remplissage le moins important pour un débit de 115 L.min<sup>-1</sup>.

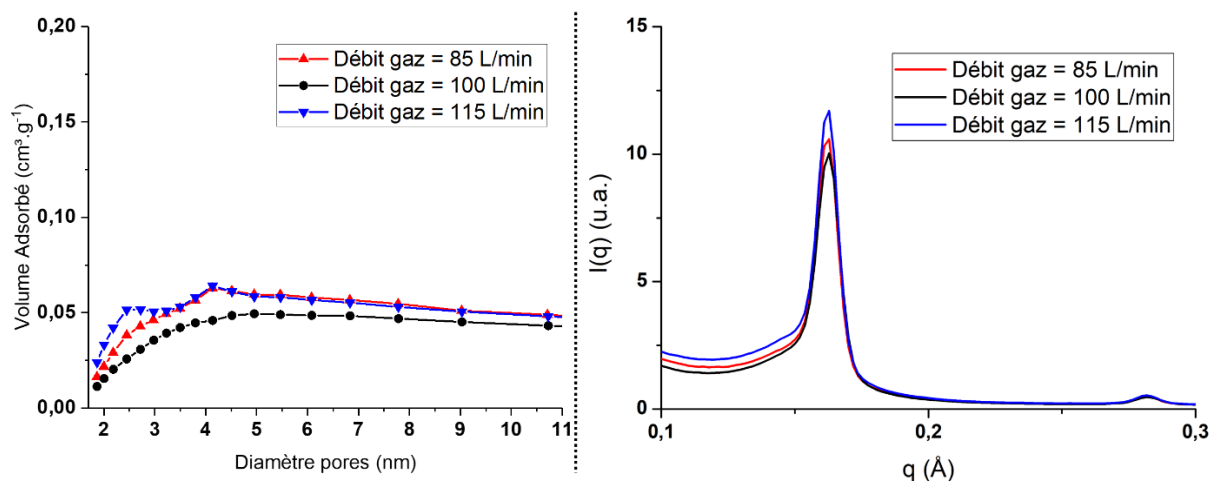


Figure V.17 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote) et courbes SAXS de poudre atomisée à différents débits de gaz sécheur (les MSN viennent du Lot03)

Les techniques de caractérisation du remplissage de la porosité ont donc montré l'absence d'influence du débit de gaz sécheur (dans la gamme restreinte de débit étudiée) sur l'efficacité d'encapsulation de l'ibuprofène au sein des MSN.

#### Effet du débit de suspension ( $D_{v_{sus}}$ )

Les propriétés de surface du matériau obtenu par atomisation à différents débits de suspension sont présentées dans le Tableau V.7. La surface spécifique et le volume poreux augmentent lorsque le débit de suspension diminue. Cependant, cette observation est à prendre avec précaution étant donné que les valeurs varient seulement entre 24 et 45  $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  pour  $S_{spé}$  et entre 0,041 et 0,057  $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  pour  $V_{poreux}$ . Lorsque l'on trace la distribution de taille de pores (voir Figure V.18), nous pouvons voir une très légère évolution de la distribution au niveau des faibles valeurs de diamètre de pores. Il semblerait que le réseau de pores soit un peu moins rempli à plus faible débit de suspension, mais aucune conclusion franche ne peut être tirée étant donné que les évolutions des données ne sont pas suffisamment marquées pour confirmer une telle hypothèse.

Tableau V.7 : Propriétés de surface obtenues par adsorption d'azote de MSN seules et de particules chargées atomisées à différents débits de suspension atomisée (les MSN viennent du Lot03)

Label expérience	Echantillon (%Atomisation, $D_{v_{sus}}$ )	$S_{spé}$ ( $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ )	$V_{poreux}$ ( $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ )	$d_{pores}$ (nm)
MSN	MSN (Lot 03)	835	0,729	2,9
Ref	<b>100 % (2,3 mL.min<sup>-1</sup>)</b>	<b>24</b>	<b>0,041</b>	-
%1	80 % (1,7 mL.min <sup>-1</sup> )	39	0,054	-
%2	50 % (1,1 mL.min <sup>-1</sup> )	45	0,057	-

Les courbes d'intensité diffusée en fonction du vecteur de diffusion obtenues par SAXS sont similaires, et même quasiment identiques pour une atomisation à 80 % et 50 % (voir Figure V.18). Ainsi, le débit de suspension, dans la gamme étudiée, ne semble avoir que très peu d'influence sur la charge de l'ibuprofène au sein du réseau poreux lors de l'atomisation. La légère tendance observée par adsorption d'azote se confirme tout de même avec les courbes SAXS, à savoir que les pores semblent plus remplis à un taux d'atomisation de 100 % qu'à un taux plus faible, mais les valeurs d'intensité de pics sont trop proches pour en dégager une réelle tendance.

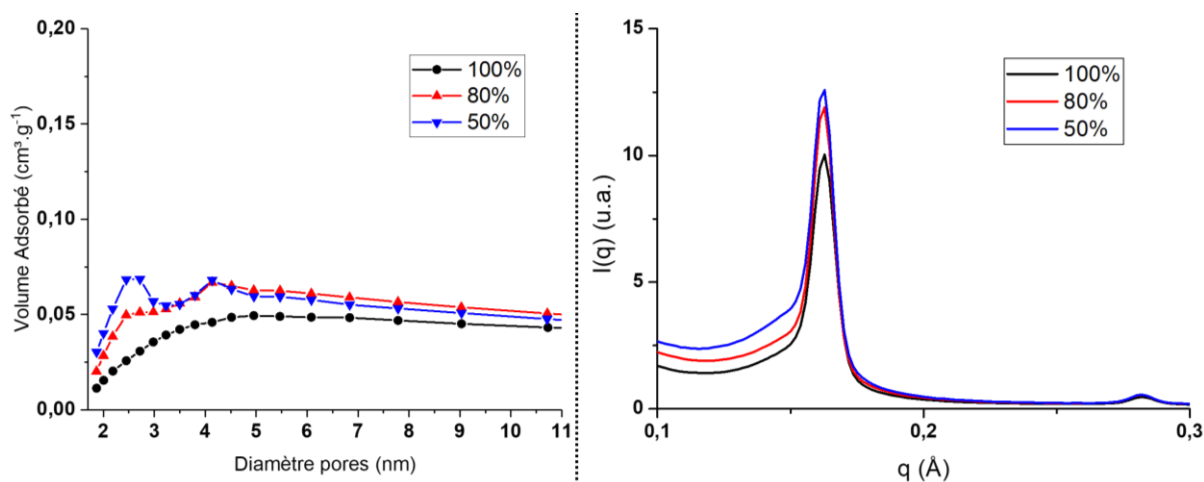


Figure V.18 : Distributions de taille de pores (obtenue par adsorption d'azote) et courbes SAXS de poudre atomisée à différents débits de suspension (pourcentage d'atomisation ; les MSN viennent du Lot03)

Pour conclure cette partie, nous pouvons rappeler que les débits des deux courants entrants (gaz sécheur et suspension à atomiser) ont un impact sur la formation des agglomérats de MSN chargées. Lorsque les débits sont plus faibles (dans les gammes étudiées), les agglomérats obtenus semblent plus organisés, sphériques, et homogènes. Cependant, les différences observées d'un point de vue de la mésoporosité et de la charge en ibuprofène sont bien plus faibles au contraire de ce que nous avons observé lors de l'étude de l'influence des paramètres liés à la formulation dans le Chapitre IV.

## V.2 Bilans thermiques : approche quantitative

Après cette étude expérimentale de caractérisation de la poudre obtenue lors de la co-atomisation de l'ibuprofène et des nanoparticules de silice mésoporeuse, nous pouvons tenter de caractériser le procédé de charge dans sa globalité par une approche thermique de l'opération de séchage. Cette démarche pourrait permettre de déterminer les quantités d'énergies mises en jeu durant l'atomisation, voire même d'évaluer la quantité d'énergie nécessaire pour réaliser la charge de l'ibuprofène au sein des MSN et d'observer les variations de cette grandeur en fonction des paramètres du procédé.

### V.2.1 Etude énergétique préliminaire du procédé

Il est nécessaire de rappeler ici que le séchage par atomisation est un séchage par entraînement, c'est-à-dire qu'il est basé sur un écart de température entre un corps humide et un courant de gaz chaud, ce qui induit :

- Un transfert de chaleur du gaz sécheur vers la goutte
- Un transfert de matière (solvant) de la goutte vers le gaz, dû à l'écart de pression partielle de solvant entre le gaz et la surface du composite MSN/ibuprofène (voir Figure V.19).

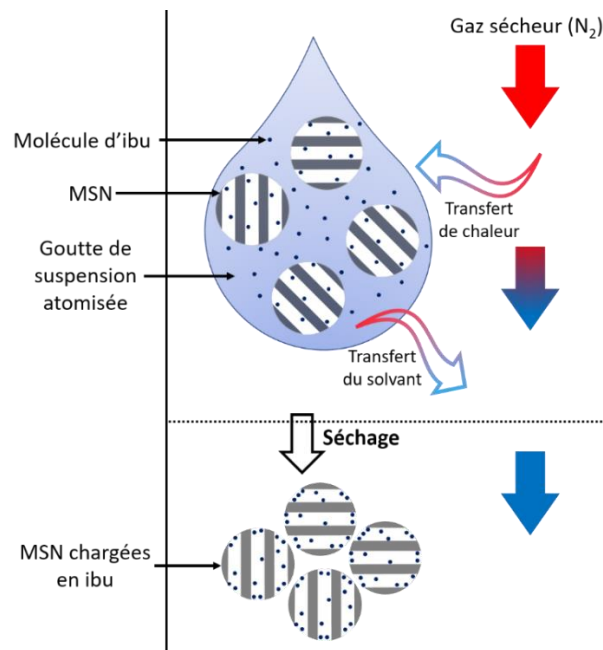


Figure V.19 : Schéma représentant les transferts de chaleur et de matière entre une gouttelette et le gaz de séchage

Lorsque le gaz entre dans la colonne, il est chaud et sec tandis qu'en sortie, il se retrouve refroidit et chargé en solvant (*NB* : par abus de langage, nous emploierons les termes « sec » et « humide » bien que cette notion ici soit relative à une teneur en éthanol et non à une présence d'eau).

La cinétique de séchage peut varier selon plusieurs paramètres :

- La surface d'évaporation, qui dépend de la taille des gouttes et de la taille des nanoparticules initialement présentes dans la suspension
- La différence de pressions partielles en solvant entre la goutte et le gaz, qui dépend de la température de séchage
- La vitesse de migration du solvant de la goutte jusqu'au milieu gazeux, qui dépend du coefficient de diffusion du solvant (Sougnez 1983).

De manière générale, une unité d'atomisation industrielle qualifiée de « simple effet » possède un temps de séjour dans la colonne de séchage de 20 secondes à 1 minute environ (Okuyama et Wuled Lenggoro 2003). Ce temps peut être considérablement augmenté pour améliorer la qualité du séchage dans les atomiseurs industriels par la mise en place d'un séchage « deux effets » ou par l'utilisation d'un lit fluidisé par exemple (Masters 1991). Le cas d'atomiseurs de « laboratoire », bien plus petits, est cependant drastiquement différent au niveau du séchage de la poudre. En effet, les paramètres choisis rendent le séchage bien plus rapide, allant de la milliseconde à la seconde (Cheow et al. 2010, Feng et al. 2011). Le paramètre qui a le plus d'influence sur une telle vitesse de séchage est la quantité de gaz qui circule au sein de l'atomiseur. Le débit d'environ  $100 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  auquel nous travaillons dans notre étude est suffisamment important pour que le séchage soit très rapide. D'autres paramètres jouent également un rôle important sur la vitesse de séchage, comme la basse pression présente dans l'atomiseur et la température d'entrée du gaz sécheur.

Le fort rapport débit de gaz sécheur sur débit de suspension d'alimentation peut nous permettre de faire une première hypothèse de fonctionnement de l'installation, importante pour les calculs de bilan. En effet, le gaz en sortie d'atomiseur est chargé en solvant. Cependant, les quantités de solvant séchées sont tellement faibles (quelques  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) par rapport au débit du gaz sécheur (de l'ordre de la centaine de  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ) que l'on pourrait considérer que le gaz sort aussi peu chargé en solvant qu'il

n'entre. De plus, l'utilisation d'une boucle d'inertage en sortie de l'atomiseur permet la récupération d'une grande partie de l'éthanol contenu dans le gaz en l'isolant par recondensation avant que ce même gaz ne soit réinjecté en tête de colonne pour être recyclé comme gaz sécheur à nouveau. Cette hypothèse de non accumulation de solvant dans le gaz, relativement grossière au premier abord, est nécessaire pour la résolution des équations de bilans thermiques car nous n'avons pas mis en place de dispositif permettant de déterminer exactement la quantité de solvant résiduel contenue dans le gaz.

Pour rappel, l'équation globale d'un bilan s'écrit de la manière suivante :

$$\mathbf{Entrée + Réaction = Sortie + Accumulation} \quad (\text{V.1})$$

Le terme « Réaction » contient tous les phénomènes endothermiques et/ou exothermiques qui sont liés au système, comme les réactions chimiques, l'adsorption de molécules, etc. Dans le cas de co-atomisation séchage, le procédé ne met pas en jeu de chimie réactive, mais on tiendra compte d'un phénomène d'encapsulation correspondant au fait de charger les particules de silice en principe actif.

Même si nous avons conscience que ce n'est probablement pas exactement le cas expérimentalement, nous supposons que les bilans matière bouclent et qu'il n'y pas d'accumulation du gaz, du solvant et des solides (silice et ibuprofène) au sein du système que nous étudions (représenté en pointillés sur le schéma de la Figure V.20). Dans cette enceinte sur laquelle nous allons effectuer les bilans matière et énergie, les deux courants entrants sont le gaz sécheur et la suspension à atomiser, tandis que la sortie est constituée d'un courant de gaz sécheur chargé en solvant et d'un « courant » de poudre. Pour l'écriture des bilans enthalpiques, l'entrée ne comportera que deux termes, tandis que la sortie sera décomposée en plusieurs termes. En effet, l'éthanol étant recondensé dans la boucle d'inertage, sa contribution peut être calculée à part et séparée du terme associé à la circulation du gaz « sec », et on retrouve donc aussi en sortie un terme lié à la poudre récupérée. Le bilan matière sur ce système peut donc être défini comme ceci :

$$\mathbf{D_{gaz,e} + D_{suspension} = D_{gaz,s} + D_{EtOH,s} + D_{poudre,s}} \quad (\text{V.2})$$

Où  $\dot{D}$  correspond au débit massique de chacun des courants.

D'un point de vue énergétique, le terme lié à la poudre récupérée en sortie peut se décrire comme le flux de chaleur porté par la poudre sèche. En ce qui concerne la suspension, son apport énergétique peut se décomposer en deux termes : le premier lié à la suspension d'alimentation, que l'on écrira  $Q_{suspension}$ . Un deuxième terme, nommé  $Q_{encapsulation}$  peut être proposé et correspondre quant à lui à l'énergie liée à l'encapsulation de l'ibuprofène au sein des MSN. Enfin, on retrouve également en sortie un terme qui caractérise les pertes thermiques qui peuvent avoir lieu tout au long de la colonne d'atomisation. Le bilan thermique dans sa globalité est proposé en équation (V.3) et la Figure V.20 représente l'atomiseur avec tous les flux thermiques en jeu.

$$\mathbf{Q_{gaz,e} + Q_{suspension} + Q_{encapsulation} = Q_{gaz,s} + Q_{EtOH,s} + Q_{poudre,s} + Q_{pertes\ thermiques}} \quad (\text{V.3})$$

Chacun des termes est défini ci-après :

- $Q_{gaz,e}$  : Flux de chaleur du gaz « sec » entrant dans l'atomiseur
- $Q_{suspension}$  : Flux de chaleur de la suspension d'alimentation à atomiser
- $Q_{encapsulation}$  : Flux de chaleur nécessaire pour réaliser l'encapsulation de principe actif au sein de nanoparticules de silice mésoporeuse
- $Q_{gaz,s}$  : Flux de chaleur du gaz « sec » sortant de l'atomiseur
- $Q_{EtOH,s}$  : Flux thermique porté par l'éthanol contenu dans le gaz de sortie (et recondensé puis récupéré en sortie d'atomiseur)



- $Q_{poudre,s}$  : Flux de chaleur lié à la poudre séchée récupéré en sortie.
- $Q_{pertes\ thermiques}$  : Flux de chaleur représentant les pertes thermiques par les parois de l'atomiseur.

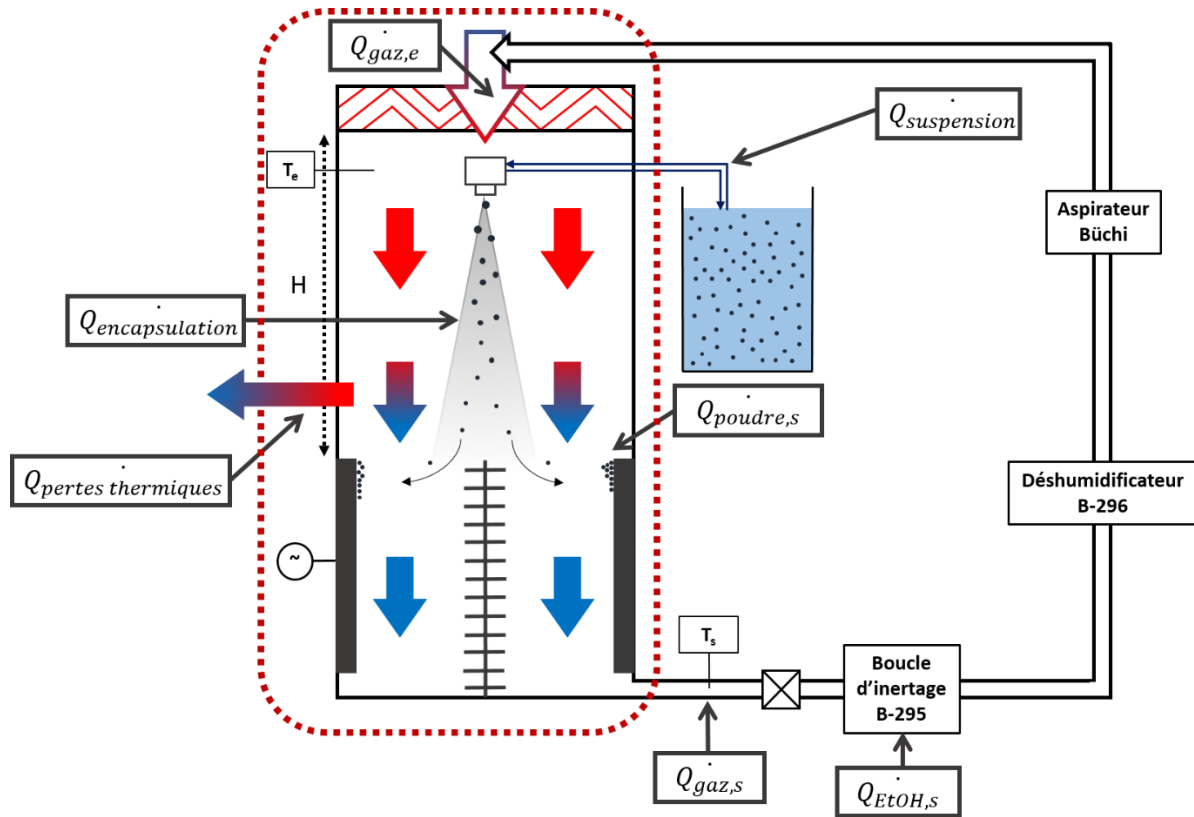


Figure V.20 : Schéma de principe du Nano Spray Dryer B-90 avec les flux thermiques en jeu. En pointillés, le système considéré pour les bilans réalisés

Plusieurs conditions ont dû être imposées afin de pouvoir déterminer les données thermodynamiques utiles aux bilans que nous allons faire, parmi lesquelles :

- La pression du système a été fixée à **P = 35 mbar**, comme cela a été le cas pour l'ensemble des expériences réalisées. Le seul paramètre ayant fait varier la pression est le débit de gaz entrant. Mais les variations de pressions étant très faibles (entre 31 et 48 mbar selon le choix des paramètres) sur la gamme étudiée, le choix a été fait de calculer toutes les données thermodynamiques à la même pression.
- Les données thermodynamiques ont été calculées à différentes températures, parmi lesquelles : les différentes  $T_e$  possibles, les différentes  $T_s$  possibles, mais également à la température de référence  $T_{ref}$ . Pour certaines valeurs, nous avons fait une approximation à la valeur la plus proche calculée (détaillée dans chaque calcul).
- La température de référence choisie pour tous les bilans est la température d'évaporation du solvant à la pression du système. Pour l'éthanol et à 35 mbar, on a donc  **$T_{ref} = T_{eb}(\text{EtOH}, 35 \text{ mbar}) = 11,8 \text{ °C}$** .
- Les débits de gaz secs sont identiques en entrée et en sortie :  $D_{v_{N_2}} = Constante$ .
- Au regard des valeurs de la capacité thermique massique de l'azote aux différentes températures du système, on considèrera la valeur comme étant indépendante de la température à  $P = 35 \text{ mbar}$ , soit  $C_{p,g}(N_2) = Constante$ .
- Le courant d'azote du réseau du laboratoire entrant dans la chambre d'atomisation, sera considéré comme parfaitement sec.

- On considèrera que l'ensemble des pertes thermiques a lieu sur la partie de la colonne en verre entre l'entrée du gaz sécheur et le début des électrodes de collecte (hauteur notée H sur la Figure V.20). On considèrera en effet que le matériau des électrodes (acier inox) induit bien moins de pertes thermiques, surtout vu le niveau de température auquel nous travaillons. Nous considèrerons donc les pertes sur ce tronçon de la colonne comme nulles et nous supposerons alors que le gaz a atteint la température  $T_s$  dès cette première extrémité de l'électrode de collecte.

Toutes les valeurs thermodynamiques, déterminées grâce à Simulis Thermodynamics®, sont rassemblées dans le Tableau V.8. Les bilans sont effectués dans un premier temps dans les conditions de référence, avant d'ensuite faire varier les différents paramètres afin de voir si on peut observer des différences d'un point de vue échange thermique.

Tableau V.8 : Données thermodynamiques obtenues grâce au composant logiciel Simulis Thermodynamics

Produit	Donnée	Unité	Valeurs						
			Température	°C	11	30	40	43	47
Azote (N <sub>2</sub> )	$C_{p,g}(N_2)$	J.kg <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup>	1040						
	$\rho_{g,N_2}$	kg.m <sup>-3</sup>	0,0415	0,0389	0,0377	0,0373	0,0369	0,0365	0,0344
Ethanol (EtOH)	$C_{p,g}(EtOH)$	J.kg <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup>	1362	1440	1479	1491	1506	1518	1592
	$\Delta H_{vap}(EtOH)$	kJ.kmol <sup>-1</sup>	940,6	918,0	905,4	901,6	896,3	892,3	863,7
	$\rho_{l,EtOH}$	kg.m <sup>-3</sup>	798	782	772	770	766	763	743
Ibuprofène	$C_{p,l}(Ibu)$	J.kg <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup>	1916	2003	2049	2063	2082	2096	2188
MSN (SiO <sub>2</sub> )	$C_{p,s}(Silice)$	J.kg <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup>	750						

## V.2.2 Bilan thermique sans encapsulation

Dans un premier temps, l'étude thermique du procédé a été réalisée sans effectuer d'encapsulation d'ibuprofène au sein de MSN. Pour être plus précis, nous n'avons pas séché de particules ni de molécules ici.

### V.2.2.1 Courant gazeux seul

La première étape de nos bilans est de faire fonctionner le système « à vide », c'est à dire de n'avoir que le courant de gaz entrant, et pas de suspension à sécher. Cette approche permet d'avoir un premier aperçu du comportement thermique de l'atomiseur et d'évaluer les pertes thermiques par les parois en verre de la chambre d'atomisation à une température de travail donnée. Dans ce cas, l'équation de bilan devient bien plus simple :

$$\dot{Q}_{gaz,e} = \dot{Q}_{gaz,s} + \dot{Q}_{pertes\ thermiques} \quad (V.4)$$

Chacun des termes est explicité ci-après :

$$\dot{Q}_{gaz,e} = \dot{m}_{N_2} \cdot C_{p,g}(N_2) \cdot (T_e - T_{ref}) = D_{vN_2} \cdot \rho_{N_2}(T_e) \cdot C_{p,g}(N_2) \cdot (T_e - T_{ref}) \quad (V.5)$$

$$\dot{Q}_{gaz,s} = \dot{m}_{N_2} \cdot C_{p,g}(N_2) \cdot (T_s - T_{ref}) = D_{vN_2} \cdot \rho_{N_2}(T_s) \cdot C_{p,g}(N_2) \cdot (T_s - T_{ref}) \quad (V.6)$$

$$Q_{\text{pertes thermiques}} = U \cdot A \cdot \Delta T_{ml} \quad \text{avec } \Delta T_{ml} = \frac{(T_e - T_{\text{air}}) - (T_s - T_{\text{air}})}{\ln \left( \frac{T_e - T_{\text{air}}}{T_s - T_{\text{air}}} \right)} \quad (\text{V.7})$$

Avec :

- $\dot{m}_{N_2}$  le débit massique d'azote, en  $\text{kg.s}^{-1}$
- $D_{vN_2}$  le débit volumique d'azote, en  $\text{m}^3.\text{s}^{-1}$
- $\rho_{N_2}(T, 35\text{mbar})$  la masse volumique d'azote à la température T et à la pression de 35 mbar, en  $\text{kg.m}^{-3}$
- $C_{p,g}(N_2)$  la capacité thermique massique de l'azote gazeux, en  $\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$
- $T_{\text{air}}$  la température de l'air extérieur à l'atomiseur, en K
- $T_e$  la température d'entrée du gaz sécheur, en K
- $T_{\text{ref}}$  la température de référence choisie, en K
- $T_s$  la température de sortie du gaz sécheur, en K
- $U$  le coefficient global d'échange thermique de la colonne d'atomisation, en  $\text{W.m}^2.\text{K}^{-1}$
- $A$  l'aire de la colonne (en  $\text{m}^2$ ) sur la zone où nous avons considéré que les pertes thermiques pouvaient avoir lieu (aire d'un cylindre de 17,3 cm de diamètre et de de hauteur de 40 ou 80 cm selon la configuration)
- $\Delta T_{ml}$  la moyenne logarithmique des écarts de température au niveau de la paroi entre le gaz au sein de la colonne et l'air ambiant à l'extérieur de l'atomiseur, en K

Dans cette équation bilan, toutes les valeurs sont connues (ou calculables) excepté le coefficient d'échange thermique, noté U. Les valeurs ont pu être calculées en faisant varier plusieurs paramètres, et les mesures ainsi que les résultats sont présents dans le Tableau V.9 :

**Tableau V.9 : Données thermodynamiques mesurées et calculées et résultats des bilans lors de la circulation du courant gazeux seul. En texte normal : valeurs mesurées, en italique : valeurs obtenues par Simulis, en gras : valeurs calculées**

Données	Unité	Manip de Référence
Label expérience		Ref-NoAto
$T_e$	°C	70
$T_s$	°C	50
$T_{\text{air}}$	°C	25
$T_{\text{ref}}$	°C	11
$C_{p,g}(N_2, 35\text{mbar})$	$\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$	1040
$\rho_{N_2}(T_e, 35\text{mbar})$	$\text{kg.m}^{-3}$	0,0344
$D_{vN_2}$	$\text{L.min}^{-1}$	100
<b><math>Q_{\text{gaz,e}}</math></b>	<b>W</b>	<b>3,52</b>
$\rho_{N_2}(T_s, 35\text{mbar})$	$\text{kg.m}^3$	0,0365
<b><math>Q_{\text{gaz,s}}</math></b>	<b>W</b>	<b>2,47</b>
<b><math>Q_{\text{pertes th}}</math></b>	<b>W</b>	<b>1,05</b>
H	m	0,4
A	$\text{m}^2$	0,217
$\Delta T_{ml}$	K	34
<b>U</b>	<b><math>\text{W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}</math></b>	<b>0,14</b>

Dans un premier temps, on peut observer que l'ordre de grandeur des flux thermiques mis en jeu au sein du nano spray dryer est très faible, de l'ordre de quelques Watts. Le coefficient global d'échange thermique est lui d'environ  $10^{-1} \text{W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$ . Pour comparaison, au regard de l'épaisseur de la paroi, du

matériau (ici du verre borosilicaté), ainsi que de la différence de température mise en jeu, le système le plus proche de celui-ci pourrait être une fenêtre simple vitrage, pour laquelle le coefficient U vaut généralement environ  $6 \text{ W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$  dans des conditions standards d'utilisation. Dans le cas de notre étude, la faible pression ainsi que la différence de température sont différentes du cas d'une simple fenêtre et il est donc normal que les valeurs calculées soient plus faibles (« Les valeurs de coefficient de transmission thermique (U) de parois types » 2007).

Ce premier calcul simple avec le gaz chaud comme seul courant entrant dans l'atomiseur a permis de quantifier le fait que les parois en verre de l'atomiseur sont seulement très légèrement conductrices de chaleur vu la faible valeur de coefficient d'échange thermique.

Pour ce qui est de la réalisation de bilans thermiques du procédé de co-atomisation de l'ibuprofène et des MSN, il est nécessaire d'avoir la valeur du coefficient d'échange thermique des parois de l'atomiseur lorsque gaz et suspension (ou au moins solution) circulent dans l'installation.

### V.2.2.2 Bilan thermique avec atomisation d'éthanol

Nous avons donc, dans un deuxième temps, réalisé l'atomisation du solvant seul afin d'acquérir plusieurs informations avant de s'intéresser au séchage d'un produit solide. Cela a permis d'avoir une idée de l'impact de la suspension atomisée d'un point de vue thermique. Toutes les hypothèses réalisées précédemment sont maintenues et il est nécessaire d'en réaliser de nouvelles :

- Nous prendrons la valeur de la capacité thermique massique de l'éthanol (à la pression P) comme une moyenne des valeurs des deux capacités thermiques (à la même pression) aux températures d'entrée et de sortie du système :  $C_{p,moyen}(EtOH, P) = \frac{C_p(T_1, P) + C_p(T_2, P)}{2}$ .
- L'éthanol est considéré comme pur.
- Comme énoncé au début de cette partie, nous considérerons qu'il n'y a pas d'accumulation d'éthanol dans le gaz qui recircule. Le gaz de sortie est donc composé du gaz sécheur « sec » et de tout l'éthanol vaporisé qui est ensuite entièrement recondensé et récupéré au niveau de la boucle d'inertage.

L'équation du bilan thermique possède donc deux termes supplémentaires, liés à l'entrée et la sortie des courants d'éthanol. Son expression est la suivante :

$$\dot{Q}_{gaz,e} + \dot{Q}_{solution} = \dot{Q}_{gaz,s} + \dot{Q}_{EtOH,s} + \dot{Q}_{pertes\ thermiques} \quad (V.8)$$

Avec  $\dot{Q}_{gaz,e}$ ,  $\dot{Q}_{gaz,s}$  et  $\dot{Q}_{pertes\ thermiques}$  calculés selon les équations (V.5), (V.6) et (V.7) respectivement. La solution n'est, dans ce cas, composée que d'éthanol, qui entre à l'état liquide au sein du système. La contribution thermique de ce courant vaut alors :

$$\dot{Q}_{EtOH,liq,e} = m_{EtOH,e} \cdot [C_{p,l,moyen}(EtOH, P) \cdot (T_{eb} - T_{ref}) + \Delta H_{vap}(EtOH, T_{eb}, P) + C_{p,g,moyen}(EtOH, P) \cdot (T_e - T_{eb})] \quad (V.9)$$

En sortie de procédé, nous noterons  $\dot{Q}_{EtOH,s}$  le flux de chaleur porté par le solvant vaporisé qui est recondensé par la suite. Il est calculé à l'aide de la quantité d'éthanol récupérée grâce à la boucle d'inertage, et vaut donc :

$$\dot{Q}_{EtOH,s} = m_{EtOH,s} \cdot [C_{p,g}(EtOH, T_s, P) \cdot (T_s - T_{eb}) + \Delta H_{vap}(EtOH, T_{eb}, P) + C_{p,l}(EtOH, T_{ref}, P) \cdot (T_{eb} - T_{ref})] \quad (V.10)$$

En rappelant que la température de référence a été choisie comme étant  $T_{ref} = T_{eb}(EtOH, 35 \text{ mbar}) = 11,8 \text{ }^\circ\text{C}$ , les équations (V.9) et (V.10) deviennent alors :

$$\dot{Q}_{EtOH,liq,e} = \frac{V_{atomisé} \cdot \rho_{EtOH}(T_e)}{t_{manip}} [\Delta H_{vap}(EtOH, T_{ref}) + C_{p,g,moyen}(EtOH) \cdot (T_e - T_{ref})] \quad (V.11)$$

$$\dot{Q}_{EtOH,s} = \frac{V_{sortie EtOH} \cdot \rho_{EtOH}(T_s)}{t_{manip}} [C_{p,g,moyen}(EtOH) \cdot (T_s - T_{ref}) + \Delta H_{vap}(EtOH, T_{eb})] \quad (V.12)$$

$$\text{Avec : } C_{p,g,moyen}(EtOH) = \frac{C_{p,g}(EtOH, T_1) + C_{p,g}(EtOH, T_2)}{2}$$

Le coefficient global d'échange thermique U est la seule inconnue dans toutes ces équations. Ainsi les valeurs des différents flux thermiques ont été calculées afin d'en déduire la valeur du coefficient U aux deux températures d'entrée du gaz  $T_e = 70^\circ\text{C}$  et  $T_e = 50^\circ\text{C}$ . Les valeurs mesurées ainsi que les résultats des calculs sont rassemblés dans le Tableau V.10.

**Tableau V.10 : Données thermodynamiques mesurées et calculées et résultats des bilans dans le cas d'une atomisation d'éthanol pur. En texte normal : valeurs mesurées, en italique : valeurs obtenues par Simulis, en gras : valeurs calculées**

Données	Unité	$T_e = 70^\circ\text{C}$	$T_e = 50^\circ\text{C}$
<b>Label expérience</b>		<b>Ref-Et</b>	<b>H1T1-Et</b>
$T_e$	$^\circ\text{C}$	<b>70</b>	<b>50</b>
$T_s$	$^\circ\text{C}$	38	29
$T_{air}$	$^\circ\text{C}$	25	
$T_{ref} (=T_{eb})$	$^\circ\text{C}$	11	11
<i><math>C_{p,g}(N_2, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>J.kg^{-1}.K^{-1}</math></i>	1040	
<i><math>\rho_{N_2}(T_e, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>kg.m^{-3}</math></i>	0,0344	0,0365
$D_{vN_2}$	$L.min^{-1}$	100	
<b><math>\dot{Q}_{gaz,e}</math></b>	<b>W</b>	<b>3,52</b>	<b>2,47</b>
<i><math>\rho_{N_2}(T_s, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>kg.m^{-3}</math></i>	0,0377	0,0389
<b><math>\dot{Q}_{gaz,s}</math></b>	<b>W</b>	<b>1,76</b>	<b>1,21</b>
$V_{atomisé}$	mL	77	76
<i><math>\rho_{EtOH}(T_e, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>kg.m^{-3}</math></i>	743	763
$t_{manip}$	min	25	26
<i><math>m_{EtOH,e}</math></i>	<i><math>kg.s^{-1}</math></i>	$3,82 \cdot 10^{-5}$	$3,72 \cdot 10^{-5}$
<i><math>\Delta H_{vap}(EtOH, T_{eb}, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>J.kg^{-1}</math></i>	20448	20448
<i><math>C_{p,g}(EtOH, T_e, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>J.kg^{-1}.K^{-1}</math></i>	1592	1518
<i><math>C_{p,g}(EtOH, T_{ref})</math></i>	<i><math>J.kg^{-1}.K^{-1}</math></i>	1362	
<i><math>C_{p,g,moyen,1}(EtOH)</math></i>	<i><math>J.kg^{-1}.K^{-1}</math></i>	1477	1440
<b><math>\dot{Q}_{EtOH,liq,e}</math></b>	<b>W</b>	<b>4,11</b>	<b>2,85</b>
$V_{sortie EtOH}$	mL	60	50
<i><math>\rho_{EtOH}(T_s, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>kg.m^{-3}</math></i>	772	782
<i><math>m_{EtOH,s}</math></i>	<i><math>kg.s^{-1}</math></i>	$3,09 \cdot 10^{-5}$	$2,50 \cdot 10^{-5}$
<i><math>C_{p,g}(EtOH, T_s, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>J.kg^{-1}.K^{-1}</math></i>	1479	1440
<i><math>C_{p,g}(EtOH, T_{ref}, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>J.kg^{-1}.K^{-1}</math></i>	1362	
<i><math>C_{p,g,moyen,2}(EtOH, 35 \text{ mbar})</math></i>	<i><math>J.kg^{-1}.K^{-1}</math></i>	1420	1401
<b><math>\dot{Q}_{EtOH,s}</math></b>	<b>W</b>	<b>1,82</b>	<b>1,14</b>
<b><math>\dot{Q}_{gaz,e} + \dot{Q}_{solution} = \dot{Q}_{gaz,s} + \dot{Q}_{EtOH,s} + \dot{Q}_{pertes thermiques}</math></b>			
<b><math>\dot{Q}_{pertes th}</math></b>	<b>W</b>	<b>4,04</b>	<b>2,96</b>
H	m	0,4	
A	$m^2$	0,217	
$\Delta T_{ml}$	K	26	11
<b>U</b>	<b><math>W.m^{-2}.K^{-1}</math></b>	<b>0,72</b>	<b>1,19</b>

On peut, dans un premier temps, remarquer que les différents flux thermiques mis en jeu sont du même ordre de grandeur. En effet, les flux de chaleurs associés au solvant, en amont comme en aval du procédé, sont de l'ordre du Watt, comme ceux associés au gaz sécheur. Ces résultats ne sont pas intuitifs de prime abord, car les débits de gaz et de suspension n'étant pas du tout du même ordre de grandeur, nous devrions, de la même manière, obtenir des flux thermiques très différents. Cependant, pour rappel, la pression de travail est de 35 mbar, ce qui a un effet important sur la masse volumique du gaz qui passe de 0,994 kg.m<sup>-3</sup> à 70°C sous pression atmosphérique à 0,0377 kg.m<sup>-3</sup> à 70°C sous P=35 mbar. Il est par contre cohérent que les flux échangés dans le cas T<sub>e</sub> = 50°C soient plus faibles qu'à T<sub>e</sub> = 70°C. Les valeurs de coefficient d'échange U obtenues sont de 0,7 et 1,2 W.m<sup>-2</sup>.K<sup>-1</sup> pour T<sub>e</sub> valant 70 et 50 °C respectivement. Ces valeurs sont plus importantes qu'avec le gaz seul et en l'absence de solution à atomiser. On peut cependant rappeler que l'on a considéré pour ces calculs que le courant gazeux entrant était parfaitement « sec » (dépourvu de quelconque solvant) et que l'éthanol ne s'accumulait pas dans ce gaz. Pourtant si l'on compare la quantité d'éthanol récupérée en sortie d'atomisation par rapport à celle introduite dans le cas de ces deux atomisations précisément (expériences Ref-Et à 70°C et H1T1-Et à 50°C), on peut s'apercevoir que cette hypothèse est erronée, puisque le volume d'éthanol récupéré au niveau de la boucle d'inertage est 19 à 33 % plus faible que le volume d'éthanol introduit dans l'atomiseur. Il est donc évident que toutes les hypothèses faites entraînent des approximations importantes sur les calculs.

### V.2.3 Atomisation avec des conditions de référence

Grâce à ces calculs « à vide », nous pouvons maintenant nous intéresser à l'évolution des différents flux thermiques mis en jeu dans le cas où nous avons utilisé l'atomisation pour charger l'ibuprofène au sein des pores des particules de silice. Toutes les hypothèses réalisées précédemment sont encore valables, et il faut en faire une dernière : nous considérerons que l'ibuprofène et la silice se retrouvent en sortie uniquement en phase solide, ensemble (nous considérerons la formation d'un « composite » silice/ibuprofène), et donc leurs contributions au bilan enthalpique seront regroupées dans le même terme de l'équation. Le bilan devient ainsi :

$$\dot{Q}_{gaz,e} + \dot{Q}_{suspension} + \dot{Q}_{encapsulation} = \dot{Q}_{gaz,s} + \dot{Q}_{EtOH,s} + \dot{Q}_{poudre,s} + \dot{Q}_{pertes\ thermiques} \quad (V.13)$$

Par comparaison avec l'équation (V.8) établie dans le cas du bilan de l'atomisation de la solution d'éthanol, les termes supplémentaires sont liés à la poudre. Le terme lié à la suspension atomisée est différent puisque cette fois-ci c'est une suspension et non plus une solution qui est atomisée : en plus du solvant éthanolique, la suspension contient aussi les MSN et l'ibuprofène. Le second terme associé à la poudre correspond au flux thermique de la poudre sèche obtenue en sortie  $\dot{Q}_{poudre,s}$ . De plus, le terme  $\dot{Q}_{encapsulation}$ , a été rajouté pour tenir compte de la quantité d'énergie nécessaire pour effectuer l'encapsulation des molécules d'ibuprofène au sein des nanoparticules de silice mésoporeuse.

L'expression du flux de chaleur associé à la suspension en entrée est donc :

$$\dot{Q}_{suspension} = \dot{Q}_{EtOH,liq,e} + \dot{Q}_{Ibu,e} + \dot{Q}_{Silice,e} \quad (V.14)$$

Avec les valeurs liées à l'ibuprofène et la silice en entrée qui sont détaillées dans les équations (V.15) et (V.16) :

$$Q_{Ibu,e} = \frac{m_{ibu}}{V_{EtOH}} \cdot \frac{V_{atomisé}}{t_{manip}} [C_{p,l}(Ibu, T_e, P) \cdot (T_e - T_{ref})] \quad (V.15)$$

$$Q_{Silice,e} = \frac{m_{silice}}{V_{EtOH}} \cdot \frac{V_{atomisé}}{t_{manip}} [C_{p,s}(Silice, T_e, P) \cdot (T_e - T_{ref})] \quad (V.16)$$

Le terme associé à la poudre obtenue en sortie,  $Q_{poudre,s}$ , peut être calculé selon l'équation (V.17) :

$$\begin{aligned} Q_{poudre,s} &= m_{solide} \cdot [x_{ibu} \cdot C_{p,sol}(Ibu, T_s) \cdot (T_s - T_{ref}) + x_{silice} \cdot C_{p,sol}(Silice, T_s) \cdot (T_s - T_{ref})] \\ &= \frac{m_{solide}}{t_{manip}} [(x_{ibu} \cdot C_{p,sol}(Ibu, T_s) + x_{silice} \cdot C_{p,sol}(Silice, T_s)) \cdot (T_s - T_{ref})] \end{aligned} \quad (V.17)$$

Dans le cas d'une atomisation dans les conditions de référence (notée Ref dans le label manip), on a pour rappel :  $T_e = 70 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $D_{v,N_2} = 100 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $R_{Ibu:Si} = 35:65$ ,  $[Si] = 5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , en solvant éthanolique pur. Les différentes valeurs de flux thermiques ont pu être calculées et sont rassemblées dans le Tableau V.11.

**Tableau V.11 : Flux thermiques calculés dans le cas d'une co-atomisation dans les conditions de référence (Ref). En texte normal : Flux enthalpiques intermédiaires au calcul, en gras : Flux enthalpiques calculés par le bilan**

Données	Flux thermiques (W)
$Q_{gaz,e}$	<b>3,52</b>
$Q_{gaz,s}$	<b>2,01</b>
$Q_{pertes\ th}$	<b>4,51</b>
$Q_{Ibu,e}$	0,011
$Q_{Silice,e}$	0,0083
$Q_{EtOH,lq,e}$	3,03
$Q_{suspension}$	<b>3,05</b>
$Q_{EtOH,s}$	<b>1,51</b>
$Q_{poudre,s}$	<b>0,0026</b>

Des informations importantes sur le comportement thermique des phénomènes mis en jeu peuvent être relevées à partir de ces valeurs. L'ajout de molécules d'ibuprofène et de silice mésoporeuse au sein de la suspension n'ont que très peu modifié les données mesurées pendant l'atomisation, à savoir la température de sortie  $T_s$ , le temps de l'expérience, et le volume d'éthanol récupéré en sortie (noté  $V_{sortie,EtOH}$ ) par rapport au cas de l'atomisation du solvant éthanol seul. Ceci justifie que les calculs puissent être faits avec les mêmes valeurs de coefficient d'échange (U) que lors de l'expérience précédente. Cela est dû au fait que les débits de molécules d'ibuprofène et de silice ne sont pas du même ordre de grandeur que ceux relevant du courant gazeux ou du solvant (Tableau V.11). En effet,  $Q_{Ibu,e}$ ,  $Q_{Silice,e}$  et  $Q_{poudre,s}$  mettent en jeu des flux de chaleur de  $10^{-2}$  à  $10^{-3}$  W, et sont donc négligeables par rapport aux termes liés au gaz et au solvant et notamment par rapport à l'énergie nécessaire pour évaporer le solvant.

On peut ainsi, à partir de l'équation (V.13), calculer le terme correspondant à l'énergie nécessaire pour réaliser l'encapsulation de molécules au sein du système dans le cas des conditions expérimentales de référence. On obtient ainsi :  $Q_{encapsulation} = 1,46 \text{ W}$

On peut en déduire que l'encapsulation des molécules d'ibuprofène dans les MSN est un phénomène endothermique. Les autres flux thermiques mis en jeu durant l'atomisation sont plus importants. Cependant, n'oublions pas ici que de très nombreuses hypothèses et approximations ont été effectuées tout au long de ces calculs ; cela nous a permis d'obtenir un ordre de grandeur de la quantité

d'énergie à fournir pour réaliser l'encapsulation. Cette valeur peut être comparée à l'énergie nécessaire qu'il faudrait pour cristalliser la même quantité d'ibuprofène (Nielsen et al. 2001). Dans ce cas, le flux thermique associé à cette étape se décomposerait de la manière suivante :

$$Q_{cristallisation} = \frac{m_{ibu}}{t_{manip}} \cdot \Delta H_{crist}(Ibu) = 11,5 \text{ W} \quad (\text{V.18})$$

Afin de cristalliser la même quantité d'ibuprofène, il faudrait fournir plus de 10 W. Ainsi, on peut s'apercevoir qu'il est moins coûteux énergétiquement pour les molécules d'ibuprofène de venir s'insérer au sein du réseau poreux des MSN (représenté par  $Q_{encapsulation}$ ) que de recristalliser pour obtenir de l'ibuprofène solide sous forme cristalline (représenté par  $Q_{cristallisation}$ ). On peut, grâce à ces calculs, confirmer l'hypothèse que les molécules vont donc préférentiellement s'insérer au sein des particules de silice plutôt que de cristalliser en dehors de celles-ci.

## V.2.4 Influence de divers paramètres sur le bilan thermique du procédé

Il peut être intéressant de voir quelle influence la modification de certains paramètres du procédé pourrait avoir sur les flux énergétiques mis en jeu lors de la charge de l'ibuprofène au sein des MSN. Les paramètres expérimentaux qui peuvent rentrer en jeu principalement dans le bilan thermique sont la température d'entrée du gaz sécheur, la hauteur de la colonne, mais également le débit de gaz entrant.

Les hypothèses faites précédemment sont toutes valables. De plus, pour chacun de ces calculs, nous avons considéré que la quantité d'éthanol récupérée au niveau de la boucle d'inertage (qui entre en jeu dans le calcul de  $Q_{EtOH,s}$ ) est la même pour chaque atomisation. La quantité d'éthanol qui est accumulée dans le gaz est négligeable. En revanche, pour chaque cas, le coefficient global d'échange thermique U a été modifié selon les conditions expérimentales, d'après les calculs réalisés dans la partie V.2.2.2. Parmi les différents paramètres procédés étudiés, le débit de suspension d'alimentation ayant montré un impact minime sur les bilans, son influence ne sera pas étudiée.

### V.2.4.1 Température d'entrée $T_e$

Toutes les valeurs des puissances calculées dans le cas des co-atomisation séchage à  $T_e=70^\circ$  et  $T_e=50^\circ$  sont rassemblées dans le Tableau V.12. On peut ainsi observer l'évolution de l'énergie mise en jeu lors de l'encapsulation selon la température de séchage. On peut effectivement constater que lorsque la température de séchage est plus faible, donc que les flux thermiques entrants sont moins importants, la puissance thermique du processus d'encapsulation est moins importante elle aussi. On peut tout de même noter que l'ordre de grandeur de  $Q_{encapsulation}$  reste le même lorsque l'on sèche à plus faible température.



Tableau V.12 : Valeurs des différents flux thermiques mis en jeu lors des co-atomisations en fonction de  $T_e$ 

Données	Unité	$T_e = 70^\circ\text{C}$	$T_e = 50^\circ\text{C}$
Label expérience		Ref	H1T1
$\dot{Q}_{gaz,e}$	W	3,52	2,47
$\dot{Q}_{gaz,s}$	W	2,01	1,21
$U$	W/m <sup>2</sup> /K	0,72	1,19
$\dot{Q}_{pertes\ th}$	W	4,51	2,96
$\dot{Q}_{Ibu,e}$	W	0,011	0,005
$\dot{Q}_{Silice,e}$	W	0,0083	0,0037
$\dot{Q}_{EtOH,liq,e}$	W	3,03	1,47
$\dot{Q}_{suspension}$	W	3,05	1,48
$\dot{Q}_{EtOH,s}$	W	1,51	0,71
$\dot{Q}_{poudre,s}$	W	0,0026	0,0016
$\dot{Q}_{encapsulation}$	W	<b>1,46</b>	<b>0,94</b>

#### V.2.4.2 Hauteur de la colonne

La hauteur de la colonne a un rôle important sur le calcul des pertes thermiques, puisque la surface d'échange entre en compte. Dans le cas du Nano Spray Dryer, lorsque l'on modifie la hauteur de la colonne, on multiplie par 2 la valeur de A. Ainsi, le coefficient d'échange thermique U devient donc deux fois plus faible, et on se retrouve donc en configuration haute à  $U = 0,36\text{ W}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{K}^{-1}$ .

Un changement de configuration modifie également la température de sortie du gaz sécheur, c'est pourquoi le flux  $\dot{Q}_{gaz,s}$  est différent. Enfin, en augmentant la hauteur de colonne, la quantité d'éthanol récupérée grâce à la boucle d'inertage, est inférieure à celle obtenue pour toutes les expériences réalisées en configuration basse. Autrement dit, il semble y avoir plus d'éthanol qui s'accumule dans le courant gazeux, et qui n'est pas recondensé dans la boucle d'inertage. Toutes ces modifications amènent au fait que l'énergie d'encapsulation calculée est environ deux fois plus faible en configuration haute qu'en configuration basse (voir Tableau V.13). Ainsi, on peut supposer que le fait qu'en configuration haute le spray ait un temps de séjour plus long dans la colonne permet de réaliser l'encapsulation en utilisant moins d'énergie.

Tableau V.13 : Valeurs des flux thermiques mis en jeu lors des co-atomisations en fonction de la hauteur de colonne

Données	Unité	Configuration basse	Configuration Haute
Label expérience		Ref	H2T0
$\dot{Q}_{gaz,e}$	W	3,52	3,52
$\dot{Q}_{gaz,s}$	W	2,01	1,83
$U$	W/m <sup>2</sup> /K	0,72	0,36
$\dot{Q}_{pertes\ th}$	W	4,51	4,16
$\dot{Q}_{Ibu,e}$	W	0,011	0,011
$\dot{Q}_{Silice,e}$	W	0,0083	0,0081
$\dot{Q}_{EtOH,liq,e}$	W	3,03	2,92
$\dot{Q}_{suspension}$	W	3,05	2,93
$\dot{Q}_{EtOH,s}$	W	1,51	1,07
$\dot{Q}_{poudre,s}$	W	0,0026	0,0035
$\dot{Q}_{encapsulation}$	W	<b>1,46</b>	<b>0,61</b>

### V.2.4.3 Débit du gaz sécheur

Comme pour la température, le débit du gaz sécheur modifie les flux thermiques liés au gaz ( $Q_{gaz,e}$  et  $Q_{gaz,s}$ ). Par contre, lorsque l'on modifie les valeurs des débits, la valeur de U n'est pas modifiée. On considèrera donc que le coefficient d'échange thermique U au niveau de la paroi en verre de l'atomiseur est indépendant des débits.

Les résultats des calculs faits dans le cas des atomisations réalisées aux différents débits de gaz sont rassemblés dans le Tableau V.14. Aucune tendance ne se dégage sur l'évolution de  $Q_{encapsulation}$  en fonction du débit de gaz sécheur. Il est donc difficile de pouvoir interpréter l'influence du débit sur ce terme.

Tableau V.14 : Influence du débit de gaz sécheur sur le flux thermique lié à l'encapsulation

Données	Unité	$D_{vN_2} = 85 \text{ L. min}^{-1}$	$D_{vN_2} = 100 \text{ L. min}^{-1}$	$D_{vN_2} = 115 \text{ L. min}^{-1}$
Label expérience		Dv1	Ref	Dv2
$Q_{gaz,e}$	W	2,99	3,52	4,04
$Q_{gaz,s}$	W	1,61	2,01	2,57
U	W.m <sup>-2</sup> .K <sup>-1</sup>	0,72		
$Q_{pertes\ th}$	W	4,28	4,51	4,94
$Q_{ibu,e}$	W	0,008	0,011	0,010
$Q_{silice,e}$	W	0,0046	0,0083	0,0075
$Q_{EtOH,liq,e}$	W	2,05	3,03	2,72
$Q_{suspension}$	W	2,07	3,05	2,74
$Q_{EtOH,s}$	W	0,97	1,51	1,46
$Q_{poudre,s}$	W	0,0018	0,0026	0,0021
$Q_{encapsulation}$	W	<b>1,81</b>	<b>1,46</b>	<b>2,19</b>

De manière générale, on peut tout de même observer que les valeurs des flux thermiques d'encapsulation sont du même ordre de grandeur pour tous les paramètres étudiés. Ainsi, la modification des différents paramètres liés au procédé d'atomisation ne semble pas influencer de manière conséquente sur la quantité d'énergie à fournir pour le processus d'encapsulation. De plus, n'oublions pas que de nombreuses hypothèses ont été réalisées dans cette étude afin de pouvoir déterminer toutes ces valeurs. Toutes ces hypothèses peuvent avoir une importance sur les valeurs calculées pour le terme  $Q_{encapsulation}$ . Les influences que l'on a pu observer sont donc à prendre avec précaution et il faudrait approfondir ces études thermodynamiques pour en savoir plus. De plus, on a pu voir que la température de sortie (notée  $T_s$ ) pouvait être modifiée en fonction du débit de gaz sécheur et du taux de suspension atomisée, ce qui modifiait notamment les valeurs des flux mis en jeu. On peut tout de même conclure que toutes les valeurs calculées sont inférieures à  $Q_{cristallisation}$ , puissance nécessaire pour réaliser la cristallisation des molécules d'ibuprofène. L'encapsulation semble donc le phénomène le plus favorable thermodynamiquement parlant au sein du procédé, et ce quel que soit les conditions opératoires. Cela corrobore les résultats d'analyses dont nous avons discutés tout au long de ce manuscrit, qui ont prouvé la présence de molécules d'ibuprofène dans le réseau des MSN plutôt que des cristaux d'ibuprofène placés en dehors des particules (quand les conditions opératoires le permettaient).

### V.3 Conclusion

Ce chapitre avait pour objectif d'observer le comportement de la poudre atomisée en modifiant plusieurs données du procédé d'atomisation : la taille de pores de la buse d'atomisation ( $\varnothing_{buse}$ ), la température de séchage à l'entrée de l'atomiseur ( $T_e$ ), la longueur de la colonne de séchage (H), le débit du gaz sécheur ( $D_{v_{N_2}}$ ), ainsi que le débit de la suspension atomisée ( $D_{v_{sus}}$ , reliée au taux d'atomisation). **Contrairement aux paramètres liés à la formulation dont les impacts ont pu être largement discutés au sein du Chapitre IV, on peut notamment conclure dans un premier temps que les paramètres procédés modifient bien moins la charge en principe actif au sein des MSN.** En effet, les études au niveau de la mésoporosité ont certes révélé des variations de surface spécifique et de remplissage du réseau poreux, mais sur des plages de valeurs bien moins importantes. Des effets ont cependant pu être observés non seulement au niveau de la manipulation (rendement de récupération du produit, temps nécessaire pour l'atomisation), mais surtout sur la morphologie et la taille des agglomérats de particules formées.

**On peut notamment mettre en exergue l'effet prédominant sur la formation des agglomérats qui est celui de la température de séchage.** La morphologie des agglomérats diffère selon la température de séchage, et surtout dans le cas où les gouttes ne sont pas totalement sèches au niveau de l'électrode de collecte ( $T_e = 30^\circ\text{C}$ ) et où l'on obtient des agglomérats de formes très différentes de celles observées dans les autres cas. Le temps de séjour a également pu être modifié *via* la hauteur de la colonne d'atomisation, modifiant la taille des agglomérats. En combinant ces deux paramètres, la possibilité d'effectuer l'atomisation à  $T_e = 30^\circ\text{C}$  en configuration basse a pu être exclue au regard des agglomérats obtenus, assez hétérogènes en termes de morphologie et de forme. Parmi les autres combinaisons  $T_e$ /hauteur de colonne, il faut donc trouver un compromis entre le rendement de poudre souhaité, la morphologie des agglomérats. Une étude plus approfondie du comportement hydrodynamique des gouttelettes durant leur séchage (par modélisation en CFD par exemple) permettrait ainsi de mieux comprendre la cinétique de séchage aux différentes températures, et d'observer l'évolution de la goutte et des agglomérats selon le temps de séjour au sein de l'atomiseur.

Parmi les autres paramètres étudiés, on a pu voir que la taille des orifices de la buse ne semble pas modifier l'efficacité de l'encapsulation en ibuprofène. Cependant, elle influe grandement sur la morphologie des agglomérats obtenus ainsi que sur le rendement. La diminution du diamètre des orifices de la buse d'atomisation génère une perte d'homogénéité de la forme, de la taille et de la morphologie des agglomérats, et diminue également le rendement de récupération de la poudre. Ces observations sont liées à un bouchage partiel de la buse d'atomisation dans ces cas-là, avec un rapport  $\frac{d_{pores}}{\varnothing_{buse}}$  trop faible. **L'utilisation d'une buse dont les orifices sont inférieurs à  $7\ \mu\text{m}$  ne paraît donc pas judicieuse** dans le cas d'encapsulation d'ibuprofène dans des MSN par atomisation.

L'effet des débits des deux courants entrants ont été par la suite étudiés. **A plus faible débit, les agglomérats de particules semblent mieux organisés et plus denses.** Concernant le débit de gaz sécheur ( $D_{v_{N_2}}$ ), on a pu voir qu'un faible débit permet d'obtenir des agglomérats mieux organisés et plus homogènes qu'à fort débit. Cette observation est liée aux phénomènes de turbulences générés par la forte circulation de l'azote dans la colonne lorsque la valeur du débit est importante. En se concentrant sur le débit de suspension atomisée, on a notamment prouvé que diminuer celui-ci permet d'augmenter le rendement de l'atomisation (quantité de poudre récupérée), mais au détriment du temps de manipulation. Cette diminution génère également des agglomérats plus denses et organisés, mais aussi une très légère diminution de la charge en principe actif.

Enfin, une approche assez élémentaire du bilan thermodynamique du procédé a été effectuée. Elle a révélé **que les différents paramètres n'avaient pas une influence conséquente sur les énergies thermiques mises en jeu**. Ceci a également révélé une plus grande facilité pour les molécules d'ibuprofène, d'un point de vue énergétique, à venir s'insérer au sein des MSN plutôt que de recristalliser en dehors des particules. Une étude plus approfondie avec moins d'hypothèses (calcul exact de certaines valeurs selon T et P, mesure de certaines données comme la teneur en éthanol dans le courant de gaz ou encore du débit de gaz en sortie) permettrait d'obtenir des informations plus précises quant aux différents flux thermiques mis en jeu au sein du procédé.



*Chapitre VI. Evaluation des propriétés  
de libération à partir des MSN  
chargées par co-atomisation séchage*



Nous avons montré que la variation de certains paramètres de la suspension et du procédé d'atomisation avait une influence sur les propriétés finales de la poudre atomisée (propriétés de surface, remplissage du réseau poreux, état physique de l'ibuprofène, localisation par rapport aux MSN, etc). Après avoir démontré qu'il était possible d'optimiser ou de moduler la charge en ibuprofène au sein des MSN atomisées, il est important d'évaluer l'aptitude à la délivrance des molécules actives chargées au sein de ces nanovecteurs. Cette propriété du vecteur est essentielle en vue d'une utilisation ultérieure pour un usage thérapeutique. Pour cela, nous avons réalisé une étude préliminaire sur l'aptitude à la libération des molécules d'ibuprofène, encapsulées dans les MSN, dans une solution tampon PBS, permettant de simuler le pH d'un milieu physiologique.

## VI.1 Libération de substances actives à partir d'un vecteur (nano)particulaire

### VI.1.1 Types de libération

Il existe plusieurs classifications des différents types de libération observées à partir de vecteurs particulaires. L'une d'elles s'appuie sur une classification en deux catégories : d'une part la libération déclenchée, où un effet extérieur provoque la délivrance des molécules, et d'autre part la libération contrôlée, où le principe actif se décharge sans *stimuli* particulier, mais où les mécanismes de libération peuvent différer selon les propriétés du vecteur chargé. Différents types de cinétique de libération sont représentés sur la Figure VI.1. Parmi ceux-ci, on trouve la notion de « burst effect », où un phénomène de décharge immédiat et non contrôlé a lieu. Mis en évidence par l'asymptote verticale de la courbe de libération aux premiers instants, il peut être attribué à une grande variété de paramètres physico-chimiques (localisation du principe actif, surface du vecteur, géométrie du système, interactions principe actif-matrice, morphologie et porosité de la structure, conditions de synthèse du matériau, etc) (Huang et Brazel 2001, Qu et al. 2006). Ce phénomène augmente le risque d'exposition du patient à un surdosage temporaire et/ou localisé du principe actif et on cherchera donc à l'éviter si la dose totale injectée dépasse la dose létale. Toutefois, il peut présenter un avantage non négligeable dans le cas où l'on souhaite atteindre une concentration plasmatique efficace plus rapidement, avec une libération où la concentration thérapeutique est par la suite prolongée.

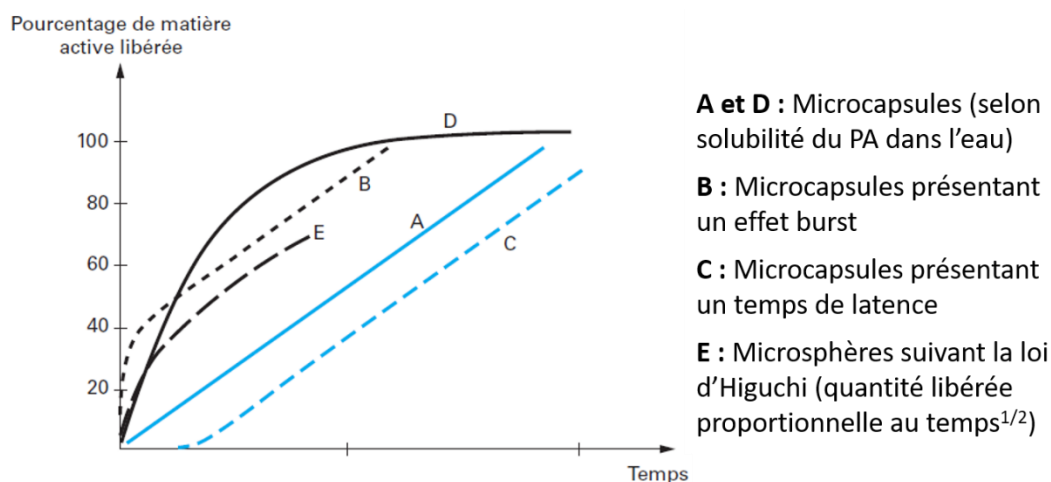


Figure VI.1 : Profils de libération obtenus à partir de différents types de vecteurs (Benoît et al. 2013)



De nombreux actifs ont été utilisés en vue d'évaluer leur libération à partir de nanovecteurs. On citera la doxorubicine, agent anticancéreux emblématique dans le domaine de la vectorisation ; celle-ci est encapsulée dans l'objectif de réaliser un ciblage thérapeutique et de la libération contrôlée au niveau des cellules tumorales. Des essais de libération ont notamment été réalisés en utilisant différents types de vecteurs ainsi que différents milieux de libération (à différents pH notamment, comme ceux de l'estomac ou de l'intestin) (Guo et al. 2009, Chang et al. 2011, Gao et al. 2011, Lee et al. 2011). Ils révèlent ainsi la capacité du vecteur utilisé à libérer l'actif, selon ses propriétés (taille des pores, type de charge de l'actif notamment) et les conditions du milieu. D'autres actifs dits « modèles » sont également étudiés, parmi lesquels on retrouve l'ibuprofène, dont les propriétés ont été décrites dans le Chapitre I et dont on peut rappeler la faible hydrosolubilité (Levis et al. 2003, Qu et al. 2006, Numpilai et al. 2016). Dans le cas de silice mésoporeuse, de nombreux auteurs ont comparé les cinétiques de libération de l'ibuprofène en fonction de la morphologie de la silice dans laquelle il était chargé (Qu et al. 2006, Jin et Liang 2010). Un autre paramètre souvent analysé est la dimension des pores du réseau. (Gao et al. 2012) ont notamment observé des profils de libération similaires pour des dimensions de pores variables (dans une gamme de  $d_{pores}$  allant de 2,7 à 6,0 nm), mais plus rapides lorsque le diamètre des pores est plus important. Des auteurs ont par ailleurs comparé l'impact de la dimension de pores avec des écarts de plus de 10 nm (Shen et al. 2011, Santamaría et al. 2014, Numpilai et al. 2016). Ils ont observé dans ce cas une libération plus lente à grand diamètre de pores, mais cela était dû à l'état physique du principe actif encapsulé. Comme nous l'avons déjà évoqué, quand les pores sont suffisamment larges, les conditions sont respectées pour que la cristallisation de molécules puisse avoir lieu ; on a bien  $\frac{d_{pores}}{l_{molécule}} > 20$  (Sliwiska-Bartkowiak et al. 2001), et les molécules d'ibuprofène se trouvent à l'état cristallin. Cet état rend la libération des molécules plus lente, mais la libération de la totalité du principe actif s'effectue néanmoins en quelques heures.

## VI.1.2 Méthodes d'analyse de la libération

La libération d'actifs à partir d'un véhicule de taille nanométrique est un phénomène régulièrement étudié. Toutefois, certaines difficultés apparaissent lorsqu'il s'agit de suivre cette libération en raison de la présence concomitante des nanovecteurs et des molécules libérées dans le milieu de dissolution. Diverses méthodes ont néanmoins été proposées pour tenter de s'affranchir de ce problème (D'Souza 2014). Parmi elles, on peut dégager quatre techniques qui sont majoritairement utilisées :

*La technique d'échantillonnage et séparation.* Le vecteur, chargé en principe actif, libère les molécules dans un milieu de dissolution. Cette technique est adaptée selon le système étudié, en modifiant par exemple le type d'agitation, la taille du contenant, ou le volume du milieu de libération (Heng et al. 2008). Cette méthode constitue donc une approche directe pour observer la libération d'actifs, ce qui en fait aussi son défaut. En effet, on peut être confronté à de l'agglomération durant la libération *in vitro*, mais également à des difficultés pour séparer les particules encore partiellement chargées du milieu de libération prélevé pour les analyses. Il est alors nécessaire de coupler cette méthode à des techniques de séparation adaptées à la taille des particules et des molécules présentes, comme la centrifugation, l'ultracentrifugation, la filtration ou encore l'ultrafiltration (Zhang et al. 2014).

*La méthode en cellule à flux continu.* Le milieu de libération circule à travers une colonne dans laquelle se trouve les particules chargées en principe actif ; un filtre est présent en sortie de cette colonne afin d'éviter que les particules soient emportées par la circulation du milieu (Charnay et al. 2004, D'Souza et DeLuca 2006, Shen et al. 2011). Le circuit peut être ouvert ou fermé (recirculation ou non du milieu

de libération). La grande quantité de milieu de libération requise, le contrôle du débit de circulation ainsi que le colmatage du filtre en sont les principales limitations.

*L'utilisation d'une pastille solide*, obtenue par compression des particules de vecteur chargé. Dans la littérature, cette technique est généralement utilisée par des chercheurs pour lesquels l'étude de la libération n'est pas le cœur des travaux, mais constitue plutôt une caractérisation complémentaire des propriétés des vecteurs chargés en principe actif qu'ils ont fabriqués (Vallet-Regi et al. 2001, Shen et al. 2010, Guo et al. 2013). Cette méthode s'utilise principalement sur des matériaux de taille et de forme non contrôlées qui, une fois comprimés sous forme de pastille, sont plongés dans le milieu de libération. La séparation avec le milieu de libération se fait alors par sédimentation du matériau ; l'échantillon analysé ne contient ainsi pas de particules. Les chemins de diffusion à l'intérieur de la pastille sont toutefois plus longs qu'avec des particules isolées et cela peut avoir une influence sur la libération observée.

*La méthode de dialyse*. Dans ce cas, les vecteurs chargés sont placés dans un milieu au sein d'une membrane de dialyse, elle-même positionnée dans un milieu de libération extérieur. Cette membrane est semi-perméable, c'est-à-dire qu'elle ne laisse passer que le solvant et les substances dissoutes, mais elle retient les composés dépassant une certaine taille. Ces composés peuvent être sous forme solide, comme c'est le cas pour des particules. Dans cette technique, il y a donc une séparation physique entre les particules et le milieu externe tout au long de la libération. Dans le cas de vecteurs chargés en principe actif, le vecteur est donc retenu par la membrane, mais le principe actif la traverse, ce qui permet d'observer une cinétique de libération sans avoir à réaliser une étape de séparation supplémentaire sur les échantillons prélevés. Un schéma descriptif de cette méthode est présenté sur la Figure VI.2. Cette méthode est régulièrement utilisée pour étudier la libération de nanovecteurs, tels que des liposomes ou des nanoparticules de silice mésoporeuse (Guo et al. 2009, Chang et al. 2011, Gao et al. 2011, Plassat et al. 2011).

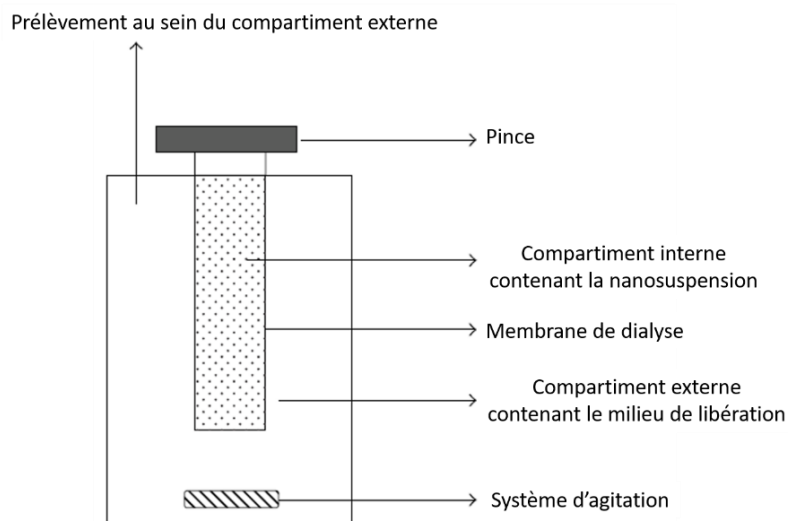


Figure VI.2 : Schéma de principe de la méthode de dialyse (D'Souza 2014)

### VI.1.3 Suivi de la libération par la méthode de dialyse

La cinétique de diffusion de molécules dans un milieu est basée sur la seconde loi de Fick. Dans le cas de la libération de molécules d'un vecteur analysée par la méthode de dialyse, on retrouve ce phénomène de diffusion à deux niveaux, dus aux gradients de concentration présents dans le milieu : i) lors de la libération des molécules du vecteur au cœur de la membrane de dialyse dans un premier temps, mais également ii) lorsque les molécules traversent cette membrane par la suite (voir Figure VI.3). Les coefficients de diffusion associés à chacune de ces étapes sont différents, et peuvent se répercuter sur les profils de libération observés. En effet, les profils de libération obtenus peuvent révéler une seule de ces deux cinétiques si l'une prédomine sur l'autre. Des auteurs ont notamment prouvé que la libération par méthode de dialyse peut prendre plus de temps qu'une libération par technique d'échantillonnage et séparation, à cause de la cinétique de traversée de la membrane (Prabhu et al. 2002).

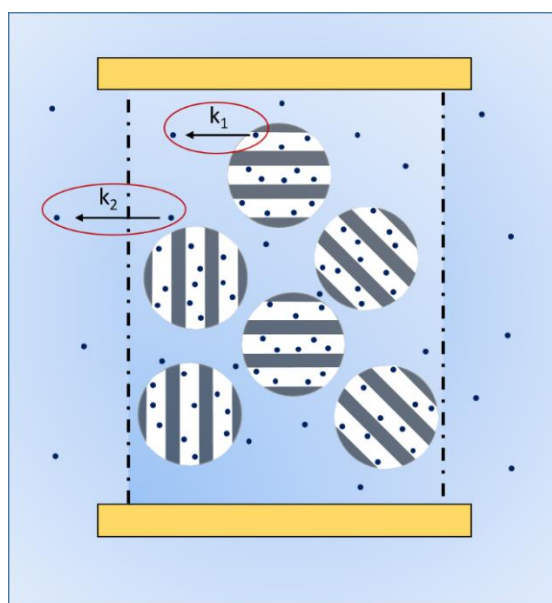


Figure VI.3 : Schéma représentant la technique de dialyse. En entouré, la libération de l'ibuprofène des MSN vers la paroi interne de la membrane ( $k_1$ ), et son passage de l'intérieur vers l'extérieur de la membrane ( $k_2$ )

La méthode de dialyse est une technique intéressante du fait de sa facilité de mise en œuvre. De plus, elle permet de travailler avec des vecteurs de faibles dimensions (à partir de quelques dizaines de nanomètres de diamètre) et de les séparer physiquement du milieu de libération grâce à la membrane. Les prélèvements de solution dans le milieu de libération et leur analyse sont ainsi facilités (D'Souza et DeLuca 2006).

Cette technique a donc été choisie en vue de réaliser une étude préliminaire de la libération des molécules d'ibuprofène, encapsulées précédemment dans les MSN par co-atomisation séchage.

De nombreux essais de libérations ont été réalisés sur des systèmes chargés par de nombreux procédés et notamment par imprégnation, mais il existe peu d'études portant sur la libération d'actifs après une charge de silice mésoporeuse par atomisation. On peut citer l'équipe du Pr. Reginald Tan (National University of Singapore), qui a fait une première étude de libération d'ibuprofène chargé par atomisation dans de la silice de type SBA-15 et MCM-41, de taille et de forme non contrôlées (Shen et al. 2010, Shen et al. 2011). Dans notre cas, les nanoparticules de silice mésoporeuse de type MCM-41

avec lesquelles nous travaillons possèdent une morphologie contrôlée, et un diamètre bien défini (voir le Chapitre III pour les propriétés du matériau).

#### VI.1.4 Matériels et méthodes

Les tests de libérations de cette étude sont effectués à partir de vecteurs chargés obtenus lors des essais d'atomisation effectués sous différentes conditions et décrits dans les chapitres précédents. En effet, nous avons pu observer que certains paramètres liés à la formulation, comme par exemple le ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}$ , modifiaient les propriétés de la poudre finale (morphologie des agglomérats, état physique et localisation de l'ibuprofène). L'objectif est maintenant d'observer comment ces propriétés modifient les cinétiques de libération du principe actif.

Les cinétiques de libération seront évaluées par la méthode de dialyse. La membrane utilisée est de la marque Spectrum ; constituée de cellulose régénérée, elle possède un seuil de rétention MWCO (Molecular Weight Cut Off) de 3,5 kD, et nous avons choisi un volume maximal dans la membrane de 5 mL (la longueur de la membrane est adaptée pour pouvoir contenir ce volume). Le milieu de libération est une solution de PBS (Phosphate Buffered Saline, solution tampon phosphatée) à un pH de 6,8 (Kokubo et al. 1990) maintenue à une température de 37 °C.

Une suspension est préparée en introduisant l'échantillon de poudre dans un volume de 5 mL de milieu de dissolution. La suspension est homogénéisée soit manuellement, soit aux ultrasons (3 min, 350 W) juste avant son introduction dans la membrane de dialyse.

Le volume du milieu de libération extérieur et le volume de suspension au sein de la membrane de dialyse sont respectivement de  $V_{\text{libé}} = 250$  mL et  $V_{\text{membrane}} = 5$  mL. Une telle différence de volume est imposée pour tenter de s'affranchir au maximum de la cinétique de traversée de la membrane. L'important gradient de concentration entre l'actif présent dans le boudin de dialyse et le milieu de libération permet de favoriser de manière optimale la diffusion des molécules à travers la membrane. Par ailleurs, les conditions dites « sink » doivent être imposées dans la membrane de dialyse : la concentration maximale en principe actif libéré est au moins 3 fois inférieure à la concentration de saturation dans le milieu (qui est d'environ 15 mg.mL<sup>-1</sup>). Ces conditions doivent être respectées lors d'essais de libération, car elles permettent de s'assurer que l'on est à une concentration bien plus faible que la saturation afin que la vitesse de libération du principe actif à partir des particules soit uniquement influencée par le vecteur, et non par la solubilité du principe actif (Abdel-Mottaleb et Lamprecht 2011).

Des prélèvements réguliers du milieu de libération du compartiment externe sont effectués puis analysés directement par spectroscopie UV-Visible. L'appareil utilisé est un spectrophotomètre UV-1800 (Shimadzu). La longueur d'onde de mesure est fixée à  $\lambda = 264$  nm qui correspond au maximum d'absorbance de l'ibuprofène sur la gamme 240 à 280 nm, comme le montre le spectre sur la Figure VI.4 (PE 9.6, Mono 0721). Une droite d'étalonnage est ensuite réalisée en amont pour des concentrations en ibuprofène allant jusqu'à 0,1 mg.mL<sup>-1</sup> de PBS . On a obtenu la relation suivante (Coefficient de régression linéaire  $R^2 = 0,995$ ) :

$$\text{Abs} = 2,2154. [\text{Ibu}] \quad (\text{VI.1})$$

La libération d'actifs a été étudiée pendant 8 h. Certaines manipulations ont néanmoins été prolongées jusqu'à 24 h, et la mesure à cette valeur montre que la libération maximale est observée dès 8 h.

Un premier essai a été réalisé avec une solution d'ibuprofène pur à  $1,5 \text{ mg.mL}^{-1}$  dans le PBS afin d'obtenir une cinétique de référence, les autres tests ont été effectués à des concentrations en ibuprofène identiques dans la membrane à des fins de comparaison. La quantité d'ibuprofène libérée est exprimée en %, par le rapport :  $\frac{M(t)}{M(\infty)}$ , où  $M(t)$  est la masse d'ibuprofène déterminée par la mesure à l'instant  $t$ , et  $M(\infty)$  la masse d'ibuprofène déterminée par la mesure à  $t = 8 \text{ h}$ , qui correspond au maximum de libération.

L'évaporation du milieu de libération au cours du temps a été prise en compte dans les calculs. Chaque essai de libération est réalisé en triplicat pour des raisons de reproductibilité. Les points obtenus correspondent à la moyenne des mesures 3 mesures, et les barres d'incertitudes correspondent aux écarts-types à la moyenne.

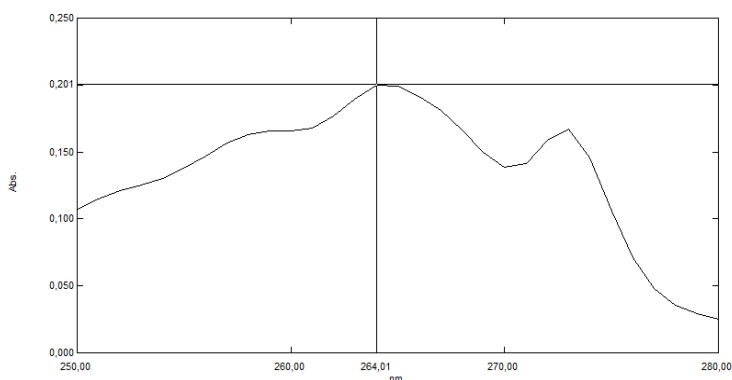


Figure VI.4 : Spectre d'absorbance de l'ibuprofène entre 240 et 280 nm

## VI.2 Libérations de MSN redispersées dans différentes conditions

Nous avons dans un premier temps étudié la libération d'ibuprofène à partir de la poudre atomisée dans les conditions de référence. Pour rappel, la poudre atomisée est récupérée sous forme d'agglomérats de MSN, qui sont elles-mêmes chargées en ibuprofène. Dans ces conditions de référence, on a pu voir que les molécules sont placées au sein des pores des MSN, dans un état qualifié de pseudo-liquide, et interagissant faiblement de manière non préférentielle avec la silice (voir Chapitre III pour plus de détails). Ces agglomérats sous forme sèche permettent d'avoir un système stable dans le temps, car sous cette forme, les MSN restent chargées et sont plus facilement conservées. Cependant en vue d'une administration notamment par voie parentérale, il est d'abord nécessaire de démontrer que ces agglomérats sont redispersables sous la forme de MSN chargées individuelles. Ceci notamment afin d'éliminer le risque d'embolie chez le patient après injection. C'est pour cette raison que nous avons comparé la libération de vecteurs chargés dans les conditions de référence et redispersées selon deux manières différentes :

- En redispersant les agglomérats de MSN chargées dans le PBS à l'aide des ultrasons
- En redispersant les agglomérats de MSN chargées dans le PBS par agitation manuelle avant de placer le tout dans la membrane de dialyse.

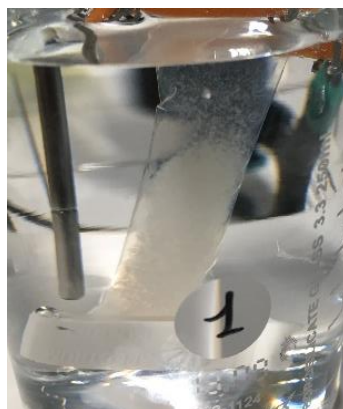
Une analyse DLS de ces suspensions a été effectuée (voir Tableau VI.1). On peut observer que les diamètres hydrodynamiques obtenus sont très différents selon le type de redispersion. Lorsque la poudre est redispersée aux ultrasons, les diamètres obtenus sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus pour des MSN post-synthèse, à savoir environ 300 nm. En revanche, les diamètres

hydrodynamiques observés sont environ 10 fois plus importants lorsque l'agitation est manuelle ; on se retrouve en limite supérieure de détection de l'appareil. L'agitation semble suffisante pour maintenir les agglomérats en suspension mais sans les désagglomérer en totalité. Pour rappel, les agglomérats obtenus après une atomisation de référence possèdent une taille entre 1 et 10  $\mu\text{m}$  environ (voir les images MEB de cette poudre à la Figure III.28 dans le Chapitre III pour plus de détails). Les valeurs obtenues en DLS lors d'une agitation manuelle montrent donc que l'on n'arrive pas à complètement disperser les agglomérats obtenus après atomisation et que la suspension ne contient pas de MSN libres dans ce cas. Ce type d'agitation ne permet pas de désagglomérer les agrégats initiaux.

**Tableau VI.1 : Analyses DLS (diamètre hydrodynamique et Pdl) de suspension de poudre atomisée dans les conditions de référence, redispersée dans différentes conditions**

	$d_1$ (nm)	Pdl <sub>1</sub>	$d_2$ (nm)	Pdl <sub>2</sub>	$d_3$ (nm)	Pdl <sub>3</sub>	$d_{\text{moy}}$ (nm)
<b>Redispersion aux US</b>	302,4	0,199	318,7	0,146	319,3	0,211	313,5
<b>Agitation manuelle</b>	2799	0,543	2906	0,366	2018	0,415	2574

Ces résultats confirment que les ultrasons permettent de disperser efficacement les agglomérats de MSN. Toutefois, lorsque la suspension est placée dans la membrane de dialyse, son état de dispersion évolue au cours du temps. On a observé visuellement dans un premier temps une floculation des MSN (voir Figure VI.5), puis une sédimentation dans la membrane (avec une cinétique différente selon les échantillons) mais ce, quel que soit le mode de dispersion réalisé en amont. Le phénomène est observé dès les premiers instants lorsque la dispersion est effectuée manuellement, alors que plusieurs minutes s'écoulent avant que la suspension ne sédimente quand la dispersion est effectuée avec des ultrasons. Cette floculation peut être due au fait que les nanoparticules se trouvent en phase liquide ; les particules se déplacent du fait de l'agitation thermique (mouvement brownien) et s'agrègent. Les floccs finissent par sédimenter quand les forces gravitationnelles deviennent prépondérantes.



**Figure VI.5 : Photo de libération de MSN chargées dans les conditions de référence, redispersées aux ultrasons**

Par ailleurs, on peut également penser que l'état de dispersion des agglomérats de MSN chargés dans le milieu de dispersion au sein de la membrane de dialyse peut affecter le mécanisme de libération. Dans le cas de l'utilisation des ultrasons, on pourrait suspecter une libération immédiate et non contrôlée de l'ibuprofène avant même l'introduction de la suspension dans la membrane. Dans le cas d'une agitation manuelle, on peut supposer que l'état plus ou moins aggloméré des MSN affecte la cinétique de libération de l'ibuprofène qui doit migrer depuis les pores des MSN jusqu'à la surface des agglomérats.

Pour s'assurer que l'état de dispersion n'introduisait pas de biais dans les mesures, nous avons réalisé deux suspensions de MSN chargées, dispersées dans les mêmes conditions que précédemment (manuellement et aux ultrasons) et laissé ces suspensions sous agitation pendant 30 min. Puis les suspensions ont été centrifugées et les surnageants ont été analysés afin de connaître la quantité d'ibuprofène libéré des MSN. Les quantités d'ibuprofène mesurées dans ces conditions sont similaires (environ 20 % d'ibuprofène libéré), que la suspension ait été homogénéisée avec ou sans ultrasons. Ainsi, d'une part l'état aggloméré des MSN ne semble pas ralentir la libération et d'autre part l'utilisation des US pour disperser la suspension ne semble pas induire une diffusion plus importante de l'ibuprofène des pores des MSN vers le milieu de dispersion.

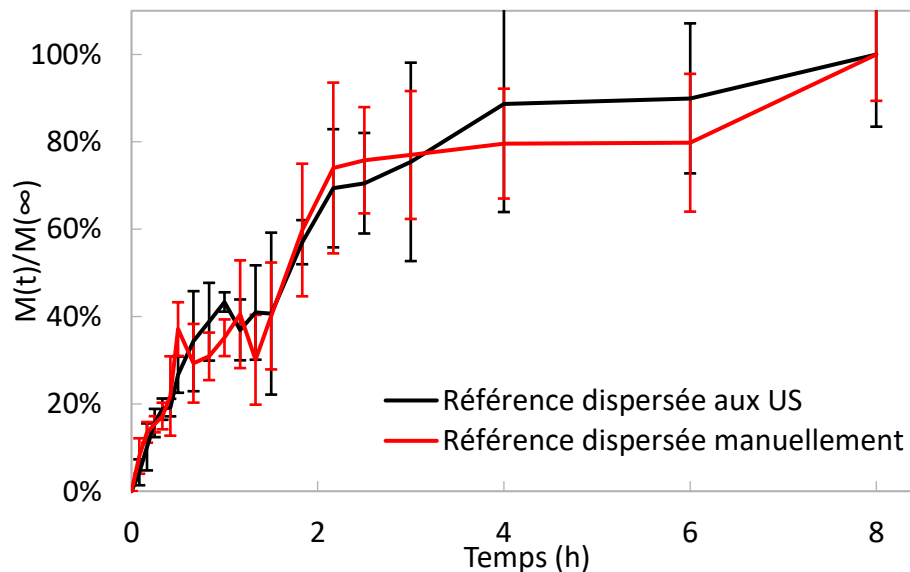


Figure VI.6 : Profils de libération d'ibuprofène de MSN chargées dans les conditions de référence, redispersées avec et sans ultrasons

Les profils de libération obtenus lors des deux modes de redispersion sont similaires, et tracés en Figure VI.6. On note que le taux d'ibuprofène libéré augmente au cours du temps. Ainsi, une quantité d'ibuprofène est détectée dans le milieu de libération dès les premiers prélèvements, et cette quantité augmente durant les essais. Le vecteur libère la totalité de celles-ci car on obtient un plateau, avec une quantité d'ibuprofène libéré de 100 % au bout de 8 h. Ce type de libération progressive et relative à la diminution de l'ibuprofène dans la membrane, dont le profil sera plus largement décrit dans la partie suivante, a déjà été observé dans la littérature pour ce type de système (Qu et al. 2006).

Pour la suite, nous avons fait le choix de réaliser une dispersion des suspensions de MSN aux ultrasons juste avant de démarrer le test de libération afin de se rapprocher le plus possible des conditions d'usage des nanovecteurs. Nous décrivons le protocole de dispersion dans la partie suivante.

### VI.3 Comparaison avec une solution d'ibuprofène

La libération de la poudre atomisée dans les conditions de référence et redispersée aux ultrasons a par la suite été comparée à la libération d'une solution d'ibuprofène (voir Figure VI.7).

Selon le cas, l'intérieur de la membrane de dialyse est ainsi composé de :

- La solution d'ibuprofène ; on a uniquement des molécules d'ibuprofène dissoutes à une concentration de  $1,5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  dans le PBS. Ainsi, le seul phénomène observé est la diffusion à travers la membrane de dialyse.
- La suspension de référence dispersée aux US ; la membrane contient dans ce cas des MSN, désagglomérées, chargées en ibuprofène. Les deux phénomènes qui peuvent être observés sont alors : i) la libération de l'ibuprofène des MSN dans le milieu au sein de la membrane, et ii) la traversée de la membrane par ces mêmes molécules (comme montré précédemment en Figure VI.3). On travaille avec une concentration d'ibuprofène équivalente à celle fixée dans la solution d'ibuprofène.

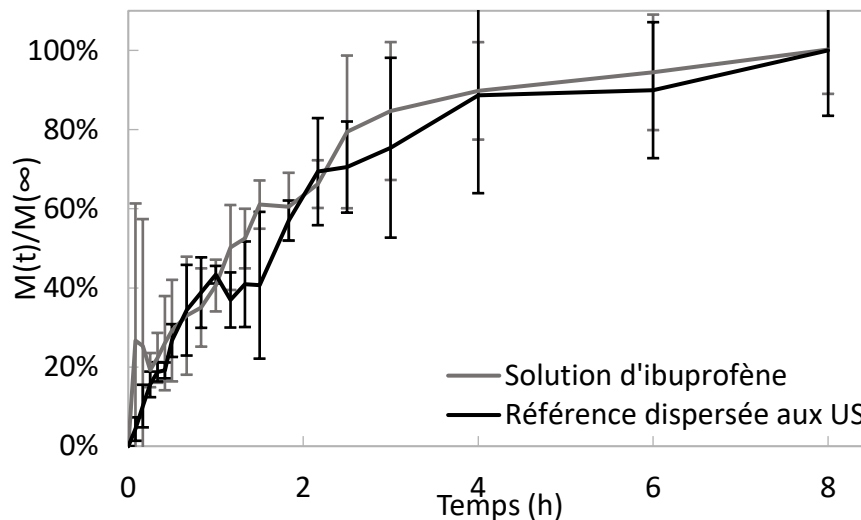


Figure VI.7 : Comparaison des profils de libération d'ibuprofène à partir des MSN chargées dans les conditions de référence et redispersées sous ultrasons et à partir d'une solution d'ibuprofène

En comparant les deux profils, on peut noter des tendances très similaires entre les cinétiques de libération de l'ibuprofène en solution et de l'ibuprofène chargé dans les pores des MSN, même si la précision des mesures est faible dans un cas comme dans l'autre. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'imprécision de ces mesures : on prépare une suspension initiale que l'on divise en trois pour réaliser la libération en triplicats ; la suspension initiale pourrait être non homogène, ce qui donnerait des profils de libération avec des quantités d'ibuprofène libéré assez différentes. De plus, le prélèvement dans le milieu de libération (3 mL) n'est peut-être pas représentatif du milieu (mauvaise agitation par exemple). Malgré ces imprécisions, on peut tout de même observer des libérations rapides à court terme (40 % d'ibuprofène libéré en 1 h), puis celles-ci ralentissent (environ 80 % libéré au bout de 3 h) et sont complètes au bout de 8 h. Il semble donc que la libération de l'ibuprofène dans la membrane de dialyse à partir des nanoparticules soit extrêmement rapide, favorisant la mise en solution de l'ibuprofène. Cela peut être dû à plusieurs caractéristiques favorables des MSN chargées (Guo et al. 2013) :

- La grande surface spécifique du principe actif encapsulé dans les MSN
- L'état physique de celui-ci, pseudo-liquide ou amorphe, dans les pores de l'échantillon préparé dans les conditions de références
- Les interactions faibles et non spécifiques entre la silice et l'ibuprofène.

De plus, ce résultat appuie l'hypothèse selon laquelle le chemin de diffusion au sein des MSN est relativement court au regard de la vitesse à laquelle l'ibuprofène est libéré des MSN. De tels profils de libération sont classiquement obtenus lors de libération de principes actifs de matériaux mésoporeux (Qu et al. 2006, Chang et al. 2011, Gao et al. 2011, Santamaría et al. 2014). Ils sont décrits à l'aide de



plusieurs équations, comme celles de Higuchi ou de Korsmeyer-Peppas (Andersson et al. 2004, Guo et al. 2013). Ces équations sont basées sur le modèle de diffusion de Fick (proportionnelle à la racine carrée du temps), et elles ont été validées pour des libérations de molécules de faible taille (quelques Å), réparties uniformément dans une matrice.

Afin de qualifier les phénomènes observés, nous avons tracé la quantité de principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps (voir Figure VI.8). Ce type de courbe est par exemple tracé pour proposer un modèle de cinétique de libération (Andersson et al. 2004). On peut observer un profil relativement linéaire pour les deux cas d'étude, avec un coefficient de corrélation de 0,92 et 0,95 pour la solution d'ibuprofène et la poudre atomisée dans les conditions de référence, respectivement. Ces valeurs ne sont cependant pas optimales ( $R^2$  inférieurs à 0,99), et peuvent s'expliquer au regard des grands écarts relatifs obtenus sur les profils de libération. Ces droites permettent néanmoins de penser que la libération de l'ibuprofène contenu dans les pores des MSN serait contrôlée par la diffusion des molécules d'ibuprofène dans le milieu (selon la loi de Fick) et la cinétique de libération pourrait être décrite par une loi classique exprimant que la quantité libérée est proportionnelle à la racine carrée du temps.

Par ailleurs, on peut constater que la cinétique de libération de l'ibuprofène chargé dans les MSN et la cinétique de diffusion de l'ibuprofène à travers la membrane sont très proches, mais le coefficient cinétique de libération est légèrement inférieur à celui obtenu pour l'ibuprofène seul en solution (0,39 par comparaison avec 0,42). L'écart pourrait être dû au temps nécessaire pour permettre (i) la dissolution de l'ibuprofène (ii) sa diffusion au sein des MSN et (iii) sa diffusion dans la suspension avant d'atteindre la membrane. Mais il est clair que la précision des résultats ne permet pas d'aller plus loin dans leur analyse.

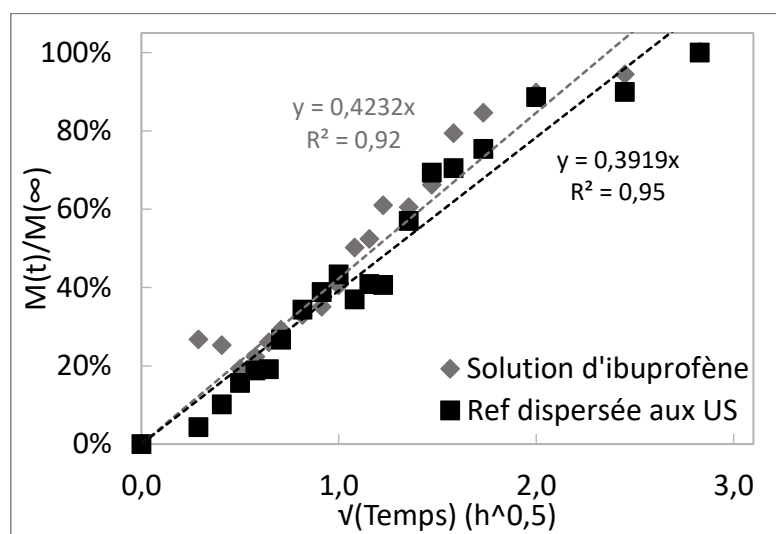


Figure VI.8 : Profils de la quantité d'ibuprofène libéré en fonction de la racine carrée de temps pour la libération d'ibuprofène de MSN chargées dans les conditions de référence (redispersées avec ultrasons), et d'une solution d'ibuprofène

#### VI.4 Libération pour différents ratios $R_{\text{Ibu:Si}}$

Nous avons vu dans le Chapitre IV que l'ibuprofène peut se présenter sous différentes formes selon les poudres atomisées obtenues, notamment en fonction de la quantité relative d'ibuprofène par rapport à celle des MSN (ratio  $R_{\text{Ibu:Si}}$ ). L'objectif de cette partie est de voir si la quantité d'ibuprofène

chargé, ainsi que sa localisation et son état physique modifient la cinétique de libération. L'effet de ce paramètre a déjà été étudié par Shen et al. 2010. qui ont analysé les propriétés finales de la poudre (état physique et localisation du principe actif, remplissage de la porosité) et réalisé une approche préliminaire de libération. Les différences essentielles de notre étude par rapport à la littérature sont que le vecteur utilisé ici se présente sous forme de nanoparticules, et que les pores sont plus petits.

Des tests de libération avec la membrane de dialyse ont été réalisés à des fins de comparaison en partant de trois échantillons de poudres atomisées obtenues sous différentes conditions de formulation pré-atomisation (valeurs de  $R_{Ibu:Si}$  différentes) et qui présentent des différences de propriétés significatives :

- Pour  $R_{Ibu:Si} = 35:65$ , où l'ibuprofène est présent dans les pores des MSN dans un état pseudo-liquide ;
- Pour  $R_{Ibu:Si} = 40:60$ , où l'on a commencé à détecter de l'ibuprofène cristallin en dehors du réseau.
- Pour  $R_{Ibu:Si} = 50:50$ , où une quantité plus importante d'ibuprofène cristallin hors des pores a été mise en évidence. On a détecté également de l'ibuprofène dans un état amorphe à l'intérieur du réseau.

Afin de conserver des concentrations équivalentes d'ibuprofène dans le milieu de libération (quantité d'ibuprofène fixée) on a fait varier en conséquence la quantité de MSN dans le milieu de dispersion selon l'échantillon de poudre (à  $R_{Ibu:Si}$  donné). Les profils de libération de ces différents échantillons sont représentés sur la Figure VI.9. On peut voir que toutes les courbes suivent la même allure ; la quantité d'actifs libérée est progressive. Les profils obtenus montrent une libération rapide dans un premier temps (plus de 40 % d'ibuprofène libéré en une heure, environ 80 % libéré en 3 heures), puis bien plus lente par la suite (passage de 90 à 100 % entre 4 et 8 heures de libération). Au-delà de leur allure, on peut même observer que les courbes pour les trois échantillons (à  $R_{Ibu:Si}$  valant 35:65, 40:60, ou 50:50) sont très proches et quasiment superposées avec le profil obtenu pour la solution d'ibuprofène.

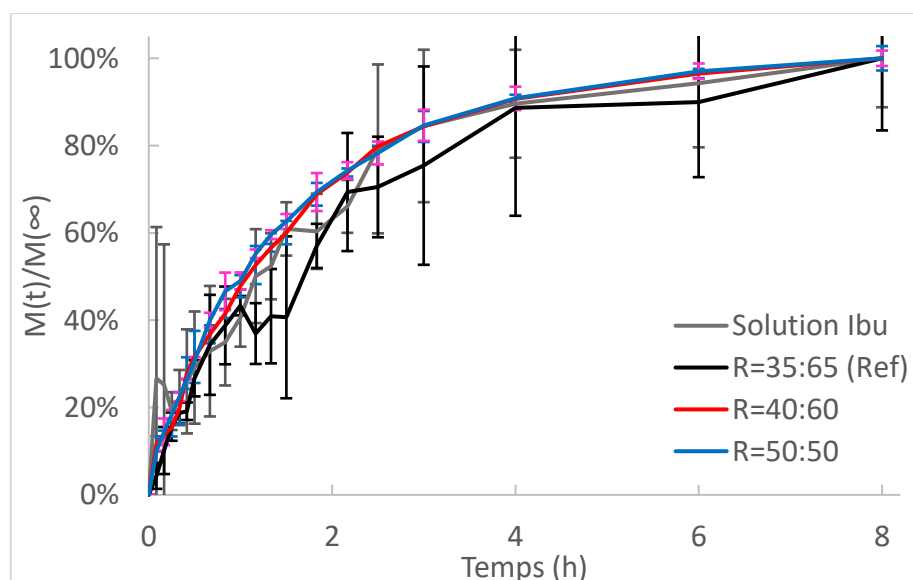


Figure VI.9 : Profils de libération d'ibuprofène à partir d'une solution d'ibuprofène, et de MSN chargées à différents ratios  $R_{Ibu:Si}$

Cette similarité des profils indique que toutes les cinétiques de libération suivent la même allure que la libération de l'ibuprofène dissout en solution. En sachant que celle-ci correspond à la cinétique de

traversée de la membrane, on peut donc supposer que toutes les cinétiques de libération sont principalement contrôlées par la diffusion des molécules d'ibuprofène à travers la membrane de dialyse. Ainsi, les différences que possèdent les trois ratios impactent nullement la cinétique de libération mesurée selon le protocole imposé, malgré la présence d'ibuprofène cristallin hors pores (7 % de l'ibuprofène total pour  $R_{\text{Ibu:Si}}=40:60$ , et 19 % de l'ibuprofène total pour  $R_{\text{Ibu:Si}}=50:50$ ). En effet, on aurait pu s'attendre à avoir un retard de libération ou une libération incomplète en présence de cristaux, car ceux-ci pourraient mettre plus de temps pour se dissoudre que l'ibuprofène à sortir des pores. De même, l'état physique de l'ibuprofène dans les pores (amorphe ou pseudo-liquide selon le ratio) pourrait également jouer sur sa libération. Les résultats obtenus ne permettent pas d'apporter d'éléments pour statuer sur ces phénomènes qui sont probablement masqués par la vitesse de diffusion à travers la membrane.

## VI.5 Conclusion

On peut conclure cette étude préliminaire de libération d'actifs en soulignant tout d'abord la capacité des MSN à libérer les molécules d'ibuprofène préalablement chargées par co-atomisation. Toutes les poudres atomisées montrent une libération intégrale de l'ibuprofène suivant une cinétique identique à celle d'une solution d'ibuprofène, révélant ainsi la capacité d'utiliser les MSN comme vecteur d'actifs pour une libération rapide. En effet, chaque poudre chargée en principe actif a montré sa capacité à rendre l'ibuprofène disponible rapidement ; la libération du principe actif étant contrôlée par la diffusion des molécules à travers la membrane de dialyse. Ainsi, les différences de libération que l'on aurait pu imaginer selon la localisation ou l'état physique de l'ibuprofène dans les pores ne sont malheureusement pas observables ici et il n'a pas été possible de discriminer leurs effets sur la libération.

Afin d'aller plus loin dans l'analyse de la libération des nanovecteurs, il serait nécessaire dans un premier temps et dans la continuité de ces études préliminaires de réduire les écarts-types observés sur les mesures. Pour cela, on pourrait envisager de modifier les conditions de libération (dont la quantité d'ibuprofène placé dans la suspension et en conséquence le temps de libération). Par la suite, il serait judicieux de coupler et de comparer la technique de dialyse à d'autres techniques de libération, comme la méthode de flux continu. Cela permettrait de s'affranchir des problèmes éventuels causés par la cinétique de traversée de la membrane, et donc d'en tirer des informations plus pertinentes sur la libération de l'ibuprofène des MSN selon l'état physique et la localisation des molécules. On pourrait également songer à réaliser une libération de type « échantillonnage et séparation » avec, par exemple, une analyse en ligne en utilisant des molécules fluorescentes qui seraient alors traçables quand elles sont libérées, mais dont le signal serait absent quand elles sont au cœur des particules (Slowing et al. 2007). Cela permettrait ainsi de déterminer le profil de libération des MSN, et ainsi d'en conclure sur la rapidité de la décharge.





*Conclusion générale*



## Rappel du contexte et des objectifs de l'étude

Le contexte général de ce travail est l'encapsulation d'un principe actif au sein de nanoparticules. Dans ce manuscrit, nous avons désigné par nanoparticules, des particules dont la taille est de quelques centaines de nanomètres (diamètre d'environ 250-300 nm). Par ailleurs, l'encapsulation regroupe différentes méthodes, mais dans ces travaux, ce terme est utilisé pour désigner la charge d'un principe actif à l'intérieur de nanoparticules synthétisées préalablement.

La formulation de tels nanosystèmes est de plus en plus étudiée, notamment en tant qu'outil thérapeutique, pour la délivrance contrôlée de substances actives. Parmi les différents types de matériaux utilisés, on peut citer les liposomes, les nanoparticules polymériques, ou encore les nanoparticules minérales ou métalliques. Ces dernières peuvent être composées d'un ou plusieurs matériaux. On retrouve notamment assez fréquemment dans la littérature la silice, du fait de sa biocompatibilité, sa biodégradabilité, et ses propriétés physico-chimiques révélant un grand potentiel pour la formulation de nanovecteurs. Elle est souvent utilisée sous une forme mésoporeuse car cela lui confère des propriétés de surface et de volume autorisant la charge d'une quantité importante de principe actif. La silice mésoporeuse de type MCM-41 possédant une organisation cylindrique hexagonale avec un diamètre de pores de quelques nanomètres, constitue un matériau privilégié dans le domaine de la nanovectorisation. Cette silice peut aussi être aisément synthétisée et offre une facilité d'utilisation et de caractérisation *via* la mise en œuvre de diverses techniques analytiques.

On recense plusieurs procédés permettant de charger des molécules actives au sein d'un tel matériau, parmi lesquelles on peut citer l'imprégnation, le broyage, ou encore le séchage par atomisation. Ce dernier procédé, robuste, en une seule étape et susceptible d'être réalisé en continu, permet des temps de séjour assez courts des matériaux traités. Il permet aussi d'obtenir un produit sous forme solide sèche, ce qui est un avantage indéniable pour assurer la stabilité et la conservation de nanovecteurs chargés en vue d'une application thérapeutique. Ce procédé a déjà été utilisé dans ce but dans la littérature, et a prouvé son efficacité en tant qu'outil d'encapsulation de principe actif dans des matériaux de taille et de forme non contrôlés. Le procédé d'atomisation peut être appliqué à des systèmes de taille nanométrique grâce à la technologie des nano-atomiseurs.

Dans ces travaux de thèse, nous avons cherché à utiliser le procédé d'atomisation pour réaliser l'encapsulation d'un principe actif au sein de nanoparticules de silice mésoporeuse de type MCM-41. L'ibuprofène a été choisi comme molécule modèle en raison de ses propriétés physico-chimiques, dont sa faible hydrosolubilité. L'objectif des travaux qui font l'objet de cette thèse était dans un premier temps de prouver la faisabilité de la charge en ibuprofène de nanoparticules de silice mésoporeuse par un procédé de co-atomisation séchage. Par la suite, divers paramètres liés à la formulation de la suspension initiale ou au procédé lui-même ont été modifiés afin d'analyser leur influence sur les propriétés finales de la poudre obtenue. L'enjeu de l'utilisation de différentes techniques complémentaires pour la caractérisation multi-échelles de la poudre obtenue par atomisation, a été d'approfondir la compréhension des phénomènes mis en jeu lors de l'encapsulation du principe actif au cours du procédé de co-atomisation.

## Principaux résultats de la thèse

Avant d'analyser les résultats de l'opération de co-atomisation séchage, nous avons décrit la stratégie de synthèse des nanoparticules de silice mésoporeuse. Plusieurs synthèses ont été effectuées, dans des conditions maîtrisées et répétables, afin d'obtenir des nanoparticules ayant des propriétés aussi homogènes que possible en termes de morphologie et de mésoporosité. A l'aide de



techniques de caractérisation (SAXS et DLS), nous avons pu séparer les poudres synthétisées en trois lots, de propriétés semblables. Pour chacun des lots, les particules font environ 300 nm et possèdent des pores d'environ 3 nm de diamètre. Par la suite, les nanoparticules de silice et l'ibuprofène ont été atomisés séparément, dans l'objectif d'analyser les phénomènes qui peuvent avoir lieu durant le séchage de l'un ou l'autre de ces composés. On a observé notamment une conservation de la structure des MSN, mais celles-ci s'agglomèrent sous formes de sphères (généralement creuses), de l'ordre de quelques microns de diamètre. Une atomisation a ensuite été effectuée dans des conditions de référence définies au préalable. A l'issue de celle-ci, la charge des nanoparticules en principe actif a été confirmée ; l'observation à l'échelle de la porosité (par analyse SAXS et par adsorption d'azote notamment) ayant permis de conclure à la présence d'ibuprofène à l'intérieur de la mésoporosité. De plus, à l'aide d'analyse thermique (ATG/ATD) et de diffraction aux rayons X (DRX), l'ibuprofène à l'intérieur de ces pores a été identifié comme étant dans un état pseudo-liquide. L'utilisation de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du solide a révélé la présence d'interactions non préférentielles entre la surface de la silice et la molécule d'ibuprofène, en complément des observations précédentes. Enfin, des analyses à plus grande échelle, par Microscopie Electronique à Balayage, ont mis en évidence l'organisation des nanoparticules entre elles, dû au séchage de la suspension durant l'atomisation. A l'aide de toutes ces observations, un mécanisme de charge en deux étapes a été proposé : i) Avant l'atomisation, un équilibre thermodynamique a lieu entre des molécules d'ibuprofène libre et des molécules physisorbées dans le réseau, puis ii) L'ibuprofène libre diffuse dans la goutte de suspension atomisée, et se place à l'intérieur des MSN au cours du séchage de cette goutte.

Par la suite, nous avons analysé l'influence de plusieurs paramètres opératoires. Notre attention s'est portée dans un premier temps sur les paramètres liés à la formulation, dont les conditions de dispersion de la suspension (temps d'imprégnation, type d'agitation), la quantité relative de principe actif et de nanoparticules (noté ratio  $R_{Ibu:Si}$ ), la concentration de particules en suspension et la composition du solvant. Le paramètre ayant le plus d'importance s'est avéré être le ratio. En effet, le mécanisme de charge décrit précédemment a été confirmé. Mais à partir d'un certain ratio ( $R_{Ibu:Si}=35:65$ ) on retrouve de l'ibuprofène en dehors des pores à l'état cristallin, et cela tout en augmentant le remplissage des pores ; ceci est rendu possible par une densification de l'ibuprofène dans le réseau, passant alors d'un état pseudo-liquide à un état amorphe. Ces travaux ont été valorisés dans une publication du journal *Microporous and Mesoporous Materials*, 291 (2020) 109689. Les autres paramètres de formulation ne semblent pas avoir modifié grandement la quantité d'ibuprofène chargé dans le réseau, mais sa localisation dans ce réseau peut être légèrement modifiée (en modifiant le temps d'imprégnation par exemple). L'impact de ces paramètres a cependant été plus important concernant la cinétique de séchage de la suspension. Les agglomérats de MSN obtenus possèdent ainsi différentes tailles et/ou morphologies selon les paramètres considérés.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à la modification de paramètres liés au procédé d'atomisation : la taille des orifices de la buse d'atomisation, la température du gaz sécheur à l'entrée de l'atomiseur, la longueur de la colonne de séchage, le débit du gaz sécheur, et le débit de suspension atomisée. Au contraire des paramètres liés à la formulation de la suspension initiale, la charge des molécules dans les MSN ne semble pas être modifiée par rapport à l'expérience réalisée dans les conditions de référence ; les caractérisations à l'échelle de la porosité n'ayant montré que des variations mineures sur la quantité, la localisation et l'état physique de l'ibuprofène chargé. Néanmoins, on a pu observer des agglomérats de tailles et de formes variées, traduisant une cinétique de séchage différente des gouttes de suspension atomisée. Par ailleurs, des écarts importants des valeurs de rendement de récupération de la poudre atomisée ont pu être constatés dans certaines conditions. Enfin, une approche préliminaire du bilan énergétique du procédé a révélé une influence

moindre des paramètres opératoires sur les énergies thermiques en jeu pour le processus d'encapsulation.

Pour finir, une étude préliminaire de la libération d'actifs par la méthode de dialyse a été effectuée. Elle a permis de démontrer la capacité des MSN chargées par atomisation à libérer rapidement et intégralement les molécules d'ibuprofène. La diffusion des molécules à travers la membrane s'est révélée être l'étape limitante de la libération de l'ibuprofène, et ce quelles que soient les propriétés des MSN chargées. De plus, le suivi cinétique a montré que la libération du principe actif chargé dans les pores des MSN est similaire à celle de l'ibuprofène dissout en solution. Malheureusement, la cinétique de diffusion à travers la membrane masque les éventuelles différences de cinétiques qui peuvent exister lors de la libération d'ibuprofène en fonction de son état physique ou de sa localisation dans les pores des MSN ou à leur surface.

### Perspectives

Ce travail de thèse était le premier réalisé au sein du Laboratoire de Génie Chimique concernant l'encapsulation de principe actif dans des nanoparticules de silice mésoporeuse par co-atomisation séchage. Par conséquent, l'objectif principal de ces travaux était d'abord de déterminer le potentiel que pouvait offrir la nano-atomisation en tant qu'outil d'encapsulation pour ce type de nanovecteur, avant d'analyser l'influence de divers paramètres du procédé et de la formulation sur le produit final. Cependant, plusieurs difficultés ont été rencontrées durant cette thèse, et un travail plus approfondi serait nécessaire pour acquérir de meilleures connaissances sur les phénomènes mis en jeu au cours de ce procédé de charge en molécule active.

En premier lieu, certains problèmes de répétabilité ont pu être observés lors de l'atomisation de suspensions effectuée dans des conditions fixées. On peut par exemple rappeler que dans le Chapitre III, lors d'essais d'atomisation réalisées dans les conditions de référence, une variation de près de 30 % a été relevée au niveau du rendement de récupération de la poudre, et le débit de suspension atomisée a varié sur une plage également assez large (entre 1,2 et 2,3 mL.min<sup>-1</sup>) selon les manipulations. Bien que les propriétés finales des poudres atomisées soient identiques, ces différences liées à la technologie du nano-atomiseur, s'expliquent par un bouchage partiel, momentané ou non, de la buse d'atomisation. Il n'est pas rare non plus qu'un bouchage total de la buse ait lieu, nécessitant un arrêt du procédé pour procéder à un nettoyage ; ce qui se traduit entre autres par une perte de produit. Une acquisition en continu des valeurs du débit de suspension atomisée permettrait de mieux maîtriser le déroulement du procédé et de voir si les conditions de fonctionnement effectives (en régime permanent) diffèrent entre le début et la fin de l'expérience.

De plus, on a pu voir que certains des paramètres étudiés pouvaient avoir une influence plus ou moins importante sur les propriétés finales de la poudre, que ce soit à l'échelle des agglomérats, ou au niveau du remplissage des mésopores. L'ensemble des techniques de caractérisation qui ont été utilisées pour caractériser la poudre atomisée, en particulier lorsqu'on a cherché à analyser l'effet du ratio  $R_{\text{ibu:Si}}$ , a permis une analyse approfondie des résultats. Pour l'étude de l'influence des autres paramètres, certaines de ces techniques n'ont pas été exploitées ; celles qui ont été mises en place (SAXS, adsorption d'azote, MEB, DRX) étant suffisantes pour avoir une première approche des phénomènes. On pourrait donc compléter ces premières analyses avec des analyses thermiques (ATG/ATD) pour définir le taux de remplissage des pores et un taux global d'encapsulation de l'ibuprofène, et ainsi conforter les observations réalisées en SAXS (qui suggèrent un remplissage similaire du réseau poreux

pour plusieurs valeurs des différents paramètres considérés). De plus, une analyse en Résonance Magnétique Nucléaire du solide de tous les échantillons permettrait de prouver la présence (ou l'absence) d'interactions spécifiques entre l'ibuprofène et la silice (par analyse  $^1\text{H}$  NOESY). La complémentarité de la RMN et de l'ATG/ATD permettrait aussi de définir la présence éventuelle d'ibuprofène à l'état amorphe dans les pores. On pourrait alors vérifier, lorsque le remplissage est similaire en termes de quantité, si l'organisation de l'ibuprofène dans le réseau est elle-même identique ou si elle diffère.

Par ailleurs, nous avons vu qu'il n'était pas forcément judicieux de modifier certains paramètres, comme les conditions de dispersion de la suspension (mode d'agitation, temps de mise en contact), ou la taille des orifices de la buse d'atomisation. Cependant, il serait intéressant de poursuivre l'exploration de l'effet d'autres paramètres, comme la concentration en particules dans la suspension initiale ou les débits de gaz sécheur et de suspension atomisée en travaillant sur une gamme plus étendue, ou encore en testant des températures du gaz sécheur plus élevées. Il serait aussi intéressant de tester d'autres solvants, comme cela a déjà été fait dans la littérature, sans oublier toutefois de s'assurer de la biocompatibilité de ces solvants compte tenu du domaine d'application visé.

D'un point de vue plus général, d'autres perspectives peuvent également être proposées dans le prolongement de ces travaux.

Des hypothèses de remplissage des pores ont été proposées, mais elles sont toutes basées sur des observations et caractérisations expérimentales du produit *in fine* en exploitant la complémentarité des analyses SAXS et d'adsorption d'azote. On peut néanmoins s'interroger sur la nature exacte des mécanismes de remplissage des pores du réseau, et sur la possibilité de répondre aux interrogations suivantes : est-ce qu'il existe une adsorption surfacique préférentielle dans les pores ou à la surface des MSN ? Est-ce que l'ibuprofène s'organise dans tout le volume poreux, ou bien seulement partiellement ? Il pourrait être intéressant de mettre au point un modèle de simulation des diagrammes SAXS obtenus lors de la caractérisation des poudres atomisées afin d'obtenir plus d'informations sur le remplissage des pores. Ce travail pourrait être fait en se basant sur des travaux de la littérature portant sur des particules de silice mésoporeuse à réseaux de pores hexagonaux (Cambedouzou et Diat 2012, Gouze et al. 2014). L'adaptation du modèle proposé par les auteurs au système avec lequel nous travaillons permettrait de simuler de manière quantitative les courbes SAXS obtenues afin de caractériser précisément la structure du réseau poreux, mais surtout de déterminer les sites d'adsorption potentiels des molécules d'ibuprofène (en surface et/ou en volume des mésopores) pour conclure de manière plus affirmative sur les mécanismes de remplissage des pores.

Le choix qui a été fait de travailler avec des nanoparticules de silice de plusieurs centaines de nanomètres de diamètre avait pour finalité de comprendre au mieux les phénomènes qui peuvent avoir lieu durant l'encapsulation de l'ibuprofène ; des particules de cette taille permettant de s'affranchir d'effets de bords éventuels sur l'organisation de la porosité. Cependant, il faut rappeler que lors d'un traitement thérapeutique, les nanoparticules ne doivent pas dépasser 150 nm de diamètre pour traverser les tissus tumoraux et optimiser le ciblage thérapeutique tout en évitant leur agrégation dans le réseau sanguin. On pourrait donc renouveler des essais d'atomisation en synthétisant au préalable des nanoparticules de plus faible taille, et voir si les conditions opératoires du procédé doivent être modifiées pour optimiser la charge du vecteur en principe actif. Cela permettrait également d'observer si l'organisation imparfaite de la porosité (dans ces particules plus petites) a un impact sur la charge des molécules dans le réseau poreux.

Pour rebondir sur l'objectif d'utiliser de tels vecteurs en traitement thérapeutique, nous pouvons rappeler que l'ibuprofène a été choisi ici en tant que molécule modèle pour démontrer la faisabilité de l'opération d'encapsulation par co-atomisation séchage. Il serait donc nécessaire d'étendre ces études à des molécules actives possédant des propriétés anticancéreuses principalement, comme la doxorubicine qui est très utilisée dans les travaux de recherche sur les traitements anticancéreux. En comparant les propriétés des poudres finales obtenues, on pourrait en déduire l'influence de la taille de la molécule, mais également des fonctions chimiques présentes et des interactions potentielles avec la matrice de silice.

De plus, nous avons étudié la matrice d'accueil du vecteur, mais aucunement le ciblage thérapeutique qui doit être effectué pour une vectorisation efficace. Si l'on souhaite mieux contrôler cette libération lors d'une délivrance dans le corps humain, il serait intéressant de fonctionnaliser les particules afin de pouvoir limiter au maximum le relargage des molécules actives tant que les vecteurs n'ont pas atteint leur cible. L'ajout de polymères et/ou d'anticorps en surface des particules permettraient ainsi de protéger le système et d'éviter au principe actif de se libérer ailleurs qu'à l'endroit souhaité. La fonctionnalisation de particules est un domaine très vaste, et les études de libération de tels systèmes hybrides tendent à montrer un relargage contrôlé des molécules actives (Chang et al. 2011, Lee et al. 2011, Guo et al. 2013). Il semblerait intéressant d'intégrer une étape de greffage d'un polymère *stimuli*-répondant, comme le P-NIPAM par exemple (Rizzi et al. 2019), en surface des particules, et observer si sa présence : i) modifie la charge des particules en principe actif, ii) modifie l'étape de séchage et donc l'agglomération des particules, durant l'atomisation, iii) permet bien de conserver le principe actif confiné dans les pores jusqu'à l'atteinte de la cellule cible et iv) déclenche la libération du principe actif lors de l'actionnement du *stimulus* (pH, température).

D'un point de vue procédé, les phénomènes ayant lieu à l'intérieur de la colonne d'atomisation n'ont pas pu être clairement identifiés et nous avons proposé plusieurs hypothèses de mécanismes de séchage des gouttes. Une étude hydrodynamique du procédé permettrait de mieux comprendre les écoulements qui y prennent place et donc les transferts de matière et de chaleur qui s'y produisent. Une première étape assez simple consisterait en la détermination exacte de la distribution de taille des gouttes générées pour chaque jeu de paramètres opératoires qui modifie le comportement de la suspension au passage de la membrane de pulvérisation. Ceci impliquerait la caractérisation du spray par diffraction laser (avec un appareil Spraytec de Malvern Panalytical par exemple) permettant de mesurer en temps réel la granulométrie des gouttelettes pulvérisées. Ces mesures pourraient être réalisées à différents niveaux de la colonne afin de reconstituer une évolution de la taille des gouttes lors de leur chute dans la colonne et ainsi proposer une cinétique de séchage de ces gouttes. De plus, en deuxième intention, une caractérisation plus complète des écoulements dans la colonne de séchage pourrait être faite en utilisant des caméras rapides et en recourant à la vélocimétrie par images de particules (PIV) ce qui pourrait mener à la détermination des champs de vitesse du gaz et des gouttes/particules dans la colonne d'atomisation. Une approche numérique du procédé d'atomisation-séchage pourrait s'appuyer sur les données expérimentales relevant de cette étude hydrodynamique afin de déterminer plus précisément les mécanismes de séchage des gouttes de suspension atomisée.

L'étude de libération de l'actif n'a été effectuée que de manière préliminaire dans cette thèse. Cette étude s'est avérée limitante par la technique de dialyse utilisée ; l'étape limitante de la libération de l'ibuprofène dans cette étude, quels que soient son état physique et sa localisation, étant la diffusion à travers la membrane de dialyse. Ces travaux pourraient être nettement approfondis, en trouvant une méthode de libération adaptée (éventuellement par couplage de plusieurs techniques) afin de discriminer la cinétique de libération de l'ibuprofène selon les différentes charges effectuées.

Enfin, il ne faut pas oublier qu'après libération totale de la molécule active, la silice doit finir par être éliminée ou détruite afin de ne pas s'accumuler dans l'organisme. Il serait alors nécessaire de s'intéresser à la stabilité des MSN dans les conditions dans lesquelles elles vont être utilisées. Ainsi, comme cela a déjà été étudié sur d'autres types de silice mésoporeuse utilisées à des fins biomédicales (Izquierdo-Barba et al. 2010), des tests de stabilité *in vitro* des MSN seront nécessaires.

*Références bibliographiques*



- Abd-Elbary, A., M. A. El Nabarawi, D. H. Hassen, et A. A. Taha. 2014. « Inclusion and characterization of ketoprofen into different mesoporous silica nanoparticles using three loading methods ». *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6 (9): 183–191.
- Abdel-Mottaleb, Mona M.A., et Alf Lamprecht. 2011. « Standardized in Vitro Drug Release Test for Colloidal Drug Carriers Using Modified USP Dissolution Apparatus I ». *Drug Development and Industrial Pharmacy* 37 (2): 178-84. <https://doi.org/10.3109/03639045.2010.502534>.
- Ach, Delphine. 2014. « Microencapsulation par coacervation complexe des protéines du lactosérum et de la gomme d'acacia ». Université de Lyon.
- Aerts, C.A., E. Verraedt, A. Depla, L. Follens, L. Froyen, J. Van Humbeeck, P. Augustijns, G. Van den Mooter, R. Mellaerts, et J.A. Martens. 2010. « Potential of Amorphous Microporous Silica for Ibuprofen Controlled Release ». *International Journal of Pharmaceutics* 397 (1-2): 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.06.053>.
- Ahmed, Naveed, Hatem Fessi, et Abdelhamid Elaissari. 2012. « Theranostic Applications of Nanoparticles in Cancer ». *Drug Discovery Today* 17 (17-18): 928-34. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.03.010>.
- Alba-Simionesco, C, B Coasne, G Dosseh, G Dudziak, K E Gubbins, R Radhakrishnan, et M Sliwiska-Bartkowiak. 2006. « Effects of confinement on freezing and melting ». *Journal of Physics: Condensed Matter* 18 (6): R15-68. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/18/6/R01>.
- Alexis, Frank, June-Wha Rhee, Jerome P Richie, Aleksandar F Radovic-Moreno, Robert Langer, et Omid C Farokhzad. 2008. « New Frontiers in Nanotechnology for Cancer Treatment ». *Urologic Oncology*, 12.
- ALothman, Zeid. 2012. « A Review: Fundamental Aspects of Silicate Mesoporous Materials ». *Materials* 5 (12): 2874-2902. <https://doi.org/10.3390/ma5122874>.
- Amato, G. 2010. « Silica-Encapsulated Efficient and Stable Si Quantum Dots with High Biocompatibility ». *Nanoscale Research Letters* 5 (7): 1156-60. <https://doi.org/10.1007/s11671-010-9619-9>.
- Andersson, Jenny, Jessica Rosenholm, Sami Areva, et Mika Lindén. 2004. « Influences of Material Characteristics on Ibuprofen Drug Loading and Release Profiles from Ordered Micro- and Mesoporous Silica Matrices ». *Chemistry of Materials* 16 (21): 4160-67. <https://doi.org/10.1021/cm0401490>.
- Andrew, E.R, et J.R Brookeman. 1970. « NMR Spectra of Reorienting Nuclear Pairs in Solids: Application to Conformational Changes ». *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 2 (3): 259-66. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(70\)90096-X](https://doi.org/10.1016/0022-2364(70)90096-X).
- Anton, Nicolas, Anshuman Jakhmola, et Thierry F. Vandamme. 2012. « Trojan Microparticles for Drug Delivery ». *Pharmaceutics* 4 (1): 1-25. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4010001>.
- Arlabosse, Patricia. 2008. « Séchage industriel - Aspects pratiques ». *Techniques de l'ingénieur* J2455 (décembre): 1-24.
- Arpagaus, Cordin. 2011. « Nano Spray Dryer B-90: Literature review and applications ». *Drying Technology* 30 (10): 1113–1121.
- Arpagaus, Cordin. 2012. « A Novel Laboratory-Scale Spray Dryer to Produce Nanoparticles ». *Drying Technology* 30 (10): 1113-21. <https://doi.org/10.1080/07373937.2012.686949>.
- Asefa, Tewodros, et Zhimin Tao. 2012. « Biocompatibility of Mesoporous Silica Nanoparticles ». *Chemical Research in Toxicology* 25 (11): 2265-84. <https://doi.org/10.1021/tx300166u>.
- Azaïs, Thierry, Corine Tourné-Péteilh, Fabien Aussenac, Niki Baccile, Cristina Coelho, Jean-Marie Devoisselle, et Florence Babonneau. 2006. « Solid-state NMR study of ibuprofen confined in MCM-41 material ». *Chemistry of Materials* 18 (26): 6382–6390.
- Babonneau, Florence, Laurence Yeung, Nathalie Steunou, Christel Gervais, Ainhoa Ramila, et Maria Vallet-Regi. 2004. « Solid state NMR characterisation of encapsulated molecules in mesoporous silica ». *Journal of sol-gel science and technology* 31 (1): 219–223.
- Baccile, Niki. 2006. « Contribution à l'étude des interactions tensioactif/silice au sein de poudres mésostructurées de silice ». Université Paris 6.



- Bang, Jin Ho, et Kenneth S. Suslick. 2010. « Applications of Ultrasound to the Synthesis of Nanostructured Materials ». *Advanced Materials* 22 (10): 1039-59. <https://doi.org/10.1002/adma.200904093>.
- Barenholz, Yechezkel (Chezy). 2012. « Doxil® — The First FDA-Approved Nano-Drug: Lessons Learned ». *Journal of Controlled Release* 160 (2): 117-34. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>.
- Barrett, Elliott P., Leslie G. Joyner, et Paul P. Halenda. 1951. « The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms ». *Journal of the American Chemical Society* 73 (1): 373–380.
- BASF Fiche de Données de Sécurité. s. d. « Selon le règlement n°1907/2006/CE et ses modifications. Mise à jour le : 27/10/2017. Produit : Ibuprofen 50 » Version 4.0: 15.
- Bechet, Denise, Pierre Couleaud, Céline Frochot, Marie-Laure Viriot, François Guillemin, et Muriel Barberi-Heyob. 2008. « Nanoparticles as Vehicles for Delivery of Photodynamic Therapy Agents ». *Trends in Biotechnology* 26 (11): 612-21. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.07.007>.
- Beg, Sarwar, Mohammad Rizwan, Asif M. Sheikh, M. Saquib Hasnain, Khalid Anwer, et Kanchan Kohli. 2011. « Advancement in Carbon Nanotubes: Basics, Biomedical Applications and Toxicity: Biomedical Applications of Carbon Nanotubes ». *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 63 (2): 141-63. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01167.x>.
- Benoît, Jean-Pierre, Joël Richard, et Marie-Claire Venier-Julienne. 2013. *Microencapsulation*. Ed. Techniques Ingénieur.
- Bernard, Daniel. 2010. « La terminologie des nanotechnologies au cœur des processus normatifs ». *Annales des Mines - Réalités industrielles* Février 2010 (1): 48. <https://doi.org/10.3917/rindu.101.0048>.
- Bessis, N., F J GarciaCozar, et M-C Boissier. 2004. « Immune Responses to Gene Therapy Vectors: Influence on Vector Function and Effector Mechanisms ». *Gene Therapy* 11 (S1): S10-17. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302364>.
- Bharti, Charu, Neha Gulati, Upendra Nagaich, et AshokKumar Pal. 2015. « Mesoporous Silica Nanoparticles in Target Drug Delivery System: A Review ». *International Journal of Pharmaceutical Investigation* 5 (3): 124. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.160844>.
- Binks, Bernard P. 2002. « Macroporous Silica From Solid-Stabilized Emulsion Templates ». *Adv. Mater.*, n° 24: 4.
- Bitar, Ahmad, Nasir M. Ahmad, Hatem Fessi, et Abdelhamid Elaissari. 2012. « Silica-Based Nanoparticles for Biomedical Applications ». *Drug Discovery Today* 17 (19-20): 1147-54. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.06.014>.
- Bossaert, Wim D., Dirk E. De Vos, Wim M. Van Rhijn, Joren Bullen, Piet J. Grobet, et Pierre A. Jacobs. 1999. « Mesoporous sulfonic acids as selective heterogeneous catalysts for the synthesis of monoglycerides ». *Journal of catalysis* 182 (1): 156–164.
- Brás, Ana R., Esther G. Merino, Paulo D. Neves, Isabel M. Fonseca, Madalena Dionísio, Andreas Schönhals, et Natália T. Correia. 2011. « Amorphous Ibuprofen Confined in Nanostructured Silica Materials: A Dynamical Approach ». *The Journal of Physical Chemistry C* 115 (11): 4616-23. <https://doi.org/10.1021/jp107631m>.
- Braun, Katharina, Alexander Pochert, Michaela Beck, Richard Fiedler, Jens Gruber, et Mika Lindén. 2016. « Dissolution Kinetics of Mesoporous Silica Nanoparticles in Different Simulated Body Fluids ». *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 79 (2): 319-27. <https://doi.org/10.1007/s10971-016-4053-9>.
- Brunauer, Stephen, Paul Hugh Emmett, et Edward Teller. 1938. « Adsorption of gases in multimolecular layers ». *Journal of the American chemical society* 60 (2): 309–319.
- Buntkowsky, Gerd, Hergen Breitzke, Anna Adamczyk, Frank Roelofs, Thomas Emmeler, Egbert Gedat, Bob Grünberg, et al. 2007. « Structural and Dynamical Properties of Guest Molecules Confined in Mesoporous Silica Materials Revealed by NMR ». *Physical Chemistry Chemical Physics* 9 (35): 4843. <https://doi.org/10.1039/b707322d>.

- Bürki, K., I. Jeon, C. Arpagaus, et G. Betz. 2011. « New Insights into Respirable Protein Powder Preparation Using a Nano Spray Dryer ». *International Journal of Pharmaceutics* 408 (1-2): 248-56. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.012>.
- Bustamante, P., M.A. Peña, et J. Barra. 2000. « The Modified Extended Hansen Method to Determine Partial Solubility Parameters of Drugs Containing a Single Hydrogen Bonding Group and Their Sodium Derivatives: Benzoic Acid/Na and Ibuprofen/Na ». *International Journal of Pharmaceutics* 194 (1): 117-24. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00374-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00374-9).
- Cai, Y.Z., et H. Corke. 2000. « Production and Properties of Spray-Dried Amaranthus Betacyanin Pigments ». *Journal of Food Science* 65 (7): 1248-52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2000.tb10273.x>.
- Cambedouzou, Julien, et Olivier Diat. 2012. « Quantitative small-angle scattering on mesoporous silica powders: from morphological features to specific surface estimation ». *Journal of Applied Crystallography* 45 (4): 662-73. <https://doi.org/10.1107/S0021889812020298>.
- Castillo, Rafael R., et María Vallet-Regí. 2019. « Functional Mesoporous Silica Nanocomposites: Biomedical Applications and Biosafety. » *International Journal of Molecular Sciences* 20 (4): 929. <https://doi.org/10.3390/ijms20040929>.
- Chang, Baisong, Xianyi Sha, Jia Guo, Yunfeng Jiao, Changchun Wang, et Wuli Yang. 2011. « Thermo and PH Dual Responsive, Polymer Shell Coated, Magnetic Mesoporous Silica Nanoparticles for Controlled Drug Release ». *Journal of Materials Chemistry* 21 (25): 9239. <https://doi.org/10.1039/c1jm10631g>.
- Charlesworth, D. H., et W. R. Marshall. 1960. « Evaporation from Drops Containing Dissolved Solids ». *AIChE Journal* 6 (1): 9-23. <https://doi.org/10.1002/aic.690060104>.
- Charnay, C., S. Bégu, C. Tourné-Péteilh, L. Nicole, D.A. Lerner, et J.M. Devoisselle. 2004. « Inclusion of Ibuprofen in Mesoporous Templated Silica: Drug Loading and Release Property ». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57 (3): 533-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2003.12.007>.
- Cheng, Shih-Hsun, Chia-Hung Lee, Meng-Chi Chen, Jeffrey S. Souris, Fan-Gang Tseng, Chung-Shi Yang, Chung-Yuan Mou, Chin-Tu Chen, et Leu-Wei Lo. 2010. « Tri-Functionalization of Mesoporous Silica Nanoparticles for Comprehensive Cancer Theranostics—the Trio of Imaging, Targeting and Therapy ». *Journal of Materials Chemistry* 20 (29): 6149. <https://doi.org/10.1039/c0jm00645a>.
- Cheow, Wean Sin, Selina Li, et Kunn Hadinoto. 2010. « Spray Drying Formulation of Hollow Spherical Aggregates of Silica Nanoparticles by Experimental Design ». *Chemical Engineering Research and Design* 88 (5-6): 673-85. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2009.11.012>.
- Chiappini, Ciro, Xuewu Liu, Jean Raymond Fakhoury, et Mauro Ferrari. 2010. « Biodegradable Porous Silicon Barcode Nanowires with Defined Geometry ». *Advanced Functional Materials* 20 (14): 2231-39. <https://doi.org/10.1002/adfm.201000360>.
- Cho, K., X. Wang, S. Nie, Z. Chen, et D. M. Shin. 2008. « Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer ». *Clinical Cancer Research* 14 (5): 1310-16. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1441>.
- Cole, Adam J., Victor C. Yang, et Allan E. David. 2011. « Cancer Theranostics: The Rise of Targeted Magnetic Nanoparticles ». *Trends in Biotechnology* 29 (7): 323-32. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.03.001>.
- Daemen, Toos, Gert Hofstede, Marian T. Ten Kate, Irma A. J. M. Bakker-Woudenberg, et Gerrit L. Scherphof. 1995. « Liposomal Doxorubicin-Induced Toxicity: Depletion and Impairment of Phagocytic Activity of Liver Macrophages ». *International Journal of Cancer* 61 (5): 716-21. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910610520>.
- Davis, Mark E., Zhuo Chen, et Dong M. Shin. 2008. « Nanoparticle Therapeutics: An Emerging Treatment Modality for Cancer ». *Nature Reviews Drug Discovery* 7 (9): 771-82. <https://doi.org/10.1038/nrd2614>.
- Debye, P, et E Hückel. 1923. « The theory of the electrolyte II-The border law for electrical conductivity ». *Physikalische Zeitschrift* 24 (9): 305-25.

- Desai, Kashappa Goud H., et Hyun Jin Park. 2005. « Recent Developments in Microencapsulation of Food Ingredients ». *Drying Technology* 23 (7): 1361-94. <https://doi.org/10.1081/DRT-200063478>.
- Doadrio, Antonio L., José M. Sánchez-Montero, Juan C. Doadrio, Antonio J. Salinas, et María Vallet-Regí. 2014. « A Molecular Model to Explain the Controlled Release from SBA-15 Functionalized with APTES ». *Microporous and Mesoporous Materials* 195 (septembre): 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2014.04.019>.
- Doadrio, Antonio L., José M. Sánchez-Montero, Juan C. Doadrio, Antonio J. Salinas, et María Vallet-Regí. 2017. « Mesoporous Silica Nanoparticles as a New Carrier Methodology in the Controlled Release of the Active Components in a Polypill ». *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (janvier): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.11.002>.
- Dobry, Dan E., Dana M. Settell, John M. Baumann, Rod J. Ray, Lisa J. Graham, et Ron A. Beyerinck. 2009. « A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development ». *Journal of Pharmaceutical Innovation* 4 (3): 133-42. <https://doi.org/10.1007/s12247-009-9064-4>.
- Douziech-Eyrolles, Laurence, Hervé Marchais, Katel Hervé, Emilie Munnier, Martin Soucé, Claude Linassier, Pierre Dubois, et Igor Chourpa. 2007. « Nanovectors for Anticancer Agents Based on Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles ». *International Journal of Nanomedicine* 2 (4): 541-50.
- D'Souza, Susan. 2014. « A Review of In Vitro Drug Release Test Methods for Nano-Sized Dosage Forms ». *Advances in Pharmaceutics* 2014: 1-12. <https://doi.org/10.1155/2014/304757>.
- D'Souza, Susan S., et Patrick P. DeLuca. 2006. « Methods to Assess in Vitro Drug Release from Injectable Polymeric Particulate Systems ». *Pharmaceutical Research* 23 (3): 460-74. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-9397-8>.
- Dudognon, Emeline, Florence Danède, Marc Descamps, et Natália T. Correia. 2008. « Evidence for a New Crystalline Phase of Racemic Ibuprofen ». *Pharmaceutical Research* 25 (12): 2853-58. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9655-7>.
- Ehlert, Nina, Peter P. Mueller, Martin Stieve, Thomas Lenarz, et Peter Behrens. 2013. « Mesoporous Silica Films as a Novel Biomaterial: Applications in the Middle Ear ». *Chemical Society Reviews* 42 (9): 3847. <https://doi.org/10.1039/c3cs35359a>.
- Eren, Zeynep Seda, Sinem Tunçer, Gamze Gezer, Leyla Tatar Yildirim, Sreeparna Banerjee, et Ayşen Yılmaz. 2016. « Improved Solubility of Celecoxib by Inclusion in SBA-15 Mesoporous Silica: Drug Loading in Different Solvents and Release ». *Microporous and Mesoporous Materials* 235 (novembre): 211-23. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2016.08.014>.
- Estevinho, Berta Nogueiro, Fernando Rocha, Lúcia Santos, et Arminda Alves. 2013. « Microencapsulation with Chitosan by Spray Drying for Industry Applications – A Review ». *Trends in Food Science & Technology* 31 (2): 138-55. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2013.04.001>.
- Faraji, Amir H., et Peter Wipf. 2009. « Nanoparticles in Cellular Drug Delivery ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 17 (8): 2950-62. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.02.043>.
- Fatnassi, Mohamed, Corine Tourné-Péteilh, Tzonka Mineva, Jean-Marie Devoisselle, Philippe Gaveau, Franck Fayon, et Bruno Alonso. 2012. « Drug Nano-Domains in Spray-Dried Ibuprofen–Silica Microspheres ». *Physical Chemistry Chemical Physics* 14 (35): 12285-94. <https://doi.org/10.1039/c2cp42092a>.
- Faustini, Marco, Marion Giraud, Deborah Jones, Jacques Rozière, Marc Dupont, Thomas R. Porter, Sophie Nowak, et al. 2019. « Hierarchically Structured Ultraporos Iridium-Based Materials: A Novel Catalyst Architecture for Proton Exchange Membrane Water Electrolyzers ». *Advanced Energy Materials* 9 (4): 1802136. <https://doi.org/10.1002/aenm.201802136>.
- Favvas, E.P., K.L. Stefanopoulos, A.Ch. Mitropoulos, et N.K. Kanellopoulos. 2015. « In Situ SAXS Study of Dibromomethane Adsorption on MCM-41 ». *Microporous and Mesoporous Materials* 209 (juin): 122-25. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2014.09.035>.
- Feigin, L. A., et D. I. Svergun. 1987. *Structure Analysis by Small-Angle X-Ray and Neutron Scattering*. Édité par George W. Taylor. Moscou, URSS.

- Feng, A.L., M.A. Boraey, M.A. Gwin, P.R. Finlay, P.J. Kuehl, et R. Vehring. 2011. « Mechanistic Models Facilitate Efficient Development of Leucine Containing Microparticles for Pulmonary Drug Delivery ». *International Journal of Pharmaceutics* 409 (1-2): 156-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.049>.
- Gallo, Loreana, Juan M. Llabot, Daniel Allemandi, Verónica Bucalá, et Juliana Piña. 2011. « Influence of Spray-Drying Operating Conditions on Rhamnus Purshiana (Cáscara Sagrada) Extract Powder Physical Properties ». *Powder Technology* 208 (1): 205-14. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.12.021>.
- Gao, Lei, Dianrui Zhang, et Minghui Chen. 2008. « Drug Nanocrystals for the Formulation of Poorly Soluble Drugs and Its Application as a Potential Drug Delivery System ». *Journal of Nanoparticle Research* 10 (5): 845-62. <https://doi.org/10.1007/s11051-008-9357-4>.
- Gao, Lin, Jihong Sun, Li Zhang, Jinpeng Wang, et Bo Ren. 2012. « Influence of Different Structured Channels of Mesoporous Silicate on the Controlled Ibuprofen Delivery ». *Materials Chemistry and Physics* 135 (2-3): 786-97. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2012.05.059>.
- Gao, Weiwei, Juliana M. Chan, et Omid C. Farokhzad. 2010. « PH-Responsive Nanoparticles for Drug Delivery ». *Molecular Pharmaceutics* 7 (6): 1913-20. <https://doi.org/10.1021/mp100253e>.
- Gao, Yu, Yu Chen, Xiufeng Ji, Xinyu He, Qi Yin, Zhiwen Zhang, Jianlin Shi, et Yaping Li. 2011. « Controlled Intracellular Release of Doxorubicin in Multidrug-Resistant Cancer Cells by Tuning the Shell-Pore Sizes of Mesoporous Silica Nanoparticles ». *ACS Nano* 5 (12): 9788-98. <https://doi.org/10.1021/nn2033105>.
- Gautier, Sandrine, Cordin Arpagaus, Nina Schafroth, Marco Meuri, Audrey Deschamps, et Véronique Maquet. 2010. « Very Fine Chitosan Microparticles With Narrow & Controlled Size Distribution Using Spray-Drying Technologies ». *Drug Delivery Technology* 10 (8): 30-37.
- Ghazanfari, Thu, Abdelbary M.A. Elhissi, Zhiyi Ding, et Kevin M.G. Taylor. 2007. « The Influence of Fluid Physicochemical Properties on Vibrating-Mesh Nebulization ». *International Journal of Pharmaceutics* 339 (1-2): 103-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.02.035>.
- Gomez, François, et Khashayar Saleh. 2012a. « Mise en forme des poudres - Séchage par atomisation. Principes », 32.
- Gomez, François, et Khashayar Saleh. 2012b. « Mise en œuvre des poudres - Séchage par atomisation. Procédé », 19.
- Gommes, Cedric J., Gonzalo Prieto, et Petra E. de Jongh. 2016. « Small-Angle Scattering Analysis of Empty or Loaded Hierarchical Porous Materials ». *The Journal of Physical Chemistry C* 120 (3): 1488-1506. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b09556>.
- Gouze, B., J. Cambedouzou, S. Parrès-Maynadié, et D. Rébiscoul. 2014. « How Hexagonal Mesoporous Silica Evolves in Water on Short and Long Term: Role of Pore Size and Silica Wall Porosity ». *Microporous and Mesoporous Materials* 183 (janvier): 168-76. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.08.041>.
- Gras-Masse, Hélène. 2001. « Chemoselective Ligation and Antigen Vectorization ». *Biologicals* 29 (3-4): 183-88. <https://doi.org/10.1006/biol.2001.0304>.
- Grenha, Ana, Begoña Seijo, Carmen Serra, et Carmen Remuñán-López. 2007. « Chitosan Nanoparticle-Loaded Mannitol Microspheres: Structure and Surface Characterization ». *Biomacromolecules* 8 (7): 2072-79. <https://doi.org/10.1021/bm061131g>.
- Gu, Frank X, Rohit Karnik, Andrew Z Wang, Frank Alexis, Etgar Levy-Nissebaum, Seungpyo Hong, Robert Langer, et Omid C. Farokhzad. 2007. « Targeted nanoparticles for cancer therapy ». *Nano Today* 2 (3): 14-21.
- Guenneau, Flavien, Kuldeep Panesar, Andrei Nossov, Marie-Anne Springuel-Huet, Thierry Azais, Florence Babonneau, Corine Tourné-Péteilh, Jean-Marie Devoisselle, et Antoine Gédéon. 2013. « Probing the Mobility of Ibuprofen Confined in MCM-41 Materials Using MAS-PFG NMR and Hyperpolarised-129Xe NMR Spectroscopy ». *Physical Chemistry Chemical Physics* 15 (43): 18805. <https://doi.org/10.1039/c3cp52695j>.

- Guo, Shaojun, Dan Li, Lixue Zhang, Jing Li, et Erkang Wang. 2009. « Monodisperse Mesoporous Superparamagnetic Single-Crystal Magnetite Nanoparticles for Drug Delivery ». *Biomaterials* 30 (10): 1881-89. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.042>.
- Guo, Zhuo, Xiao-Meng Liu, Lei Ma, Jian Li, Hong Zhang, Yun-Peng Gao, et Yue Yuan. 2013. « Effects of Particle Morphology, Pore Size and Surface Coating of Mesoporous Silica on Naproxen Dissolution Rate Enhancement ». *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 101 (janvier): 228-35. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.06.026>.
- Haggag, Yusuf A., et Ahmed M. Faheem. 2015. « Evaluation of Nano Spray Drying as a Method for Drying and Formulation of Therapeutic Peptides and Proteins ». *Frontiers in Pharmacology* 6 (juillet). <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00140>.
- He, Qianjun, et Jianlin Shi. 2011. « Mesoporous Silica Nanoparticle Based Nano Drug Delivery Systems: Synthesis, Controlled Drug Release and Delivery, Pharmacokinetics and Biocompatibility ». *Journal of Materials Chemistry* 21 (16): 5845. <https://doi.org/10.1039/c0jm03851b>.
- He, Qianjun, Jianlin Shi, Min Zhu, Yu Chen, et Feng Chen. 2010. « The Three-Stage in Vitro Degradation Behavior of Mesoporous Silica in Simulated Body Fluid ». *Microporous and Mesoporous Materials* 131 (1-3): 314-20. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2010.01.009>.
- He, Qianjun, Zhiwen Zhang, Fang Gao, Yaping Li, et Jianlin Shi. 2011. « In Vivo Biodistribution and Urinary Excretion of Mesoporous Silica Nanoparticles: Effects of Particle Size and PEGylation ». *Small* 7 (2): 271-80. <https://doi.org/10.1002/sml.201001459>.
- He, Reginald B. H. Tan, Paul J. A. Kenis, et Charles F. Zukoski. 2007. « Metastable States of Small-Molecule Solutions ». *The Journal of Physical Chemistry B* 111 (51): 14121-29. <https://doi.org/10.1021/jp075314o>.
- Heikkilä, T., J. Salonen, J. Tuura, N. Kumar, T. Salmi, D. Yu. Murzin, M. S. Hamdy, et al. 2007. « Evaluation of Mesoporous TCPSi, MCM-41, SBA-15, and TUD-1 Materials as API Carriers for Oral Drug Delivery ». *Drug Delivery* 14 (6): 337-47. <https://doi.org/10.1080/10717540601098823>.
- Heng, Desmond, David J. Cutler, Hak-Kim Chan, Jimmy Yun, et Judy A. Raper. 2008. « What Is a Suitable Dissolution Method for Drug Nanoparticles? ». *Pharmaceutical Research* 25 (7): 1696-1701. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9560-0>.
- Hillerström, Anna, Jan van Stam, et Martin Andersson. 2009. « Ibuprofen Loading into Mesostructured Silica Using Liquid Carbon Dioxide as a Solvent ». *Green Chemistry* 11 (5): 662. <https://doi.org/10.1039/b821281c>.
- Hon, Nick K., Zory Shaposhnik, Eric D. Diebold, Fuyuhiko Tamanoi, et Bahram Jalali. 2012. « Tailoring the Biodegradability of Porous Silicon Nanoparticles: Tailoring the Biodegradability of PSiNPs ». *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 100A (12): 3416-21. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34294>.
- Horcajada, P., A. Rámila, J. Pérez-Pariente, et M. Vallet-Regí. 2004. « Influence of Pore Size of MCM-41 Matrices on Drug Delivery Rate ». *Microporous and Mesoporous Materials* 68 (1-3): 105-9. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2003.12.012>.
- Hu, Shang-Hsiu, Ting-Yu Liu, Hsin-Yang Huang, Dean-Mo Liu, et San-Yuan Chen. 2008. « Magnetic-Sensitive Silica Nanospheres for Controlled Drug Release ». *Langmuir* 24 (1): 239-44. <https://doi.org/10.1021/la701570z>.
- Hu, Yanchen, Zhuangzhi Zhi, Qinfu Zhao, Chao Wu, Peng Zhao, Haitao Jiang, Tongying Jiang, et Siling Wang. 2012. « 3D Cubic Mesoporous Silica Microsphere as a Carrier for Poorly Soluble Drug Carvedilol ». *Microporous and Mesoporous Materials* 147 (1): 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2011.06.001>.
- Huang, Xiao, et Christopher S Brazel. 2001. « On the Importance and Mechanisms of Burst Release in Matrix-Controlled Drug Delivery Systems ». *Journal of Controlled Release* 73 (2-3): 121-36. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00248-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00248-6).

- Huang, Xinglu, Xu Teng, Dong Chen, Fangqiong Tang, et Junqi He. 2010. « The Effect of the Shape of Mesoporous Silica Nanoparticles on Cellular Uptake and Cell Function ». *Biomaterials* 31 (3): 438-48. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.09.060>.
- Hu-Lieskovan, Siwen, Jeremy D. Heidel, Derek W. Bartlett, Mark E. Davis, et Timothy J. Triche. 2005. « Sequence-Specific Knockdown of EWS-FLI1 by Targeted, Nonviral Delivery of Small Interfering RNA Inhibits Tumor Growth in a Murine Model of Metastatic Ewing's Sarcoma ». *Cancer Research* 65 (19): 8984-92. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0565>.
- Hydroxypropylcellulose*. 2017. Pharmacopée Européenne Supplément 9.0. monograph 0337F. Strasbourg, France : Council of Europe.
- Ibuprofène*. 2018. Pharmacopée Européenne Supplément 9.6. monograph 0721. Strasbourg, France : Council of Europe.
- Impéror-Clerc, M., P. Davidson, et A. Davidson. 2000. « Existence of a Microporous Corona around the Mesopores of Silica-Based SBA-15 Materials Templated by Triblock Copolymers ». *Journal of the American Chemical Society* 122 (48): 11925-33. <https://doi.org/10.1021/ja002245h>.
- Iskandar, Ferry, Leon Gradon, et Kikuo Okuyama. 2003. « Control of the Morphology of Nanostructured Particles Prepared by the Spray Drying of a Nanoparticle Sol ». *Journal of Colloid and Interface Science* 265 (2): 296-303. [https://doi.org/10.1016/S0021-9797\(03\)00519-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9797(03)00519-8).
- Iskandar, Ferry, I Wuled Lenggoro, Bin Xia, et Kikuo Okuyama. 2001. « Functional Nanostructured Silica Powders Derived from Colloidal Suspensions by Sol Spraying ». *Journal of Nanoparticle Research* 3: 263-70.
- Izquierdo-Barba, I., M. Colilla, M. Manzano, et M. Vallet-Regí. 2010. « In Vitro Stability of SBA-15 under Physiological Conditions ». *Microporous and Mesoporous Materials* 132 (3): 442-52. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2010.03.025>.
- Izquierdo-Barba, Isabel, África Martínez, Antonio L. Doadrio, Joaquín Pérez-Pariente, et María Vallet-Regí. 2005. « Release Evaluation of Drugs from Ordered Three-Dimensional Silica Structures ». *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 26 (5): 365-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.06.009>.
- Izquierdo-Barba, Isabel, Luisa Ruiz-González, Juan C. Doadrio, José M. González-Calbet, et María Vallet-Regí. 2005. « Tissue Regeneration: A New Property of Mesoporous Materials ». *Solid State Sciences* 7 (8): 983-89. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2005.04.003>.
- Izquierdo-Barba, Isabel, Edesia Sousa, Juan Carlos Doadrio, Antonio Luis Doadrio, Joaquín Pérez Pariente, Africa Martínez, Florence Babonneau, et María Vallet-Regí. 2009. « Influence of Mesoporous Structure Type on the Controlled Delivery of Drugs: Release of Ibuprofen from MCM-48, SBA-15 and Functionalized SBA-15 ». *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 50 (3): 421-29. <https://doi.org/10.1007/s10971-009-1932-3>.
- Jia, Guang, Haifang Wang, Lei Yan, Xiang Wang, Rongjuan Pei, Tao Yan, Yuliang Zhao, et Xinbiao Guo. 2005. « Cytotoxicity of Carbon Nanomaterials: Single-Wall Nanotube, Multi-Wall Nanotube, and Fullerene ». *Environmental Science & Technology* 39 (5): 1378-83. <https://doi.org/10.1021/es048729l>.
- Jia, Leijiao, Jingyi Shen, Zhenyu Li, Dianrui Zhang, Qiang Zhang, Cunxian Duan, Guangpu Liu, Dandan Zheng, Yue Liu, et Xiaona Tian. 2012. « Successfully Tailoring the Pore Size of Mesoporous Silica Nanoparticles: Exploitation of Delivery Systems for Poorly Water-Soluble Drugs ». *International Journal of Pharmaceutics* 439 (1-2): 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.10.011>.
- Jin, Zhengwei, et Hao Liang. 2010. « Effects of Morphology and Structural Characteristics of Ordered SBA-15 Mesoporous Silica on Release of Ibuprofen ». *Journal of Dispersion Science and Technology* 31 (5): 654-59. <https://doi.org/10.1080/01932690903218617>.
- Joni, I Made, et Camellia Panatarani. 2016. « Nano Materials Processing and Coating Applications ». Nano Technology and Graphene Research Centre. 2016. <http://print-g.ac.id/rnd/researchprogram/1>.

- Jyothi, Sri. S, A Seethadevi, K Suria Prabha, P Muthuprasanna, et P Pavitra. 2012. « Microencapsulation : A Review ». *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 3 (1): 509-31.
- Kalepu, Sandeep, et Vijaykumar Nekkanti. 2015. « Insoluble Drug Delivery Strategies: Review of Recent Advances and Business Prospects ». *Acta Pharmaceutica Sinica B* 5 (5): 442-53. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>.
- Kang, Taewook, Younggeun Park, Kyunghye Choi, Jeong Sang Lee, et Jongheop Yi. 2004. « Ordered Mesoporous Silica (SBA-15) Derivatized with Imidazole-Containing Functionalities as a Selective Adsorbent of Precious Metal Ions Electronic Supplementary Information (ESI) Available: TEM Image of SBA-15. See <Http://Www.Rsc.Org/Suppdata/Jm/B3/B315829b/> ». *Journal of Materials Chemistry* 14 (6): 1043. <https://doi.org/10.1039/b315829b>.
- Kayser, O., A. Lemke, et N. Hernandez-Trejo. 2005. « The Impact of Nanobiotechnology on the Development of New Drug Delivery Systems ». *Current Pharmaceutical Biotechnology* 6 (1): 3-5. <https://doi.org/10.2174/1389201053167158>.
- Kempen, Paul J, Sarah Greasley, Kelly A Parker, Jos L Campbell, Huan-Yu Chang, Julian R Jones, Robert Sinclair, Sanjiv S Gambhir, et Jesse V Jokerst. 2015. « Theranostic Mesoporous Silica Nanoparticles Biodegrade after Pro-Survival Drug Delivery and Ultrasound/Magnetic Resonance Imaging of Stem Cells » 5 (6): 12.
- Khadka, Prakash, Jieun Ro, Hyeongmin Kim, Iksoo Kim, Jeong Tae Kim, Hyunil Kim, Jae Min Cho, Gyiae Yun, et Jaehwi Lee. 2014. « Pharmaceutical Particle Technologies: An Approach to Improve Drug Solubility, Dissolution and Bioavailability ». *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 9 (6): 304-16. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.005>.
- Klostergaard, Jim, et Charles E. Seeney. 2012. « Magnetic Nanovectors for Drug Delivery ». *Maturitas* 73 (1): 33-44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.01.019>.
- Kokubo, T., H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi, et T. Yamamuro. 1990. « Solutions Able to Reproduce in Vivo Surface-Structure Changes in Bioactive Glass-Ceramic A-W3 ». *Journal of Biomedical Materials Research* 24 (6): 721-34. <https://doi.org/10.1002/jbm.820240607>.
- Langmuir, Irving. 1918. « The Adsorption of Gases on Plane Surfaces of Glass, Mica and Platinum ». *Journal of the American Chemical Society* 40 (9): 1361-1403. <https://doi.org/10.1021/ja02242a004>.
- Lee, Ji Eun, Dong Jun Lee, Nohyun Lee, Byung Hyo Kim, Seung Hong Choi, et Taeghwan Hyeon. 2011. « Multifunctional Mesoporous Silica Nanocomposite Nanoparticles for pH Controlled Drug Release and Dual Modal Imaging ». *Journal of Materials Chemistry* 21 (42): 16869. <https://doi.org/10.1039/c1jm11869b>.
- Lee, Sie Huey, Desmond Heng, Wai Kiong Ng, Hak-Kim Chan, et Reginald B.H. Tan. 2011. « Nano Spray Drying: A Novel Method for Preparing Protein Nanoparticles for Protein Therapy ». *International Journal of Pharmaceutics* 403 (1-2): 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.012>.
- Legrand, André P. 1998. *The Surface Properties of Silicas*. John Wiley & Sons Ltd.
- « Les valeurs de coefficient de transmission thermique (U) de parois types ». 2007. Energie Plus. 26 juillet 2007. <https://energieplus-lesite.be/donnees/transferts-hygrothermiques/enveloppe2/les-valeurs-de-coefficients-de-transmission-thermique-u-de-parois-types/>.
- Levis, Karl A, Majella E Lane, et Owen I Corrigan. 2003. « Effect of Buffer Media Composition on the Solubility and Effective Permeability Coefficient of Ibuprofen ». *International Journal of Pharmaceutics* 253 (1-2): 49-59. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00645-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00645-2).
- Lewinski, Nastassja, Vicki Colvin, et Rebekah Drezek. 2008. « Cytotoxicity of Nanoparticles ». *Small* 4 (1): 26-49. <https://doi.org/10.1002/smll.200700595>.
- Li, Jheng-Guang, Giulia Fornasieri, Anne Bleuzen, Martí Gich, Alexandre Gloter, Frédéric Bouquet, et Marianne Impérator-Clerc. 2016. « Alignment under Magnetic Field of Mixed Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub> Colloidal Mesoporous Particles Induced by Shape Anisotropy ». *Small* 12 (43): 5981-88. <https://doi.org/10.1002/smll.201602272>.

- Li, Ling, Jun Ding, et Junmin Xue. 2009. « Macroporous Silica Hollow Microspheres as Nanoparticle Collectors ». *Chemistry of Materials* 21 (15): 3629-37. <https://doi.org/10.1021/cm900874u>.
- Li, Xiang, Nicolas Anton, Cordin Arpagaus, Fabrice Belleteix, et Thierry F. Vandamme. 2010. « Nanoparticles by Spray Drying Using Innovative New Technology: The Büchi Nano Spray Dryer B-90 ». *Journal of Controlled Release* 147 (2): 304-10. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.07.113>.
- Li, Zongxi, Jonathan C. Barnes, Aleksandr Bosoy, J. Fraser Stoddart, et Jeffrey I. Zink. 2012. « Mesoporous Silica Nanoparticles in Biomedical Applications ». *Chemical Society Reviews* 41 (7): 2590. <https://doi.org/10.1039/c1cs15246g>.
- Lian, Tianshun, et J. Y. Ho Rodney. 2001. « Trends and Developments in Liposome Drug Delivery Systems ». *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90 (6): 667-80.
- Lin, Hong-Ping, Chih-Yuan Tang, et Ching-Yen Lin. 2002. « Detailed Structural Characterizations of SBA-15 and MCM-41 Mesoporous Silicas on a High-Resolution Transmission Electron Microscope ». *Journal of the Chinese Chemical Society* 49 (6): 981-88. <https://doi.org/10.1002/jccs.200200140>.
- Lin, Yu-Shen, Katie R. Hurley, et Christy L. Haynes. 2012. « Critical Considerations in the Biomedical Use of Mesoporous Silica Nanoparticles ». *The Journal of Physical Chemistry Letters* 3 (3): 364-74. <https://doi.org/10.1021/jz2013837>.
- Lintingre, E., F. Lequeux, L. Talini, et N. Tsapis. 2016. « Control of Particle Morphology in the Spray Drying of Colloidal Suspensions ». *Soft Matter* 12 (36): 7435-44. <https://doi.org/10.1039/C6SM01314G>.
- Littringer, E. M., S. Zellnitz, K. Hammernik, V. Adamer, H. Friedl, et N. A. Urbanetz. 2013. « Spray Drying of Aqueous Salbutamol Sulfate Solutions Using the Nano Spray Dryer B-90—The Impact of Process Parameters on Particle Size ». *Drying Technology* 31 (12): 1346-53. <https://doi.org/10.1080/07373937.2013.793701>.
- Liu, Tianlong, Linlin Li, Xu Teng, Xinglu Huang, Huiyu Liu, Dong Chen, Jun Ren, Junqi He, et Fangqiong Tang. 2011. « Single and Repeated Dose Toxicity of Mesoporous Hollow Silica Nanoparticles in Intravenously Exposed Mice ». *Biomaterials* 32: 1657-68.
- Ilabrés, Matías, José L. Vila, et Ramón Martínez-Pacheco. 1982. « Quantification of the Effect of Excipients on Bioavailability by Means of Response Surfaces I: Amoxicillin in Fat Matrix ». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 71 (8): 924-27. <https://doi.org/10.1002/jps.2600710821>.
- Lu, Fang, Si-Han Wu, Yann Hung, et Chung-Yuan Mou. 2009. « Size Effect on Cell Uptake in Well-Suspended, Uniform Mesoporous Silica Nanoparticles ». *Small* 5 (12): 1408-13. <https://doi.org/10.1002/smll.200900005>.
- Lu, Jie, Monty Liong, Zongxi Li, Jeffrey I. Zink, et Fuyuhiko Tamanoi. 2010. « Biocompatibility, Biodistribution, and Drug Delivery Efficiency of Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer Therapy in Animals », n° 16: 12.
- Lu, Jie, Monty Liong, Jeffrey I. Zink, et Fuyuhiko Tamanoi. 2007. « Mesoporous Silica Nanoparticles as a Delivery System for Hydrophobic Anticancer Drugs ». *Small* 3 (8): 1341-46. <https://doi.org/10.1002/smll.200700005>.
- Lynnard, S., J. R. Bartlett, E. Sizgek, K. S. Finnie, Th. Zemb, et J. L. Woolfrey. 2002. « Role of Interparticle Potential in Controlling the Morphology of Spray-Dried Powders from Aqueous Nanoparticle Sols ». *Langmuir* 18 (26): 10386-97. <https://doi.org/10.1021/la020077w>.
- Maeda, Hiroshi. 2012. « Macromolecular Therapeutics in Cancer Treatment: The EPR Effect and Beyond ». *Journal of Controlled Release* 164 (2): 138-44. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.04.038>.
- Magazù, Salvatore. 2012. « Cosmetics and Pharmaceuticals: New Trends in Biophysical Approaches ». *European Biophysics Journal* 41 (4): 359-60. <https://doi.org/10.1007/s00249-012-0799-3>.
- Maltesen, Morten Jonas, Simon Bjerregaard, Lars Hovgaard, Svend Havelund, et Marco van de Weert. 2008. « Quality by Design – Spray Drying of Insulin Intended for Inhalation ».



- European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 70 (3): 828-38.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.07.015>.
- Mamaeva, Veronika, Jessica M Rosenholm, Laurel Tabé Bate-Eya, Lotta Bergman, Emilia Peuhu, Alain Duchanoy, Lina E Fortelius, et al. 2011. « Mesoporous Silica Nanoparticles as Drug Delivery Systems for Targeted Inhibition of Notch Signaling in Cancer ». *Molecular Therapy* 19 (8): 1538-46. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.105>.
- Mamaeva, Veronika, Cecilia Sahlgren, et Mika Lindén. 2013. « Mesoporous Silica Nanoparticles in Medicine—Recent Advances ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 65 (5): 689-702.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.018>.
- Manrique, Juliana, et Fleming Martínez. 2007. « Solubility of Ibuprofen in Some Ethanol + Water Cosolvent Mixtures at Several Temperatures ». *Latin American Journal of Pharmacy*, 11.
- Marchesan, Silvia, et Maurizio Prato. 2013. « Nanomaterials for (Nano)Medicine ». *ACS Medicinal Chemistry Letters* 4 (2): 147-49. <https://doi.org/10.1021/ml3003742>.
- Marler, B., U. Oberhagemann, S. Vortmann, et H. Gies. 1996. « Influence of the Sorbate Type on the XRD Peak Intensities of Loaded MCM-41 ». *Microporous Materials* 6 (5-6): 375-83.  
[https://doi.org/10.1016/0927-6513\(96\)00016-8](https://doi.org/10.1016/0927-6513(96)00016-8).
- Mascotto, Simone, Dirk Wallacher, Andreas Kuschel, Sebastian Polarz, Gerald A. Zickler, Andreas Timmann, et Bernd M. Smarsly. 2010. « Adsorption in Periodically Ordered Mesoporous Organosilica Materials Studied by in Situ Small-Angle X-Ray Scattering and Small-Angle Neutron Scattering ». *Langmuir* 26 (9): 6583-92. <https://doi.org/10.1021/la903934r>.
- Massiot, Dominique. 2002. « Progrès récents de la résonance magnétique nucléaire du solide pour la caractérisation structurale de matériaux ». *Spectra Analyse* 21 (224): 27-33.
- Masters, K. 1991. *Spray drying handbook*. Longman Scientific & Technical. Burnt Mill, Harlow, Essex, England. <http://books.google.com/books?id=kLtTAAAAMAAJ>.
- Matsumura, Yasuhiro, et Hiroshi Maeda. 1986. « A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumor-tropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs ». *Cancer Research* 46 (décembre): 6387-92.
- Maxfield, Lori F., Peter Abbink, Kathryn E. Stephenson, Erica N. Borducchi, David Ng'ang'a, Marinela M. Kirilova, Noelix Paulino, et al. 2015. « Attenuation of Replication-Competent Adenovirus Serotype 26 Vaccines by Vectorization ». Édité par H. F. Staats. *Clinical and Vaccine Immunology* 22 (11): 1166-75. <https://doi.org/10.1128/CVI.00510-15>.
- Mellaerts, Randy, Jasper A. G. Jammaer, Michiel Van Speybroeck, Hong Chen, Jan Van Humbeeck, Patrick Augustijns, Guy Van den Mooter, et Johan A. Martens. 2008. « Physical State of Poorly Water Soluble Therapeutic Molecules Loaded into SBA-15 Ordered Mesoporous Silica Carriers: A Case Study with Itraconazole and Ibuprofen ». *Langmuir* 24 (16): 8651-59.  
<https://doi.org/10.1021/la801161g>.
- Mihrianyan, Albert, Natalia Ferraz, et Maria Strømme. 2012. « Current Status and Future Prospects of Nanotechnology in Cosmetics ». *Progress in Materials Science* 57 (5): 875-910.  
<https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.10.001>.
- « Mini Spray Dryer B-290 : Manuel d'utilisation ». 2019. BÜCHI Labortechnik AG.
- Mishra, B., Bhavesh B. Patel, et Sanjay Tiwari. 2010. « Colloidal Nanocarriers: A Review on Formulation Technology, Types and Applications toward Targeted Drug Delivery ». *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 6 (1): 9-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.04.008>.
- Möller, K., J. Kobler, et T. Bein. 2007. « Colloidal Suspensions of Nanometer-Sized Mesoporous Silica ». *Advanced Functional Materials* 17 (4): 605-12.  
<https://doi.org/10.1002/adfm.200600578>.
- Muñoz, B., A. Rámila, J. Pérez-Pariente, I. Díaz, et M. Vallet-Regí. 2003. « MCM-41 Organic Modification as Drug Delivery Rate Regulator ». *Chemistry of Materials* 15 (2): 500-503.  
<https://doi.org/10.1021/cm021217q>.
- Murdock, Richard C., Laura Braydich-Stolle, Amanda M. Schrand, John J. Schlager, et Saber M. Hussain. 2008. « Characterization of Nanomaterial Dispersion in Solution Prior to In Vitro

- Exposure Using Dynamic Light Scattering Technique ». *Toxicological Sciences* 101 (2): 239-53. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm240>.
- Muroyama, Norihiro, Arisa Yoshimura, Yoshiki Kubota, Keiichi Miyasaka, Tetsu Ohsuna, Ryong Ryoo, Peter I. Ravikovitch, Alexander V. Neimark, Masaki Takata, et Osamu Terasaki. 2008. « Argon Adsorption on MCM-41 Mesoporous Crystal Studied by In Situ Synchrotron Powder X-Ray Diffraction ». *The Journal of Physical Chemistry C* 112 (29): 10803-13. <https://doi.org/10.1021/jp800385t>.
- Nagaraju, Kathyayini, Roopa Reddy, et Narendra Reddy. 2015. « A Review on Protein Functionalized Carbon Nanotubes ». *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials* 13 (4): 0-0. <https://doi.org/10.5301/jabfm.5000231>.
- Nandiyanto, Asep Bayu Dani, et Kikuo Okuyama. 2011. « Progress in Developing Spray-Drying Methods for the Production of Controlled Morphology Particles: From the Nanometer to Submicrometer Size Ranges ». *Advanced Powder Technology* 22 (1): 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2010.09.011>.
- « Nano Spray Dryer B-90 : Manuel d'utilisation ». 2016. BÜCHI Labortechnik AG.
- Narayan, Reema, Usha Nayak, Ashok Raichur, et Sanjay Garg. 2018. « Mesoporous Silica Nanoparticles: A Comprehensive Review on Synthesis and Recent Advances ». *Pharmaceutics* 10 (3): 118. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030118>.
- Ngan, La Thi Kim, San-Lang Wang, Đinh Minh Hiep, Phung Minh Luong, Nguyen Tan Vui, Tran Minh Đinh, et Nguyen Anh Dzung. 2014. « Preparation of Chitosan Nanoparticles by Spray Drying, and Their Antibacterial Activity ». *Research on Chemical Intermediates* 40 (6): 2165-75. <https://doi.org/10.1007/s11164-014-1594-9>.
- Nielsen, Thomas L., Jens Abildskov, Peter M. Harper, Irene Papaconomou, et Rafiqul Gani. 2001. « The CAPEC Database<sup>†</sup> ». *Journal of Chemical & Engineering Data* 46 (5): 1041-44. <https://doi.org/10.1021/je000244z>.
- Nishihara, Hiroto, Shin R Mukai, Daisuke Yamashita, et Hajime Tamon. 2005. « Ordered Macroporous Silica by Ice Templating ». *Chemistry of Materials* 17: 683-89.
- Nooney, Robert I., Dhanasekaran Thirunavukkarasu, Yimei Chen, Robert Josephs, et Agnes E. Ostafin. 2002. « Synthesis of Nanoscale Mesoporous Silica Spheres with Controlled Particle Size ». *Chemistry of Materials* 14 (11): 4721-28. <https://doi.org/10.1021/cm0204371>.
- Numpilai, Thanapha, Suthaporn Muenmee, et Thongthai Witoon. 2016. « Impact of Pore Characteristics of Silica Materials on Loading Capacity and Release Behavior of Ibuprofen ». *Materials Science and Engineering: C* 59 (février): 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.095>.
- Oberdörster, Günter, Eva Oberdörster, et Jan Oberdörster. 2005. « Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles ». *Environmental Health Perspectives* 113 (7): 823-39. <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>.
- Okuyama, Kikuo, et I. Wuled Lenggoro. 2003. « Preparation of Nanoparticles via Spray Route ». *Chemical Engineering Science* 58 (3-6): 537-47. [https://doi.org/10.1016/S0009-2509\(02\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0009-2509(02)00578-X).
- Ostiguy, Claude. 2006. *Nanoparticles: Actual Knowledge about Occupational Health and Safety Risks and Prevention Measures*. Montréal: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec.
- Pacek, A.W., P. Ding, et A.T. Utomo. 2007. « Effect of Energy Density, PH and Temperature on de-Aggregation in Nano-Particles/Water Suspensions in High Shear Mixer ». *Powder Technology* 173 (3): 203-10. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2007.01.006>.
- Park, Chun-Woong, Xiaojian Li, Frederick G. Vogt, Don Hayes, Joseph B. Zwischenberger, Eun-Seok Park, et Heidi M. Mansour. 2013. « Advanced Spray-Dried Design, Physicochemical Characterization, and Aerosol Dispersion Performance of Vancomycin and Clarithromycin Multifunctional Controlled Release Particles for Targeted Respiratory Delivery as Dry Powder Inhalation Aerosols ». *International Journal of Pharmaceutics* 455 (1-2): 374-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.047>.

- Patel, Bhavesh, Jayvadan Patel, et Subhashis Chakraborty. 2014. « Review of Patents and Application of Spray Drying in Pharmaceutical, Food and Flavor Industry ». *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 8 (1): 63-78. <https://doi.org/10.2174/1872211308666140211122012>.
- Patravale, V. B., Abhijit A. Date, et R. M. Kulkarni. 2004. « Nanosuspensions: A Promising Drug Delivery Strategy ». *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 56 (7): 827-40. <https://doi.org/10.1211/0022357023691>.
- Pérez-Masiá, Rocío, Rubén López-Nicolás, Maria Jesús Periago, Gaspar Ros, Jose M. Lagaron, et Amparo López-Rubio. 2015. « Encapsulation of Folic Acid in Food Hydrocolloids through Nanospray Drying and Electro spraying for Nutraceutical Applications ». *Food Chemistry* 168 (février): 124-33. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.051>.
- Petit, Jean-Michel, et Jean-Louis Poyard. 2004. *Les mélanges explosifs, 1. Gaz et vapeurs*. INRS ED 911 1ère édition. Réimpression 07/2015. Paris: INRS.
- Petzold, Gudrun, Rosana Rojas-Reyna, Mandy Mende, et Simona Schwarz. 2009. « Application Relevant Characterization of Aqueous Silica Nanodispersions ». *Journal of Dispersion Science and Technology* 30 (8): 1216-22. <https://doi.org/10.1080/01932690802701887>.
- Plassat, Vincent, Claire Wilhelm, Véronique Marsaud, Christine Ménager, Florence Gazeau, Jack-Michel Renoir, et Sylviane Lesieur. 2011. « Anti-Estrogen-Loaded Superparamagnetic Liposomes for Intracellular Magnetic Targeting and Treatment of Breast Cancer Tumors ». *Advanced Functional Materials* 21 (1): 83-92. <https://doi.org/10.1002/adfm.201001450>.
- Poshadri, A, et Aparna Kuna. 2010. « Microencapsulation Technology : A Review ». *The Journal of Research ANGRAU* 38 (1): 86-102.
- Prabhu, Sunil, Jennifer L. Sullivan, et Guru V. Betageri. 2002. « Comparative Assessment of In Vitro Release Kinetics of Calcitonin Polypeptide from Biodegradable Microspheres ». *Drug Delivery* 9 (3): 195-98. <https://doi.org/10.1080/15227950290097633>.
- Qhobosheane, Monde, Swadeshmukul Santra, Peng Zhang, et Weihong Tan. 2001. « Biochemically Functionalized Silica Nanoparticles ». *The Analyst* 126 (8): 1274-78. <https://doi.org/10.1039/b101489g>.
- Qiao, Zhen-An, Ling Zhang, Mingyi Guo, Yunling Liu, et Qisheng Huo. 2009. « Synthesis of Mesoporous Silica Nanoparticles via Controlled Hydrolysis and Condensation of Silicon Alkoxide ». *Chemistry of Materials* 21 (16): 3823-29. <https://doi.org/10.1021/cm901335k>.
- Qu, Fengyu, Guangshan Zhu, Shiyong Huang, Shougui Li, Jinyu Sun, Daliang Zhang, et Shilun Qiu. 2006. « Controlled Release of Captopril by Regulating the Pore Size and Morphology of Ordered Mesoporous Silica ». *Microporous and Mesoporous Materials* 92 (1-3): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2005.12.004>.
- Qu, Fengyu, Guangshan Zhu, Huiming Lin, Weiwei Zhang, Jinyu Sun, Shougui Li, et Shilun Qiu. 2006. « A Controlled Release of Ibuprofen by Systematically Tailoring the Morphology of Mesoporous Silica Materials ». *Journal of Solid State Chemistry* 179 (7): 2027-35. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2006.04.002>.
- Quignard, Sandrine. 2012. « Comportement des nanoparticules de silice en milieu biologique: des cellules aux biomatériaux ». Université Pierre et Marie Curie-Paris VI. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00836093/>.
- Raemdonck, Koen, Kevin Braeckmans, Jo Demeester, et Stefaan C. De Smedt. 2014. « Merging the Best of Both Worlds: Hybrid Lipid-Enveloped Matrix Nanocomposites in Drug Delivery ». *Chem. Soc. Rev.* 43 (1): 444-72. <https://doi.org/10.1039/C3CS60299K>.
- Rahman, Ismail Ab, et Vejayakumaran Padavettan. 2012. « Synthesis of Silica Nanoparticles by Sol-Gel: Size-Dependent Properties, Surface Modification, and Applications in Silica-Polymer Nanocomposites—A Review ». *Journal of Nanomaterials* 2012: 1-15. <https://doi.org/10.1155/2012/132424>.
- Ramanakumar, Agnihotram V., Marie-Élise Parent, Benoit Latreille, et Jack Siemiatycki. 2008. « Risk of Lung Cancer Following Exposure to Carbon Black, Titanium Dioxide and Talc: Results from Two Case-Control Studies in Montreal ». *International Journal of Cancer* 122 (1): 183-89. <https://doi.org/10.1002/ijc.23021>.

- Ramesh, Sivarajan, Yuri Koltypin, et Aharon Gedanken. 1997. « Ultrasound Driven Aggregation and Surface Silanol Modification in Amorphous Silica Microspheres ». *Journal of Materials Research* 12 (12): 3271-77. <https://doi.org/10.1557/JMR.1997.0430>.
- Ramukutty, S., et E. Ramachandran. 2012. « Growth, Spectral and Thermal Studies of Ibuprofen Crystals ». *Crystal Research and Technology* 47 (1): 31-38. <https://doi.org/10.1002/crat.201100394>.
- Rattes, Alysson Leandro Ribeiro, et Wanderley Pereira Oliveira. 2007. « Spray Drying Conditions and Encapsulating Composition Effects on Formation and Properties of Sodium Diclofenac Microparticles ». *Powder Technology* 171 (1): 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2006.09.007>.
- Raza, Aun, Fekade Bruck Sime, Peter J. Cabot, Faheem Maqbool, Jason A. Roberts, et James Robert Falconer. 2019. « Solid Nanoparticles for Oral Antimicrobial Drug Delivery: A Review ». *Drug Discovery Today* 24 (3): 858-66. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.004>.
- Ré, Maria Ines. 1998. « Microencapsulation By Spray Drying ». *Drying Technology* 16 (6): 1195-1236. <https://doi.org/10.1080/07373939808917460>.
- Rizzi, Vito, Eko Adi Prasetyanto, Pengkun Chen, Jennifer Gubitosa, Paola Fini, Angela Agostiano, Luisa De Cola, et Pinalysa Cosma. 2019. « Amino Grafted MCM-41 as Highly Efficient and Reversible Ecofriendly Adsorbent Material for the Direct Blue Removal from Wastewater ». *Journal of Molecular Liquids* 273 (janvier): 435-46. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.060>.
- Roberts, Aled D., Xu Li, et Haifei Zhang. 2014. « Porous Carbon Spheres and Monoliths: Morphology Control, Pore Size Tuning and Their Applications as Li-Ion Battery Anode Materials ». *Chem. Soc. Rev.* 43 (13): 4341-56. <https://doi.org/10.1039/C4CS00071D>.
- Rouquerol, Françoise, Jean Rouquerol, Isabelle Beurroies, Philip Llewellyn, et Renaud Denoyel. 2017. « Texture des matériaux divisés - Aire spécifique des matériaux pulvérulents ou nanoporeux ». *Techniques de l'ingénieur* p050 (4): 22.
- Ruffel, Lucas, Jérémy Soulié, Yannick Coppel, Pierre Roblin, Fabien Brouillet, Christine Frances, et Mallorie Tourbin. 2020. « Ibuprofen Loading into Mesoporous Silica Nanoparticles Using Co-Spray Drying: A Multi-Scale Study ». *Microporous and Mesoporous Materials* 291 (janvier): 109689. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2019.109689>.
- Sanchez, Clément. 2018. « Matériaux poreux, nanostructures ». Collège de France. 2018. <https://www.college-de-france.fr/site/clement-sanchez/Materiaux-poreux-nanostructures.htm>.
- Santamaría, E., A. Maestro, M. Porras, J.M. Gutiérrez, et C. González. 2014. « Controlled Release of Ibuprofen by Meso–Macroporous Silica ». *Journal of Solid State Chemistry* 210 (1): 242-50. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2013.11.031>.
- Santos, Sandra Maria Lopes dos, Karina Alexandre Barros Nogueira, Marlon de Souza Gama, Jeann Diniz Ferreira Lima, Ivanildo José da Silva Júnior, et Diana Cristina Silva de Azevedo. 2013. « Synthesis and Characterization of Ordered Mesoporous Silica (SBA-15 and SBA-16) for Adsorption of Biomolecules ». *Microporous and Mesoporous Materials* 180 (novembre): 284-92. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.06.043>.
- Sayari, Abdelhamid. 1996. « Catalysis by Crystalline Mesoporous Molecular Sieves ». *Chemistry of Materials* 8: 1840-52.
- Schafroth, Nina, Cordin Arpagaus, Umesh Y. Jadhav, Sushil Makne, et Dennis Douroumis. 2012. « Nano and Microparticle Engineering of Water Insoluble Drugs Using a Novel Spray-Drying Process ». *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 90 (février): 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.09.038>.
- Schilde, Carsten, Caroline Mages-Sauter, Arno Kwade, et H.P. Schuchmann. 2011. « Efficiency of Different Dispersing Devices for Dispersing Nanosized Silica and Alumina ». *Powder Technology* 207 (1-3): 353-61. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.11.019>.

- Schmid, Katja, Cordin Arpagaus, et Wolfgang Friess. 2011. « Evaluation of the Nano Spray Dryer B-90 for Pharmaceutical Applications ». *Pharmaceutical Development and Technology* 16 (4): 287-94. <https://doi.org/10.3109/10837450.2010.485320>.
- Schoubben, Aurélie, Stefano Giovagnoli, Maria Cristina Tiralti, Paolo Blasi, et Maurizio Ricci. 2014. « Capreomycin Inhalable Powders Prepared with an Innovative Spray-Drying Technique ». *International Journal of Pharmaceutics* 469 (1): 132-39. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.042>.
- Schroden, Rick C., Christopher F. Blanford, Brian J. Melde, Bret J. S. Johnson, et Andreas Stein. 2001. « Direct Synthesis of Ordered Macroporous Silica Materials Functionalized with Polyoxometalate Clusters ». *Chemistry of Materials* 13 (3): 1074-81. <https://doi.org/10.1021/cm000830b>.
- Schwanke, Anderson Joel, Rosana Balzer, et Sibeles Pergher. 2017. « Microporous and Mesoporous Materials from Natural and Inexpensive Sources », septembre, 23. *Semi-solid preparations for cutaneous application*. 2010. Pharmacopée Européenne Supplément 6.7. monograph 0132E. Strasbourg, France : Council of Europe.
- Serajuddin, Abu T.M. 1999. « Solid Dispersion of Poorly Water-soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs ». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 88 (10): 1058-66. <https://doi.org/10.1021/js980403l>.
- Shen, Dengke, Jianping Yang, Xiaomin Li, Lei Zhou, Renyuan Zhang, Wei Li, Lei Chen, Rui Wang, Fan Zhang, et Dongyuan Zhao. 2014. « Biphase Stratification Approach to Three-Dimensional Dendritic Biodegradable Mesoporous Silica Nanospheres ». *Nano Lett.*, 10.
- Shen, Shou-cang, Fengxi Chen, Pui Shan Chow, Ponpan Phanapavudhikul, Kewu Zhu, et Reginald B.H. Tan. 2006. « Synthesis of SBA-15 Mesoporous Silica via Dry-Gel Conversion Route ». *Microporous and Mesoporous Materials* 92 (1-3): 300-308. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2006.01.019>.
- Shen, Shou-Cang, Wai Kiong Ng, Leonard Chia, Yuan-Cai Dong, et Reginald B.H. Tan. 2010. « Stabilized Amorphous State of Ibuprofen by Co-Spray Drying With Mesoporous SBA-15 to Enhance Dissolution Properties ». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (4): 1997-2007. <https://doi.org/10.1002/jps.21967>.
- Shen, Shou-Cang, Wai Kiong Ng, Leonard Chia, Jun Hu, et Reginald B.H. Tan. 2011. « Physical State and Dissolution of Ibuprofen Formulated by Co-Spray Drying with Mesoporous Silica: Effect of Pore and Particle Size ». *International Journal of Pharmaceutics* 410 (1-2): 188-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.018>.
- Silice pour usage dentaire*. 2017. Pharmacopée Européenne Supplément 9.0. monograph 1562F. Strasbourg, France : Council of Europe.
- Singh, M N, K S Y Hemant, M Ram, et H G Shivakumar. 2010. « Microencapsulation: A Promising Technique for Controlled Drug Delivery ». *Research in Pharmaceutical Sciences* 5 (2): 65-77.
- Singh, Rajesh, et James W. Lillard. 2009. « Nanoparticle-Based Targeted Drug Delivery ». *Experimental and Molecular Pathology* 86 (3): 215-23. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.12.004>.
- Skorupska, Ewa, Agata Jeziorna, Piotr Paluch, et Marek J. Potrzebowski. 2014. « Ibuprofen in Mesopores of Mobil Crystalline Material 41 (MCM-41): A Deeper Understanding ». *Molecular Pharmaceutics* 11 (5): 1512-19. <https://doi.org/10.1021/mp400670f>.
- Sliwinska-Bartkowiak, Malgorzata, Grazyna Dudziak, Roman Gras, Roman Sikorski, Ravi Radhakrishnan, et Keith E. Gubbins. 2001. « Freezing behavior in porous glasses and MCM-41 ». *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 187: 523-529.
- Slowing, Igor I., Juan L. Vivero-Escoto, Brian G. Trewyn, et Victor S.-Y. Lin. 2010. « Mesoporous Silica Nanoparticles: Structural Design and Applications ». *Journal of Materials Chemistry* 20 (37): 7924. <https://doi.org/10.1039/c0jm00554a>.
- Slowing, Igor I., Juan L. Vivero-Escoto, Chia-Wen Wu, et Victor S.-Y. Lin. 2008. « Mesoporous Silica Nanoparticles as Controlled Release Drug Delivery and Gene Transfection Carriers ».

- Advanced Drug Delivery Reviews* 60 (11): 1278-88.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.012>.
- Slowing, Igor, Brian G. Trewyn, et Victor S.-Y. Lin. 2006. « Effect of Surface Functionalization of MCM-41-Type Mesoporous Silica Nanoparticles on the Endocytosis by Human Cancer Cells ». *Journal of the American Chemical Society* 128 (46): 14792-93.  
<https://doi.org/10.1021/ja0645943>.
- Slowing, I. I., B. G. Trewyn, S. Giri, et V. S.-Y. Lin. 2007. « Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery and Biosensing Applications ». *Advanced Functional Materials* 17 (8): 1225-36.  
<https://doi.org/10.1002/adfm.200601191>.
- Solovyov, Leonid A. 2013. « Diffraction Analysis of Mesostructured Mesoporous Materials ». *Chem. Soc. Rev.* 42 (9): 3708-20. <https://doi.org/10.1039/C2CS35248F>.
- Song, Jing-Chuan, Fei-Fei Xue, Zhong-Yuan Lu, et Zhao-Yan Sun. 2015. « Controllable Synthesis of Hollow Mesoporous Silica Particles by a Facile One-Pot Sol-Gel Method ». *Chemical Communications* 51 (52): 10517-20. <https://doi.org/10.1039/C5CC03025K>.
- Song, S.-W., K. Hidajat, et S. Kawi. 2005. « Functionalized SBA-15 Materials as Carriers for Controlled Drug Delivery: Influence of Surface Properties on Matrix-Drug Interactions ». *Langmuir* 21 (21): 9568-75. <https://doi.org/10.1021/la051167e>.
- Sosnik, Alejandro, et Katia P. Seremeta. 2015. « Advantages and Challenges of the Spray-Drying Technology for the Production of Pure Drug Particles and Drug-Loaded Polymeric Carriers ». *Advances in Colloid and Interface Science* 223 (septembre): 40-54.  
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.05.003>.
- Sougnéz, M. 1983. *Séchage par atomisation: utilisation de l'électricité en bi-énergie*. 243. Informations chimie.
- Stöber, Werner, Arthur Fink, et Ernst Bohn. 1968. « Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range ». *Journal of Colloid and Interface Science* 26 (1): 62-69.  
[https://doi.org/10.1016/0021-9797\(68\)90272-5](https://doi.org/10.1016/0021-9797(68)90272-5).
- Sung, Jean C., Danielle J. Padilla, Lucila Garcia-Contreras, Jarod L. VerBerkmoes, David Durbin, Charles A. Peloquin, Katharina J. Elbert, Anthony J. Hickey, et David A. Edwards. 2009. « Formulation and Pharmacokinetics of Self-Assembled Rifampicin Nanoparticle Systems for Pulmonary Delivery ». *Pharmaceutical Research* 26 (8): 1847-55. <https://doi.org/10.1007/s11095-009-9894-2>.
- Swenson, C. E., W R Perkins, P Roberts, et A S Janoff. 2001. « Liposome Technology and the Development of Myocet™ (Liposomal Doxorubicin Citrate) ». *The Breast* 2: 1-7.
- Tajber, L., O.I. Corrigan, et A.M. Healy. 2009. « Spray Drying of Budesonide, Formoterol Fumarate and Their Composites—II. Statistical Factorial Design and in Vitro Deposition Properties ». *International Journal of Pharmaceutics* 367 (1-2): 86-96.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.029>.
- Tang, Fangqiong, Linlin Li, et Dong Chen. 2012. « Mesoporous Silica Nanoparticles: Synthesis, Biocompatibility and Drug Delivery ». *Advanced Materials* 24 (12): 1504-34.  
<https://doi.org/10.1002/adma.201104763>.
- Tang, Li, et Jianjun Cheng. 2013. « Nonporous Silica Nanoparticles for Nanomedicine Application ». *Nano Today* 8 (3): 290-312. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2013.04.007>.
- Tang, Xiao-Ping, Nitzia Cheong Ng, Hien Nguyen, Greg Mogilevsky, et Yue Wu. 2008. « The Molecular Dynamics and Melting Transition of the Confined Ibuprofen in Titania Nanotube Studied by NMR ». *Chemical Physics Letters* 452 (4-6): 289-95.  
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.01.007>.
- Tarn, Derrick, Carlee E. Ashley, Min Xue, Eric C. Carnes, Jeffrey I. Zink, et C. Jeffrey Brinker. 2013. « Mesoporous Silica Nanoparticle Nanocarriers: Biofunctionality and Biocompatibility ». *Accounts of Chemical Research* 46 (3): 792-801. <https://doi.org/10.1021/ar3000986>.
- Taurozzi, Julian S., Vincent A. Hackley, et Mark R. Wiesner. 2011. « Ultrasonic Dispersion of Nanoparticles for Environmental, Health and Safety Assessment – Issues and

- Recommendations ». *Nanotoxicology* 5 (4): 711-29.  
<https://doi.org/10.3109/17435390.2010.528846>.
- Tewa-Tagne, Patrice, Stéphanie Briançon, et Hatem Fessi. 2007. « Preparation of Redispersible Dry Nanocapsules by Means of Spray-Drying: Development and Characterisation ». *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 30 (2): 124-35.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.10.006>.
- Tielens, Frederik, Nicolas Folliet, Louis Bondaz, Slavica Etemovic, Florence Babonneau, Christel Gervais, et Thierry Azaïs. 2017. « Molecular Picture of the Adsorption of Ibuprofen and Benzoic Acid on Hydrated Amorphous Silica through DFT-D Calculations Combined with Solid-State NMR Experiments ». *The Journal of Physical Chemistry C* 121 (32): 17339-47.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b05045>.
- Tonon, Renata V., Catherine Brabet, et Míriam D. Hubinger. 2008. « Influence of Process Conditions on the Physicochemical Properties of Açai (*Euterpe Oleracea* Mart.) Powder Produced by Spray Drying ». *Journal of Food Engineering* 88 (3): 411-18.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2008.02.029>.
- Tourbin, M., A. Al-Kattan, et C. Drouet. 2014. « Study on the Stability of Suspensions Based on Biomimetic Apatites Aimed at Biomedical Applications ». *Powder Technology* 255 (mars): 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2013.08.008>.
- Tourbin, M., et C. Frances. 2008. « Experimental Characterization and Population Balance Modelling of the Dense Silica Suspensions Aggregation Process ». *Chemical Engineering Science* 63 (21): 5239-51. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2008.06.028>.
- Tourbin, Mallorie. 2006. « Caractérisation et comportement de suspensions concentrées de nanoparticules sous écoulement: Application aux processus d'agrégation et de rupture ». Institut National Polytechnique de Toulouse. <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00000505/>.
- Tourné-Péteilh, Corine, Daniel Brunel, Sylvie Bégu, Bich Chiche, François Fajula, Dan A. Lerner, et Jean-Marie Devoisselle. 2003. « Synthesis and characterisation of ibuprofen-anchored MCM-41 silica and silica gel ». *New Journal of Chemistry* 27 (10): 1415-1418.
- Trébosc, Julien, Jerzy W. Wiench, Seong Huh, Victor S.-Y. Lin, et Marek Pruski. 2005. « Solid-State NMR Study of MCM-41-Type Mesoporous Silica Nanoparticles ». *Journal of the American Chemical Society* 127 (9): 3057-68. <https://doi.org/10.1021/ja043567e>.
- Trewyn, Brian G., Jennifer A. Nieweg, Yannan Zhao, et Victor S.-Y. Lin. 2008. « Biocompatible Mesoporous Silica Nanoparticles with Different Morphologies for Animal Cell Membrane Penetration ». *Chemical Engineering Journal* 137 (1): 23-29.  
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2007.09.045>.
- Vallet-Regí, M., A. Rámila, R. P. del Real, et J. Pérez-Pariente. 2001. « A New Property of MCM-41: Drug Delivery System ». *Chemistry of Materials* 13 (2): 308-11.  
<https://doi.org/10.1021/cm0011559>.
- Vallet-Regí, Maria. 2006. « Ordered Mesoporous Materials in the Context of Drug Delivery Systems and Bone Tissue Engineering ». *Chemistry A European Journal* 12 (23): 5934-43.  
<https://doi.org/10.1002/chem.200600226>.
- Vallet-Regí, Maria, Francisco Balas, et Daniel Arcos. 2007. « Mesoporous Materials for Drug Delivery ». *Angewandte Chemie International Edition* 46 (40): 7548-58.  
<https://doi.org/10.1002/anie.200604488>.
- Vallet-Regí, María, Francisco Balas, Montserrat Colilla, et Miguel Manzano. 2007. « Drug Confinement and Delivery in Ceramic Implants ». *Drug Metabolism Letters* 1 (1): 37-40.  
<https://doi.org/10.2174/187231207779814382>.
- Vallet-Regí, María, Montserrat Colilla, et Blanca González. 2011. « Medical Applications of Organic-Inorganic Hybrid Materials within the Field of Silica-Based Bioceramics ». *Chem. Soc. Rev.* 40 (2): 596-607. <https://doi.org/10.1039/C0CS00025F>.

- Vallet-Regí, María, Montserrat Colilla, Isabel Izquierdo-Barba, et Miguel Manzano. 2017. « Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery: Current Insights ». *Molecules* 23 (1): 47. <https://doi.org/10.3390/molecules23010047>.
- Vallet-Regí, Maria, Luisa Ruiz-Gonzalez, Isabel Izquierdo-Barba, et Jose M Gonzalez-Calbet. 2006. « Revisiting Silica Based Ordered Mesoporous Materials: Medical Applications », 6.
- Van Eerdenbrugh, Bernard, Guy Van den Mooter, et Patrick Augustijns. 2008. « Top-down Production of Drug Nanocrystals: Nanosuspension Stabilization, Miniaturization and Transformation into Solid Products ». *International Journal of Pharmaceutics* 364 (1): 64-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.07.023>.
- Vandamme, Thierry F., Denis Poncelet, et Pascale Subra-Paternault. 2007. *Microencapsulation : Des Sciences Aux Technologies*. Tec & Doc. Paris: Lavoisier.
- Varade, D., K. Aramaki, et C. Stubenrauch. 2008. « Phase Diagrams of Water–Alkyltrimethylammonium Bromide Systems ». *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 315 (1-3): 205-9. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2007.07.031>.
- Vasey, Paul A, Stan B Kaye, Rosemary Morrison, Chris Twelves, Peter Wilson, Ruth Duncan, Alison H Thomson, et al. 1999. « Phase I Clinical and Pharmacokinetic Study of PK1 [N-(2-Hydroxypropyl)Methacrylamide Copolymer Doxorubicin]: First Member of a New Class of Chemotherapeutic Agents—Drug-Polymer Conjugates ». *Clinical Cancer Research* 5 (janvier): 83-94.
- Vehring, Reinhard. 2008. « Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying ». *Pharmaceutical Research* 25 (5): 999-1022. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9475-1>.
- Veisheh, Omid, Forrest M. Kievit, Jonathan W. Gunn, Buddy D. Ratner, et Miqin Zhang. 2009. « A Ligand-Mediated Nanovector for Targeted Gene Delivery and Transfection in Cancer Cells ». *Biomaterials* 30 (4): 649-57. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.10.003>.
- Vicente, João, João Pinto, José Menezes, et Filipe Gaspar. 2013. « Fundamental Analysis of Particle Formation in Spray Drying ». *Powder Technology* 247 (octobre): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2013.06.038>.
- Villegas, María Rocío, Alejandro Baeza, et María Vallet-Regí. 2015. « Hybrid Collagenase Nanocapsules for Enhanced Nanocarrier Penetration in Tumoral Tissues ». *ACS Applied Materials & Interfaces* 7 (43): 24075-81. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b07116>.
- Vivero-Escoto, Juan L., Igor I. Slowing, Brian G. Trewyn, et Victor S.-Y. Lin. 2010. « Mesoporous Silica Nanoparticles for Intracellular Controlled Drug Delivery ». *Small* 6 (18): 1952-67. <https://doi.org/10.1002/smll.200901789>.
- Vogt, Markus, Klaus Kunath, et Jennifer B. Dressman. 2008. « Dissolution Enhancement of Fenofibrate by Micronization, Cogrinding and Spray-Drying: Comparison with Commercial Preparations ». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 68 (2): 283-88. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.05.010>.
- Wan, Feng, Adam Bohr, Morten Jonas Maltesen, Simon Bjerregaard, Camilla Foged, Jukka Rantanen, et Mingshi Yang. 2013. « Critical Solvent Properties Affecting the Particle Formation Process and Characteristics of Celecoxib-Loaded PLGA Microparticles via Spray-Drying ». *Pharmaceutical Research* 30 (4): 1065-76. <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0943-x>.
- Wang, Lin, et Weihong Tan. 2006. « Multicolor FRET Silica Nanoparticles by Single Wavelength Excitation ». *Nano Letters* 6 (1): 84-88. <https://doi.org/10.1021/nl052105b>.
- Wang, Shaobin. 2009. « Ordered Mesoporous Materials for Drug Delivery ». *Microporous and Mesoporous Materials* 117 (1-2): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2008.07.002>.
- Wang, Yajie, Katherine Kho, Wean Sin Cheow, et Kunn Hadinoto. 2012. « A Comparison between Spray Drying and Spray Freeze Drying for Dry Powder Inhaler Formulation of Drug-Loaded Lipid–Polymer Hybrid Nanoparticles ». *International Journal of Pharmaceutics* 424 (1-2): 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.045>.
- Wang, Ying, Qinfu Zhao, Ning Han, Ling Bai, Jia Li, Jia Liu, Erxi Che, et al. 2015. « Mesoporous Silica Nanoparticles in Drug Delivery and Biomedical Applications ». *Nanomedicine*:



- Nanotechnology, Biology and Medicine* 11 (2): 313-27.  
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.09.014>.
- Wilczewska, Agnieszka Z., Katarzyna Niemirowicz, Karolina H. Markiewicz, et Halina Car. 2012. « Nanoparticles as drug delivery systems ». *Pharmacological reports* 64 (5): 1020–1037.
- Wu, Libo, Jian Zhang, et Wiwik Watanabe. 2011. « Physical and Chemical Stability of Drug Nanoparticles ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 63 (6): 456-69.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.02.001>.
- Wu, Si-Han, Chung-Yuan Mou, et Hong-Ping Lin. 2013. « Synthesis of Mesoporous Silica Nanoparticles ». *Chemical Society Reviews* 42 (9): 3862. <https://doi.org/10.1039/c3cs35405a>.
- Yan, Xiaoxing, et Guoyue Xu. 2010. « Synergy Effect of Silane and CTAB on Corrosion-Resistant Property of Low Infrared Emissivity Cu/Polyurethane Coating Formed on Tinsplate ». *Surface and Coatings Technology* 204 (9-10): 1514-20.  
<https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2009.09.080>.
- Yang, Piaoping, Zewei Quan, Lanlan Lu, Shanshan Huang, Jun Lin, et Honggang Fu. 2007. « MCM-41 functionalized with  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ : a novel drug delivery system ». *Nanotechnology* 18 (23): 235703. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/18/23/235703>.
- Yi, Zhifeng, Ludovic F. Dumée, Christopher J. Garvey, Chunfang Feng, Fenghua She, James E. Rookes, Stephen Mudie, David M. Cahill, et Lingxue Kong. 2015. « A New Insight into Growth Mechanism and Kinetics of Mesoporous Silica Nanoparticles by in Situ Small Angle X-Ray Scattering ». *Langmuir* 31 (30): 8478-87. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b01637>.
- Yong, Chul Soon, Chae Ha Yang, Jong-Dal Rhee, Beom-Jin Lee, Dong-Chool Kim, Dae-Duk Kim, Chong-Kook Kim, Jun-Shik Choi, et Han-Gon Choi. 2004. « Enhanced Rectal Bioavailability of Ibuprofen in Rats by Poloxamer 188 and Menthol ». *International Journal of Pharmaceutics* 269 (1): 169-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.09.013>.
- Zeng, Wei, Xue-Feng Qian, Jie Yin, et Zi-Kang Zhu. 2006. « The Drug Delivery System of MCM-41 Materials via Co-Condensation Synthesis ». *Materials Chemistry and Physics* 97 (2-3): 437-41.  
<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2005.08.040>.
- Zhang, Yanzhuo, Hong Wang, Chuanjun Li, Baoxiang Sun, Yu Wang, Siling Wang, et Cunqiang Gao. 2014. « A Novel Three-Dimensional Large-Pore Mesoporous Carbon Matrix as a Potential Nanovehicle for the Fast Release of the Poorly Water-Soluble Drug, Celecoxib ». *Pharmaceutical Research* 31 (4): 1059-70. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1227-9>.
- Zhang, Yanzhuo, Zhuangzhi Zhi, Tongying Jiang, Jinghai Zhang, Zhanyou Wang, et Siling Wang. 2010. « Spherical Mesoporous Silica Nanoparticles for Loading and Release of the Poorly Water-Soluble Drug Telmisartan ». *Journal of Controlled Release* 145 (3): 257-63.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.04.029>.
- Zhou, X. D., S. C. Zhang, W. Huebner, P. D. Ownby, et Hongchen Gu. 2001. « Effect of the Solvent on the Particle Morphology of Spray Dried PMMA ». *Journal of Materials Science* 36: 3759-68.
- Zhu, Yufang, Ying Fang, Lars Borchardt, et Stefan Kaskel. 2011. « PEGylated Hollow Mesoporous Silica Nanoparticles as Potential Drug Delivery Vehicles ». *Microporous and Mesoporous Materials* 141 (1-3): 199-206. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2010.11.013>.

