

Des nanomatériaux composites à libération de médicaments sous lumière infrarouge

Émergence de la nanomédecine théranostique

Aujourd'hui, des milliers de groupes de recherche dans le monde travaillent aux interfaces de la physique, la chimie, la biologie et la médecine. Ces travaux posent les jalons d'une nouvelle discipline nommée nanomédecine, qui permet de mettre en application des nanomatériaux à des fins thérapeutiques [1-3]. Ainsi, les nanoparticules magnétiques permettent déjà un traitement en clinique par l'hyperthermie magnétique couplée à l'imagerie de résonance magnétique (IRM). Les nanoparticules d'or sont envisagées pour la photothérapie et l'imagerie aux rayons X. De même, les silices mésoporeuses apparaissent comme des outils très prometteurs en nanomédecine pour l'encapsulation de très grandes quantités de médicaments, libérables en fonction de stimuli locaux physiologiques (pH, redox, enzymes) ou actionnés à distance par des ondes applicables en clinique (champs magnétiques, ultrasons, lumière).

Des matériaux carbonés pour la photothérapie et l'imagerie

Parmi les nanomatériaux théranostiques innovants, les matériaux carbonés tels que les nanotubes de carbone (NTC) ou les feuillets de graphène (FG) ont émergé de manière significative dans de nombreuses recherches au cours des deux dernières décennies [4-5]. La propriété des NTC d'absorber la lumière dans la région du proche infrarouge (IR) (plage de 700-1 300 nm), où les tissus biologiques sont relativement transparents, et de convertir ces photons en chaleur locale les rend très intéressants pour la photothérapie. Plusieurs travaux ont notamment montré l'utilisation de NTC comme supports pour le chargement d'agents thérapeutiques. Ainsi, des NTC stabilisés par un polymère ont permis notamment le chargement du médicament par empilement de type π -stacking (interactions π - π entre cycles aromatiques) [6-7].

Concernant leur utilisation en tant qu'outils d'imagerie, certains types de NTC, notamment les mono-parois, ont également été étudiés comme agents de contraste pour les imageries de fluorescence infrarouge, photo-acoustique et de spectroscopie Raman [8]. Ainsi, ces modalités d'imagerie pourraient être combinées à l'IRM et à la manipulation magnétique par l'encapsulation de nanoparticules magnétiques à l'intérieur de la cavité des NTC [9] dans le but d'apporter à ces matériaux un incroyable panel de modalités médicales.

Compte tenu de leurs dimensions (plusieurs microns en longueur pour les NTC), une application comme agents circulant dans le système sanguin est peu envisageable. Cependant, ils présenteraient un énorme potentiel en tant que composants de matériaux implantables, en particulier dans le domaine des biomatériaux intelligents.

Des nouvelles propriétés seraient ainsi apportées en les incorporant dans des matrices polymères implantables. Ils permettraient d'améliorer la stabilité mécanique de la matrice polymère implantable, de favoriser l'adhésion cellulaire grâce à l'administration locale de principes actifs, et de suivre l'évolution de l'implant par imagerie.

Enjeux du revêtement et de la fonctionnalisation des matériaux carbonés

Un problème clé et inhérent des matériaux carbonés est leur hydrophobicité intrinsèque. Compte tenu de la nature hydrophobe des NTC nus, il est nécessaire de développer des stratégies de revêtements biocompatibles dans le but de limiter les effets indésirables tels que la toxicité, l'adsorption de protéines du milieu physiologique ou la réaction inflammatoire. De telles stratégies sont indispensables pour assurer la dispersion des NTC dans les solutions aqueuses, en utilisant soit l'adsorption non covalente des polymères amphiphiles à leur surface, soit un greffage covalent de polymères hydrophiles. Cependant, ces deux approches peuvent poser des problèmes du fait de la désorption de polymères faiblement ancrés à la surface pour la première, et d'une hydrophilicité limitée en raison d'un taux de greffage trop faible du polymère pour la seconde.

Une solution alternative est de revêtir la surface de NTC par de la silice mésoporeuse (« mesoporous silica », MS), car celle-ci apporte de nombreux avantages tels qu'une bonne biocompatibilité, une modification chimique de surface très polyvalente et un procédé peu coûteux. Le revêtement de MS induit une augmentation importante de la surface spécifique du matériau composite, allant de plusieurs dizaines de $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ pour le NTC sans silice jusqu'à $1\,000 \text{m}^2 \text{g}^{-1}$ avec essentiellement des mésopores ayant une taille de 2 à 3 nm. Ces caractéristiques rendent ces matériaux composites particulièrement intéressants pour la délivrance de médicaments.

Nanocomposites à libération de médicaments sous lumière infrarouge

Dans le cadre de nos travaux de recherche (développés dans les unités CNRS de l'IPCMS et l'ICPEES à Strasbourg et en collaboration avec l'Inserm), nous avons élaboré une nouvelle classe de matériaux composites théranostiques à base de matériaux carbonés et de silices poreuses (figure 1). Un premier objectif a été d'appliquer des stratégies de revêtements de MS autour de NTC et FG avec un contrôle de l'épaisseur de la coque de silice. Un deuxième objectif a été d'optimiser la charge en médicaments (doxorubicine dans notre cas, DOX)

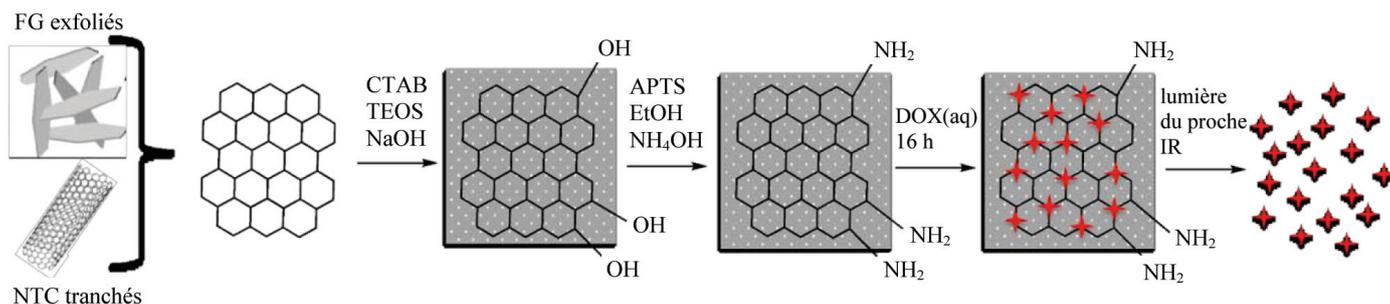


Figure 1 - Schéma représentant le dépôt de couches de silices poreuses autour de matériaux carbonés. Adapté de [10] avec autorisation, © Wiley, 2018. FG : assemblage de feuillets de graphène avec un nombre de couches inférieur ou égal à 5 ; CTAB : cétyl triméthylammonium bromide ; APTS : polysiloxane ; DOX : doxorubicine.

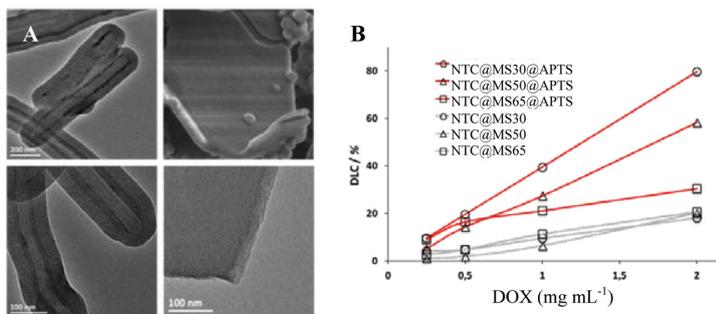


Figure 2 - A) Images TEM de NTC@MS et FG@MS ; B) profils de chargement de doxorubicine (DOX) sur différents NTC@MS. Adapté de [10] avec autorisation, © Wiley, 2018.

dans de tels composites. Le troisième objectif a consisté à étudier la libération de médicaments sous lumière du proche infrarouge.

Revêtement des NTC et FG par de la silice poreuse

Les NTC ont d'abord été traités dans un mélange d'acides (nitrique et sulfurique) sous ultrasons dans le but de les raccourcir et de limiter l'effet « fibre d'amiante ». Les FG ont été obtenus par exfoliation du graphène sous ultrasons et en présence d'un surfactant en milieu aqueux dans le but de permettre un dépôt de silice plus homogène. Puis une procédure adaptée de type « sol-gel » en présence de surfactant micellaire (cétyl triméthylammonium bromide, CTAB) a été utilisée pour recouvrir les NTC et les FG d'une coquille de MS uniforme. La figure 2A présente les images en microscopie électronique de deux composites (NTC@MS et FG@MS). L'épaisseur de la coque de silice poreuse est ajustable, avec des dimensions allant de 8 à 60 nm en fonction de la durée de l'étape de la condensation et de la quantité de précurseurs de silice utilisée. De plus, ces nanocomposites présentent une surface spécifique autour de 800 m² g⁻¹ avec une distribution de taille de pores monomodale de l'ordre de 2,5 nm.

Chargement de médicaments antitumoraux

Dans cette étude, pour chacun des deux systèmes étudiés, nous avons montré que la modification de surface des différents composites avec des couches de polysiloxane (APTS) a permis d'améliorer de façon très importante la quantité de médicaments chargés par rapport aux surfaces non modifiées. La figure 2B présente les profils de chargement de médicaments (« drug loading capacity », DLC) obtenus avec [DOX] pour différents NTC@MS. Par exemple, avec une concentration en DOX de 2 mg mL⁻¹, le NTC@MS30@APTS présente une capacité de charge en médicaments de près de 80 %, alors que la surface du support non modifié, NTC@MS30, ne présente une charge que de 18 %. Pour comprendre cet effet, des études d'imagerie MET ont été réalisées et ont montré que la couche de polysiloxane agissait comme une sorte d'éponge attirant les molécules de DOX qui s'auto-assemblent à la surface de la nanoparticule.

Étude de la libération de médicaments sous la lumière infrarouge

Nous avons ensuite étudié la libération de médicaments induite sous lumière IR, qui permet de convertir l'onde photonique en chauffage localisé, à partir de ces deux nanocomposites (figure 3). Dans une première expérience, deux échantillons NTC@MS et FG@MS ayant des charges très élevées en DOX (1,6 et 3,2 fois la masse en composites CNT@MS) ont été testés avec une exposition d'une heure à la lumière IR; les résultats montrent une libération de DOX dans les deux cas (188 et 44 µg mL⁻¹ vs. 12 et 13 µg mL⁻¹ pour les contrôles sans IR). D'autre part, nous avons également appliqué

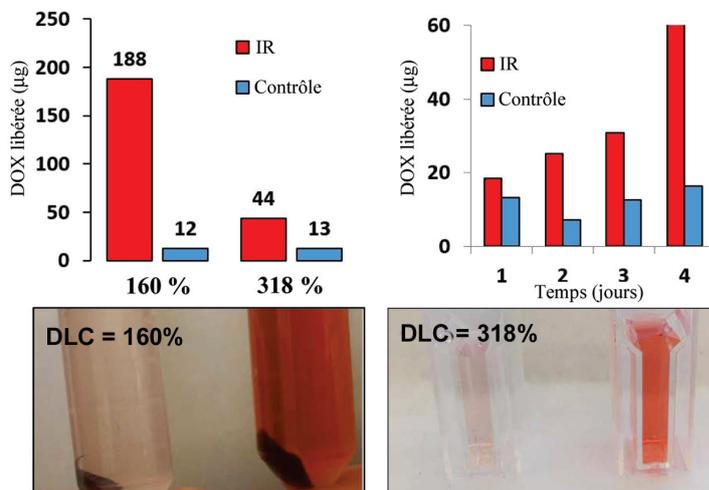


Figure 3 - Expériences de libération de doxorubicine (DOX) sous lumière infrarouge (IR). Adapté de [10] avec autorisation, © Wiley, 2018.

des rayonnements IR sous pulses présentant un intérêt certain en nanomédecine, car cela permet une libération contrôlée du médicament à différents moments programmés. Nous avons ainsi testé des séquences pulsées d'irradiation de 15 minutes avec une pause d'une heure, une fois par jour et pendant quatre jours. Pour ces mêmes échantillons, une augmentation substantielle et régulière de la quantité de DOX libérée a été observée après chaque jour consécutif d'exposition à la lumière IR pour atteindre jusqu'à plus de 60 µg mL⁻¹ de DOX libérée en solution, ce qui correspond à une quantité quatre fois plus importante par rapport au contrôle sans illumination IR (16 µg g mL⁻¹ de DOX libérée).

La conception de « nanoconstructions » encapsulant une charge élevée de médicaments, présentant une interface biocompatible et capable de libérer le médicament *via* des stimuli externes est devenue un défi dans le domaine des futurs matériaux pour la santé. Dans le cadre de nos travaux, nous avons montré que les matériaux carbonés composites revêtus de silice poreuse sont des matériaux prometteurs permettant de relever ce type de défi.

- [1] Mura S., Couvreur P., Nanotheranostics for personalized medicine, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2012**, *64*, p. 1394.
- [2] Lammers T., Aime S., Hennink W.E., Storm G., Kiessling F., Theranostic nanomedicine, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, p. 1029.
- [3] Mertz D., Sandre O., Bégin-Colin S., Drug releasing nanoplatforms activated by alternating magnetic fields, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, **2017**, *1861*, p. 1617, doi: 10.1016/j.bbagen.2017.02.025.
- [4] Cha C., Shin S.R., Annabi N., Dokmeci M.R., Khademhosseini A., Carbon-based nanomaterials: multifunctional materials for biomedical engineering, *ACS Nano*, **2013**, *7*, p. 2891.
- [5] Kostarelos K., Bianco A., Prato M., Promises, facts and challenges for carbon nanotubes in imaging and therapeutics, *Nat. Nanotechnol.*, **2009**, *4*, p. 627.
- [6] Ali-Boucetta H., Al-Jamal K.T., McCarthy D., Prato M., Bianco A., Kostarelos K., Multiwalled carbon nanotube-doxorubicin supramolecular complexes for cancer therapeutics, *Chem. Commun.*, **2008**, *4*, p. 459.
- [7] Madani S.Y., Naderi N., Dissanayake O., Tan A., Seifalian A.M., A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools, *Int. J. Nanomedicine*, **2011**, *6*, p. 2963.
- [8] Gong H., Peng R., Liu Z., Carbon nanotubes for biomedical imaging: the recent advances, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2013**, *65*, p. 1951.
- [9] Liu X. et al., Design of covalently functionalized carbon nanotubes filled with metal oxide nanoparticles for imaging, therapy, and magnetic manipulation, *ACS Nano*, **2014**, *8*, p. 11290.
- [10] Wells C., Völlin-Bringel O., Fiegel V., Harlepp S., Schueren B.V. der, Bégin-Colin S., Bégin D., Mertz D., Engineering of mesoporous silica coated carbon-based materials optimized for an ultrahigh doxorubicin payload and a drug release activated by pH, T, and NIR-light, *Adv. Funct. Mater.*, **2018**, *28*, 1706996, doi: 10.1002/adfm.201706996.

Cette fiche a été réalisée par **Damien MERTZ**, chargé de recherche au CNRS à l'Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS, UMR 7504 CNRS-Université de Strasbourg, damien.mertz@ipcms.unistra.fr), et **Dominique BÉGIN**, directeur de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie et Procédés pour l'Énergie, l'Environnement et la Santé (ICPEES, UMR 7515 CNRS-Université de Strasbourg, dominique.begin@unistra.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.