

# Application des nanoparticules par voie topique : avancée médicale entre bénéfique et risque

Ludwig VINCHES | ludwig.vinches@gmail.com

École de technologie supérieure, Département de génie mécanique, Montréal, Canada

Mots clés : **Accumulation, couches cutanées, nanoparticules, vecteurs de médicaments, voie topique**

Depuis quelques années, les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique intègrent les nanoparticules manufacturées (NPM) dans leurs protocoles de soins ou dans la formulation de médicaments (1). Par exemple, les nanoparticules d'argent vont être utilisées dans des onguents ou ajoutées à des formulations de pansements, du fait de leurs propriétés antibactériennes (2). Certaines thérapies contre le cancer ont montré une meilleure efficacité, lorsque la molécule active est jumelée avec des nanoparticules d'or jouant le rôle de vecteur du médicament (3). Plus récemment, des chercheurs se sont focalisés sur la possibilité d'utiliser les NPM « intelligentes » comme vecteurs de médicaments en application topique\*, c'est-à-dire, capables de libérer le médicament en des endroits spécifiques du follicule pileux où il pourra pénétrer ensuite dans le tissu folliculaire. Cette méthode d'administration d'un principe actif, présente de nombreux avantages comme la facilité d'application ou la réduction d'effets secondaires mais présente aussi des difficultés dues par exemple à une accumulation de NPM pouvant induire des risques pour la santé (4, 5). D'un autre côté, de nombreuses études ont montré que les NPM peuvent passer à travers les différentes couches cutanées et se retrouver dans l'urine et dans le sang, quelques jours voire quelques mois après l'exposition (6). Connaissant la toxicité de certaines NPM (7), le problème de leur accumulation reste un obstacle majeur lors de leur emploi dans des traitements par voie topique. La première publication présente une nouvelle stratégie de délivrance de la vitamine C par voie topique en utilisant des NPM pour traiter l'hyperpigmentation de la peau. Le second article met l'accent sur l'accumulation de NPM fonctionnalisées dans les différentes couches de la peau (couche cornée, follicules pileux et derme).

## Nanoparticules dans un gel destiné à administrer de la vitamine C par voie topique

DUARAH S. et al. (2017). Nanoparticle-in-gel system for delivery of vitamin C for topical application. Drug delivery and translational research, 7 (5) : p.750-760.

### Résumé

Dans cet article, les auteurs ont mis au point une nouvelle formulation pour administrer de la vitamine C par voie topique dans le but d'améliorer le traitement de l'hyperpigmentation\* cutanée. La formulation consiste à encapsuler de la vitamine C dans des nanoparticules (NP), qui sont ensuite dispersées dans un gel de polymère. Tout d'abord, les NP chargées en vitamine C ont été synthétisées suivant cinq ratios vitamine C/polymère allant de 1 à 5. Plusieurs paramètres physico-chimiques (taille des particules, potentiel zêta\*, indice de polydispersité, pH) sont évalués ainsi que la teneur en vitamine C des NP et leur efficacité de cas, la viabilité des cellules après test est comprise entre 80 et 100 % ce qui signifie que la formulation proposée par les auteurs est non-toxique dans les conditions expérimentales de l'étude.

### Commentaire

mêmes dispersées dans un gel pour application topique. Les auteurs s'attachent à bien détailler toutes les étapes de leur

piégeage de la vitamine C. Les auteurs ont montré que la formulation avec le ratio de 1 pour 3 est optimale, car elle présente, entre autres, un pH voisin de celui de la peau, une teneur en médicaments de 99 % et une efficacité de piégeage proche de 90 %. À l'aide d'une technique de dialyse, le pourcentage de relargage du médicament a été mesuré sur une période de 8 heures. L'encapsulation de la vitamine C permet un relargage progressif de la substance médicamenteuse. Pour faciliter son application, les auteurs ont dispersé les NP de vitamine C (formulation de ratio 1:3) dans un gel. Trois concentrations de vitamine C ont été testées (3, 5 et 7 %) et différents paramètres comme l'étalement, la viscosité ou le pourcentage du contenu médicamenteux ont été mesurés. Avec un relargage de 25 % après 8 heures d'application, les résultats sont optimaux pour un gel à 3 % de vitamine C. Les auteurs complètent leur étude en évaluant la cytotoxicité de la formulation de ratio 1 : 3 sur des fibroblastes\* embryonnaires de rat à des concentrations allant de 12,5 à 200 µg/mL. Dans tous les

Un excès de mélanine\* peut engendrer une hyperpigmentation\* de la peau. Afin d'y remédier, la vitamine C pourrait être utilisée par voie topique\*. Cependant, la vitamine C se dégrade rapidement ce qui diminue significativement son efficacité. Cet article relate une formulation médicamenteuse originale, qui consiste à encapsuler de la vitamine C dans des NP qui sont elles-mêmes dispersées dans un gel pour application topique. Ils décomposent leur étude en trois étapes : la synthèse, la dispersion dans une matrice en gel et

l'évaluation de la cytotoxicité du produit. Les résultats concluent à la stabilité du produit, à son relargage progressif, son application facilitée et sa non-toxicité aux doses testées. Bien que les tests de cytotoxicité aient montré un pourcentage de viabilité cellulaire de 80 à 100 % après traitement avec le produit synthétisé, il aurait été intéressant de mener une étude semblable avec des cellules de peau humaine. De plus, l'utilisation de peau humaine aurait permis d'évaluer plus adéquatement l'étalement du produit et possiblement sa pénétration dans les différentes couches de la structure du derme. Enfin, l'efficacité du produit sur la réduction de mélanine n'a pas été encore prouvée. Cette étude marque une avancée pour la formulation de médicaments administrés par voie topique. En effet, l'utilisation des nanoparticules comme vecteurs de médicaments rend la voie dermique beaucoup plus accessible. Cependant, le type de nanoparticules utilisées pour encapsuler le médicament ou le principe actif doit particulièrement être étudié, dont sa toxicité et son éventuelle accumulation dans l'organisme. Les auteurs ont conscience que des études supplémentaires doivent être menées afin de pouvoir garantir la sécurité, la qualité, la stabilité et l'efficacité d'un tel produit.

### **Accumulation préférentielle de nanotiges d'or dans les follicules pileux de la peau humaine : effet de la chimie de surface des nanoparticules**

MAHMOUD NN. et al. (2017). Preferential accumulation of gold nanorods into human skin hair follicles: effect of nanoparticle surface chemistry. *Journal of Colloid and Interface Science*, 503 : p.95-102.

#### **Résumé**

Cet article détermine les zones préférentielles de la structure de la peau où des nanoparticules d'or (NP-Or) fonctionnalisées peuvent s'accumuler. Pour cela, les auteurs ont synthétisé des NP-Or qu'ils ont ensuite fonctionnalisées avec différents types de ligands\*, choisis en fonction de leur charge ou de leur affinité avec le caractère hydrophile du derme ou lipophile\* du follicule pileux. Les NP-Or obtenues sont caractérisées par zétamétrie et par microscopie. Les résultats sont conformes aux attentes des auteurs tant d'un point de vue de la charge, de la forme que de la stabilité (pas d'agglomération). Les différentes nanoparticules sont déposées sur la face externe de la peau (échantillons à forte densité de poils provenant d'un donneur ayant subi une chirurgie esthétique abdominale) pendant 24 heures à une température de 37°C. La face interne est maintenue en contact avec une solution physiologique. À la fin de ce traitement, la première couche de la peau (couche cornée) est retirée pour être analysée. Le derme ainsi que les follicules pileux sont également isolés. Les premiers résultats obtenus par spectrométrie d'émission optique à plasma induit concernent l'effet de la charge de surface sur l'accumulation des NP-Or. Selon le type de ligands, le pourcentage de particules pénétrantes diffère. Il apparaît ainsi que les NP-Or fonctionnalisées avec le ligand PS (polystyrène hydrophobe) s'accumulent plus facilement dans les follicules pileux (13 %) et qu'en revanche, les NP-Or fonctionnalisées avec le ligand PEG (polyéthylène glycol neutre) s'accumulent principalement dans le derme (13 %) et dans la couche cornée

(8 %). Les deux autres types de ligand ne présentent pas d'accumulation supérieure à 2 %. Dans un second temps, les auteurs ont évalué la distribution spatiale des NP-Or fonctionnalisées avec du PEG dans les follicules pileux et les couches cutanées à l'aide d'un spectromètre de masse à plasma induit couplé à l'ablation laser. Les résultats montrent une concentration élevée d'or dans la couche cornée (10µg/g). Dans le derme, la distribution est hétérogène (1 à 10µg/g). L'or est également distribué dans les follicules pileux. Ces résultats présentent une bonne corrélation avec ceux obtenus dans l'étude de Duarah et al. En conclusion, les NP-Or hydrophobes seraient plus adaptées pour cibler les follicules pileux alors que les NP-Or fonctionnalisées avec du PEG seraient plus appropriées pour atteindre le derme, en raison de leur caractère hydrophile.

#### **Commentaire**

Dans cet article, les auteurs mettent en évidence l'accumulation de NP-Or fonctionnalisées, dans les différentes couches de la peau. En fonction de leur charge de surface, elles pénètrent préférentiellement dans la couche cornée, les follicules pileux ou le derme. Cette préférence est principalement due au caractère hydrophile ou lipophile des sites de pénétration.

Ces résultats apportent deux conclusions importantes. Premièrement, ils confirment le passage de NP-Or à travers les structures de la peau, mais aussi leur accumulation mesurable. Bien que le but de ce travail ne soit pas de déterminer la toxicité éventuelle de ces nanoparticules fonctionnalisées dans cette région du corps, une étude toxicologique serait nécessaire. En effet, des doses cumulées pourraient entraîner des effets indésirables comme des dermatites. De plus cette accumulation ne permet pas la délivrance du principe actif ce qui risque de réduire considérablement son efficacité. Dans un second temps, les auteurs répondent indirectement à la problématique d'une pénétration facilitée. En effet, en connaissant les effets de la charge de surface due aux différents ligands, des nouvelles recherches pourraient permettre la mise au point de vecteurs médicamenteux plus efficaces en favorisant la pénétration des différentes couches de la peau, sans pour autant favoriser des accumulations indésirables.

#### **CONCLUSION GÉNÉRALE**

**Ces articles présentent les deux faces d'une même médaille. D'un côté, Duarah et al. ont développé une stratégie innovante pour favoriser l'utilisation de nanoparticules manufacturées comme vecteur de médicament dans le cadre d'un traitement par voie topique. D'un autre côté, Mahmoud et al. ont quantifié l'accumulation des NPM dans les différentes couches cutanées, ce qui pourrait, à concentration déterminée, se révéler toxique et se traduire par exemple, par des dermatites ou autres effets indésirables cutanés. Ces travaux s'appuient sur des protocoles expérimentaux rigoureux et utilisent de multiples technologies de pointe nécessaires pour caractériser les nanoparticules, en particulier dans le domaine du vivant. Les résultats présentés dans ces deux articles sont complémentaires.**

En effet, dans le cas d'une hyperpigmentation de la peau, c'est le derme qui doit être traité. Ainsi, en ciblant la bonne fonctionnalisation, il serait possible de cibler uniquement le derme sans pour autant créer une accumulation dans la couche cornée ou dans les follicules pileux. Parfaire nos connaissances dans ce domaine permettra une amélioration des traitements administrés par voie topique, mais également de limiter les effets d'accumulation néfastes dans les différentes couches de la peau.

#### GENERAL CONCLUSION

*These articles present the two sides of the same coin. On the one hand, the authors of the first article develop an effective strategy, safe at first glance, to promote the use of manufactured nanoparticles (MNP) as a drug carrier in the context of topical treatment. On the other hand, the second article attempts to quantify the accumulation of MNPs in the various skin layers, which could, at a given concentration, prove toxic and induce, for example, dermatitis or other skin diseases.*

*This work is based on rigorous experimental protocols and on the use of multiple advanced technologies necessary to characterize nanoparticles and in particular in the field of living organisms.*

*The results presented in these two articles are complementary. Indeed, a better knowledge of the effects of surface charge (variable depending on the type of functionalization) could facilitate the penetration of MNP through the different layers of the skin without creating accumulations. It could also be used to target specific skin layers. Indeed, in the case of hyperpigmentation of the skin, it is the dermis that must be treated. However, by employing good functionalization, it would be possible to target only the dermis without adverse accumulations in the stratum corneum or in the hair follicles. Improving our knowledge in this area will allow us to better perfect topically administered treatments, but also permit us to limit adverse effects of accumulation in the different layers of the skin.*

#### Lexique

**Fibroblaste** : cellule de soutien présente dans le tissu conjonctif et en particulier dans le derme.

**Hyperpigmentation** : assombrissement de la peau dû à une augmentation de la concentration en mélanine

**Ligand** : molécule ayant la capacité de se lier à un ou plusieurs récepteurs.

**Lipophile** : se dit d'une substance chimique qui est soluble dans un corps gras.

**Mélanine** : pigment biologique responsable de la coloration de la peau, des cheveux ou encore des yeux

**Potentiel zêta** : indicateur des interactions entre des particules en solution traduisant leur stabilité.

**Topique** : se dit d'un médicament dont l'application se fait sur une partie externe du corps.

#### Publications de référence

1 **Gratton S.** et al. (2007). Nanofabricated particles for engineered drug therapies: A preliminary Biodistribution study of PRINT (TM) nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 121 : p.10-18.

2 **Ge L.** et al. (2014). Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity. *International Journal of Nanomedicine*, 9 : p.2399-2407.

3 **Gholipourmalekabadi M.** et al. (2017). Targeted Drug Delivery Based on Gold Nanoparticle Derivatives. *Current Pharmaceutical Design*, 23 : p.2918-2929.

4 **Prow TW.** et al. (2011). Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63 : p.470-491.

5 **Patzelt A.** et al. (2017). Do nanoparticles have a future in dermal drug delivery? *Journal of Controlled Release*, 246 : p.174-182.

6 **Gulson B.** et al. (2010). Small Amounts of Zinc from Zinc Oxide Particles in Sunscreens Applied Outdoors Are Absorbed through Human Skin. *Toxicological Sciences*, 118 : p.140-149.

7 **Alkilany MA.** et al. (2010). Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far? *Journal of Nanoparticle Research*, vol.12 : p.2313-2333.

#### Revue de la littérature

**Nawaz A.** et al. (2017). Microwave as skin permeation enhancer for transdermal drug delivery of chitosan-5-fluorouracil nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*, 157 : p.906-919.

**Zoubari G.** et al. (2017). Effect of drug solubility and lipid carrier on drug release from lipid nanoparticles for dermal delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 110 : p. 39-46.

**Takeuchi I.** et al. (2017). Skin permeability and transdermal delivery route of 50-nm indomethacin-loaded PLGA nanoparticles. *Colloids and Surface. B, Biointerfaces*, 159 : p.312-317.

**Ferreira M.** et al. (2017). Topical co-delivery of methotrexate and etanercept using lipid nanoparticles: A targeted approach for psoriasis management. *Colloids and Surface. B, Biointerfaces*, 159 : p.23-29.

**Sapino S.** et al. (2017). Mesoporous silica nanoparticles as a promising skin delivery system for methotrexate. *International Journal of Pharmaceutics*, 530 (1-2): p.239-248.

### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt