

Groupe « bio-acoustique des nano-systèmes »

Agents de contraste nanométriques et thérapeutiques

Nicolas TAULIER



Problématiques

Utilisation des ACU pour des applications :

1) de diagnostique (tumeurs, angiogénèse)

- ACU de taille nanométrique
- ACU ciblés
- ACU stables

Problématiques

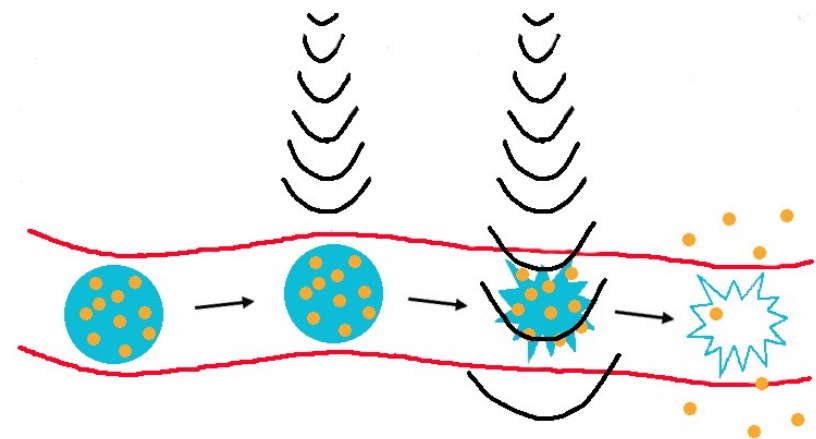
Utilisation des ACU pour des applications :

1) de diagnostique (tumeurs, angiogénèse)

- ACU de taille nanométrique
- ACU ciblés
- ACU stables

2) Thérapeutique (tumeurs, angiogénèse)

- Destruction contrôlée des ACU
- ACU stables



Problématiques

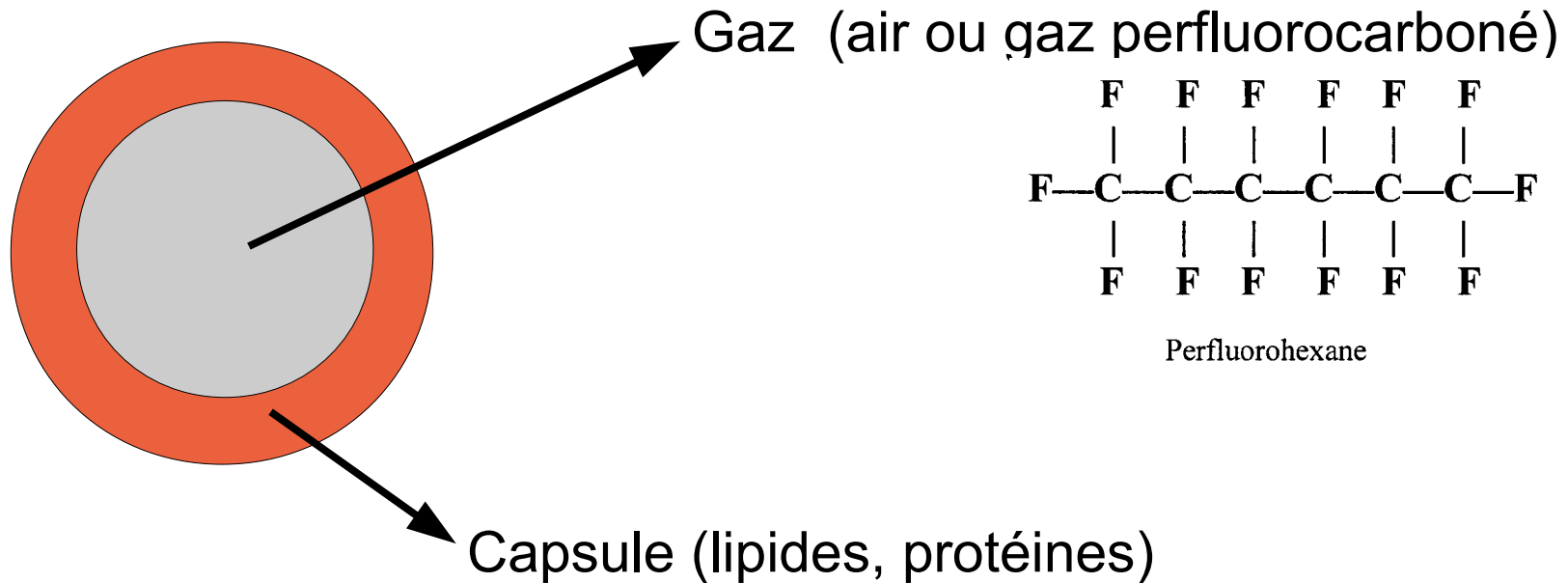
Limitations liées à l'usage des agents de contraste ultrasonore (ACU) commerciaux :

- Courte durée de vie (plusieurs minutes),
- Composition exacte mal connue,
- Pas de caractérisation des propriétés élastiques et mécaniques,
- Pas de contrôle sur la structure des ACU.

Projet en cours :

→ **Conception de nouveaux ACU**

Structure générale des ACU commerciaux



Ce sont des émulsions !

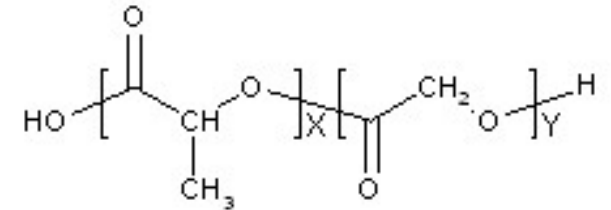
Conception d'ACU. Démarche

1^{ière} approche : ne pas utiliser d'émulsion!

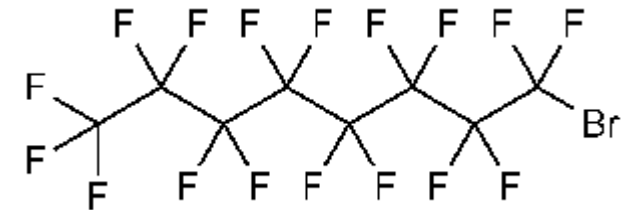
→ Protocole de fabrication

→ nano et micro-particules :

- capsule polymérique (PLGA : Poly Lactic-co-Glycolic Acid)
- cœur liquide (PFOB : PerFluoro-Octyl Bromide)



x - Number of units of Lactic Acid
y - Number of units of Glycolic Acid



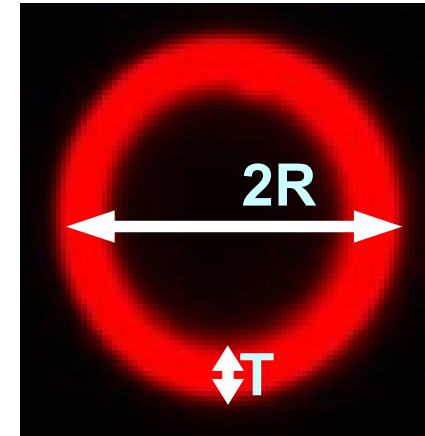
Collaborations avec des chimistes :

N. Tsapis et E. Fattal, Faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry.

Propriétés des particules

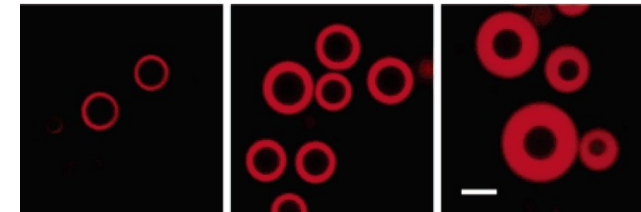
Nous avons un contrôle sur :

- le diamètre ($2R$) : 100 nm à 10 μm

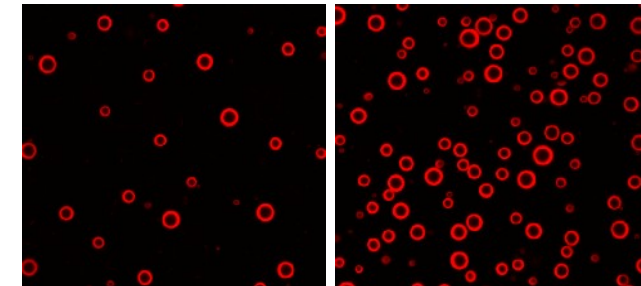


- l'épaisseur de capsule (via T/R) :

$$0,25 < T/R \leq 1$$



- la concentration C en ACU

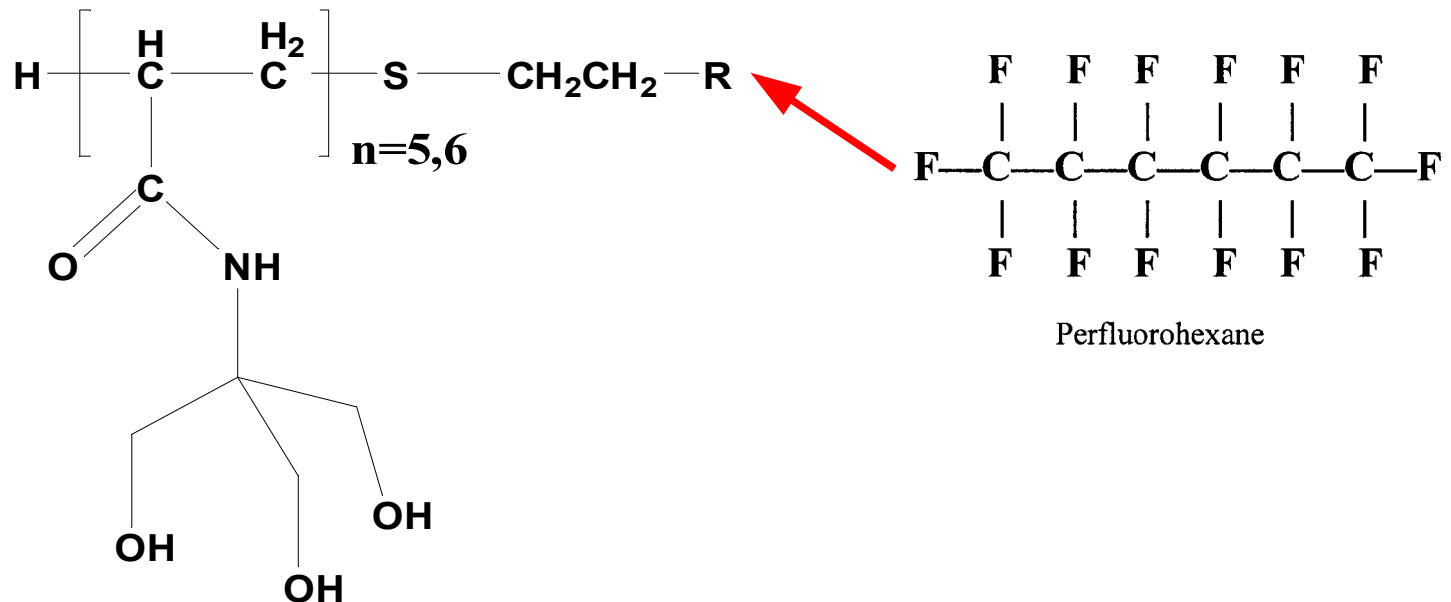


Conception d'ACU. Démarche

2^{ème} approche (récente) : adapter la capsule au cœur perfluorocarboné !

→ émulsion :

- chaîne carbonée (CH₂) ↔ chaîne perfluorocarbonée (CF₂)



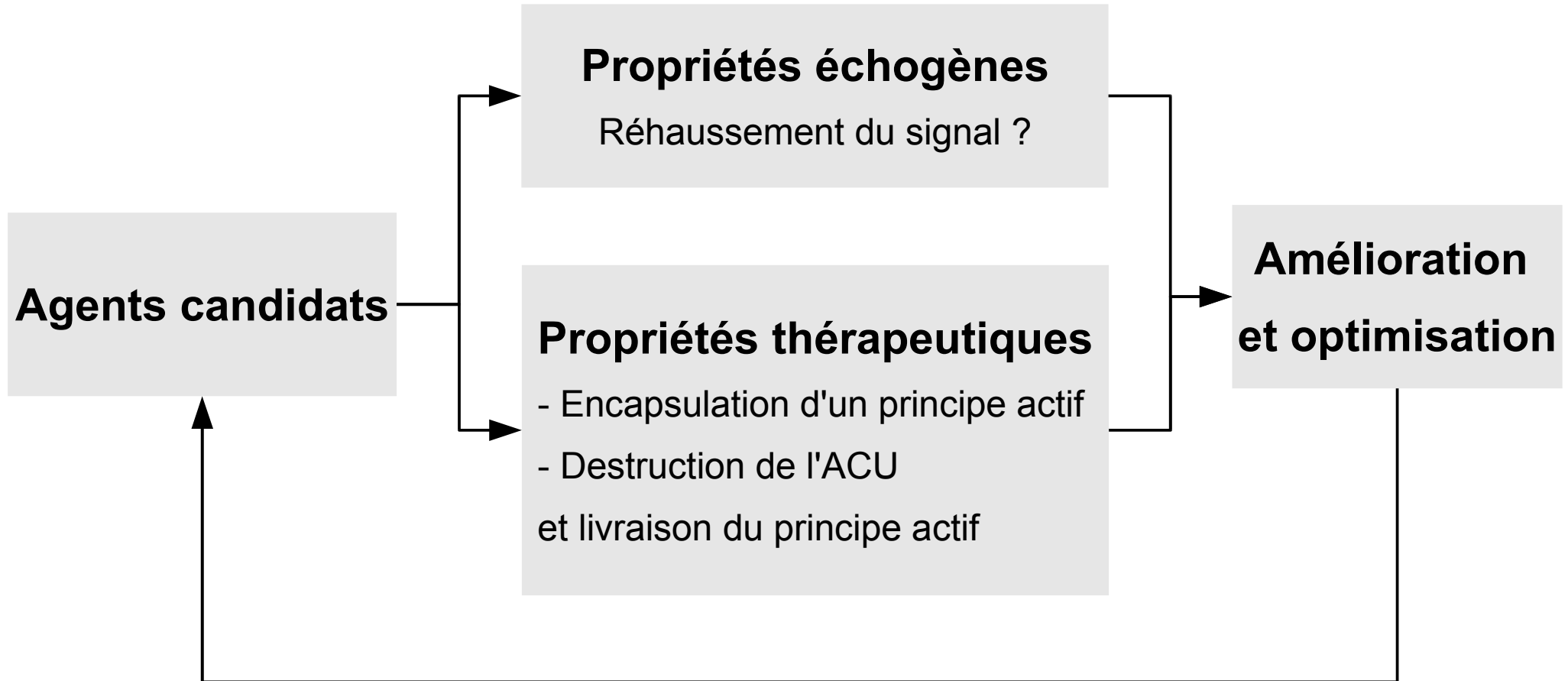
Collaborations avec des chimistes :

B. Pucci et C. Contino-pepin, Université d'Avignon.

Propriétés de l'émulsion

- Possibilité de changer le cœur perfluorocarboné :
 - PFOB
 - PerFluoro-Pentane (PFP)
 - PerFluoro-Hexane (PFH)
 - mélange de perfluocarbones
- Diamètre moyen de 400 nm.
- Fabrication simple et rapide

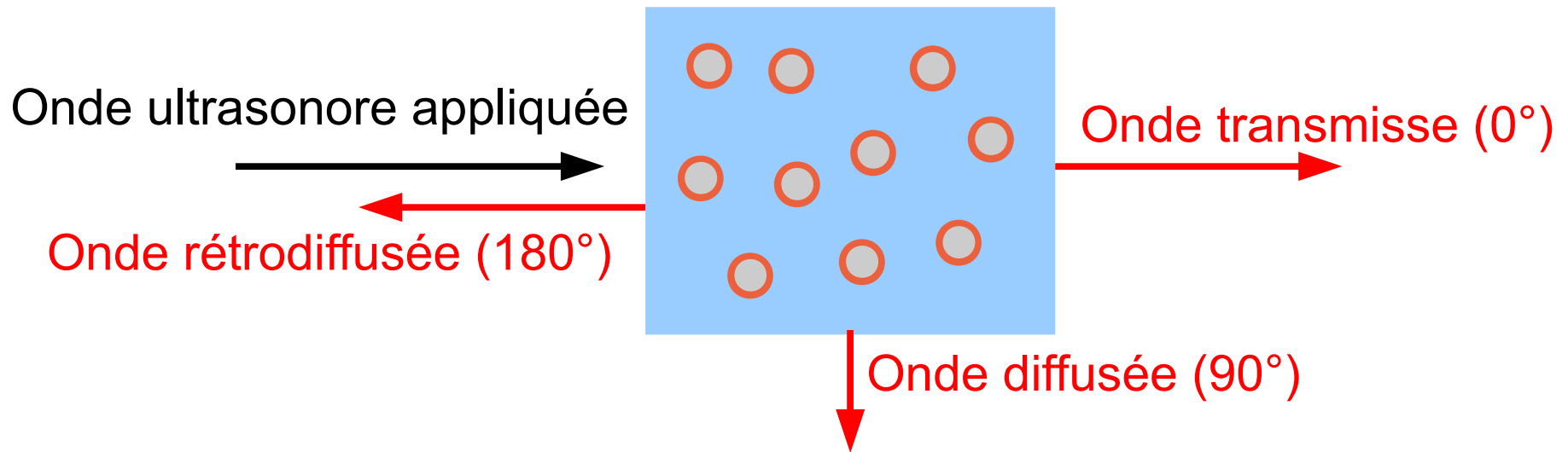
Optimisation des candidats d'ACU



Mesures des propriétés échogènes des ACU

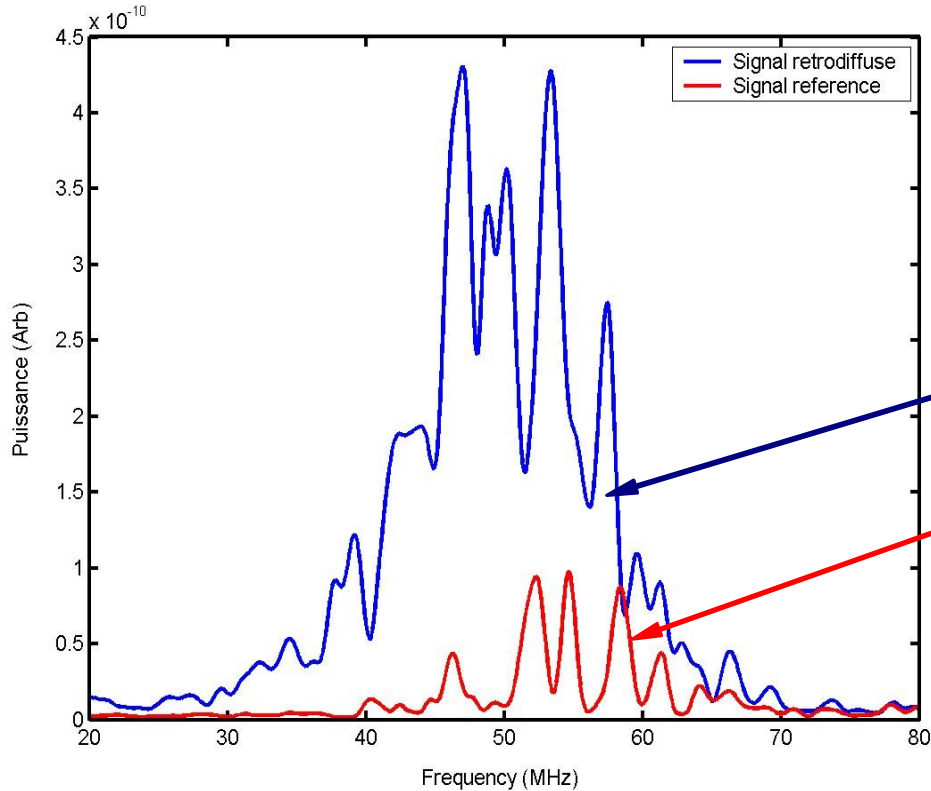
Mesures expérimentales *in vitro* :

- de rétro-diffusion, à 180° (fondamentale et harmonique)
- de diffusion, à 90° (fondamentale et harmonique)
- d'atténuation
- mesure de vitesse ultrasonore



Fréquence ultrasonore appliquée : 5 et 50 MHz

Mesures des propriétés échogènes des ACU



Densités spectrales de puissance :

- dans une solution d'ACU : $PSD_{sol}(f)$

- dans le solvant : $PSD_{ref}(f)$

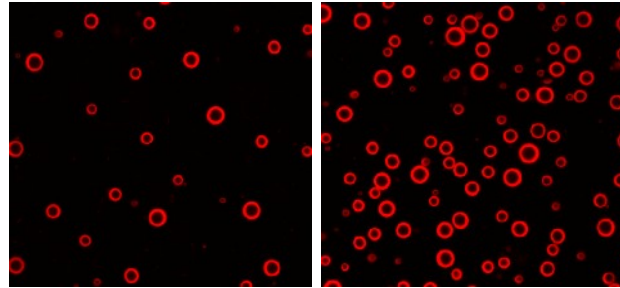
Atténuation :

$$\alpha(f) = \frac{10}{L} \log \left(\frac{PSD_{ref}(f)}{PSD_{sol}(f)} \right)$$

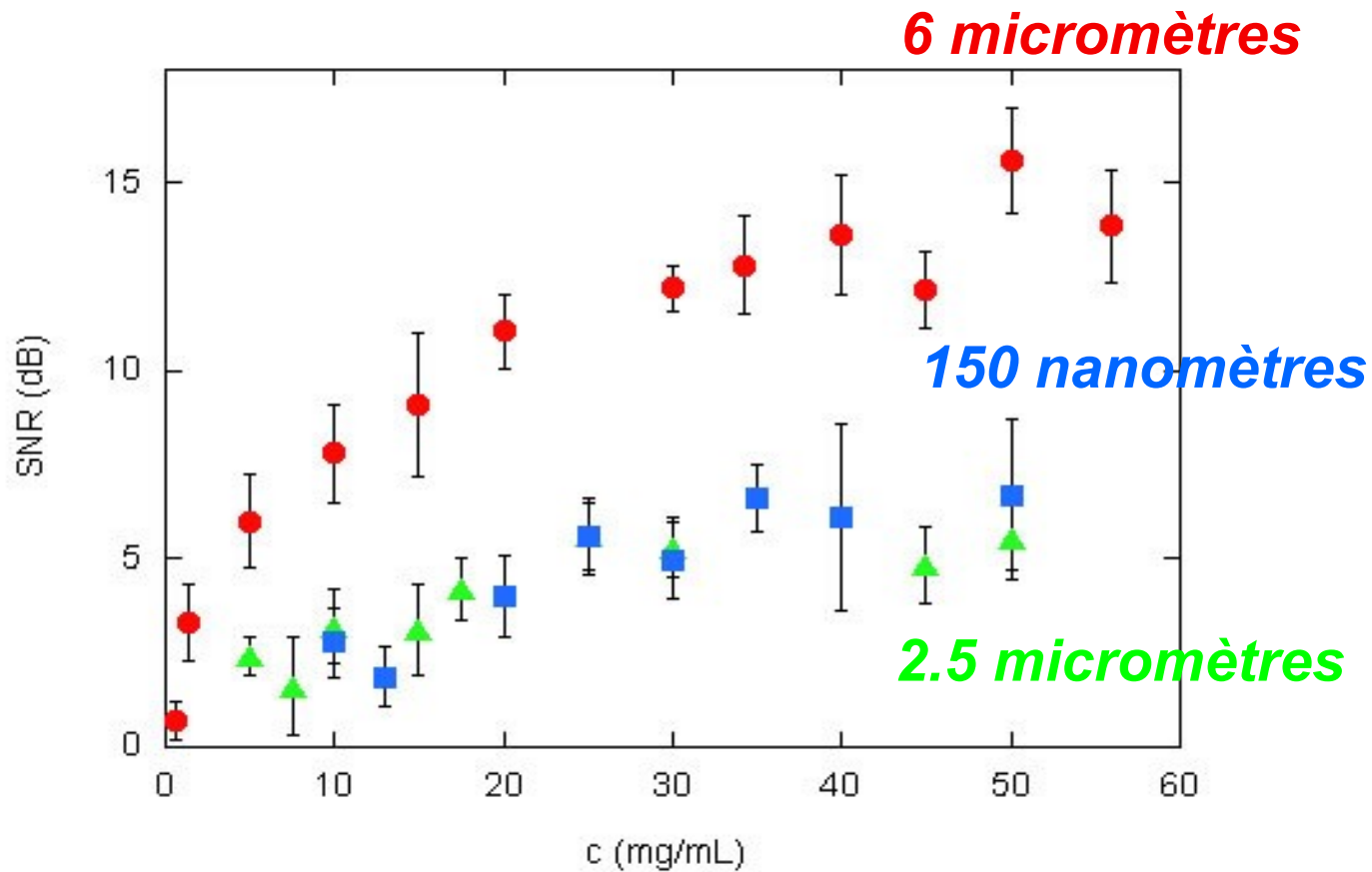
Rapport signal à bruit :

$$SNR = 10 \log \left(\frac{\langle PSD_{sol} \rangle}{\langle PSD_{ref} \rangle} \right)$$

Exemple de mesures expérimentales (*in vitro*)



Variation du SNR (concentration $C > 40$ mg/ml)



Particules :

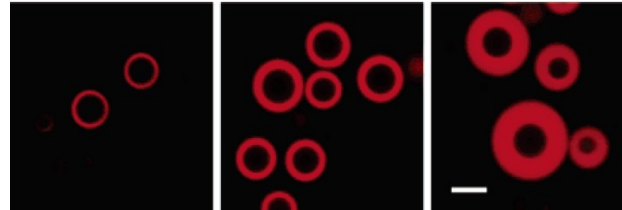
T/R = 0.35

PLGA/PFOB

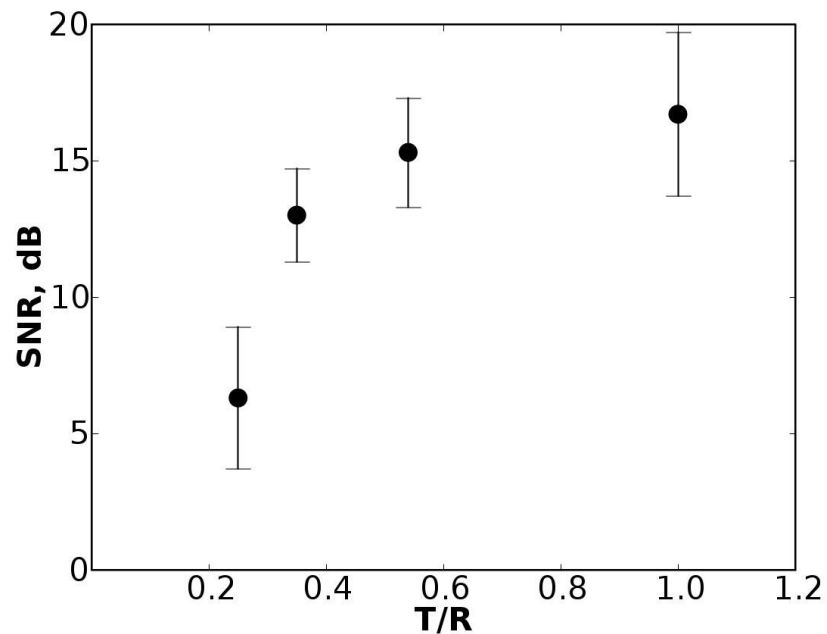
Signal :

à 50 MHz

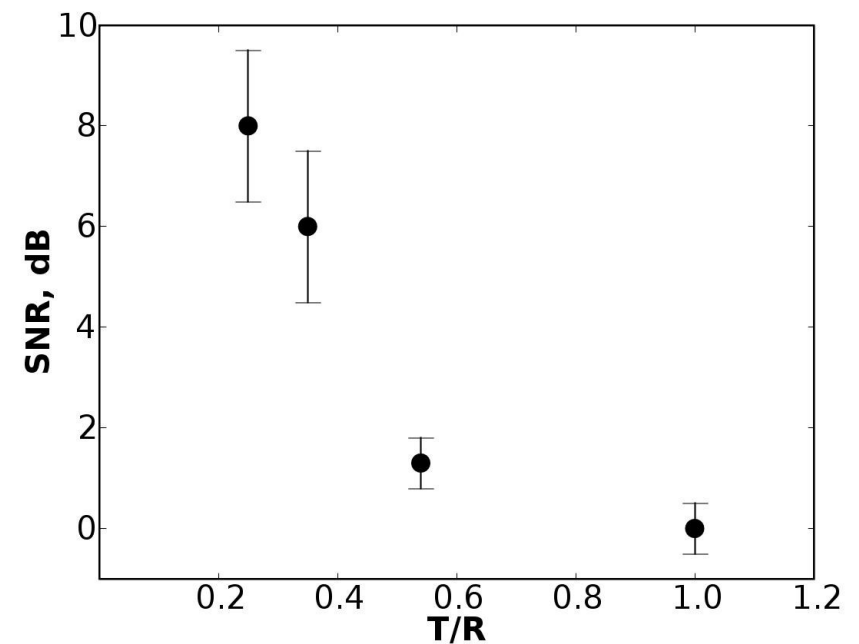
Exemple de mesures expérimentales (*in vitro*)



Variation du SNR (concentration $C > 40$ mg/ml)



Microparticules (6 μm)



Nanoparticules (150 nm)

à 50 MHz

Interaction onde ultrasonore - nanoparticules

Plus la capsule est fine, meilleur est le réhaussement !

Pourquoi ?

Mesures des propriétés physiques (autres que structurales):

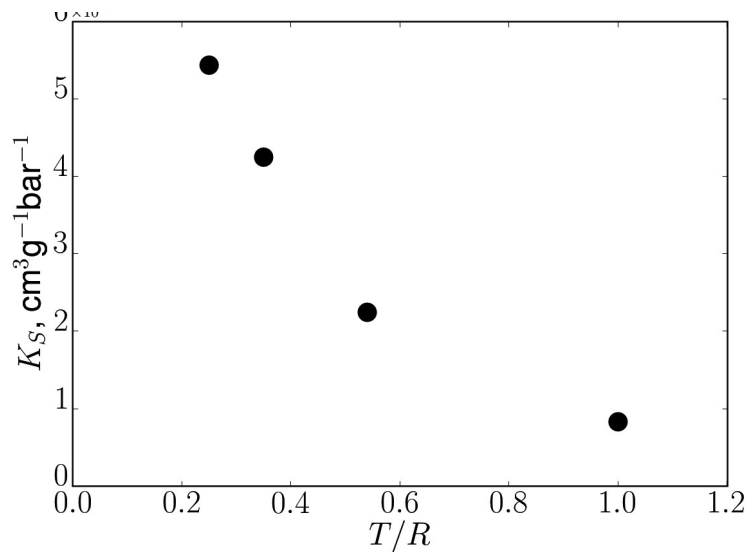
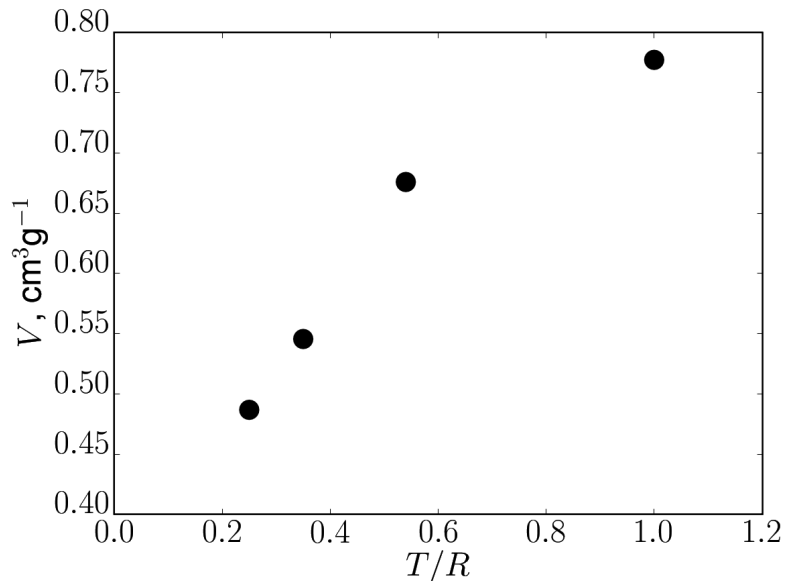
- Mesure de masse volumique (ρ)
- Mesure de vitesse ultrasonore (U)
- Compressibilité (K) ou rigidité

Modèle de Morse-Ingard:

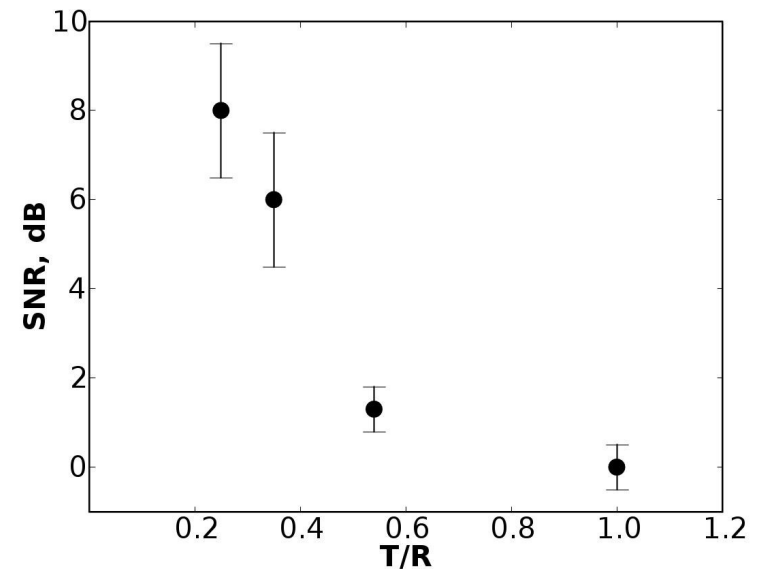
$$\sigma_{diff} = \left[\frac{64}{9} \pi^5 \frac{R^6}{\lambda_0^4} \right] \left[\left| \frac{\kappa_{diff} - \kappa_0}{\kappa_0} \right|^2 + \frac{1}{3} \left| \frac{3(\rho_{diff} - \rho_0)}{2\rho_{diff} + \rho_0} \right|^2 \right]$$

Comparaison entre propriétés échogènes et physiques

- Mesure de masse volume : ρ (et volume apparent V)
- Mesure de compressibilité adiabatique : K_S

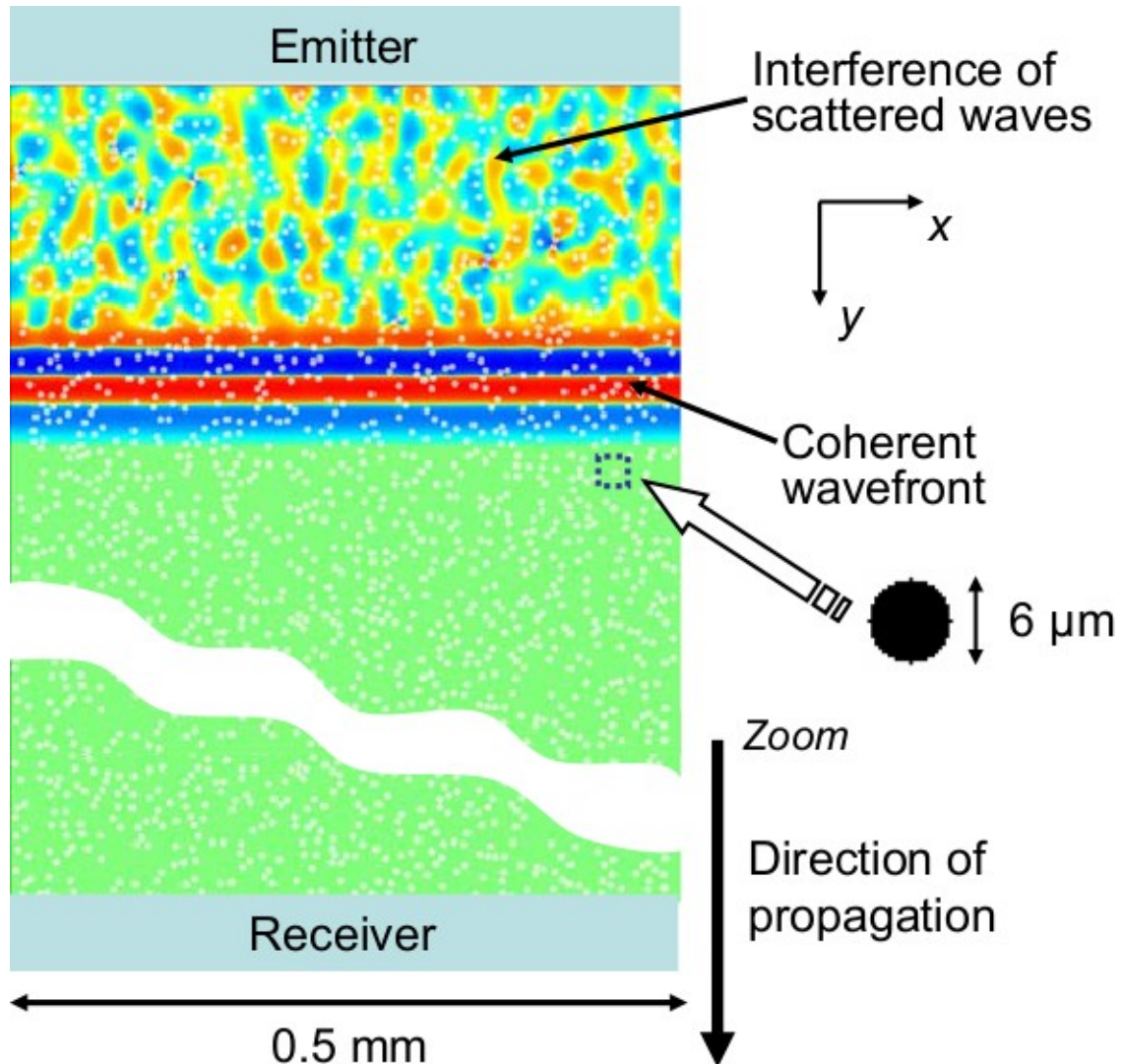


Nanoparticules (150 nm)



Le modèle de Morse et
Ingard ne marche pas ici!

Simulations (méthode des différences finies)

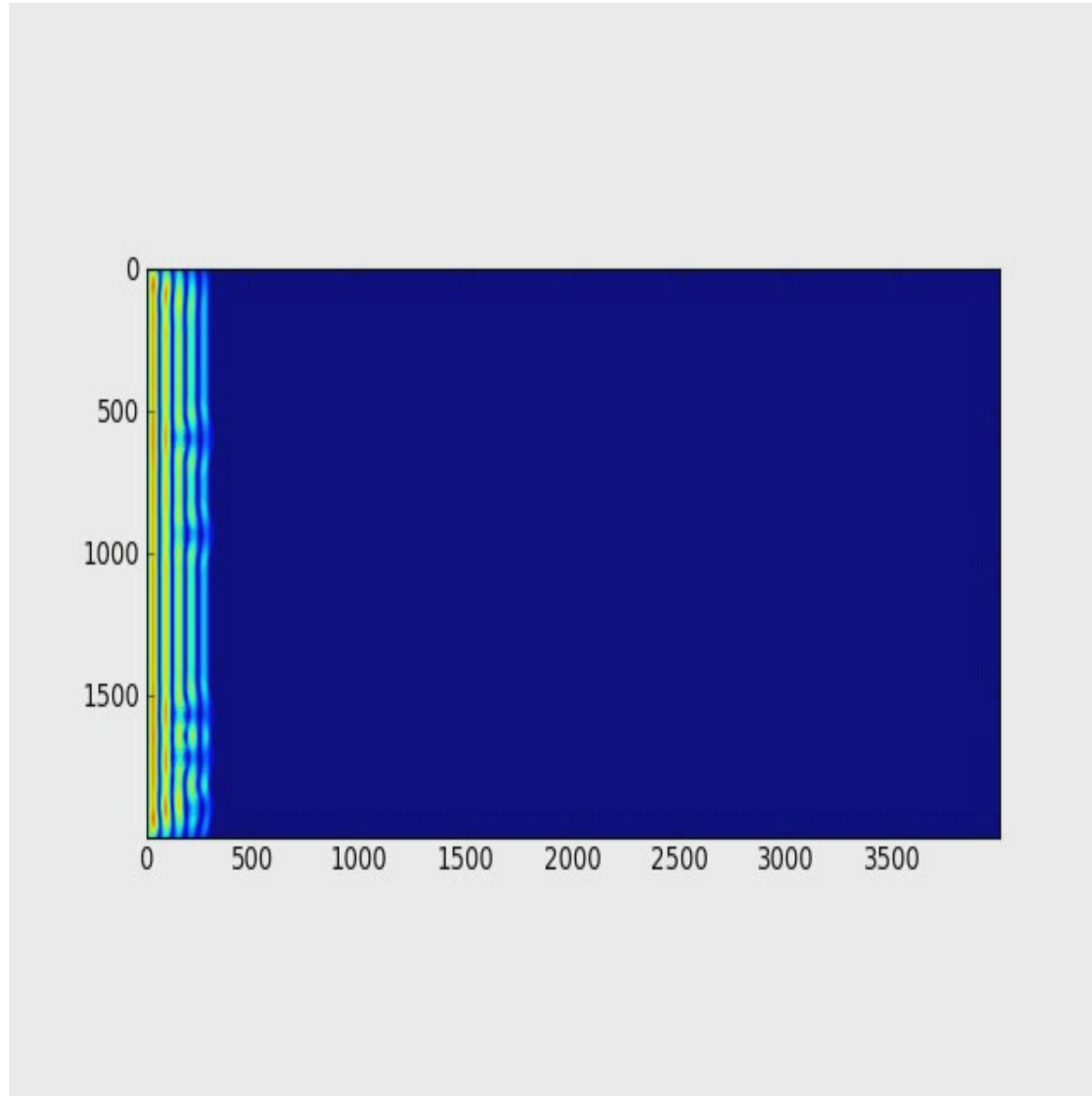


Mesures de :

- l'atténuation
- le SNR (à 90° et 180°)
- Vitesse ultrasonore

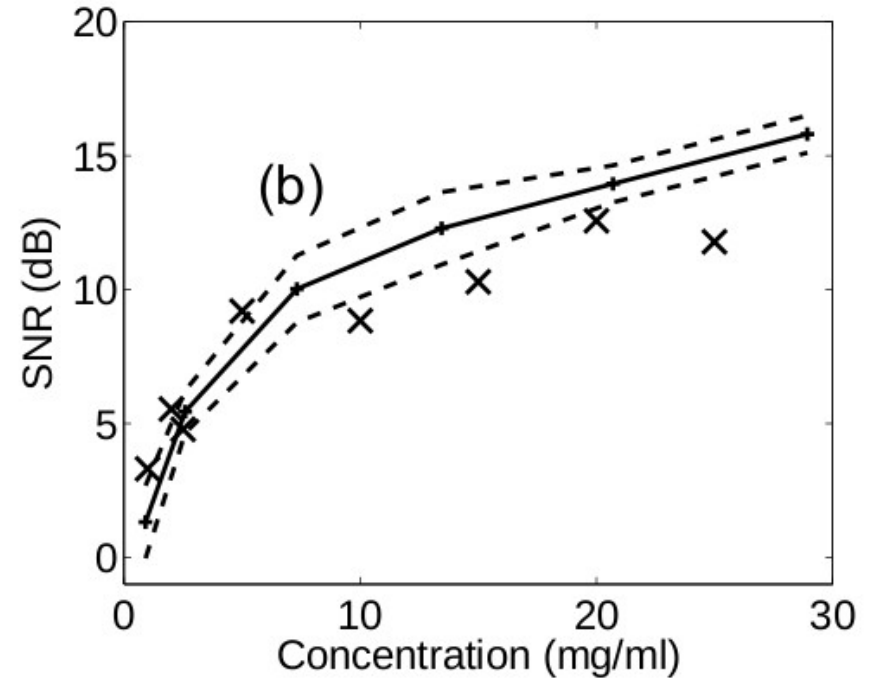
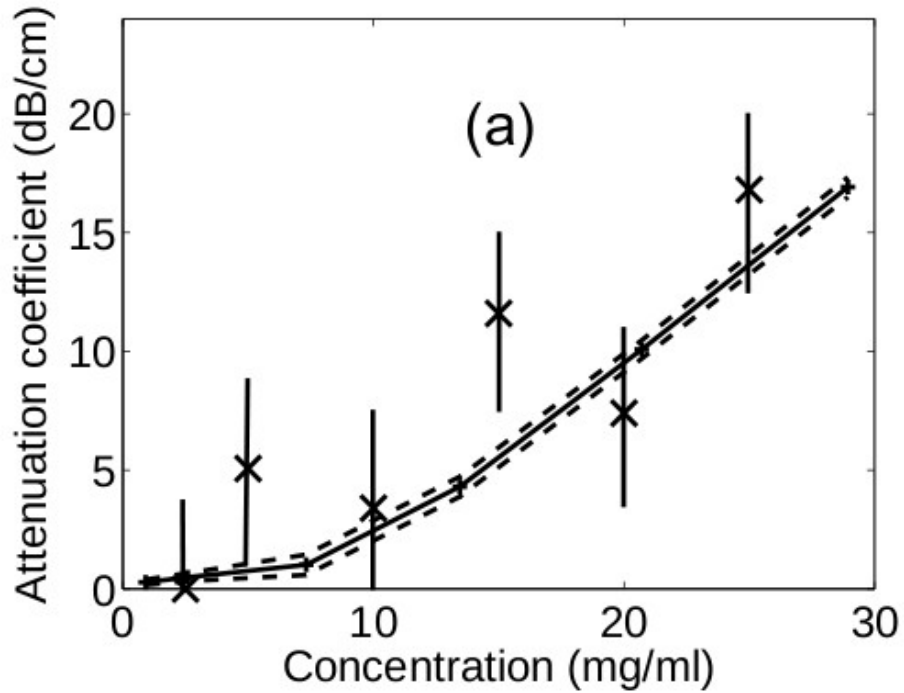
Exemple de simulations à 50 MHz

sur des solutions de microsphère de polystyrène (5,6 μm)

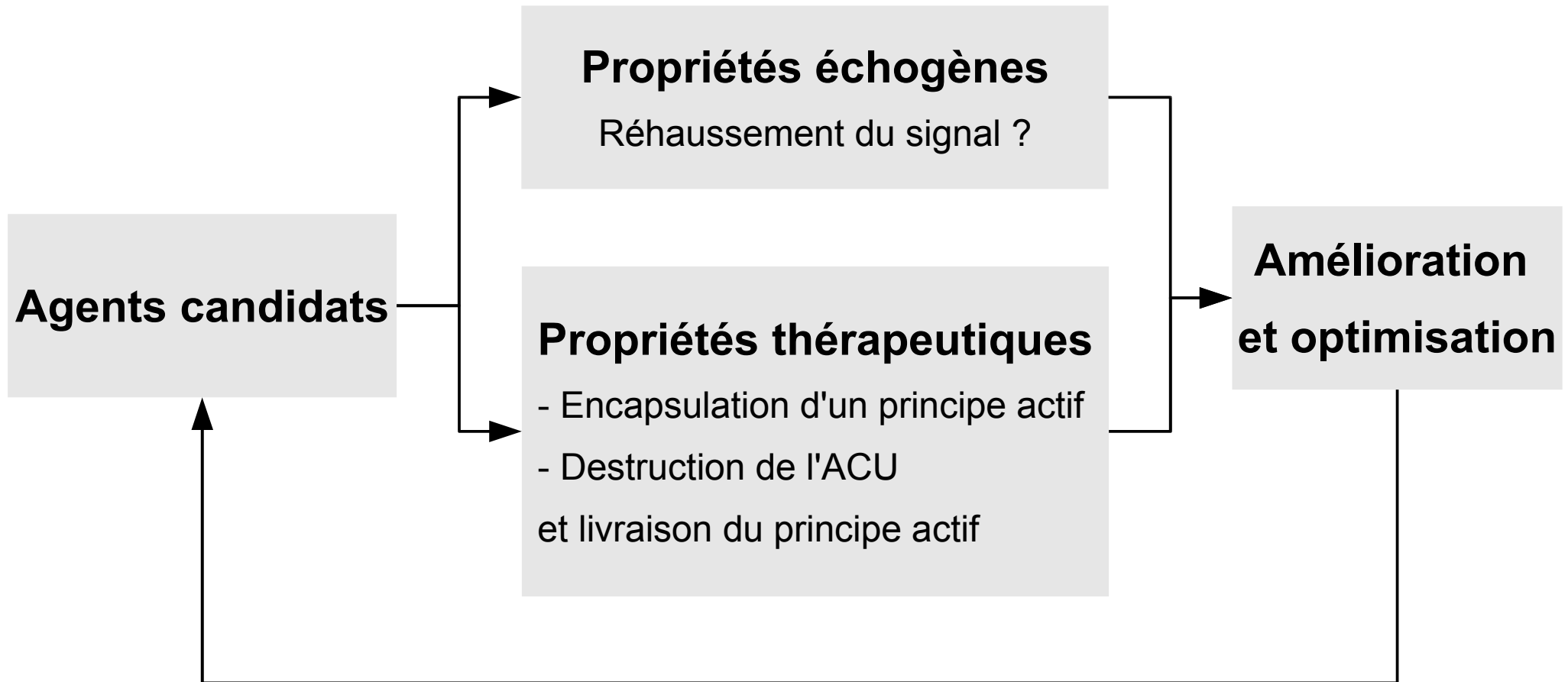


Exemple de simulations

Sur des microsphères homogènes de polystyrène



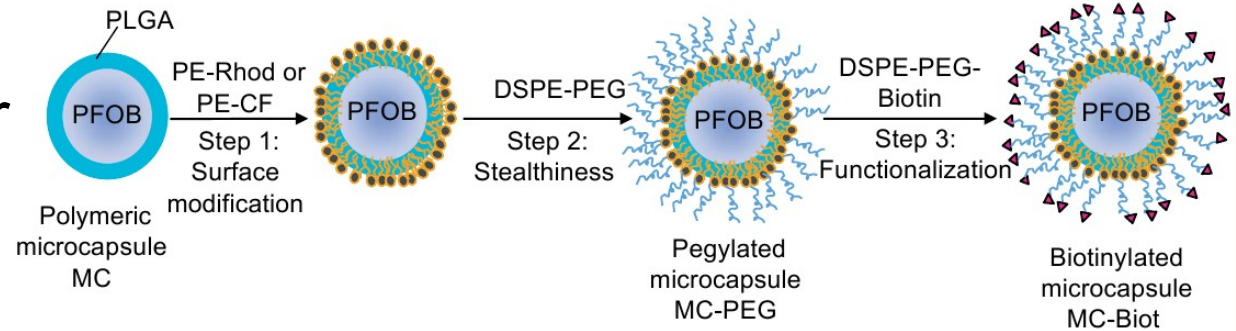
Optimisation des candidats d'ACU



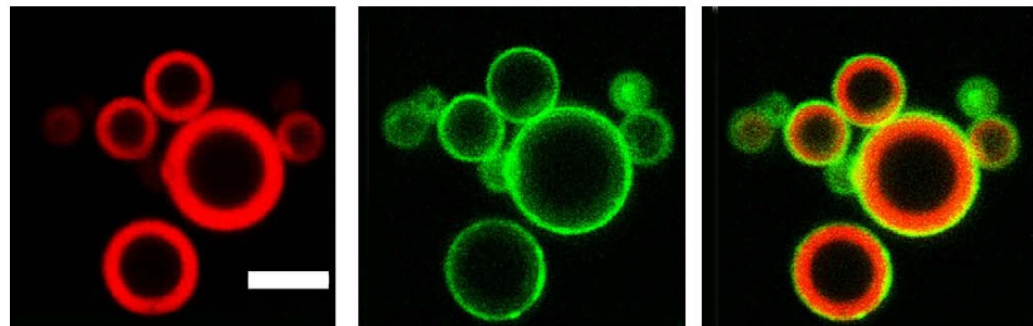
Destruction des nanoparticules

1. Nos nanoparticules sont trop résistantes : elles « n'explorent » pas
2. Cependant il serait possible de dégrader rapidement la capsule polymérique :

→ Livraison activée par



→ Ciblage moléculaire :



Destruction des nanoparticules

Nanoparticule PLGA :

Le rapport acide lactique sur acide glycolique a été changé : on espère une plus grande fragilité de la capsule

Nanoparticule FTAC :

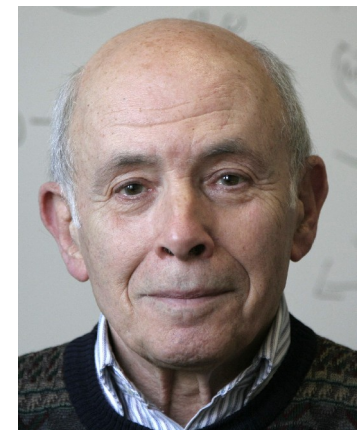
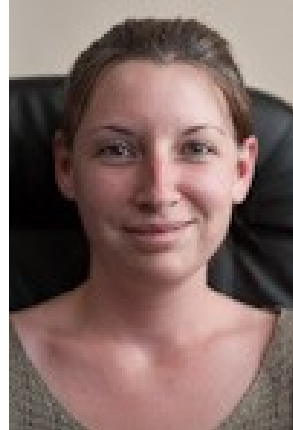
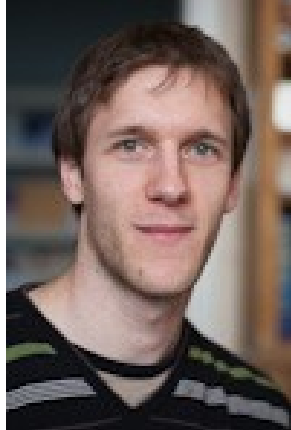
Étude très récentes mais :

- On arrive à détruire les agents
- On obtient des signaux aux fréquences fondamentales et harmoniques plus important que pour les nanoparticules de polymère

Conclusion

- Interaction ultrasons et particule :
encore beaucoup de choses reste à comprendre
- Applications diagnostique et thérapeutique :
les nanoémulsions avec FTAC semblent prometteurs
- Imagerie bimodale : Imagerie ultrasonore et IRM du fluo

Groupe « bio-acoustique des nano-systèmes » :



H. Benabdelhak

R. Berti

L. Freret

N. Taulier

W. Urbach

M. Waks

Collaborations :

E. Pisani, R. Diaz-Lopez, N. Tsapis, E. Fattal (Faculté de Pharmacie)

C. Contino-Pepin, B. Pucci (Université d'Avignon)

G. Haïat (Université Paris Diderot)