

Nanoparticules lipidiques solides de dacarbazine versus solution de dacarbazine : augmentation de la cytotoxicité sur lignées kératinocytaires

V Bertholle^{1,2}, NTH Pham¹, C Tracol¹, K Padois¹, C Cantieni, M Haftek¹, F Falson¹, F Pirot^{1,2}

¹ EA 4169 Faculté de Pharmacie, Université Lyon1.

² Hospices Civils de Lyon.



Hôpitaux de Lyon

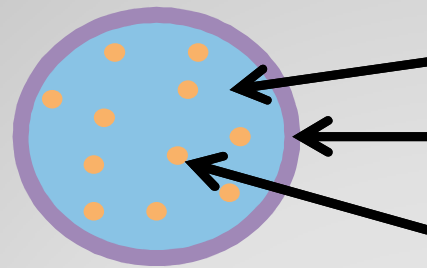


FRI PHARM



Objectifs

- Mise au point d'une suspension de SLN chargée à 0.2% de DTIC



Lipide solide à température ambiante

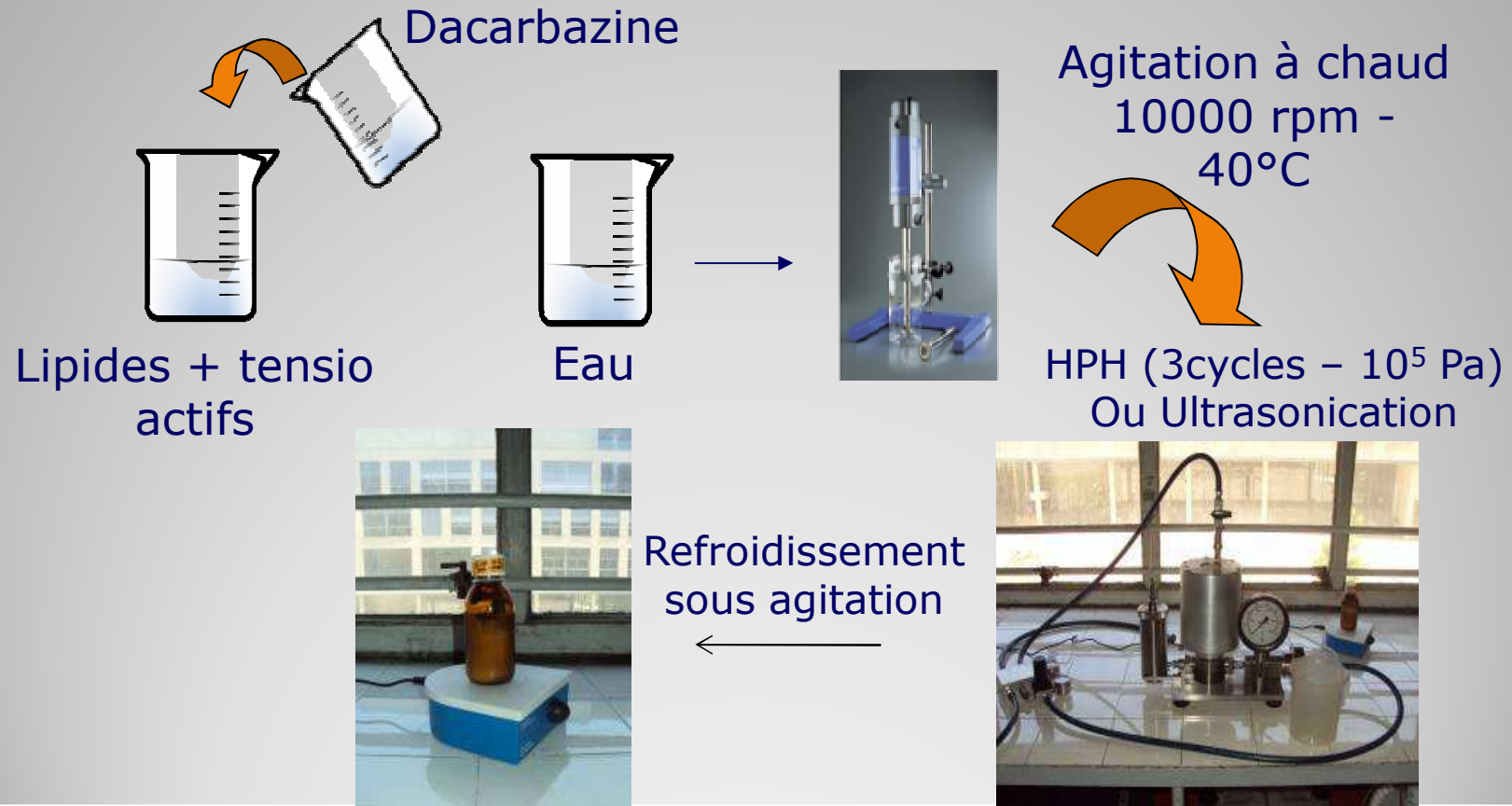
Surfactant(s)

DTIC

- Caractérisation physico-chimique
- Etude de cytotoxicité

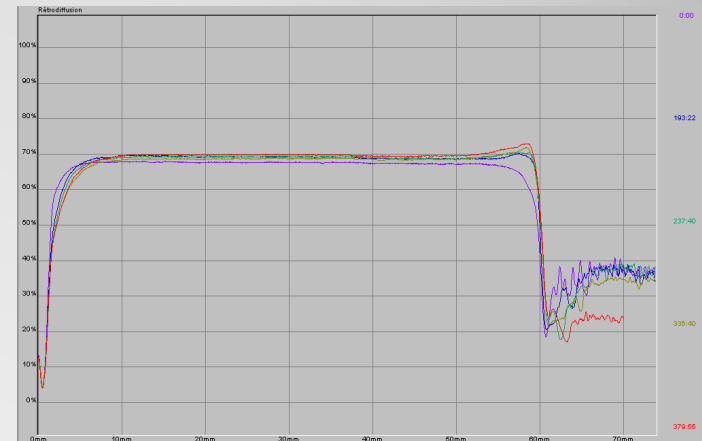
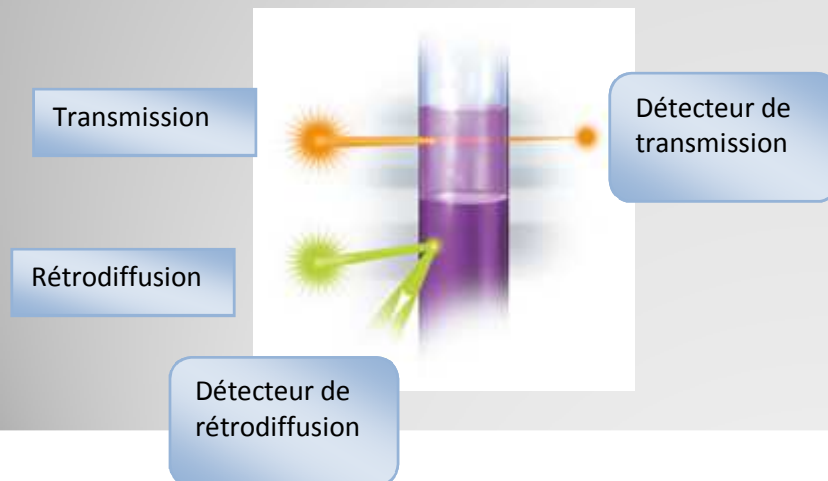
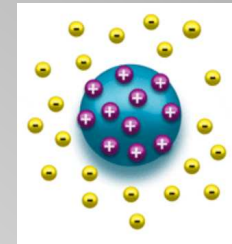


Formulation de suspensions de SLN (brevet FR 09.52059) chargées en Dacarbazine



Caractérisation physico-chimique

- pH = 6.8
- Taille 177 ± 2 nm – IP < 0.3
- Potentiel Zeta -26.0 ± 0.4 mV
- Stabilité de la suspension à 30 jours



Détermination du taux d'encapsulation

- Taux d'encapsulation (microdialyse) :

$$EE = 1 - (QD/QTT) \times 100$$

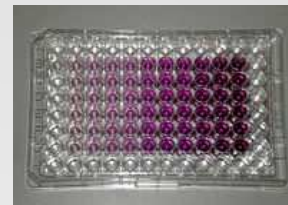
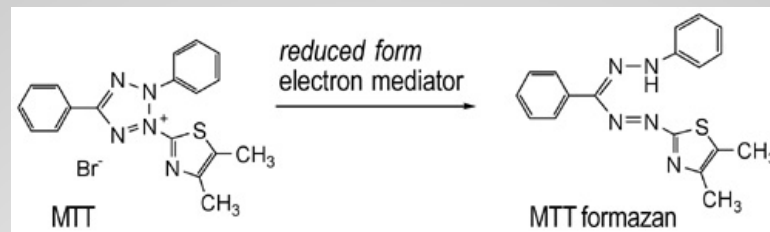
- *QD = Quantité de dacarbazine dans le dialysat*
- *QTT = Quantité totale de Dacarbazine introduit initialement*



$$EE = 74,1 \pm 2.9\%$$

Cytotoxicité in vitro

- Lignées : HaCaT et SKvA
- Test au MTT : test de viabilité cellulaire



OD:
540 nm

- 1) SLN «blanches» , 2) mélange TA, 3) suspension de SLN-DTIC et 4) Deticene®

Cytotoxicité in vitro

IC 50 (mM)				
	HaCaT		SKv A	
	1h	4h	1h	4h
SLN-DTIC	7	3	> 11	4
Deticene®	5	4	> 11	10

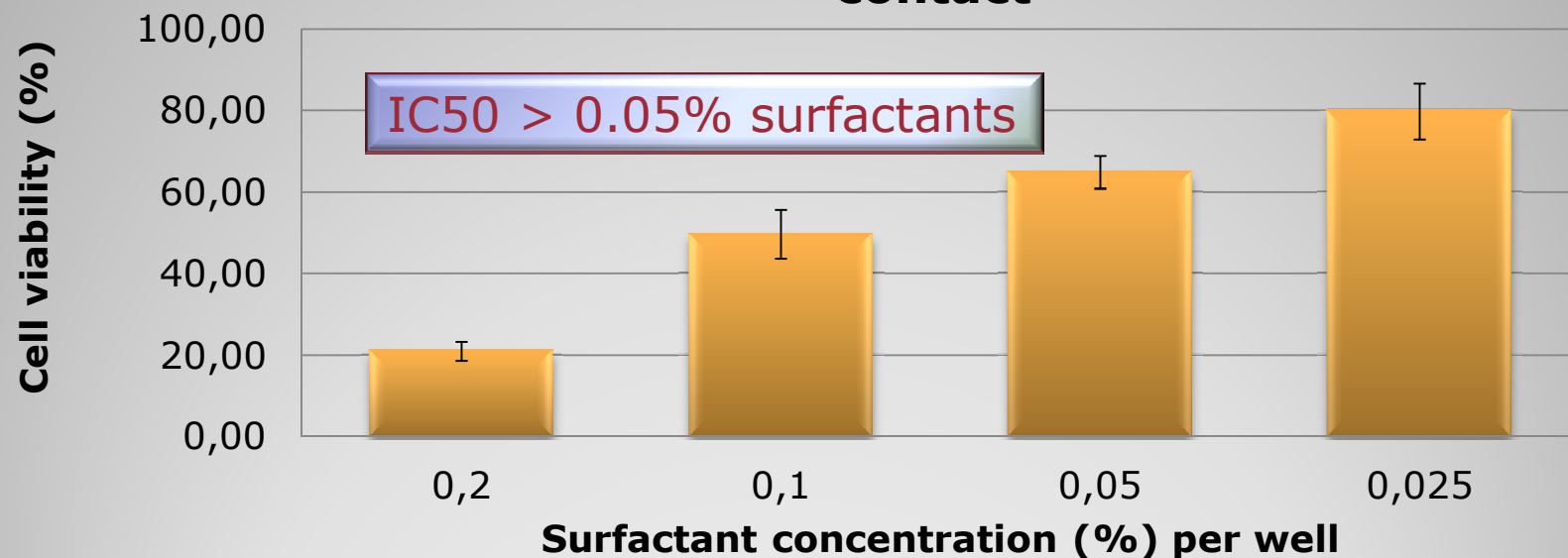
- 4h de contact : cytotoxicité SLN DTIC > Deticene
- DTIC dans SLN/solution : effet prolongé

SLN : protection DTIC vis
à vis dégradation

← A confirmer

Cytotoxicité in vitro

Cytotoxicité des surfactants sur SKv A après 4h de contact



Muller et al. (1997; Pharm Res.): IC₅₀ ≥ 0.005% surfactants

Maupas et al. (2011; Int J Pharm): IC₅₀ ≥ 0.01 %

Conclusion - Perspectives

- Taille (<200 nm) :
 - atteinte tissus tumoraux
 - EPR effect
- Cytotoxicité : SKv A > HaCaT
- IC50 SLN-DTIC compatible avec utilisation clinique
- Confirmation *ex vivo* (étude de perméation) et *in vivo*

