



## SOUTENANCE DE THÈSE



FATMA MOAWAD

### Dissolving Microneedles: Bridging the Gap Between Limitations and Potential in Drug Delivery

*Microaiguilles dissolvables : Réduire l'écart entre les limitations et le potentiel de l'administration de médicaments*

**Mercredi, 19 mars 2025 à 9 h**  
Salle **S1-139** du Pavillon Jean-Coutu

JURY DE THÈSE	
Président-rapporteur : <b>Denis deBlois</b>	Membre du jury : <b>Rami Al Batran</b>
Directeur : <b>Davide Brambilla</b> Co-directrice : <b>Roxane Pouliot</b>	Examinatrice externe : <b>Maryam Tabrizian</b>
Représentant des ESP : <i>À venir</i>	

## RÉSUMÉ

Dans le monde pharmaceutique, la découverte et la conception de nouveaux médicaments ne représentent qu'une partie du chemin à parcourir pour apporter un médicament sur le marché. Il est tout aussi crucial de s'assurer que l'administration de ces médicaments à l'organisme se fait de manière efficace et sûre. Les microaiguilles, des dispositifs peu invasifs comportant des aiguilles à l'échelle du micromètre, ont fait l'objet d'une évaluation approfondie pour diverses applications, notamment la vaccination, le diagnostic et l'administration de médicaments. Avec leurs réseaux d'aiguilles submillimétriques, les microaiguilles montrent un potentiel prometteur pour lutter contre la phobie des aiguilles et éliminer le besoin de personnel qualifié associé aux injections traditionnelles. Elles ont également permis de relever les défis de la faible libération transdermique des médicaments sous formes topiques, ainsi que des problèmes tels que la faible biodisponibilité, le métabolisme hépatique et la dégradation gastro-intestinale communément associés aux formes orales. Cependant, les microaiguilles sont encore confrontées à des limitations significatives qui empêchent leur adoption à grande échelle. En effet, le nombre de microaiguilles disponibles sur le marché reste considérablement faible par rapport à ceux qui font l'objet de recherches et d'essais cliniques.

En tenant compte de ces éléments, cette thèse explore les microaiguilles dissolvables en tant que plateforme d'administration de médicaments adaptée aux patients. Ces dispositifs, qui intègrent le médicament dans leur matrice et se dissolvent après application dans la peau pour libérer leur contenu, sont le type de microaiguilles le plus étudié dans la littérature. La thèse examine également de manière critique les principales limitations qui ont, jusqu'à présent, freiné leur mise en œuvre clinique. Ce faisant, cette recherche ouvre la voie aux chercheurs pour qu'ils prennent des mesures afin de remédier à ces limitations et de propulser la technologie des microaiguilles du laboratoire au service du patient, en bénéficiant des avantages uniques qu'elle offre.

Dans cette optique, cette thèse commence par une revue de la littérature (chapitre 1) qui examine les principes fondamentaux des microaiguilles dissolvables ainsi que les défis limitant leur translation en clinique. Les principales limitations identifiées incluent une efficacité d'administration des médicaments variable et faible, une capacité de charge limitée, et un écart significatif entre la recherche préclinique et clinique, qui sont abordés dans les chapitres suivants. Le chapitre 2 explore des stratégies visant à améliorer l'efficacité d'administration des médicaments en modifiant la structure des microaiguilles. Les microaiguilles dissolvables optimisées sont chargées avec des médicaments anti-psoriasiques, et leur efficacité thérapeutique est évaluée *in vivo* sur un modèle murin de psoriasis afin de valider leurs performances améliorées. Le chapitre 3 se concentre sur la compréhension de la capacité de charge des microaiguilles, en mettant l'accent sur l'impact des propriétés physicochimiques du cargo encapsulé.

Les annexes 1 et 2 fournissent des informations complémentaires aux chapitres 1 et 2, tandis que l'annexe 3 évalue l'efficacité des microaiguilles anti-psoriasiques précédemment développées sur un substitut cutané psoriasique bio-construit à partir de cellules psoriasiques humaines. Cette expérience permet de comparer la performance des microaiguilles dans le modèle murin et le substitut cutané dérivé de cellules humaines, dans le but de réduire l'écart entre la recherche préclinique et clinique et de faire progresser la technologie des microaiguilles vers une application clinique.

## LISTE DE PUBLICATIONS

**Moawad, F.**, Roxane, P., and Brambilla, D., **2025**. Dissolving microneedles in drug delivery: a critical analysis of limitations and translation challenges. Under submission to *Journal of Controlled Release*.

Ruel, Y., **Moawad, F.**, Jean, E., Nadeau, C., Alsarraf, J., Pichette, A., Legault, J., Brambilla, D. and Pouliot, R., **2025**. Exploration of Therapeutic Potential of Biodegradable Microneedles in Tissue-Engineered Human Psoriatic Skin. Under submission to *Pharmacological Research*

Arguello, A.N., Sadhnani, G., Leung, J., **Moawad, F.**, Cullis, P.R., Hedtrich, S., and Brambilla, D., **2025**. Post-manufacturing loading of lipid nanoparticles into hydrogel-forming microneedles using a Texture Analyzer. Submitted to *Molecular Pharmaceutics*

**Moawad, F.**, Ruel, Y., Rezaei, N., Alsarraf, J., Pichette, A., Legault, J., Pouliot, R. and Brambilla, D., **2024**. Microneedles with Implantable Tip-Accumulated Therapeutics for the Long-Term Management of Psoriasis. *Small*, 20(51), p.2405927.

Ruel, Y., **Moawad, F.**, Alsarraf, J., Pichette, A., Legault, J., Brambilla, D. and Pouliot, R., **2024**. Antiproliferative and Anti-Inflammatory Effects of the Polyphenols Phloretin and Balsacone C in a Coculture of T Cells and Psoriatic Keratinocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(11), p.5639.

Zadory, M., Lopez-Vince, E., Haddouch, H., Babity, S., Rezaei, N., **Moawad, F.**, El Rahbani, R.M.K., Vujic, N., Trinh, V.Q., Kratky, D. Gravel, S.P., and Brambilla, D., **2024**. Lipid-based nanoparticles deliver mRNA to reverse the pathogenesis of lysosomal acid lipase deficiency in a preclinical model. *bioRxiv*, pp.2024-12.

**Moawad, F.**, Le Meur, M., Ruel, Y., Roullin, V.G., Pouliot, R. and Brambilla, D., **2023**. Impact of the crystal size of crystalline active pharmaceutical compounds on loading into microneedles. *International Journal of Pharmaceutics*, 649, p.123676.

Tessier, N.\*, **Moawad, F.\***, Amri, N., Brambilla, D. and Martel, C., **2021**. Focus on the lymphatic route to optimize drug delivery in cardiovascular medicine. *Pharmaceutics*, 13(8), p.1200.