



Cloé Esposito

Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

SOUTENANCE DE THÈSE

**Lundi 27 septembre 2021
à 9h30**

Via Zoom

**Développement de nouveaux systèmes de délivrance de substances
actives administrées par la voie transcutanée**

JURY DE THÈSE

**Président-rapporteur : François-Xavier Lacasse
Directrice : Sylvie Marleau
Codirecteur : Plamen Kirilov**

**Membre du jury : Marc Lavertu
Examineur externe : Guillaume Bastiat
Représentant des ESP : À venir**

Résumé

Le développement de nouveaux systèmes pour l'administration de médicaments par la voie cutanée ne cesse de susciter un intérêt croissant pour élaborer de nouvelles stratégies visant à traverser la barrière du stratum corneum et transporter efficacement les agents thérapeutiques à travers la peau. Bien que l'administration par voie orale soit la plus favorable chez les patients, une faible biodisponibilité est souvent rencontrée pour certains médicaments et notamment pour les produits biopharmaceutiques. Ainsi, la peau représente un site accessible et pratique pour l'absorption de médicaments, mais détient un potentiel encore sous-estimé comme voie alternative à l'administration par voie orale. La conception de systèmes d'administration parentérale prolongée de médicaments capables de contrôler la libération du médicament au long terme et réduire la fréquence d'administration des médicaments pourrait présenter une option de traitement attrayante. Parmi les systèmes d'implants se formant in situ, les implants d'organogels offrent de nombreux avantages pour libérer au long terme une grande variété de molécules médicamenteuses et notamment des substances actives lipophiles piégées dans les huiles gélifiées. Cependant si l'objectif visé est une administration minimalement invasive et rapide de substances actives, les timbres de microaiguilles dissolvant dans la peau seraient d'un grand intérêt en raison de leur auto-administration, leur sécurité d'emploi et leur capacité à administrer des médicaments à base de peptides. Malgré les effets bénéfiques de ces deux nouveaux systèmes d'administration, les rôles exacts de la composition des organogels et des paramètres géométriques des microaiguilles hydrosolubles sur la libération de médicaments restent peu explorés.

Le premier objectif principal de cette thèse était de déterminer l'effet de la composition des organogels se formant in situ par rapport au pourcentage massique en organogélifiant de bas poids moléculaire (acide 12-hydroxystéarique, 12-HSA) et de l'ajout de tensioactif (polysorbate 80) dans le système sur le taux de libération de substances actives hydrophile (acyclovir) et lipophile (clotrimazole). Pour ce faire, des systèmes d'organogel formant un dépôt sous-cutané à base de 12-HSA ont été développés en utilisant une faible quantité de solvant organique miscible à l'eau (N-méthyl-2-pyrrolidone) en tant qu'agent inhibant partiellement la gélification, favorisant ainsi l'injection des formulations. Au contact du milieu aqueux, les molécules de 12-HSA ont précipité en immobilisant simultanément l'huile et la substance active en son sein. Une augmentation du pourcentage massique en 12-HSA a conduit à une augmentation de la résistance du gel à la déformation grâce à la formation d'une structure de réseau en trois dimensions complexe. Cependant, l'ajout de polysorbate 80 dans le système a conduit à une structure plus fluide (de faible résistance) diminuant la capacité d'injectabilité des formulations et augmentant l'érosion du gel en surface. Ce dernier phénomène étant amplifié avec un plus faible pourcentage massique en 12-HSA. Les organogels de 12-HSA ont montré diminuer significativement les taux de libération au long terme de l'acyclovir comparé aux formulations de clotrimazole in vitro et ex vivo à travers la peau de porc excisé. La toxicité cellulaire était dépendante du pourcentage massique en 12-HSA et du type de culture cellulaire utilisée. En effet, les effets cytotoxiques étaient plus élevés en augmentant la quantité de 12-HSA dans l'implant pour une sensibilité plus élevée dans la culture cellulaire tridimensionnelle que dans celle bidimensionnelle. Ces résultats semblent néanmoins influencés par le type d'huile utilisé et son potentiel cytotoxique.

Le deuxième objectif principal de cette thèse était de déterminer l'effet de la hauteur de microaiguilles pyramidales solubles dans l'eau sur le taux de libération d'un peptide modèle, le growth hormone-releasing peptide-6 (GHRP-6). À cet effet, les microaiguilles ont été préparées par micro-moulage à l'aide de deux polymères biocompatibles hydrosolubles approuvés par la Food and Drug Agency (FDA), l'alcool polyvinylique (PVA) et polyvinylpyrrolidone (PVP). Les timbres de microaiguilles ainsi développés permettaient de pénétrer efficacement dans la peau de porc tout en libérant la molécule encapsulée à l'interface de l'épiderme-haut derme. La quantification du GHRP-6 dans différentes matrices (peau, microaiguilles, plasma) a pu être réalisée grâce à une méthode analytique robuste et sensible utilisant la chromatographie liquide ultra performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Les études de libération du GHRP-6 ex vivo sur la peau de porc ont montré que le taux de libération du GHRP-6 était plus élevé au long terme pour une hauteur en aiguille plus grande (800 μm contre 500 μm) tout en permettant d'augmenter l'encapsulation du GHRP-6 dans le système.

En conclusion, ces résultats suggèrent que les organogels de 12-HSA pourraient constituer une approche prometteuse pour l'administration prolongée de substance active et notamment celles hydrophiles. Toutefois, les formulations développées devront être efficaces in vivo tout en minimisant les effets toxiques par l'utilisation d'huiles plus biocompatibles. Pour une libération rapide de substances actives, les timbres de microaiguilles représentent une avenue très prometteuse notamment pour les médicaments innovants de nature peptidique. Leur efficacité pour la libération de GHRP-6 et de leurs dérivés azapeptides devra être confirmée lors d'études in vivo (pharmacocinétique, pharmacodynamique, biodistribution), ce qui pourrait constituer une avancée dans l'administration de thérapie à base de peptides pour la gestion de l'inflammation chronique.

Publications

À titre de premier auteur :

Esposito, C.L., Kirilov, P. (2021). Preparation, characterization and evaluation of organogel-based lipstick formulations: application in cosmetics. *Gels* (Basel, Switzerland), 7(3), 97.

Esposito, C. L., Ac, A. G., Laszlo, E., Duy, S. V., Michaud, C., Sauvé, S., Ong, H., Marleau, S., Banquy, X., Brambilla, D. (2021). A quantitative UHPLC-MS/MS method for the growth hormone-releasing peptide-6 determination in complex biological matrices and transdermal formulations. *Talanta*, 233, 122555.

Esposito, C. L., Tardif, V., Sarrazin, M., Kirilov, P., & Roullin, V. G. (2020). Preparation and characterization of 12-HSA-based organogels as injectable implants for the controlled delivery of hydrophilic and lipophilic therapeutic agents. *Materials Science and Engineering: C*, 110999.

Esposito, C. L., Roullin, V. G., & Kirilov, P. (2019). Chapter Eight - Encapsulation of food ingredients by nanoorganogels (nanooleogels). In *Lipid-Based Nanostructures for Food Encapsulation Purposes*, S. M. Jafari (Ed.), (pp. 271-343): Academic Press.

Esposito, C. L., Kirilov, P., & Roullin, V. G. (2017). Organogels, promising drug delivery systems: an update of state-of-the-art and recent applications. *J Control Release*, 271, 1-20.

À titre de coauteur :

Frégeau, G., Sarduy, R., Elimam, H., **Esposito, C. L.**, Mellal, K., Ménard, L., et al. (2020). Atheroprotective and atheroregressive potential of azapeptide derivatives of GHRP-6 as selective CD36 ligands in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 307, 52-62.