



# ***Jean-Michel Rabanel***

« Nanostructure des particules polymériques : aspects physiques, chimiques et biologiques. »

**Mardi, 25 août 2015**

**à 10h00, Pavillon Jean Coutu (salle S1-111)**

**Université de Montréal**

**2940 chemin de la polytechnique, Montréal**

## **Jury de thèse**

**Président-rapporteur : François-Xavier Lacasse**

**Directeur : Patrice Hildgen**

**Codirecteur: Xavier Banquy**

**Membre du jury : Sophie-Dorothée Clas**

**Examinateur externe : Michel Chérel**

**Représentant du doyen de la FESP : Christian Pellerin**

## Résumé

•Les nanotechnologies appliquées aux sciences pharmaceutiques ont pour but d'améliorer l'administration de molécules actives par l'intermédiaire de transporteurs nanométriques. Parmi les différents types de véhicules proposés pour atteindre ce but, on retrouve les nanoparticules polymériques (NP) constituées de copolymères "en bloc". Ces copolymères permettent à la fois l'encapsulation de molécules actives et confèrent à la particule certaines propriétés de surface (dont l'hydrophilicité) nécessaires à ses interactions avec les milieux biologiques. L'architecture retenue pour ces copolymères est une structure constituée le plus fréquemment de blocs hydrophiles de poly(éthylène glycol) (PEG) associés de façon linéaire à des blocs hydrophobes de type polyesters. Le PEG est le polymère de choix pour conférer une couronne hydrophile aux NPs et son efficacité est directement liée à son organisation et sa densité de surface. Néanmoins, malgré les succès limités en clinique de ces copolymères linéaires, peu de travaux se sont attardés à explorer les effets sur la structure des NPs d'architectures alternatives, tels que les copolymères en peigne ou en brosse.

•Durant ce travail, plusieurs stratégies ont été mises au point pour la synthèse de copolymères en peigne, possédant un squelette polymérique polyesters-co-éther et des chaînes de PEG liées sur les groupes pendants disponibles (groupement hydroxyle ou alcyne). Dans la première partie de ce travail, des réactions d'estérification par acylation et de couplage sur des groupes pendants alcool ont permis le greffage de chaîne de PEG. Cette méthode génère des copolymères en peigne (PEG-g-PLA) possédant de 5 à 50% en poids de PEG, en faisant varier le nombre de chaînes branchées sur un squelette de poly(lactique) (PLA). Les propriétés structurales des NPs produites ont été étudiées par DLS, mesure de charge et MET. Une transition critique se situant autour de 15% de PEG (poids/poids) est observée avec un changement de morphologie, d'une particule solide à une particule molle ("nanoagrégat polymère"). La méthode de greffage ainsi que l'addition probable de chaîne de PEG en bout de chaîne principale semblent également avoir un rôle dans les changements observés. L'organisation des chaînes de PEG-g-PLA à la surface a été étudiée par RMN et XPS, méthodes permettant de quantifier la densité de surface en chaînes de PEG. Ainsi deux propriétés clés que sont la résistance à l'agrégation en conditions saline ainsi que la résistance à la liaison aux protéines (étudiée par isothermes d'adsorption et microcalorimétrie) ont été reliées à la densité de surface de PEG et à l'architecture des polymères.

•Dans une seconde partie de ce travail, le greffage des chaînes de PEG a été réalisé de façon directe par cyclo-addition catalysée par le cuivre de mPEG-N<sub>3</sub> sur les groupes pendants alcynes. Cette librairie de PEG-g-PLA, en plus d'être composée de PEG-g-PLA avec différentes densités de greffage, comporte des PEG-g-PLA avec des PEG de différent poids moléculaire (750, 2000 et 5000). Les NPs ont été produites par différentes méthodes de nanopréciipitation, incluant la nanopréciipitation « flash » et une méthode en microfluidique. Plusieurs variables de formulation telles que la concentration du polymère et la vitesse de mélange ont été étudiées afin d'observer leur effet sur les caractéristiques structurales et de surface des NPs. Les tailles et les potentiels de charges sont peu affectés par le contenu en PEG (% poids/poids) et la longueur des chaînes de PEG. Les images de MET montrent des objets sphériques solides et l'on n'observe pas d'objets de type agrégat polymériques, malgré des contenus en PEG comparable à la première bibliothèque de polymère. Une explication possible est l'absence sur ces copolymères en peigne de chaîne de PEG greffée en bout de la chaîne principale. Comme attendu, les tailles diminuent avec la concentration du polymère dans la phase organique et avec la diminution du temps de mélange des deux phases, pour les différentes méthodes de préparation. Finalement, la densité de surface des chaînes de PEG a été quantifiée par RMN du proton et XPS et ne dépendent pas de la méthode de préparation.

•Dans la troisième partie de ce travail, nous avons étudié le rôle de l'architecture du polymère sur les propriétés d'encapsulation et de libération de la curcumine. La curcumine a été choisie comme modèle dans le but de développer une plateforme de livraison de molécules actives pour traiter les maladies du système nerveux central impliquant le stress oxydatif. Les NPs chargées en curcumine, montrent la même transition de taille et de morphologie lorsque le contenu en PEG dépasse 15% (poids/poids). Le taux de chargement en molécule active, l'efficacité de changement et les cinétiques de libérations ainsi que les coefficients de diffusion de la curcumine montrent une dépendance à l'architecture des polymères. Les NPs ne présentent pas de toxicité et n'induisent pas de stress oxydatif lorsque testés *in vitro* sur une lignée cellulaire neuronale. En revanche, les NPs chargées en curcumine préviennent le stress oxydatif induit dans ces cellules neuronales. La magnitude de cet effet est reliée à l'architecture du polymère et à l'organisation de la NP.

•En résumé, ce travail a permis de mettre en évidence quelques propriétés intéressantes des copolymères en peigne et la relation intime entre l'architecture des polymères et les propriétés physico-chimiques des NPs. De plus les résultats obtenus permettent de proposer de nouvelles approches pour le design des nanotransporteurs polymériques de molécules actives.

## Publications durant le doctorat :

- J-M Rabanel, P Hildgen, X Banquy "Effect of Formulation Parameters and Polymer Architecture on the Surface Properties of Nanoparticles Prepared from Clickable Comb-like Copolymers" (*En préparation*)
- J-M Rabanel, J Faivre, G D. Paka, C Ramassamy, P Hildgen, X Banquy « Effect of polymer architecture on Curcumin encapsulation and release from PEGylated polymer nanoparticles: toward a drug delivery nano-platform to the CNS » Eur. J. Pharm. Biopharm. (*Soumis*)
- J-M Rabanel, J Faivre, S F. Tehrani, A Lalloz, P Hildgen, X Banquy « Effect of polymer architecture on the structural and biophysical properties of PEG-PLA nanoparticles » ACS Appl. Mater. Interfaces 2015, 7, 10374–10385.
- J-M Rabanel, P Hildgen, X Banquy "Assessment of PEG on Polymeric Particles Surface, a Key Step in Drug Carrier Translation" J. Control. Release 2014, 185, 71-87.
- I Elkin, J-M Rabanel, V Aoun, P Hildgen "Synthesis and Evaluation of Symmetrically PEG-Decorated Triglycerides of Fatty Acid as Drug-Encapsulating Agents" Macromolecular Chemistry and Physics, Vol. 216 (4), pages 427-438, (2015)
- J-M Rabanel, V Aoun, I Elkin, M Mokhtar, P Hildgen "Drug-loaded nanocarriers: passive targeting and crossing of biological barriers" Current Medicinal Chemistry, Vol. 19 (19), p 3070-3102, (2012)
- S Essa, J-M Rabanel, P Hildgen "Characterization of rhodamine loaded PEG-g-PLA nanoparticles (NPs): Effect of poly(ethylene glycol) grafting density" International Journal of Pharmaceutics, Vol. 411(1-2) p178-187 (2011)