



Igor Elkin

« Conception, synthèse et caractérisation de nouvelles macromolécules branchées biocompatibles pour encapsuler des principes actifs hydrophobes »

**Lundi, 3 février 2014
à 14h00, Pavillon Roger Gaudry (salle G-815)
Université de Montréal
2900 Boul. Édouard-Montpetit, Montréal**

Jury de thèse

**Président-rapporteur : Jeanne Chain-Leblond
Directeur : Patrice Hildgen
Membre du jury : Xavier Banquy
Examineur externe : Mouad Alami
Représentant du doyen de la FESP : à confirmer**

Résumé

La vectorisation des médicaments est une approche très prometteuse tant sur le plan médical qu'économique pour la livraison des substances actives ayant une faible biodisponibilité. Dans ce contexte, les polymères en étoile et les dendrimères, macromolécules symétriques et branchées, semblent être les solutions de vectorisation les plus attrayantes. En effet, ces structures peuvent combiner efficacement une stabilité élevée dans les milieux biologiques à une capacité d'encapsulation des principes actifs. Grâce à leur architecture bien définie, ils permettent d'atteindre un très haut niveau de reproductibilité de résultats, tout en évitant le problème de polydispersité. Bien que des nombreuses structures dendritiques aient été proposées ces dernières années, il est cependant à noter que la conception de nouveaux nanovecteurs dendritiques efficaces est toujours d'actualité. Ceci s'explique par des nombreuses raisons telles que celles liées à la biocompatibilité, l'efficacité d'encapsulation des agents thérapeutiques, ainsi que par des raisons économiques. Dans ce projet, de nouvelles macromolécules branchées biocompatibles ont été conçues, synthétisées et évaluées. Pour augmenter leur efficacité en tant qu'agents d'encapsulations des principes actifs hydrophobes, les structures de ces macromolécules incluent un cœur central hydrophobe à base de porphyrine, décanediol ou trioléine modifié et, également, une couche externe hydrophile à base d'acide succinique et de polyéthylène glycol. Le choix des éléments structuraux de futures dendrimères a été basé sur les données de biocompatibilité, les résultats de nos travaux de synthèse préliminaires, ainsi que les résultats de simulation *in silico* réalisée par une méthode de mécanique moléculaire. Ces travaux ont permis de choisir des composés les plus prometteurs pour former efficacement et d'une manière bien contrôlable des macromolécules polyesters. Ils ont aussi permis d'évaluer au préalable la capacité de futurs dendrimères de capter une molécule médicamenteuse. Durant cette étape, plusieurs nouveaux composés intermédiaires ont été obtenus. L'optimisation des conditions menant à des rendements réactionnels élevés a été réalisée. En se basant sur les travaux préliminaires, l'assemblage de nouveaux dendrimères de première et de deuxième génération a été effectué, en utilisant les approches de synthèse divergente et convergente. La structure de nouveaux composés a été prouvée par les techniques RMN du proton et du carbone ¹³C, spectroscopie FTIR, UV-Vis, analyse élémentaire, spectrométrie de masse et GPC. La biocompatibilité de produits a été évaluée par les tests de cytotoxicité avec le MTT sur les macrophages murins RAW-262.7. La capacité d'encapsuler les principes actifs hydrophobes a été étudiée par les tests avec l'itraconazole, un antifongique puissant mais peu biodisponible. La taille de nanoparticules formées dans les solutions aqueuses a été mesurée par la technique DLS. Ces mesures ont montré que toutes les structures dendritiques ont tendance à former des micelles, ce qui exclue leurs applications en tant que nanocapsules unimoléculaires. L'activité antifongique des formulations d'itraconazole encapsulé avec les dendrimères a été étudiée sur une espèce d'un champignon pathogène *Candida albicans*. Ces tests ont permis de conclure que pour assurer l'efficacité du traitement, un meilleur contrôle sur le relargage du principe actif était nécessaire.

Publications durant le doctorat :

1. **Elkin, I.**, Rabanel, J.M., Aoun, V., Hildgen, P. (2013) Synthesis and evaluation of symmetrically PEG-decorated triglycerides of fatty acid as drug encapsulating agents. *J. Microencapsul.* (In submission, Manuscript ID: TMNC-2013-0177).
2. **Elkin, I.**, Hildgen, P. (2013) Convenient synthesis of a polyester-co-polyether block for assembling biocompatible hyperbranched macromolecules, *Macromol. Chem. Phys.* (Published on-line, DOI: 10.1002/macp.201300578).
3. **Elkin, I.**, Hildgen, P. (2013) Selective synthesis of glyceryl tris[9,10-(*threo*)-dihydroxyoctadecanoate]. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **90**(10): pp. 1465-1474.
4. Rabanel, J.M., Aoun, V., **Elkin, I.**, Mokhtar, M., Hildgen, P. (2012) Drug-loaded nanocarriers: passive targeting and crossing of biological barriers. *J. Curr. Med. Chem.* **19**(36): pp. 3070-3102.
5. Melkoumov, A., Soukrati, A., **Elkin, I.**, Forest, J.-M., Hildgen, P., Leclair, G. (2011) Quality evaluation of extemporaneous delayed-release liquid formulations of lansoprazole for oral administration. *Am. J. Health Syst.* **68**(21): pp. 2069-2074.
6. **Elkin, I.**, Hildgen, P. (2010) Simulation of itraconazole encapsulation by novel biocompatible dendritic compounds. *Macromol. Symp.* 297: pp. 154-157.