



Mohamed Mokhtar

« Grafted PLA-g-PEG Polymeric Nanoparticles
Used to Improve Bioavailability of Oral Drugs »

Vendredi, 19 juin 2015

À 14h00 – Salle S1-139

Pavillon Jean-Coutu

Jury de thèse

Président-rapporteur : Gaëlle Roullin

Directeur : Patrice Hildgen

Codirecteur : Patrick Gosselin

Membre du jury : François-Xavier Lacasse

Examineur externe : Charles Ramassamy

Représentant du doyen de la FESP : Gaétan Mayer

Résumé

Les nanoparticules (NPs) de polymère ont montré des résultats prometteurs pour leur utilisation comme système de transport de médicaments pour une libération contrôlée du médicament, ainsi que pour du ciblage. La biodisponibilité des médicaments administrés oralement pourrait être limitée par un processus de sécrétion intestinale, qui pourrait par la suite être concilié par la glycoprotéine P (P-gp). La dispersion de la Famotidine (modèle de médicament) à l'intérieur des nanoparticules (NPs) pegylées a été évaluée afin d'augmenter la biodisponibilité avec du polyéthylène glycol (PEG), qui est connu comme un inhibiteur de P-gp. L'hypothèse de cette étude est que l'encapsulation de la Famotidine (un substrat de P-gp) à l'intérieur des NPs préparées à partir de PEG-g-PLA pourrait inhiber la fonction P-gp. La première partie de cette étude avait pour but de synthétiser quatre copolymères de PEG greffés sur un acide polylactide (PLA) et sur un squelette de polymère (PLA-g-PEG), avec des ratios de 1% et 5% (ratio molaire de PEG vs acide lactique monomère) de soit 750, soit 2000 Da de masse moléculaire. Ces polymères ont été employés afin de préparer des NPs chargés de Famotidine qui possède une faible perméabilité et une solubilité aqueuse relativement basse. Les NPs préparées ont été analysées pour leur principaux paramètres physicochimiques tels que la taille et la distribution de la taille, la charge de surface (Potentiel Zeta), la morphologie, l'efficacité d'encapsulation, le pourcentage résiduel en alcool polyvinylique (PVA) adsorbé à la surface des NPs, les propriétés thermiques, la structure cristalline et la libération du médicament. De même, les formules de NPs ont été testées *in vitro* sur des cellules CaCo-2 afin d'évaluer la perméabilité bidirectionnelle de la Famotidine. Généralement, les NPs préparées à partir de polymères greffés PLA-g-5%PEG ont montré une augmentation de la perméabilité du médicament, ce par l'inhibition de l'efflux de P-gp de la Famotidine dans le modèle CaCo-2 *in vitro*. Les résultats ont montré une baisse significative de la sécrétion de la Famotidine de la membrane basolatéral à apical lorsque la Famotidine était encapsulée dans des NPs préparées à partir de greffes de 5% PEG de 750 ou 2000 Da, de même que pour d'autres combinaisons de mélanges physiques contenant du PEG5%. La deuxième partie de cette étude est à propos de ces NPs chargées qui démontrent des résultats prometteurs en termes de perméabilité et d'inhibition d'efflux de P-gp, et qui ont été choisies pour développer une forme orale solide. La granulation sèche a été employée pour densifier les NPs, afin de développer des comprimés des deux formules sélectionnées de NPs. Les comprimés à base de NPs ont démontré un temps de désintégration rapide (moins d'une minute) et une libération similaire à la Famotidine trouvée sur le marché. Les résultats de l'étude du transport de comprimés à base de NPs étaient cohérents avec les résultats des formules de NPs en termes d'inhibition de P-gp, ce qui explique pourquoi le processus de fabrication du comprimé n'a pas eu d'effet sur les NPs. Mis ensemble, ces résultats montrent que l'encapsulation dans une NP de polymère pegylé pourrait être une stratégie prometteuse pour l'amélioration de la biodisponibilité des substrats de P-gp.