

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 février 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Oksana LEMASSON**

Titre de la thèse : Nanoparticules lipidiques pour améliorer la biodisponibilité orale de substances actives pharmaceutiques peu solubles et peu perméables

Résumé



Les nanotransporteurs lipidiques solides, en particulier les nanoparticules lipidiques solides (SLN) et les transporteurs lipidiques nanostructurés (NLC), ont démontré leur capacité à surmonter les défis liés à l'administration orale des médicaments peu solubles et peu perméables. Les SLN et les NLC sont des nanovecteurs biodégradables et biocompatibles qui peuvent être produits par homogénéisation haute pression (HHP), un procédé ne nécessitant pas l'utilisation de solvants organiques. Cette technique est reconnue pour sa capacité à produire des nanoparticules lipidiques stables et de taille nanométrique, à la fois à échelle laboratoire et industrielle. Ces nanoparticules lipidiques sont généralement produites sous forme de suspension aqueuse. Cependant, cette forme galénique présente des risques d'agglomération des nanoparticules ou de contamination microbienne au fil du temps. Pour éviter ces problèmes, il est possible de sécher la nanosuspension afin d'éliminer l'eau et d'améliorer la conservation, permettant ainsi de la transformer en une forme galénique solide pour la voie orale, telle que des comprimés. L'objectif global de cette thèse est donc de développer des SLN et des NLC ayant des caractéristiques physico-chimiques optimales pour améliorer la biodisponibilité orale d'un principe actif modèle, caractérisé par une faible solubilité et une faible perméabilité. La formulation offrant les meilleures performances biopharmaceutiques a été séchée et transformée en une forme pharmaceutique finale, permettant de proposer des comprimés innovants à base de nanoparticules lipidiques. Le principe actif modèle sélectionné était l'acétate d'abiratéron (AbA), un dérivé de la progestérone utilisé dans le traitement du cancer de la prostate métastatique. En effet, cette molécule de classe IV du BCS (Biopharmaceutics Classification System) présente une biodisponibilité orale extrêmement faible (< 10 %), principalement en raison de sa très faible solubilité dans l'eau et de sa perméabilité intestinale limitée. Le procédé HHP a permis de produire des SLN et des NLC chargés en AbA, avec des tailles de particules inférieures à 160 nm, de hautes efficacités d'encapsulation et un avantage notable des NLC par rapport aux SLN. Les SLN et NLC ont tous deux offert une protection significative de l'AbA dans les milieux intestinaux, jusqu'à sa libération à la surface des entérocytes. Les études in vitro ont démontré que les NLC apportent une réelle valeur ajoutée en termes de biocompatibilité avec des entérocytes (cellules

Caco-2). Les nanoparticules ont été intensément internalisées par voie transcellulaire dans des monocultures de cellules Caco-2 ainsi que dans des cocultures de cellules Caco-2 et de cellules productrices de mucus (HT29-MTX). In vivo, l'encapsulation de l'AbA a entraîné une augmentation de 125 % de sa biodisponibilité orale avec les SLN et une augmentation encore plus élevée de 235 % avec les NLC, par rapport à une suspension aqueuse du principe actif libre, administrée par voie orale. Enfin, la granulation humide a été sélectionnée comme la meilleure technique de séchage pour produire des poudres de NLC compressibles. Diverses combinaisons d'excipients ont été testées, aboutissant à des lots de comprimés satisfaisants et conformes aux contrôles de la Pharmacopée Européenne.

Mots-clés : nanoparticules lipidiques, homogénéisation haute pression, biodisponibilité, voie orale, BCS classe IV