



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 24 janvier 2020

Prénom et nom de famille de l'auteur : **Camille DUMONT**

Titre de la thèse : « *Nanovecteurs lipidiques pour la délivrance orale de peptides* »



## Résumé

Les peptides thérapeutiques peuvent traiter de nombreuses pathologies de manière efficace et sélective. Leur biodisponibilité orale est limitée par une forte dégradation liée à l'action de protéases dans le lumen intestinal et par une faible absorption par la barrière intestinale. Nous avons évalué la capacité des nanoparticules lipidiques solides (SLN) et des vecteurs lipidiques nanostructurés (NLC) à augmenter la biodisponibilité orale d'un peptide modèle : le Leuprolide (LEU). L'augmentation de sa lipophilie par formation d'une paire d'ions hydrophobe (HIP) avec le docusate de sodium permet d'augmenter significativement le taux d'encapsulation du LEU dans les nanovecteurs. Ceux-ci sont obtenus par homogénéisation haute pression avec une taille de 120 nm et une structure en plaquettes. Malgré leur stabilité dans les milieux gastro-intestinaux simulés, une libération importante de la substance active est observée dans le milieu intestinal à jeun. Vis-à-vis de la dégradation protéolytique, les NLC montrent une protection significative du LEU en présence de trypsine. L'évaluation du passage intestinal sur des monocouches de Caco-2 (modèle entérocyte) et de Caco-2/HT29-MTX (modèle sécrétant des mucines) révèle une internalisation des nanovecteurs mais aucune amélioration de l'absorption. En effet, la morphologie en plaquettes des SLN et NLC associée à la faible stabilité de l'HIP dans le milieu provoquent une libération importante du LEU, annulant la capacité de transport des nanovecteurs à travers la barrière intestinale. Il convient d'améliorer la stabilité de l'HIP pour augmenter la biodisponibilité orale des peptides via l'encapsulation dans des nanovecteurs lipidiques solides.

**Mots-clés** : Peptides, Oral, Nanoparticules Lipidiques Solides, Vecteurs Lipidiques Nanostructurés, Paire d'Ions Hydrophobe, Protéases, Perméabilité intestinale, Formulation