

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Monsieur Norraseth KAEOKHAMLOED

candidat au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisé à soutenir publiquement sa thèse

le 21/10/2022 à 10h00

UFR Santé

Département Pharmacie

AMPHI GERMAIN

16, boulevard Daviers

49045 ANGERS Cedex

sur le sujet suivant :

Evaluation of lipid nanocapsules for oral absorption using new quantitative FRET technique

Directeur de thèse : **Madame Emilie ROGER**

Composition du jury :

Madame Ana BELOQUI GARCIA, Chercheuse qualifiée FNRS Université de Louvain, Belgique, Examineur

Monsieur Samuel LEGEAY, Maître de Conférences, Co-encadrant

Madame Sandrine MARCHAND, Professeur des Universités Université de Poitiers, Examineur

Monsieur Gilles PONCHEL, Professeur Université Paris Saclay, Rapporteur

Madame Emilie ROGER, MCF HDR Université d'Angers, Directeur de thèse

Monsieur Bruno SARMENTO, Professeur Instituto Nacional de Engenharia Biomédica and i3S, Porto, Portugal, Rapporteur

Résumé de la thèse

Les nanocapsules lipidiques (LNC) bénéficient de leur capacité à augmenter la biodisponibilité orale des nombreux médicaments encapsulés, ce qui en fait des nanomédecines orales très prometteuses. Cependant, l'absorption orale des LNC intactes n'a pas encore été bien étudiée en raison de l'absence d'un outil approprié pour les quantifier. Par conséquent, cette thèse vise à caractériser l'absorption orale des LNC intactes *in vitro* et *in vivo*. Des LNC de différentes tailles (50 et 85 nm) et des modifications de surface (aucune, DSPE-mPEG2000 et stéarylamine) ont été développées pour les tests tout au long de la thèse. Pour la première partie, un nouveau modèle de coculture *in vitro* de l'épithélium Caco-2 et de l'endothélium HMEC-1 (modèle Caco-2/HMEC-1) a été développé pour étudier le transport *in vitro* des particules des LNC à travers les membranes de type épithélium intestinal-endothélium. Pour la deuxième partie, la nouvelle technique quantitative FRET (transfert d'énergie par résonance de Förster) a été développée pour l'analyse quantitative des LNC intactes dans le sang, le foie et les fèces. Ensuite, la pharmacocinétique des LNC intactes a été étudiée après l'administration IV à l'aide de FRET. Enfin, l'absorption orale *in vivo* des LNC intactes a été étudiée chez le rat à travers 1) la biodisponibilité orale, 2) la biodistribution dans la veine porte hépatique et au foie, et 3) les LNCs intactes restant dans les fèces. L'étude *in vitro* a révélé que les LNC intactes avaient un transport inférieur à 1 % sur le modèle Caco-2/HMEC-1. L'étude *in vivo* a révélé 0 % de biodisponibilité orale et 0 % de LNC intactes a été quantifié dans la veine porte hépatique, le foie et les fèces après 4 heures de gavage oral. Les résultats suggèrent que les LNCs intactes peuvent ne pas être absorbées par la voie GI.