



FACULTÉ  
DE PHARMACIE



UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES

# Development and Characterization of formulations for the nose-to-brain delivery of ghrelin and the management of cachexia

**Thesis presented by Laurent SALADE**

with a view to obtaining the PhD Degree in Biomedical and Pharmaceutical  
Sciences (“Docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques”)  
Academic year 2018-2019

Supervisor: Professor Jonathan GOOLE

Co-supervisor: Professor Nathalie WAUTHOZ

Laboratoire de Pharmacie Galénique et Biopharmacie

## **Thesis jury:**

Prof. Véronique MATHIEU (Université libre de Bruxelles, Secrétaire)

Prof. Karim AMIGHI (Université libre de Bruxelles, Président)

Prof. Sergio HASSID (Université libre de Bruxelles)

Prof. Anne DES RIEU (Université catholique de Louvain)

Jérôme LECHIEN (Université de Mons)

# **TABLE OF CONTENT**

I. Abbreviations.....	Erreur ! Signet non défini.
II. Résumé .....	Erreur ! Signet non défini.
III. Summary .....	Erreur ! Signet non défini.
IV. INTRODUCTION .....	Erreur ! Signet non défini.
1. A challenging delivery.....	Erreur ! Signet non défini.
2. Anatomy of the nasal cavity.....	Erreur ! Signet non défini.
3. The nose-to-brain transport .....	Erreur ! Signet non défini.
3.1 Direct transfer: trigeminal nerve and olfactory pathways	Erreur ! Signet non défini.
3.2 Indirect transfer .....	Erreur ! Signet non défini.
3.3 Selection of the pathway of delivery .....	Erreur ! Signet non défini.
4. Nasal formulations.....	Erreur ! Signet non défini.
4.1 Liquid formulations .....	Erreur ! Signet non défini.
4.2 Powder formulations.....	Erreur ! Signet non défini.
4.3 Other formulations.....	Erreur ! Signet non défini.
5. Formulation strategies to enhance the nose-to-brain delivery	Erreur ! Signet non défini.
5.1 Enzymatic inhibitors .....	Erreur ! Signet non défini.
5.2 Mucoadhesive and mucopenetrating agents.....	Erreur ! Signet non défini.
5.3 Permeability enhancement.....	Erreur ! Signet non défini.
5.4 Lipid based systems.....	Erreur ! Signet non défini.
5.5 Cell penetrating peptide .....	Erreur ! Signet non défini.
5.6 Targeted interactions.....	Erreur ! Signet non défini.
5.7 Deposition in the olfactory region .....	Erreur ! Signet non défini.
6. Nasal devices .....	Erreur ! Signet non défini.
6.1 Liquid devices .....	Erreur ! Signet non défini.

6.2	Powder devices .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6.3	Nose-to-brain devices .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.	Potential applications of nose-to-brain delivery ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.1	Neurodegenerative diseases.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.2	Brain Cancers .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.3	Other pathologies .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.4	Nose-to-brain delivery of peptides and proteins	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.	Cachexia and ghrelin.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.1	The cachectic syndrome .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.2	Classification of the cachexia severity.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.3	Epidemiology.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.4	Hormonal ethiology .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.5	Cachexia management with ghrelin .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.6	Nose-to-brain delivery of ghrelin for cachexia ...	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.7	Cachexia treatment with other drugs.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.	Scientific strategy .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.1	Liposomes.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.2	Liposomes coated with chitosan .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.3	Final form of the formulation.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
V.	Aims of the Work .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
VI.	Experimental Part.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.	Results Part I: Pre-formulation and development of a ghrelin-loaded liquid formulation for nose-to-brain delivery.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.1	Introduction .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.2	Materials and methods .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.3	Results and discussion.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.4	Conclusion .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

2.	Results part II: Development of a dry-powder formulation for the nose-to-brain delivery of GHRL.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1	Introduction .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2	Materials and methods .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.3	Results and Discussion .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.4	conclusion .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.	Results part III: <i>In vivo</i> characterization of chitosan-coated anionic liposome	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1	Introduction .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2	Materials and methods .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3	Results and discussion.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.4	Conclusion .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
VII.	Conclusion and Perspective .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
VIII.	Bibliography.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
IX.	Appendices.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>