

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement :</b> <b>Assistant Hospitalier</b>
Titre de la thèse : <b>Conception et caractérisation de nanosystèmes oléogélifiés pour l'impression 3D de médicaments pédiatriques</b>		3 mots-clés : Impression 3D Nanosystèmes oléogélifiés Médecine personnalisée
Unité/équipe encadrante : <b>MINT UMR INSERM 1066/CNRS 6021, Angers.</b>		
Directeur de thèse : <b>Prof. Sylvie Crauste-Manciet &amp; Prof. Patrick Saulnier</b> Co-encadrant : <b>Dr Thomas Storme</b>		N° de tél : 02 41 35 35 44 Mail : sylvie.crauste-manciet@univ-angers.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u>          Les enfants sont des « orphelins thérapeutiques » car le développement industriel de spécialités pharmaceutiques adaptées est freiné par des aspects économiques et éthiques liés aux spécificités de la population pédiatriques (difficultés à avaler, doses variables, cohortes de patients très restreintes, aspects éthiques...). Pour pallier ce déficit en traitements adaptés, les pharmacies hospitalières préparent des gélules ou formes liquides buvables. La formulation de ces doses adaptées à chaque enfant se heurte à des difficultés liées aux principes actifs (problèmes de solubilité du principe actif, de stabilité), et aux patients (difficultés à avaler, contraintes de palatabilité). La polymédication et de la multiplication des prises quotidiennes compliquent également l'acceptabilité du traitement.          L'adaptation récente des technologies additives à la production de médicaments rend possible la personnalisation des traitements. Parmi les technologies d'impression 3-D utilisées, l'extrusion de formes gélifiées semble être l'approche la plus adaptée pour permettre de couvrir un large panel de principes actifs. Parmi les pathologies chroniques, le traitement de l'épilepsie associant des principes actifs présentant des propriétés physico-chimiques variables et des marges thérapeutiques faibles représentera l'axe prioritaire de développement au cours de cette thèse.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u>  <b>L'objectif</b> est de concevoir des nanosystèmes dispersés oléogélifiés (nanoémulsions, nanocapsules) dont il sera possible de moduler les propriétés de gélification en jouant sur le choix des oléogélificateurs seuls ou en combinaison pour permettre leur impression 3D par extrusion. Le choix sera préférentiellement orienté sur des oléogélificateurs supramoléculaires de bas poids moléculaire qui offrent le meilleur potentiel de modulation des propriétés rhéologiques du gel de par la nature faible des liaisons supramoléculaires formant le réseau comme des liaisons hydrogène, de van der waals ou <math>\pi</math>-<math>\pi</math> stacking. Les nanosystèmes devront présenter une versatilité suffisante pour permettre d'incorporer des principes actifs lipophiles et /ou hydrophiles, et idéalement pouvoir constituer un véhicule universel pour l'impression 3D de médicaments. Le choix des excipients sera dès la conception orienté vers des excipients reconnus GRAS selon la FDA pour faciliter la transférabilité vers la clinique pédiatrique. De plus, il est attendu du fait de la structure nanodispersée et de la composition lipidique, une amélioration de l'absorption orale des médicaments incorporés avec une amélioration globale de leur biodisponibilité. L'impression 3D aura pour but de contrôler et moduler la dose unitaire produite. La possibilité d'imprimer des couches de nature différente pourra être exploitée en cas d'incompatibilité chimique de principes actifs (formes pharmaceutiques multi-produits pour améliorer l'observance) ou pour des besoins de masquage du goût.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u>  <b>Les étapes clés se déclinent autour de la sélection de l'oléogélificateur supramoléculaire adapté à l'impression 3D, la conception de la nanodispersion oléogélifiée et l'étude de la transférabilité des formes élaborées avec des principes actifs antiépileptiques modèles.</b>          - <i>La première phase</i> de la conception sera orientée sur la sélection du, ou des oléogélificateurs supramoléculaires candidats pour former un oléogel supramoléculaire. La sélection en utilisant un plan d'expérience reposera sur leur capacité à être imprimée en se basant sur leur caractérisation physique (viscosité, propriétés rhéologiques, texture...) et la réversibilité de formation du gel.          - <i>La deuxième phase sera la conception du nanosystème oléogélifié</i> permettant d'incorporer simultanément plusieurs principes actifs lipophiles et hydrophile. La sélection du nanosystème est dicté par les travaux antérieurs des encadrants, notamment la formation de nanoémulsions ou de nanocapsules par des procédés haute énergie (homogénéisation haute pression ou ultra-sons) ou basse énergie PIT ou PIC , microfluidique. et qu'il sera possible de gélifier préférentiellement à partir de la phase oléogélifiée. La sélection du meilleur système reposera sur leur capacité à être imprimée. L'étude de la palatabilité permettra de définir la meilleure stratégie pour le masquage soit par ajout d'excipients, soit par enrobage par l'impression 3D de couches de masquage.          - <i>La troisième phase</i> sera l'étude de l'incorporation de principes actifs modèles (hydrophile et lipophile) dans les différentes phases de la nanodispersion. L'impact des principes actifs sera évalué tant sur les propriétés physiques de la nanodispersion gélifiée que sur sa capacité à être imprimée. Enfin, l'évaluation de la palatabilité sur un panel et l'évaluation des vitesses de dissolution des formes imprimées et de libération du principe actifs incorporés sur milieux simulés salivaires, gastriques et intestinaux compléteront cette dernière étape.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u>          Master 2 spécialisé en pharmacotechnie, compétences en galénique, physico-chimie, chimie analytique</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u>          Dessane B., Smirani R., Bouguéon G., Kauss T., Ribot E., Devillard R., Barthélémy P., Naveau A., <b>Crauste-Manciet S.</b> Nucleotide lipid-based hydrogel as a new biomaterial ink for biofabrication. Scientific Reports, 2020,10(1):2850. doi:10.1038/s41598-020-59632-w          Bouguéon G., Kauss T., Dessane B., Barthélémy P., <b>Crauste-Manciet S.</b> Micro- and nano-formulations for bioprinting and additive manufacturing, Drug Discovery Today 2019,24(1):163-178. doi: 10.1016/j.drudis.2018.10.013          Matougui N., Groo AC, Umerska A, Cassisa V, <b>Saulnier P.</b> A comparison of different strategies for antimicrobial peptides incorporation onto/into lipid nanocapsules. Nanomedicine (Lond). 2019 Jul;14(13):1647-1662. doi: 10.2217/nnm-2018-0337.          Groo AC, Matougui N, Umerska A, <b>Saulnier P.</b> Reverse micelle-lipid nanocapsules: a novel strategy for drug delivery of the plectasin derivate AP138 antimicrobial peptide. Int J Nanomedicine. 2018 Nov 15;13:7565-7574. doi: 10.2147/IJN.S180040.</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u>          Dr Julien MOLINA, Dr Julie ROUPRET-SERZEC. Pharmacie-Hôpital Robert Debré, APHP nord, Paris France.          Pr Frédéric LAGARCE. Pharmacie- CHU d'Angers.</p>		