

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Formulation de microsphères poreuses de polymères par prilling couplé à une séparation de phase induite par la température pour l'encapsulation et la délivrance contrôlée de protéines		3 mots-clés : Système de délivrance de principe actif Prilling Microsphères poreuses
Unité/équipe encadrante : Micro et Nanomédecines translationnelles (MiNt)		
Directeur de thèse : Marie-Claire VENIER-JULIENNE		N° de tél : 0241226735 Mail : marie-claire.venier@univ-angers.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Les systèmes de délivrance de molécules thérapeutiques (SDM) permettant une libération contrôlée et/ou ciblée des principes actifs (PA) ont aujourd'hui une place prépondérante en médecine humaine. Toutefois, afin de contrôler cette libération, il est primordial d'élaborer des SDM aux caractéristiques maîtrisées (taille, structure, porosité, ...). La libération contrôlée et progressive de protéines est notamment un enjeu majeur pour améliorer le confort des patients. À ce jour, une des options connues pour y parvenir est l'encapsulation dans un polymère biodégradable, mais cela nécessite l'utilisation de solvants et le transfert des procédés développés au laboratoire vers l'échelle industrielle pose des problèmes de maîtrise des propriétés des particules.</p> <p>Un procédé de Prilling (« perlage ») a été mis au point par MINT permettant la production de microparticules (30 à 100 µm) de taille et sphéricité contrôlées (thèses de VT Tran, F. Violet et T. Nguyen-Pham). Ce procédé ne permet pas l'obtention de particules poreuses mais il est transposable à une production industrielle selon les bonnes pratiques de fabrication. D'autre part, un procédé couplant les technologies TIPS (Thermal Induced Phase Separation) et CO₂sc a été développé par MINT (thèse de S. Gay) pour élaborer des matrices de PLLA micro-cellulaires poreuses de faible densité aux propriétés structurales mécaniques modulables^{1,2}. Une nouvelle technique de séchage par CO₂sc a été développée permettant de réduire les impacts environnementaux d'un facteur 4 en moyenne.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Ce projet vise à développer un procédé original de formulation de microsphères (.100µm) de polymères biodégradables (PLLA ou PLGA) poreuses pour la libération contrôlée de PA. Ce procédé associera les trois technologies présentées dans le contexte et dont la faisabilité et l'intérêt ont déjà été prouvés : le Prilling pour la mise en forme de microsphères à partir de la solution organique, le procédé TIPS pour la séparation de phases entre le polymère et le solvant et l'extraction par CO₂sc du solvant résiduel. L'innovation consistera à coupler ces trois procédés dans le but de formuler à façon des microsphères poreuses permettant une maîtrise de la libération d'une protéine thérapeutique modèle (Fig. 1). De plus, afin d'obtenir des microsphères injectables, un solvant non halogéné déjà utilisé dans une spécialité pharmaceutique, le glycofurol³, est retenu pour ce projet. L'enjeu sera d'optimiser l'ensemble des nombreux paramètres opératoires (indiqués sur la Fig. 1) pour arriver à produire des microparticules monodisperses grâce notamment à l'obtention d'un train de gouttelettes régulier (faible dispersité de la taille et espacement constant) et à la maîtrise de l'étape d'impact avec le milieu receveur.</p> <div data-bbox="135 1361 1316 1870" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p>Prilling Unité de vibration Fréquence Amplitude Tête de buse Pression Phase organique (type et concentration en solvant, polymère, eau, tensioactif, etc.)</p> <p>Extrusion Buse Diamètre de buse Buse simple ou double Température Débit Colonne réfrigérante</p> <p>TIPS Distance Milieu receveur</p> <p>Séchage CO₂sc (150 bars/40°C)</p> <p>Type de structure de microparticules visée : PLGA Clichés MINT</p> <p>Mesures MEB (granulométrie, porosité, sphéricité) et RX ou DSC (caractérisation structure) Détermination du rendement d'encapsulation et du taux de charge Étude de la cinétique de libération du PA</p> </div>		
<p>Figure 1 : Schéma de principe du procédé développé et liste des paramètres opératoires étudiés.</p>		

¹ S. Gay et al., *The Journal of Supercritical Fluids* 136 2018: 123-35, <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.02.015>.

² S. Gay et al., *Crystal Growth & Design* 18, n° 12 2018: 7496-7503, <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01309>.

³ A. Aubert-Pouessel et al., *Pharmaceuticals Research* 21, n°12 2004 : 2384-2391, <https://doi.org/10.1007/s11095-004-7693-3>

Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :

Les missions de la thèse s'articuleront autour de 3 tâches principales.

Tâche 1 : *Caractérisation du mélange polymère/solvant/eau/tensioactif et phénoménologie du procédé.* Il s'agira de caractériser la viscosité dynamique et la densité de différentes solutions, leur température de point de trouble et leur tension de surface au moyen d'un tensiomètre à goutte pendante. Les conditions optimales opératoires de formation du jet (longueur, taille et rupture) seront déterminées à l'aide d'une caméra rapide. Les diagrammes de phases seront établis pour différents couples polymère/solvant et en présence ou non de tensioactifs. Enfin les propriétés mélange/milieu receveur seront caractérisées.

Tâche 2 : *Étude paramétrique et maîtrise statistique du procédé Prilling/TIPS/CO₂sc.* Cette tâche consistera à étudier l'impact des paramètres opératoires du procédé de formulation par rapport aux caractéristiques du jet et aux propriétés finales des microsphères de polymère obtenues (granulométrie, porosité et sphéricité caractérisées par microscopie électronique à balayage et structure caractérisée par rayons X ou calorimétrie différentielle à balayage (DSC)). Une approche d'optimisation à l'aide de plans d'expériences et d'analyse en composantes principales sera mise en œuvre. Une modélisation prédictive de ces propriétés pourra enfin être réalisée à partir des jeux de données expérimentales générées (en Tâche 1).

Tâche 3 : *Encapsulation de lysozyme et caractérisation de la cinétique de libération.* La preuve de concept de l'encapsulation d'un PA de nature protéique sera faite en corrélant le taux et le rendement d'encapsulation aux paramètres opératoires. La cinétique de libération du PA sera étudiée selon les propriétés des microsphères. Les résultats seront comparés avec ceux obtenus pour les particules non-poreuses réalisées lors des thèses précédentes.

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :

Le candidat devra être titulaire d'un Master 2 ou diplôme d'ingénieur en génie des procédés, un bon niveau d'anglais et être organisé et rigoureux. Il devra également avoir un fort intérêt pour le domaine de la santé, une spécialisation ou un double diplôme en sciences pharmaceutiques serait un plus.

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

La thématique faisant l'objet de ce projet de thèse a du être mise de côté ces dernières années pour manque de financement et de personnel. Ainsi la troisième publication de l'équipe relative à ce domaine citée ici date d'il y a 6 ans.

T.-Q. Nguyen-Pham, L. Benyahia, G. Bastiat, J. Riou, M.-C. Venier-Julienne, Behavior of poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-based droplets falling into a complex extraction medium simulating the prilling process, 2020, Journal of Colloid and Interface Science , Vol. 561, p. 838-848

M.-Q. Le, J.-C. Gimel, X. Garric, T.-Q. Nguyen-Pham, C. Paniagua, J. Riou, M.-C. Venier-Julienne, Modulation of protein release from penta-block copolymer microspheres, 2020, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 152, p. 175-182

M.-Q. Le, F. Violet, C. Paniagua, X. Garric, M.-C. Venier-Julienne, Penta-block copolymer microspheres: Impact of polymer characteristics and process parameters on protein release, 2018, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 535, No. 1, p. 428-437

Collaborations nationales et internationales :

Les laboratoires MINT et IBMM collaborent depuis 1999 sur des travaux de synthèse et mise en forme de SDM sous forme de mousses et microsphères de polymères dérivés de l'acide polylactique : ce projet permettra de poursuivre cette collaboration. En effet, pour les besoins du projet, l'IBMM synthétisera et caractérisera des PLLA et PLGA de différentes masses molaires et structures.