

Sujet de thèse Ecole Doctorale de Chimie 2021

Optimisation de la préparation de liposomes par des modèles mathématiques : de l'échelle laboratoire à l'échelle industrielle

Directrice de thèse : Catherine CHARCOSSET : catherine.charcosset@univ-lyon1.fr
Co-directeur de thèse : Koffi FIATY : koffi.fiaty@univ-lyon1.fr

Descriptif du sujet

Les liposomes sont des systèmes d'encapsulation de molécules telles que les médicaments, les ingrédients cosmétiques et alimentaires, les molécules antivirales et antibactériennes. Ces systèmes ont fait l'objet récemment de développements majeurs dans des domaines comme la vaccination, la thérapie génique et la cancérologie.

Les liposomes sont le plus souvent constitués d'une bicouche membranaire phospholipidique qui entoure un cœur aqueux. Grâce à cette structure spécifique, les molécules hydrophobes sont encapsulées dans la bicouche phospholipidique, les molécules hydrophiles dans le cœur aqueux et les molécules amphiphiles dans les deux compartiments. Depuis la découverte des liposomes par Bangham et al. en 1965, plusieurs types de liposomes ont été proposés comme les liposomes PEGylés, les liposomes constitués de polymères, les liposomes présentant une quantité importante d'éthanol, etc.

De nombreuses techniques ont été développées pour la production de liposomes, l'objectif final étant leur production à l'échelle industrielle. Les principales techniques sont l'injection d'éthanol, les techniques d'hydratation/extrusion du film lipidique, la microfluidique, etc. Malgré les progrès réalisés, il est encore difficile de choisir les meilleures techniques et formulations permettant d'obtenir des liposomes de propriétés souhaitées. Aussi, l'influence de la méthode de préparation et de la formulation sur les caractéristiques des liposomes obtenus reste mal maîtrisée, ce qui peut s'expliquer par le nombre important de variables expérimentales. L'objectif de cette thèse de doctorat est d'explorer par des modèles mathématiques tels que des plans d'expériences et des méthodes d'extrapolation, la production de liposomes avec différentes techniques et échelles, pour différentes formulations.

La première partie de la thèse de doctorat portera sur les différentes méthodes de production (injection d'éthanol, hydratation/extrusion du film lipidique et microfluidique) à différentes échelles, de quelques millilitres à quelques litres. Les conditions opératoires permettant d'obtenir des liposomes de caractéristiques souhaitées seront déterminées. Plusieurs méthodes de plan d'expériences, d'extrapolation et de scale-up seront comparées.

La deuxième partie de la thèse de doctorat portera sur l'influence des formulations (utilisant différents phospholipides et différents rapports molaires) avec les différentes méthodes de production optimisées dans la première partie. Des approches similaires d'optimisation mathématique seront mises en place. La troisième partie étudiera la structure des bicouches membranaires phospholipidiques en faisant varier à la fois la méthode de production et la formulation. Pour ces différentes parties, des études bibliographiques complètes seront réalisées.

La thèse de doctorat a pour objectif un développement rationnel de la préparation de liposomes. Le(la) doctorant(e) contribuera à améliorer les propriétés des liposomes obtenus et optimiser leur production dans des domaines industriels majeurs. Pour se faire, le(la) doctorant(e) sera amené à développer des procédés, obtenir des résultats expérimentaux et mettre en place des modèles mathématiques.

Publications liées à cette thématique de recherche

Atallah C, Greige-Gerges H, Charcosset C, Development of cysteamine loaded liposomes in liquid and dried forms for improvement of cysteamine stability. *Int. J. Pharm.* 589 (2020) 119721

Charcosset C, Juban A, Valour JP, Urbaniak S, Fessi H, Preparation of liposomes at large scale using the ethanol injection method: Effect of scale-up and injection devices, *Chem. Eng. Res. Design* 94 (2015) 508-515

Laouini A, Jaafar-Maalej C, Limayem-Blouza I, Sfar S, Charcosset C, Fessi H, Preparation, characterization and applications of liposomes: State of the art, *J. Colloid Sci. Biotech.* 1 (2012) 147–168

Liu H et al., Optimization of the manufacturing process of a complex amphotericin B liposomal formulation using quality by design approach, *Int. J. Pharm.* 585 (2020) 119473

Sayour EJ, Mendez-Gomez HR, Mitchell DA, Vaccine immunotherapy with RNA-loaded liposomes, *Int. J. Mol. Sci.* 19 (2018) 2890

Wagner A, Vorauer-Uhl K, Liposome technology for industrial purposes (2011) Article ID 591325