

**ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE DE LYON
PROPOSITION DE SUJET DE THESE 2021**

Sujet

Interactions entre principes actifs injectables et polymères des dispositifs médicaux de perfusion

Interaction between injectable drugs and polymers in medical drip devices

Laboratoire d'accueil

Laboratoire Multimatériaux et Interfaces
Equipe Thermodynamique des Matériaux et Procédés (TMP)
Université Claude Bernard Lyon 1, UMR 5615 CNRS

Directrices de thèse : Christelle GOUTAUDIER, PR
Bâtiment Chevreul – Tél : +33 4 72 43 10 52
christelle.goutaudier@univ-lyon1.fr

Description du sujet

Résumé

La perfusion est un acte courant en milieu hospitalier. Lors d'une perfusion, les médicaments injectables sont conditionnés dans des poches, flacons ou seringues puis administrés via des perfuseurs, des prolongateurs, pour atteindre un cathéter implanté dans le système vasculaire du patient. Des échanges peuvent se produire entre les polymères constitutifs de ces dispositifs médicaux (DM) et les médicaments en contact. Il peut s'agir de relargage d'additifs du polymère vers le médicament ou bien de phénomènes de sorption du médicament sur ou dans le matériau. Ces interactions contenant/contenu sont susceptibles d'altérer la prise en charge thérapeutique du patient par sous-dosage en principe actif ou administration d'additifs potentiellement toxiques.

Le sujet de thèse proposé s'inscrit dans un projet collaboratif entre

- une équipe de pharmaciens de l'Institut de Chimie de Clermont Ferrand – Univ Clermont Auvergne
- l'équipe de thermodynamiciens du Laboratoire des Multimatériaux et Interfaces – Univ Lyon 1
- un industriel engagé depuis de nombreuses années dans une démarche de sécurisation des dispositifs médicaux de la perfusion, visant à limiter l'exposition des patients aux plastifiants et à optimiser l'administration du médicament injectable.

L'objectif global du projet MEDSIM vise à comprendre les interactions médicaments / matériaux polymères par une double approche modélisation / expérimentation, en faisant varier la nature des polymères et des médicaments (principes actifs et excipients). La contribution du Laboratoire des Multimatériaux et Interfaces à ce projet concerne **l'obtention de données expérimentales robustes** permettant de valider les modèles d'interaction entre le médicament et son emballage. Nous déterminerons expérimentalement pour chaque molécule de principe actif sélectionnée les grandeurs thermodynamiques indispensables à la compréhension des interactions soluté-solvant-polymère (entre autre solubilité aqueuse et en milieu organique, cinétique de diffusion, coefficient de partage octanol/eau à différentes températures, sachant que cette caractéristique physicochimique donne des indications sur l'aptitude d'un composé à diffuser dans un matériau amorphe). L'outil principal mis en œuvre est celui de la thermodynamique des équilibres entre phases. Les expériences seront réalisées par les méthodes classique d'étude des solutions relativement diluées, selon des protocoles validés et éprouvés à plusieurs reprises^[1, 2]. Après l'étude du comportement de principes actifs purs, l'addition d'excipients sera envisagée. Dans un second temps, les données seront modélisées afin de quantifier l'évolution des propriétés thermophysiques dépendant de la nature et de la structure des constituants (contenant et contenu).

[1] Ishak H, Stephan J, Karam R, Goutaudier C, Mokbel I, Saliba C, Saab J. Aqueous solubility, vapor pressure and octanol-water partition coefficient of two phthalate isomers, dibutyl phthalate and di-isobutyl phthalate, contaminants of recycled food packages. Fluid Phase Equilibria, 2016, 427, 362-370

[2] Ishak H, Saab J, Stephan J, Mokbel I, Paricaud P, Goutaudier C. Experimental measurements and thermodynamic modelling of aqueous solubility, octanol-water partition coefficient and vapor pressure of dimethyl phthalate and butyl benzyl phthalate. *J. Chem. Thermodynamics*, 2019, 131, 286-293

Un goût prononcé pour l'expérimentation et la mise en place de protocoles de préparation et d'analyses performants est indispensable. Le/la candidat.e devra être rigoureux, motivé et posséder les bases de la thermodynamique des équilibres entre phases. Il/elle utilisera les techniques d'analyse chimique de mélanges complexes (ICP, spectrométrie UV-visible, chromatographie), d'analyse thermique isopléthique, de calorimétrie différentielle (DSC) et éventuellement de caractérisation structurale (DRX). Une formation préalable à l'usage et la toxicité des molécules actives sera proposée.
