

Proposition de thèse: Etude théorique et expérimentale d'une couche mince polymère pour seringues pré-remplies.

Contexte général: BD Medical Pharmaceutical Systems (BDM PS) conçoit et fabrique des seringues destinées à être utilisées pour l'administration de médicament par voie parentérale. Ces seringues sont vendues préremplies et sont à usage unique. La solution médicamenteuse contenue dans le corps de la seringue est généralement injectée via l'aiguille en poussant sur un piston au bout duquel se trouve un stopper en élastomère pour assurer une bonne étanchéité. Afin d'assurer un déplacement fluide du stopper pendant l'injection, la paroi intérieure du corps de la seringue est revêtue d'une couche de polydiméthylsiloxane (PDMS) qui joue le rôle de lubrifiant.

Quand le médicament est en contact avec cette couche lubrifiante, l'élution du PDMS dans la solution se traduit par la présence dans le médicament de gouttelettes de silicone appelées particules subvisibles, de tailles inférieures à 300 μm . Les normes s'appliquant aux seringues préremplies imposent une limite de spécification supérieure sur le nombre de ces particules subvisibles, et les compagnies pharmaceutiques doivent satisfaire à ces normes pour pouvoir mettre sur le marché un médicament conditionné en seringue préremplie. Dans le cas le plus critique, l'élution totale de la couche de PDMS dans le médicament peut mener à des injections incomplètes, à l'issue de laquelle la dose de médicament n'est pas totalement injectée au patient. Un autre risque avec les médicaments constitués de biomolécules est l'agrégation de protéines sur ces particules subvisibles, ce qui peut potentiellement présenter un risque pour la sécurité du patient (Kotarek J., 2016), et par exemple déclencher une réaction immunitaire indésirable..

Afin de réduire ces risques, BDM PS a développé une solution innovante (Roberto A. Depaz, 2014) en s'appuyant sur la technologie répandue des seringues préremplies : Grâce à la création d'une barrière de silicone réticulée à la surface du PDMS, la génération de particules subvisibles est grandement réduite, et les risques d'injection incomplète sont fortement limités.

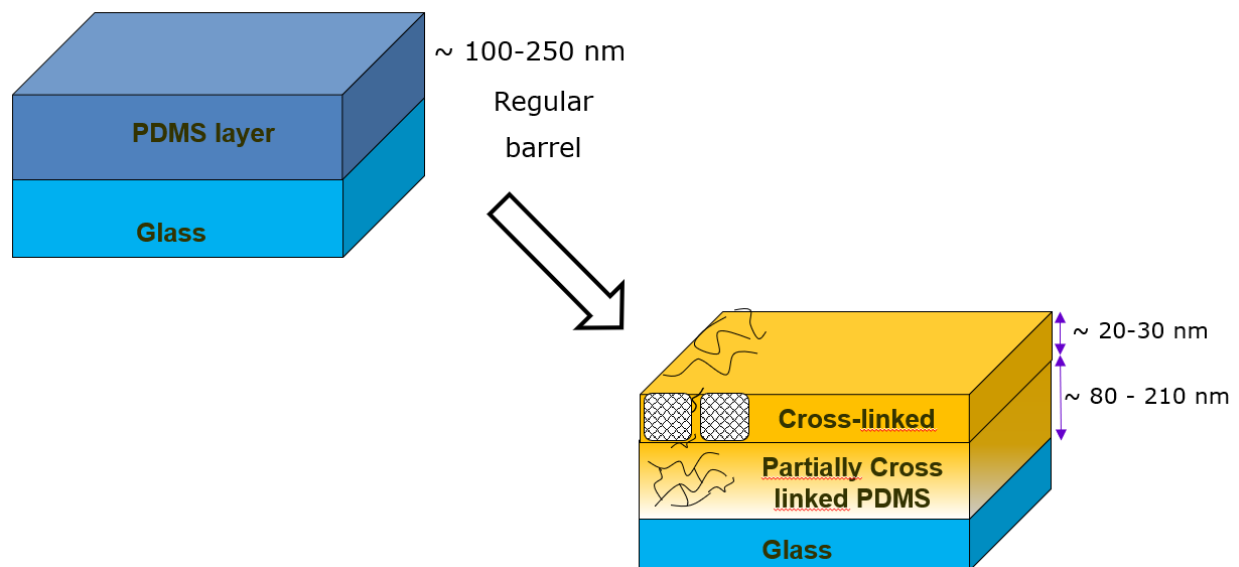


Figure 1: Structure of the cross-linked silicone

Contexte spécifique de l'étude: Plusieurs questions importantes restent cependant ouvertes concernant l'impact de cette technologie sur le système couches minces / substrat qui en résulte :

- Si la couche réticulée est aujourd'hui bien caractérisée d'un point de vue fonctionnel, des investigations plus poussées sont nécessaires pour comprendre la structure spatiale de la couche en termes de propriétés mécaniques et de chimie en surface et dans le bulk, avant et après réticulation (Mills et al., 2008). La combinaison d'une approche expérimentale mettant en œuvre des techniques de caractérisation innovantes des surfaces et interfaces à l'échelle nanométrique (Jongsoo Kim, 2000) avec la modélisation de surfaces modèles dans un premier temps, puis de seringues réelles, permettra de développer un modèle phénoménologique du substrat et du revêtement.
- La structure de la couche et ses propriétés fonctionnelles dépendent fortement des paramètres produits et process utilisés pour créer la couche de silicone réticulée. Afin de déterminer l'influence des conditions de process sur la morphologie et la microstructure de cette couche, un modèle mécano-chimique prenant en compte les interactions à l'échelle nanométriques entre diffusion moléculaire et déformation (à la fois dans le PDMS et dans la couche réticulée) sera dérivé des principes de bases de la mécanique des milieux continus et de la thermodynamique hors équilibre. La hiérarchie des problèmes à surface libre qui en résulte sera résolue analytiquement quand cela est possible, numériquement sinon, en utilisant pour les différents paramètres les valeurs déduites des expériences mentionnées au point précédent. Les prédictions qui en résultent seront comparées aux mesures expérimentales.
- « L'effet barrière » qui a lieu entre le médicament et le PDMS non réticulé et qui est induit par la réticulation de la couche se traduit par une réduction drastique de la génération de particules subvisibles, et limite l'élution de la silicone dans la solution. Cependant, le mécanisme physico-chimique derrière ce comportement reste encore inconnu. En étendant la théorie développée tel que décrit plus haut, nous essaierons (si le temps le permet) de développer un modèle continu pour les interactions ayant lieu après traitement entre la couche réticulée et le mélange liquide contenant le médicament à administrer.

Les modèles développés à l'échelle nanométrique pourront aussi être utilisés pour analyser numériquement le caractère multi-échelle du process, permettant ainsi une meilleure compréhension de l'impact du process sur les caractéristiques du produit. La validité des modèles sera vérifiée à l'aide des essais industriels correspondants. Ces résultats permettront de rendre le process de fabrication plus robuste, d'en augmenter le rendement, et d'ouvrir la voie pour une amélioration de la technologie actuellement utilisé en production.

Cette étude sera réalisée dans le cadre d'une collaboration entre le Laboratoire de Mécanique des Solides (LMS) de l'École Polytechnique, et Becton Dickinson Medical-Pharmaceutical Systems (BDM-PS), Grenoble.

Mots-clés: nanofilms et nanomécanique / seringues préremplies / caractérisations de surface

Compétences requises: Le candidat à la thèse devra :

- Avoir un diplôme et/ou un Master en Génie Mécanique, Mécanique, Physique de la matière molle, ou dans un domaine équivalent.
- Avoir la capacité de développer un modèle mécanique et des modèles couplés, et en même temps la capacité à proposer des stratégies innovantes pour valider expérimentalement ces modèles.
- Être intéressé un travail rigoureux de modélisation théorique et numérique combiné à une approche expérimentale.
- Être ouvert d'esprit, autonome, et avoir fait preuve de sa capacité à travailler sur des sujets complexes au sein d'équipes pluridisciplinaires.

Compétences acquises : En réalisant les travaux de thèses décrits ci-dessus, le candidat acquerra une solide connaissance des méthodes expérimentales (i.e. techniques de corrélation d'images, AFM, MEB) ainsi que de la modélisation théorique interdisciplinaires. Cette connaissance associée à l'aspect innovant de ce projet pourra également offrir des opportunités dans le domaine industriel et académique à l'issue de cette thèse.

Financement: Cette thèse sera financée par BDM PS via un contrat CIFRE de trois ans et une rémunération du candidat.

Date de démarrage: Le démarrage de la thèse est prévu pour Octobre 2019, mais les recherches pourront se poursuivre au-delà de cette date jusqu'à ce qu'un bon candidat soit trouvé.

Responsables de la thèse: Prof. Kostas Danas et Prof. Michel Jabbour (LMS, Ecole Polytechnique) et Carole Braley (BDM PS)

Contact: Les candidats intéressés sont priés d'envoyer leur candidature par email au Prof. K. Danas (konstantinos.danas@polytechnique.edu) avec au moins deux lettre de recommandations ou bien avec les coordonnées de deux références, un CV complet détaillé, le détail du parcours académique, et une lettre de motivation d'une page maximum.

Bibliographie

Flora Felsovalyi, S. J. (2012). Silicone-oil-based subvisible particles: Their detection, interactions, and regulation in prefilled container closure systems for biopharmaceuticals. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 101, 4569-4583.

Jongsoo Kim, M. K. (2000). Hydrophobic Recovery of Polydimethylsiloxane Elastomer Exposed to Partial Electrical Discharge. *Journal of Colloid and Interface Science*, 226, 231 - 236.

Kotarek J., S. C. (2016). Subvisible Particle Content, Formulation, and Dose of an Erythropoietin Peptide Mimetic Product Are Associated With Severe Adverse Postmarketing Events. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105, 1023-7.

Mills, K.L., Zhu, X., Takayama, S., Thouless, M.D. (2008). The mechanical properties of a surface-modified layer on polydimethylsiloxane, *J. Mater. Res.*, 23 (1), p. 37-48.

Pharmacopeia, U. (s.d.). USP <788> Particulate matter in injections.

Roberto A. Depaz, T. C. (2014). Cross-Linked Silicone Coating: A Novel Prefilled Syringe Technology That Reduces Subvisible Particles and Maintains Compatibility with Biologics. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 1384–1393.