
Etude des interactions protéines-surface : influence des conditions hydrodynamiques

DIRECTEUR DE THESE : PATRICK DUTOURNIE

CO-DIRECTEUR : ARNAUD PONCHE

INSTITUT DE SCIENCE DES MATERIAUX DE MULHOUSE, 15, RUE JEAN STARCKY, 68057
MULHOUSE

TEL : 03 89 33 67 52 ; E-MAIL : patrick.dutournie@uha.fr

Lors de travaux précédents portant sur la stabilité de protéines dans des dispositifs d'injection pharmaceutiques, réalisés dans le cadre d'une thèse CIFRE, nous avons démontré que le type de surface, la présence d'huile silicone ou encore de revêtements pouvaient induire des phénomènes de dénaturation ainsi que d'agrégation. Ces phénomènes provoquent une perte sensible de la quantité de principes actifs disponible [1] ainsi qu'une perte d'activité biologique. Ces phénomènes réduisent également la durée de stabilité des formulations, conduisant à l'ajout d'additifs en concentrations non négligeables.

L'objectif de ce projet est d'améliorer les procédés de concentration de molécules bioactives et de limiter la perte d'activité biologique de ces dernières lors de leur stockage ou de leur transfert dans différentes opérations. Lors de cette étude, la nature chimique du matériau au contact des biomolécules, les conditions hydrodynamiques, la température et la pression seront les paramètres suivis pour évaluer leur impact sur la conformation et l'activité biologique de différentes protéines. Quelques travaux mentionnent l'influence de la surface des matériaux dans l'initiation de phénomènes de dénaturation ou d'agrégation de protéines [2]. Il est reconnu que cette problématique est extrêmement limitante et préjudiciable pour la mise en œuvre ou le stockage de composés thérapeutiques. Cependant, peu d'études s'intéressent aux effets du cisaillement induits par l'écoulement ou par les contraintes de pression au voisinage de la surface du matériau.

L'originalité de ce travail repose sur une approche combinant biomolécules/matériaux/génie des procédés permettant de déterminer l'affinité entre la surface d'un matériau et une biomolécule (protéine, acide aminé...) en fonction de l'hydrodynamique du milieu. De sorte à pouvoir réaliser une telle étude, une cellule de cisaillement sera dimensionnée puis utilisée pour étudier les interactions entre différents matériaux (sous forme de poudres ou sous la forme de films plans) et des biomolécules. Il sera possible de traiter une partie ou la totalité de la surface des éprouvettes de sorte à modifier la nature des interactions de surface et d'en mesurer l'influence en fonction de la contrainte de cisaillement induite. Un des avantages de la cellule qui sera utilisée pour réaliser ces tests est de pouvoir contrôler la vitesse de passage du fluide sur la surface du matériau ainsi que la pression afin de passer d'un régime d'écoulement laminaire à turbulent, mais également de faire varier la température. Cette cellule permettra également de pouvoir investiguer plusieurs types de surfaces (matériaux poreux ou non, de natures différentes, ayant subis ou non un traitement) durant le même essai en maintenant constants les paramètres opératoires (fonctionnement continu).

[1] Huang, T., Anselme, K., Sarrailh, S. & Ponche, A. High-performance liquid chromatography as a technique to determine protein adsorption onto hydrophilic/hydrophobic surfaces. *Int. J. Pharm.* **497**, 54–61 (2016).

[2] Nault, L. *et al.* Human insulin adsorption kinetics, conformational changes and amyloid aggregate formation on hydrophobic surfaces. *Acta Biomater.* **9**, 5070–5079 (2013).