



Projet doctoral

Doctorat en Sciences de la vie et de la santé (Formulation)

Ecole doctorale : ED 508_Ecole Doctorale Normande de Chimie

Unité d'accueil : Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN, UR4258, Université de Caen Normandie) - Groupe Formulation
Faculté de Pharmacie, UFR Santé, Bd Becquerel, F-14032 Caen Cedex

Direction de thèse : Pr Aurélie MALZERT-FREON, Dr Anne-Claire GROO

Intitulé du sujet : Formulation nanocomposite pour l'administration intranasale de molécules anti-Alzheimer (**FormiNose**)

Mots clés : liposomes, rhéologie, gel thermosensible, nanocomposite, nose-to-brain, intranasal

Financement : Allocation doctorale Etablissement (Université de Caen Normandie) de 36 mois

Prise de fonction : 01/10/2024

Période de candidature : 18/04/24 – 15/05/24

Personnes à contacter : aurelie.malzert-freon@unicaen.fr / anne-claire.groo@unicaen.fr

Documents à fournir : CV, notes de M1 et de M2 (avec indication du classement), lettre de motivation.

Le/la candidat(e) sélectionné(e) par les co-directrices de thèse sera auditionné(e) par un jury auprès de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie entre mai et début juillet 2024 afin de présenter son cursus, montrer l'adéquation entre son profil, ses compétences acquises avec le sujet de thèse et expliciter sa motivation pour un parcours doctoral en lien avec son projet professionnel.

Description du projet doctoral

La voie d'administration intranasale (IN) permet d'envisager la délivrance efficace de substances actives (SA) vers le cerveau, en particulier pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA). En effet, comme la région olfactive de la muqueuse nasale fournit une connexion directe entre le nez et le cerveau, cette voie permet de contourner la barrière hémato-encéphalique et permet la délivrance de SA à leur dose thérapeutique dans le système nerveux central (SNC) tout en limitant les effets périphériques.

Le groupe Formulation du CERMN a récemment mis au point une formulation nanocomposite composée d'un gel thermosensible mucoadhésif permettant la libération prolongée de SA, innovantes ou repositionnées *via* des liposomes. L'intérêt de cette formulation a déjà été objectivé sur modèle murin. Cependant, l'anatomie humaine du labyrinthe nasal est complexe et très différente du modèle rongeur. Afin d'anticiper la transposition d'une telle formulation prometteuse vers la clinique, il est essentiel de définir l'influence de la composition de la formulation sur ses propriétés physicochimiques clés, identifiées sur la faisabilité du dépôt

nasal, et *in fine* sur l'efficacité de délivrance dans le SNC. Un consortium impliquant des compétences reconnues en France et en Europe permettra la bonne réalisation du projet doctoral.

L'objectif principal du projet FormiNose est de proposer des méthodes d'évaluation pharmaceutiques et biopharmaceutiques basées sur l'approche « quality-by-design » (QdD) pour le développement d'une formulation liquide IN, afin de fournir une formulation nanocomposite optimale destinée à l'application clinique. A terme cela permettra de disposer d'un dispositif médical avec une formulation optimale pour 3 molécules d'intérêt dans le traitement de la MA.

Pour mener à bien ce projet doctoral, le/la candidat(e) devra mettre en œuvre différentes approches en termes de :

- Formulation et caractérisation pharmaceutique, analytique, biopharmaceutique de nanovecteurs particuliers de morphologie contrôlée ;
- Formulation et caractérisation de gels thermosensibles, notamment en termes de propriétés rhéologiques ;
- Caractérisation du comportement mucoadhésif des formulations ;
- Caractérisation du dépôt des formulations dans des modèles biomimétiques nasaux (casts).

Profil du/de la candidat(e) :

Ce projet à l'interface Technologie/Santé repose sur des compétences interdisciplinaires en physicochimie, formulation galénique et biopharmacie. Le candidat (H/F) devra justifier d'un master ou équivalent, avec une moyenne supérieure à 12, en Sciences du médicament et des produits de santé et/ou en Formulation et/ou en Pharmaceutique, avec des connaissances en rhéologie, en développement galénique et d'un fort intérêt pour la recherche et l'innovation.

Connaissances /compétences requises :

- Expérience avérée en formulation et techniques de vectorisation pharmaceutique : nanoémulsions / liposomes / nanoparticules
- Notions de Quality-by-Design
- Mise en œuvre d'outils de caractérisation physico-chimique et analytique de nanovecteurs (UHPLC, diffusion quasiélastique de la lumière, techniques spectrophotométriques,...)
- Notions associées à la caractérisation des propriétés rhéologiques de formulations fluides
- Maîtrise des outils de présentation écrite et orale
- Autonomie, prise d'initiatives, organisation, esprit d'équipe, ouverture d'esprit et curiosité, appétence pour des projets pluridisciplinaires, rigueur.



PhD in Life and Health Sciences (Formulation)

Doctoral school: ED 508_Ecole Doctorale Normande de Chimie

Lab: Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN, UR4258, University of Caen Normandie) - Formulation Group
Faculty of Pharmacy, UFR Santé, Bd Becquerel, F-14032 Caen Cedex

Thesis supervisors: Pr Aurélie MALZERT-FREON, Dr Anne-Claire GROO

Subject title: Nanocomposite formulation for intranasal administration of anti-Alzheimer molecules (FormiNose)

Key words: liposomes, rheology, heat-sensitive gel, nanocomposite, nose-to-brain, intranasal

Funding: 36-month doctoral funding (University of Caen Normandie)

Start date: 01/10/2024

Application period: 18/04/24 - 15/05/24

Contact: aurelie.malzert-freon@unicaen.fr / anne-claire.groo@unicaen.fr

Documents to be provided: CV, M1 and M2 grades (with ranking), cover letter.

The candidate selected by the PhD co-directors will be auditioned by a jury at the Ecole Doctorale Normande de Chimie between May and the beginning of July 2024, in order to present his/her curriculum, show how his/her profile and acquired skills match the thesis topic, and explain his/her motivation for a doctoral career in line with his/her professional project.

Description of the PhD project

The intranasal (IN) route of administration makes it possible to envisage the efficient delivery of active pharmaceutical ingredients (APIs) to the brain, in particular for the treatment of Alzheimer's disease (AD). Indeed, as the olfactory region of the nasal mucosa provides a direct connection between the nose and the brain, this route bypasses the blood-brain barrier and enables delivery of APIs at their therapeutic dose to the central nervous system (CNS) while limiting peripheral effects.

CERMN's Formulation group has recently developed a nanocomposite formulation based on a mucoadhesive, heat-sensitive gel, enabling the prolonged release of innovative or repositioned APIs *via* liposomes. The benefits of this formulation have already been demonstrated in murine models. However, the human anatomy of the nasal labyrinth is complex and very different from the rodent model. In order to anticipate the transposition of such a promising formulation to the clinic, it is essential to define the influence of the formulation's composition on its key physicochemical properties, identified on the feasibility of nasal deposition, and ultimately on the efficacy of delivery to the CNS. A consortium involving recognized expertise in France and Europe will ensure the successful completion of the PhD project.

The main objective of the FormiNose project is to propose pharmacotechnical and biopharmaceutical evaluation methods based on the "quality-by-design" (QdD) approach for the development of an IN liquid formulation, in order to provide an optimal nanocomposite formulation for clinical application. Ultimately, this will provide a medical device with an optimal formulation for 3 molecules of interest in the treatment of AD.

To successfully complete this PhD project, the candidate will have to implement different approaches in terms of:

- Formulation and pharmacotechnical, analytical and biopharmaceutical characterization of drug nanodelivery systems with controlled morphology;
- Formulation and characterization of thermosensitive gels, in particular in terms of rheological properties;
- Characterization of the mucoadhesive behavior of formulations;
- Characterization of formulation deposition in biomimetic nasal models (casts).

Profile of the candidate:

This project at the Technology/Health interface is based on interdisciplinary skills in physicochemistry, galenic formulation and biopharmacy. The candidate (M/F) must have a Master's degree or equivalent, with an average grade above 12, in Drug and Health Product Science and/or Formulation and/or Pharmacotechnics, with knowledge of rheology and galenic development, and a strong interest in research and innovation.

Required knowledge/skills:

- Proven experience in formulation and pharmaceutical vectorization techniques: nanoemulsions / liposomes / nanoparticles
- Notions of Quality-by-Design
- Use of physico-chemical and analytical drug nanodelivery systems characterization tools (UHPLC, quasi-elastic light scattering, spectrophotometric techniques, etc.)
- Notions associated with characterizing the rheological properties of fluid formulations
- Mastery of written and oral presentation tools
- Autonomy, initiative, organization, team spirit, open-mindedness and curiosity, appetite for multi-disciplinary projects, thoroughness.