

Permeation of nose-to-brain drugs through the olfactory mucosa.

Promoteur : Benoit Haut

Superviseur : Laura Deruyver

Nose-to-brain drug delivery is a promising way to deliver drugs to the brain. For this purpose, the drug formulation injected in the nose must permeate through the olfactory mucosa before following the olfactory nerve to the brain. This permeation step is crucial to achieve an effective amount of drug in the brain. This thesis is the follow-up of a previous work that allowed to develop the first iterations of in-vitro permeation experiments and a computer code simulating drug permeation.

The first part of the thesis aims to measure the permeation of an anti-Parkinson drug formulation through a cell layer cultivated from a cell line commonly used for evaluating nasal drugs. The second part of the thesis aims to develop a code that simulates the diffusion of the drug through the mucus and cell layers of the olfactory mucosa. Finally, the results obtained via the code will be used to explain the experimental observations and to optimize the formulation of the drugs.

Tasks :

- Literature review/state of the art
- Culture of the cells and drug diffusion experiments
- Computational code development to explain the experimental results

Influence of the nasal cycle on nose-to-brain delivery

Promoteurs : Benoit Haut et Pierre Lambert

Superviseur : Clément Rigaut

Nose-to-brain drug delivery is a promising way to deliver drugs. To this end, the airflow generated by a spray must convey the drug particles through the nose and deposit them in the so-called olfactory area. However, the mucosa of the nose swells and decreases periodically on a daily basis (this is called the “nasal cycle”). This swelling is asymmetric and can impact the deposition of the spray. To date, no studies were dedicated to this effect. This thesis would then be of great interest for nose-to-brain delivery.

This thesis aims to compare drug delivery in the nasal cavity during each step of the nasal cycle. To this end, 3D-printed replicas of the nasal cast of a health subject (called nasal casts) will be created. These casts will then be used for in-vitro experiments to map the delivery in the nose. The final goal of this project is to optimize nose-to-brain drugs and draw administration guidelines for health practitioners and patients.

Tasks :

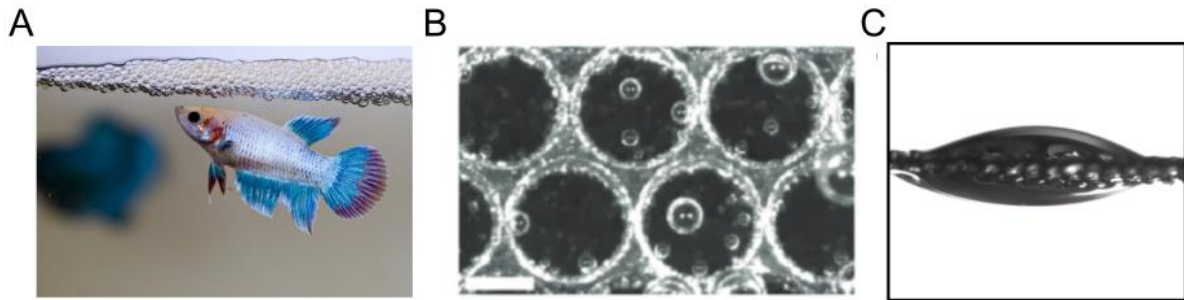
- Literature review/state of the art
- Drug deposition tests in nasal casts

- Recommendation for optimal drug administration depending on the nasal cycle parameters

Capture de bulles par des membranes poreuses modèles

Promoteurs : Benoit Haut et Benoit Scheid

Superviseur : Pierre Van de Velde



A Nid de bulles réalisé par un poisson combattant; B - Bulles d'hydrogène piégées dans l'électrode poreuse d'un électrolyseur (Yuan et al 2023) ; C - Bulle isolée capturée par une grille métallique (Wang et al 2022)

A - Nid de bulles réalisé par un poisson combattant; B - Bulles d'hydrogène piégées dans l'électrode poreuse d'un électrolyseur (Yuan et al 2023) ; C - Bulle isolée capturée par une grille métallique (Wang et al 2022)

Les électrodes poreuses utilisées dans la production d'hydrogène, certaines membranes filtrantes ou encore les nids de bulles réalisés par certains poissons ont en commun l'interaction de bulles avec des structures complexes. Suivant l'application, il est souhaitable ou non que les bulles soient capturées par la structure. Dans la production d'hydrogène en particulier, l'optimisation de la forme des électrodes pour faciliter le décrochage des bulles permet d'augmenter considérablement le rendement des électrolyseurs. Généralement, l'accrochage d'une bulle sera favorable si l'énergie d'interaction capillaire entre la structure et la bulle est plus faible que l'énergie d'une bulle libre, éloignée de la structure. Lorsqu'une bulle approche une structure solide, de nombreux paramètres tels que la géométrie du solide, la viscosité du liquide ou la vitesse de la bulle vont déterminer s'il y a accrochage ou non.

Ce projet vise à comprendre l'interaction entre des bulles d'air et des membranes poreuses au travers d'expériences modèles. En observant l'interaction d'une bulle isolée avec une structure 2D contrôlée, ce projet cherche à déterminer des critères de capture de la bulle. Le travail proposé au sein du laboratoire TIPs sera d'abord expérimental : fabrication de membranes modèles (tissage ou impression 3D), montage d'une expérience permettant d'observer l'arrivée et l'éventuelle capture d'une bulle, réalisation de plusieurs séries de mesures et analyse de celles-ci. Suivant l'intérêt de l'étudiant, les observations pourront ensuite servir au développement d'un modèle se basant sur les théories de la mécanique des fluides et des phénomènes capillaires.

Évaporation de solutions binaires complexes

Promoteurs : Benoit Haut et Benjamin Sobac

Superviseur : Omer Atasi

L'évaporation d'un solvant est une opération unitaire largement utilisée dans l'industrie pour concentrer un soluté, séparer les composants d'une solution ou sécher des suspensions colloïdales. Ces processus sont des opérations unitaires clés dans les industries cosmétiques et pharmaceutiques, ainsi que dans d'autres domaines tels que l'ingénierie environnementale ou la santé publique. Récemment, l'étude des aérosols en suspension dans l'air a retenu l'attention, car ils sont le vecteur de la transmission de maladies. L'évaporation des aérosols en suspension dans l'air, émis lors de la parole ou de la toux, contrôle leur temps de suspension et détermine la durée pendant laquelle un aérosol restera en suspension avant de tomber au sol. Ce temps de suspension est donc un paramètre clé à prévoir et à contrôler afin de réduire la transmission de maladies par voie aérienne.

Dans ce mémoire, nous nous proposons d'étudier, par la modélisation mathématique et la simulation numérique, l'évaporation de gouttes dans l'une ou l'autre situation complexe, pouvant par exemple se relier à l'évaporation d'une petite goutte de salive contenant un matériel non-volatil (virus, mucines, ...). Il s'agira d'identifier les phénomènes régissant l'évaporation de cette goutte, poser des équations les décrivant, mettre en place une méthode de simulation numérique de ces équations, et analyser les résultats ainsi obtenus pour donner un éclairage nouveau sur les phénomènes sous-jacents, par exemple dans le cadre de la caractérisation de la propagation d'un aérosol émis par un humain.

Co-promoteur : Dr. Benjamin Sobac, Laboratoire des Fluides Complexes et leurs Réservoirs, CNRS, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Anglet, France (benjamin.sobac@cnrs.fr)

Un stage ou un séjour de recherche dans l'équipe du Dr. Sobac peut être envisagé.

Séchage par atomisation (spray-drying) de levain.

Promoteur : Benoit Haut

Superviseur : Charlotte Van Engeland

Le levain, ingrédient ancestral de boulangerie, est utilisé pour obtenir un pain aux goûts plus prononcés avec une digestibilité améliorée comparé à un pain à la levure. Pour des raisons de conservation et de distribution, il est intéressant de sécher ce levain. Néanmoins, le séchage des micro-organismes provoque des dommages structurels et physiologiques aux cellules, entraînant une perte de viabilité. Les techniques de séchage traditionnelles mènent souvent à une détérioration des propriétés vivantes et actives du levain. Le séchage par atomisation, où un produit liquide est dispersé sous la forme de gouttes dans un flux d'air chaud, permet des séchages très rapides mais n'est pas adapté aux produits sensibles tels que le levain. Dès lors, des agents de protection/d'encapsulation peuvent être utilisés afin d'améliorer la viabilité des micro-organismes au cours du séchage. L'objectif général de ce mémoire est d'étudier l'impact de divers agents protecteurs sur la qualité du levain séché par atomisation. Le choix des conditions d'opérations et des agents de protections seront basés sur des travaux

réalisés récemment au service TIPs. Une optimisation des conditions de séchage par atomisation pour développer un levain sec et actif sera réalisée. Ce mémoire s'inscrit dans le cadre du projet SuNuP, avec les sociétés Puratos et Vésale Pharma, qui a pour but d'améliorer notre compréhension des mécanismes impliqués dans la résistance au séchage de différents microorganismes : bactéries, levures et levain.

<https://www.wagralim.be/en/nos-projets-innovation/sunup>

Étude de l'impact sur le séchage de l'incorporation par osmoporation d'agents protecteurs dans les cellules de levures.

Promoteur : Benoit Haut et Frédéric Debaste

Superviseur : Charlotte Van Engeland

Le séchage des micro-organismes provoque des dommages structurels et physiologiques aux cellules, entraînant une perte de viabilité. Des agents de protection, sans risque pour la santé des consommateurs, sont aujourd'hui couramment utilisés sous diverses formes pour améliorer la viabilité des micro-organismes au cours du séchage. Plusieurs travaux récents soulignent les effets bénéfiques sur la qualité que peuvent apporter certains de ces agents de protection, lorsqu'ils sont accumulés par les micro-organismes. En effet, l'accumulation intracellulaire de petites molécules, tels que le tréhalose ou la bêtaïne, permettrait d'augmenter la résistance des cellules de levures à différents stress lors de la formulation, du séchage et/ou du stockage. L'accumulation intracellulaire d'agents protecteurs peut se réaliser de diverses manières, par exemple en cours de culture ou par osmoporation. Le but général de ce mémoire est d'analyser l'impact de l'incorporation de ces petites molécules sur l'activité fermentaire des levures fraîches et en cours de séchage. L'accumulation de la molécule d'intérêt dans la cellule de levure par osmoporation et l'acquisition d'une tolérance au stress hydrique seront donc évaluées. Ce mémoire s'inscrit dans le cadre du projet SuNuP, avec les sociétés Puratos et Vésale Pharma, qui a pour but d'améliorer notre compréhension des mécanismes impliqués dans la résistance au séchage de différents microorganismes : bactéries, levures et levain.

<https://www.wagralim.be/en/nos-projets-innovation/sunup>

Étude expérimentale et théorique de l'imprégnation d'un milieu poreux par un liquide volatil

Promoteurs : Benoit Haut et Benjamin Sobac

Superviseur : Charlotte Van Engeland

L'imprégnation d'un milieu poreux par un fluide est un processus très courant dans la nature (e.g. percolation des eaux de pluie pour rejoindre les nappes phréatiques) et dans de nombreux processus industriels, comme par exemple la filtration des eaux de surface ou les systèmes de refroidissement des composantes électroniques des satellites. Il s'agit d'un

processus complexe, car impliquant de nombreux phénomènes couplés (capillarité, gravité, et évaporation si le fluide est volatil).

L'objectif de ce mémoire est, par l'expérience et la modélisation, d'acquérir une meilleure compréhension des phénomènes contrôlant l'imprégnation d'un milieu poreux par un fluide d'une grande volatilité (exemple d'application lié à l'environnement : stockage d'hydrogène cryogénique). Dans ce cas de figure, on s'attend à ce que l'évaporation du fluide, concomitante à l'imprégnation du milieu poreux, influence significativement le processus (en refroidissant l'interface gaz-liquide, ce qui augmente sa tension de surface, et en transformant une part significative de la matière liquide en vapeur). Ceci permettra de mieux mettre en évidence les paramètres favorisant l'efficacité du processus. Le volet expérimental mettra en œuvre des techniques de diagnostic optiques sur des milieux poreux modèles de laboratoire, tandis que le volet théorique visera à développer des modèles simples, mettant en évidence les nombres sans dimension clé caractérisant le processus.

Co-promoteur : Dr. Benjamin Sobac, Laboratoire des Fluides Complexes et leurs Réservoirs, CNRS, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Anglet, France (benjamin.sobac@cnrs.fr)
Un stage ou un séjour de recherche dans l'équipe du Dr. Sobac peut être envisagé.

Analysis and processing of clinical reference data in cardiac output estimation

Promoteur : Benoit Haut

Superviseur : Rami Taheri

To assess the heart's ability to supply organs with oxygen and nutrients, clinicians rely on the measurement of the cardiac output (CO); a hemodynamic parameter defined as the volume of blood pumped by the heart in one minute. This clinical parameter is essential in the evaluation of the cardiovascular status of a patient and in the orientation of therapy. There are two reference techniques for measuring cardiac output in patients at rest and undergoing exercise testing: right heart catheterization (RHC) and echocardiography. In parallel, other physiological measurements are taken for the same patients via techniques such as ergospirometry or ECG. In this master thesis, these clinical data will be provided, for numerous patients, by the Erasme Hospital and the Italian Auxological Institute San Luca Hospital in Milan.

Aim of the thesis:

- To create a database containing all the clinical data provided for given patients and to label them;
- Based on the identification of physiological clusters in the data, to establish trends in the value of cardiac output according to these groups;
- To extract data of interest from an open access database "MIMIC II";
- To automate the digital extraction of pressure curves from clinical paper files.