



Fabrication d'un matériau à base de Nanotubes de Carbone pour la diffusion transdermique électro stimulée de molécules pharmacologiques.



Doctorant : Guillet Jean-François

Directeurs de Thèse :

Muriel Golzio - I.P.B.S

Emmanuel Flahaut - C.I.R.I.M.A.T

PROJET NANODERM

Isabelle Poirot-Mazère - IMH (Droit)

Patrick Chaskiel- C.E.R.T.O.P (Sociologie)



06/05/2017

✂ CONSORTIUM

SOCIOLOGIQUE

Prescription / utilisation

SCIENCE DES MATERIAUX

Réalisation du composite

BIOPHYSIQUE

Transfert électrostimulé
par voie cutanée

JURIDIQUE

Innocuité / information



**ELABORER UN CAHIER DES CHARGES
COMMUN, RECHERCHE EN AMOUNT
POUR MIEUX CIBLER.**

✘ **PROBLEMATIQUES**

✘ **DELIVRANCE DE MOLECULES PHARMACOLOGIQUES**

✘ **VOIE TRANSDERMIQUE**
(injection)

✘ *Vaccin, Insuline..*

✘ **Avantages**

Effet immédiat

Efficace

✘ **Inconvénients**

Douloureux

Déchets dangereux



✘ **VOIE ORALE**

✘ *Doliprane, aspirine..*

✘ **Avantages**

Facile d'utilisation

Peu coûteuse

✘ **Inconvénients**

Dégradation

Irritation

Délais

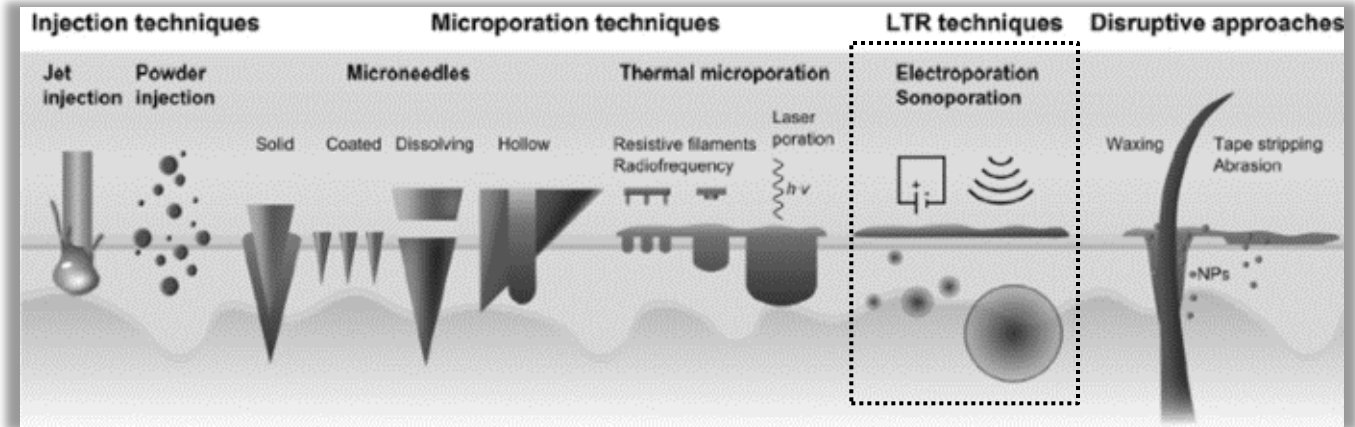


✘ **NOUVELLES METHODES DE DELIVRANCE MEDICAMENTEUSE**

✂ VOIE TRANSDERMIQUE

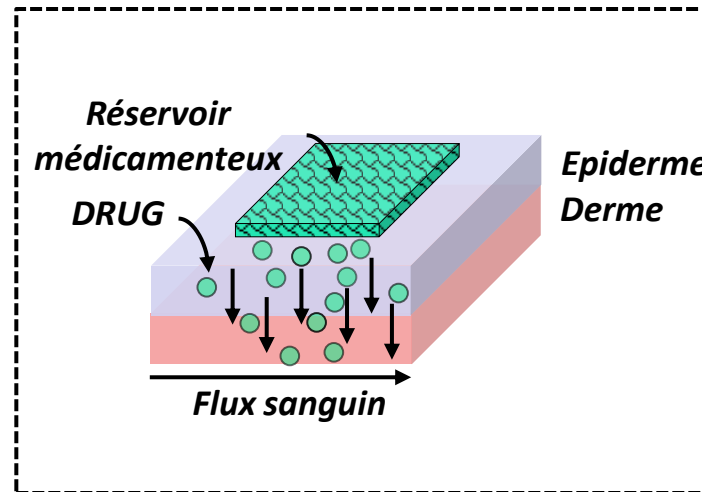
✂ Méthodes Transdermiques

- Injection
- Mécanique
- Thermique
- Electrique
- Déstabilisation



Engelke et al - 2015

✂ Timbre transdermique



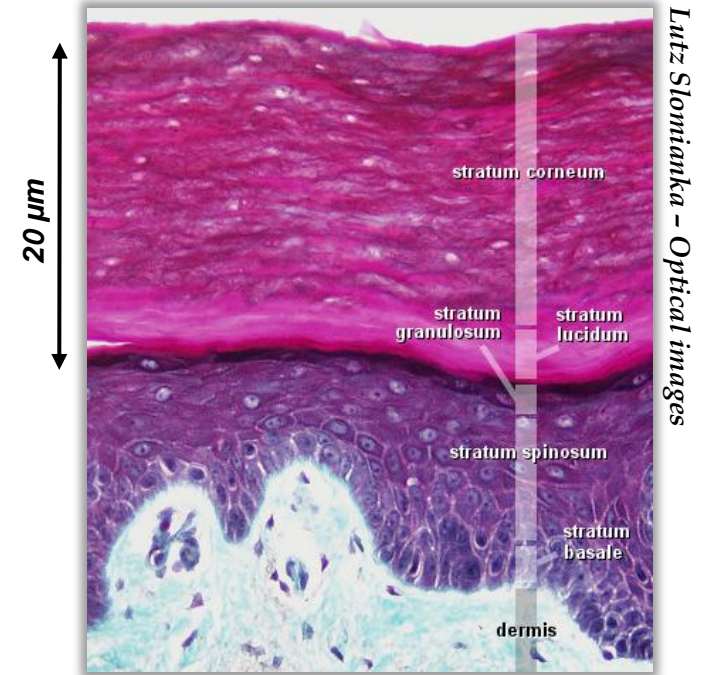
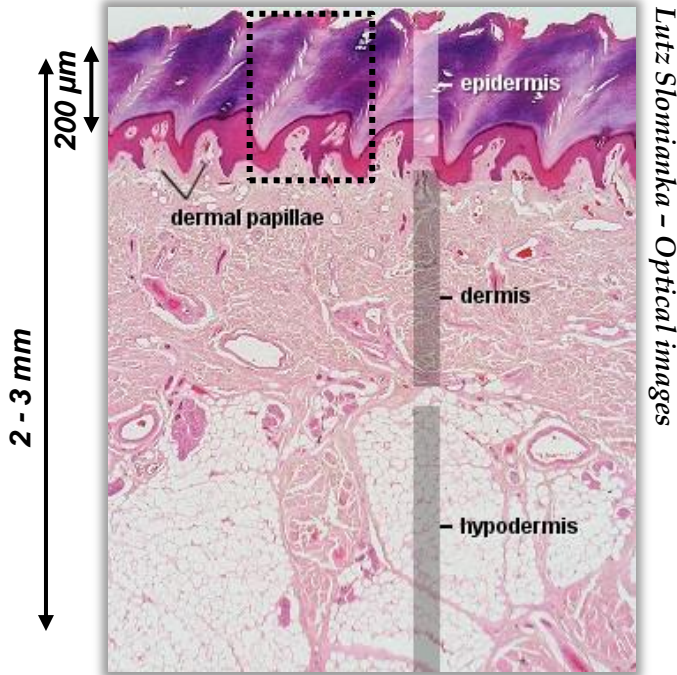
✂ Particularité

- Diffusion lente / Contrôlée
- Molécules de petites tailles

✂ structure de la peau?



✂ **STRUCTURE DE LA PEAU**



✂ **MATERIAUX MULTICOUCHES**

- ❑ *Structure complexe*
- ❑ *Epiderme, Derme, Hypoderme*
 - ❑ *Propriétés différentes*
 - ❑ *Très hétérogène*

✂ **STRATUM CORNEUM**

≡ *Fonction barrière (Protection)*

- ❑ *Mécanique*
- ❑ *Microbiennes*
- ❑ *Photonique*
- ❑ *Anti oxydante*
- ❑ *Perméable*
- ❑ *COMPOSITIO*
- ❑ *N*
- ❑ *Lipide*

✘ **ELECTROPERMEABILISATION**

✘ *Principe*

≡ **CHAMP ELECTRIQUE**

≡ *Impulsions électriques*

50-1000V

μs - ms

≡ *Tissus biologiques*

Peau

Muscles

....

✘ *Electrodes usuelles*

INOX

Platine

Ag/AgCl

✘ *Avantages*

Molécules de grande taille

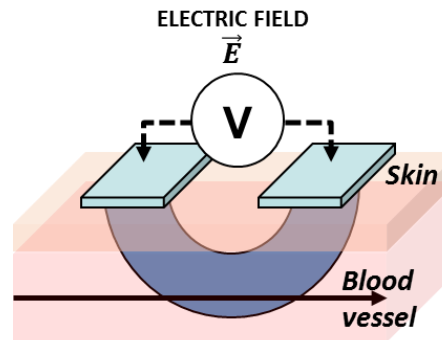
Synergie de plusieurs mécanismes

✘ *Inconvénients*

Effet de pointe

Brûlure potentielle

✘ **PERMEABILISATION DE LA PEAU**

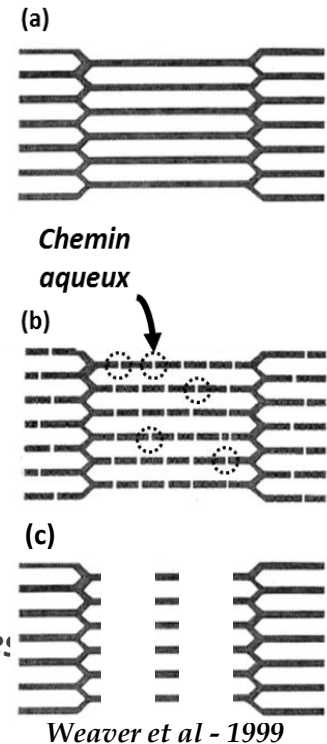


✘ **Phénomènes**

Création et croissances de nano pores

Région de Transport Localisée

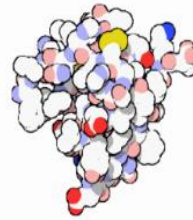
Electrophorèse, électroosmose, diffusion



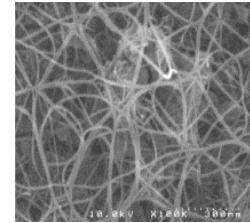
✂ **PATCH ELECTROSTIMULE – ELECTRODE**



POLYMERE



DRUG



DWCNT

≡ **Matrice**

- Biocompatible
- Encapsulation
- Réservoir

≡ **HYDROGEL**

- Réseau tridimensionnel
- 95% d'eau

≡ **Molécules actives**

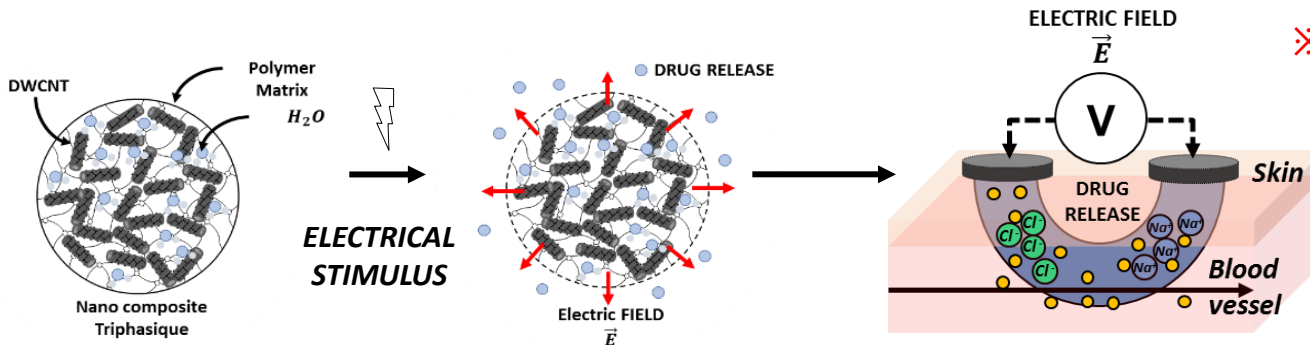
Hydrogel Nanocomposite

≡ **NANOCOMPOSITE**

- POLYMERE/DWCNT

≡ **Dopant**

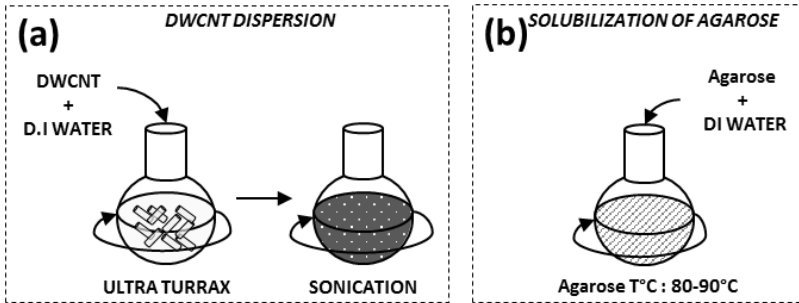
- Propriétés
 - Electrique
 - Mécanique
 - Surface spécifique



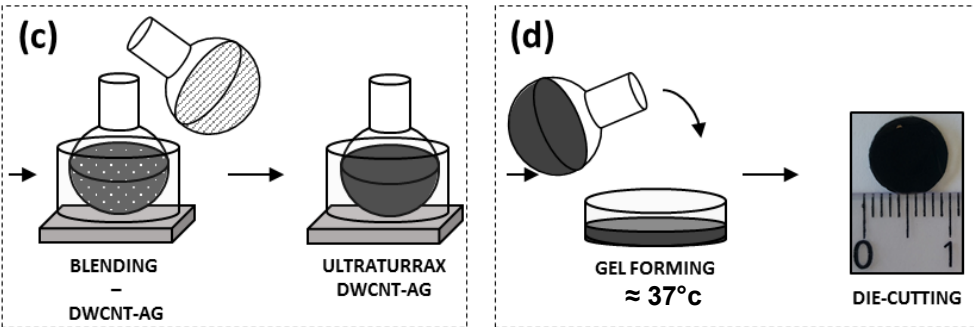
✂ **PATCH ELECTROSTIMULE**

- Perméabiliser la peau
- Transporter la molécule
- Minimiser la tension

✂ **PROCEDE DE MISE EN FORME – Agarose / DWCNT**



- Dispersion DWCNT
- Intégration
 - Polymère/DWNT 1%*m*
- Mise en forme
 - Cylindrique*
 - Imprégnation molécule active*
 - Séchage-Gonflement*
 - Echange de solution*



Agarose hydrogel FITC_D

✂ **CARACTERISATIONS**

- Analyse structurale**
- Séchage/Gonflement
 - Contrôle de la déformation*
- Relargage Molécules
- Relargage des DWCNT (TOX)
- Mesures électriques (Spectro. Impédance / I-V / EXVIVO)
- Test EXVIVO**

- Molécules Mimétiques*
 - FITC-DEXTRAN
 - 4000gr/mol

✘ MICROSTRUCTURE AG-DWCNT

✘ Surface de l'électrode

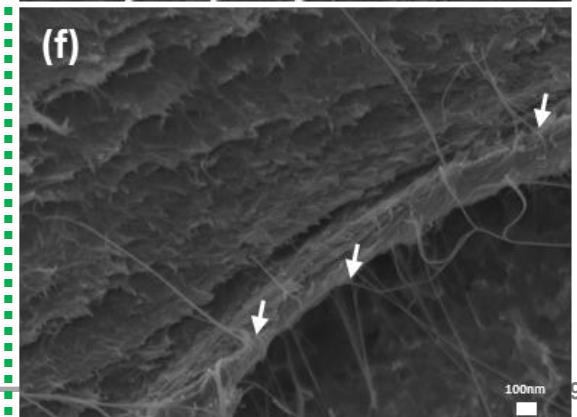
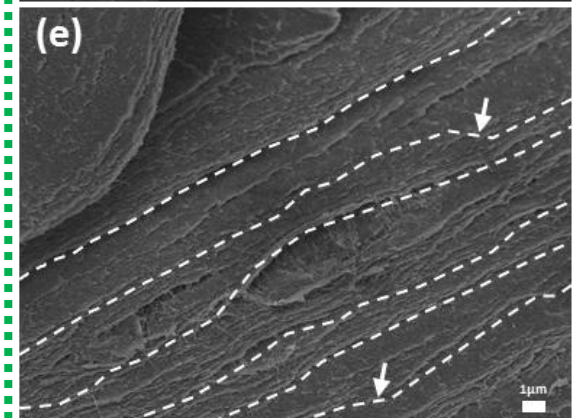
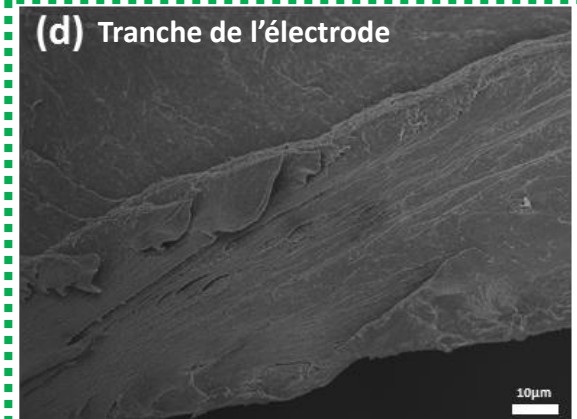
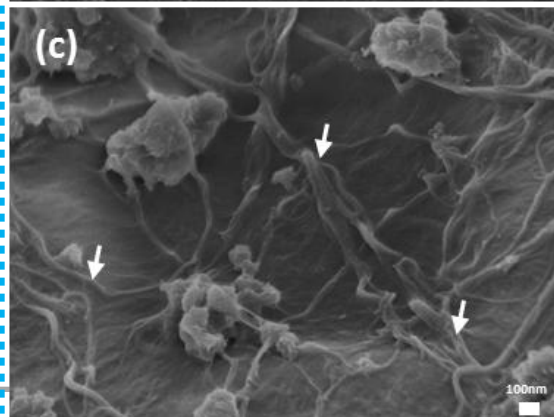
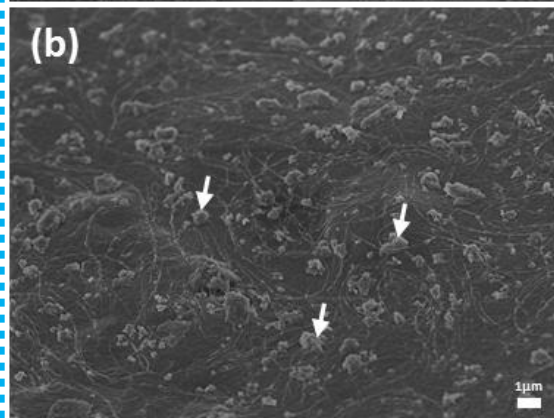
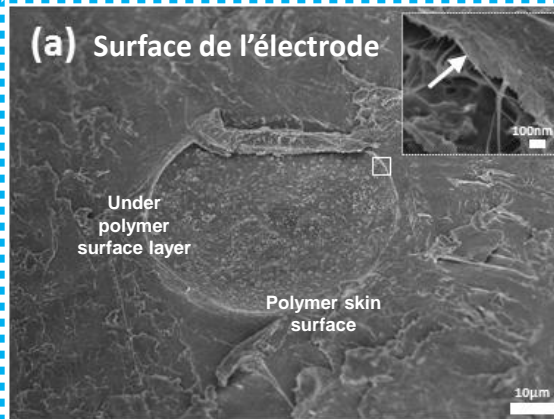
- Effet de peau (a)
 - Matrice/Surface
- Carbone désorganisé (b)
- Interconnexion DWCNT (c)

✘ Tranche de l'électrode

- Stratification (e)
 - Multi feuillets
- faisceau de DWCNT (f)

✘ Etat de dispersion

- A l'état déshydraté
- A l'état liquide?



✘ **Test EX-VIVO**

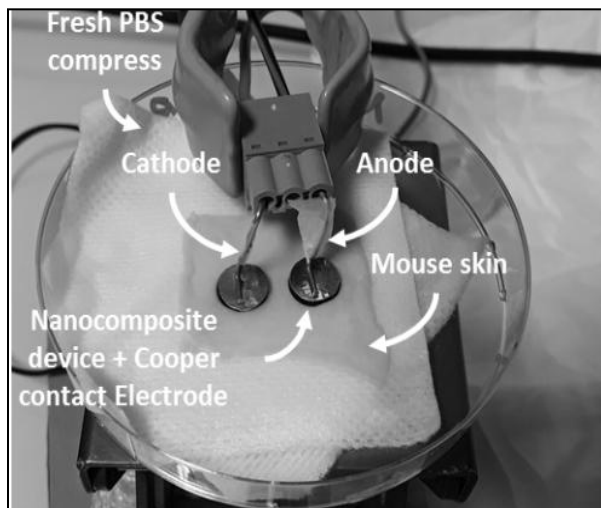
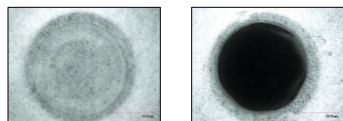
✘ **Prélèvement de peau de souris (Partie dorsale)**

- Hairless Mouse
- $\approx 12 \text{ cm}^2$



✘ **AG & AGDWCNT electrode**

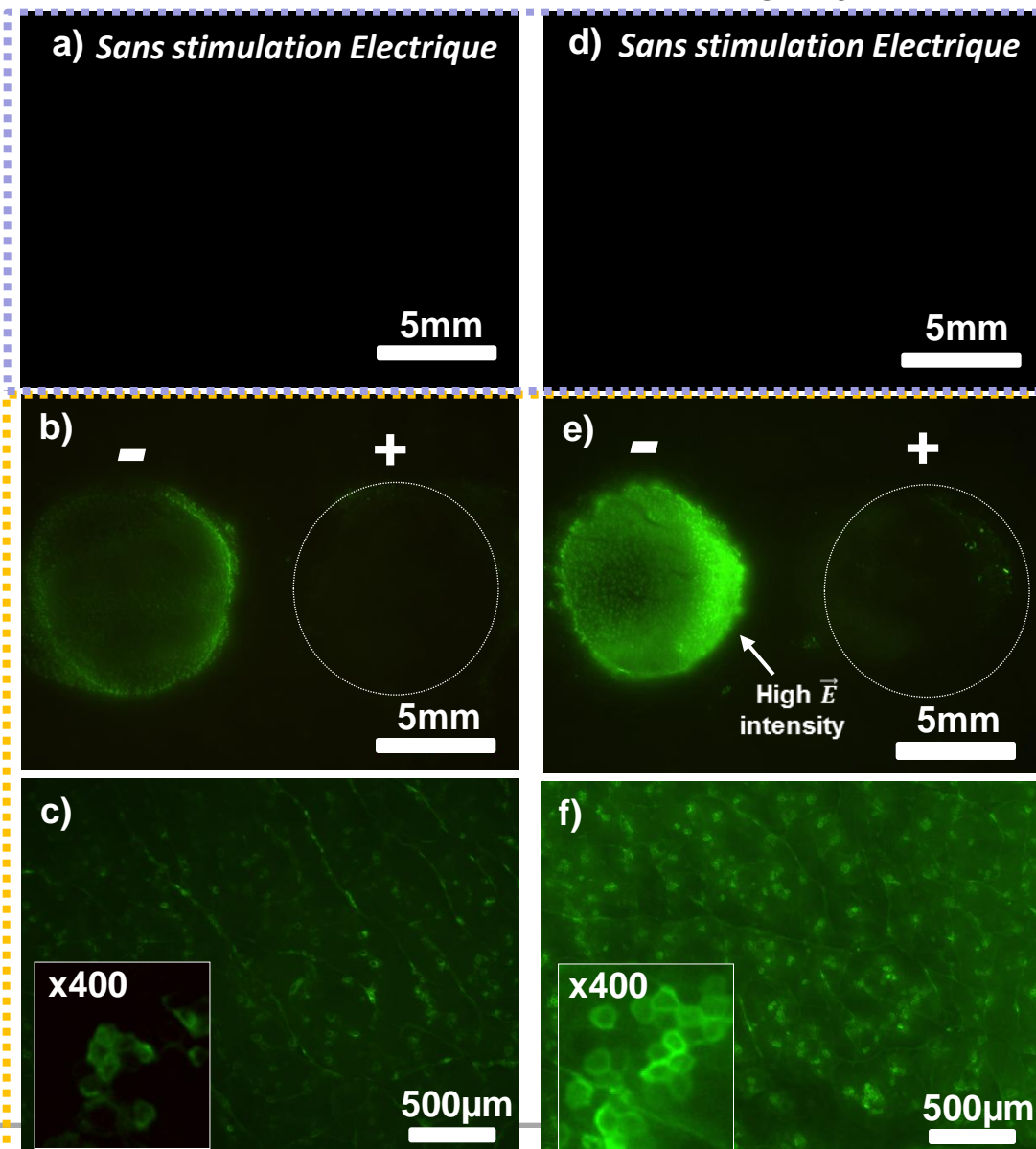
- Gonflement à 1mM
- 24h



✘ **Distance IE (centre à centre) $\approx 1,5\text{cm}$**

- $E=200\text{V/cm}$
- $R=10$
- $T=20 \text{ ms}$

≡ **AG-CTRL** **Microscopie à fluorescence** ≡ **AG-DWCNT**



THESE

NANODERME

✘ **MATERIAU**

- Optimiser les différents paramètres
 - Electrique
 - Relargage
 - Mécanique



✘ **DROIT**

- Dispositif médicale / Médicaments
 - Quelle classe?
- Réglementation des nano

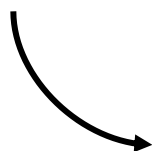
✘ **BIOLOGIE**

- Optimiser les différents paramètres
 - Electrique
- Déterminer les profondeurs de pénétration
- Toxicité des DWCNT (peau)

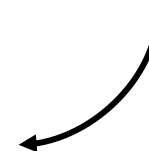


✘ **SOCIOLOGIE**

- Controverse liée aux nano carbones
- Implication des consommateurs
- Amélioration de la vie des patients



IMPORTANCE DE LA PLURIDISCIPLINARITE



MERCI

