

DE LA VECTORISATION À L'HYPERTHERMIE: LES TRAITEMENTS INNOVANTS EN NANOMÉDECINE

DR. CLAIRE GAILLARD



Claire.gaillard@univ-lyon1.fr

STRUCTURE DU COURS

Les nanotechnologies et leur propriétés

Les produits de santé

Cytocompatibilité et Nano

Leurs applications dans la santé

ECHELLE DE GRANDEURS



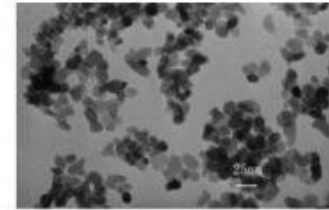
Eléphant
2-3 m



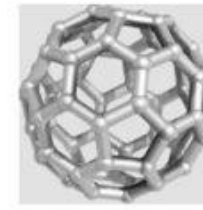
Fourmi
0,75-5mm



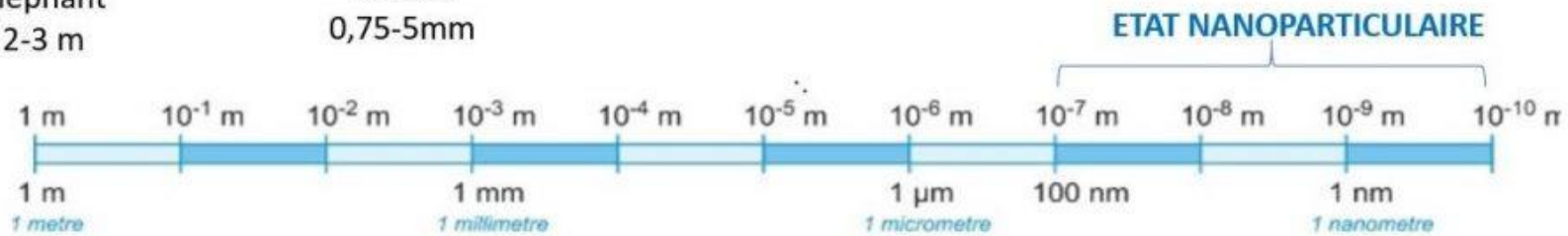
Globule rouge
8 μm



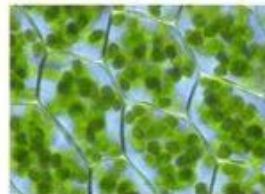
Dioxyde de Titane
10-50 nm



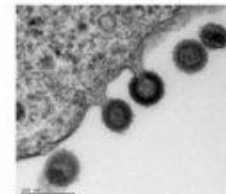
Fullerène
0,7 nm



Balle de tennis
6,35 cm



Cellule végétale
100 μm



Virus VIH
80-100 nm



Ø ADN
2 nm

NANOTECHNOLOGIE : DÉFINITION

- Qu'est ce qu'un nanomatériau? (au sens réglementaire)

on entend par "nanomatériau" **un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm.** Cependant, dans des cas spécifiques, lorsque cela se justifie pour des raisons tenant à la protection de l'environnement, à la santé publique, à la sécurité ou à la compétitivité, le seuil de 50 % fixé pour la répartition numérique par taille peut être remplacé par un seuil compris entre 1 % et 50 %.

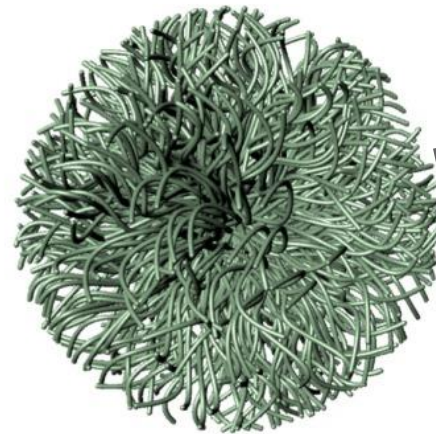
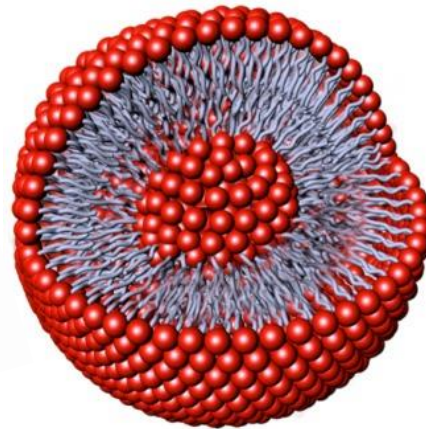
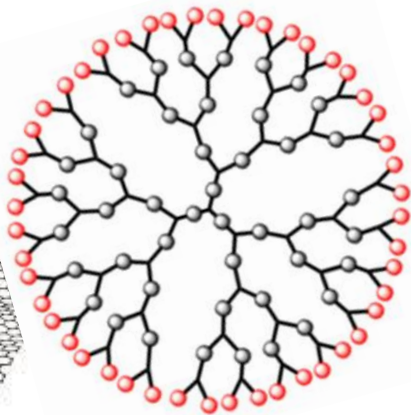
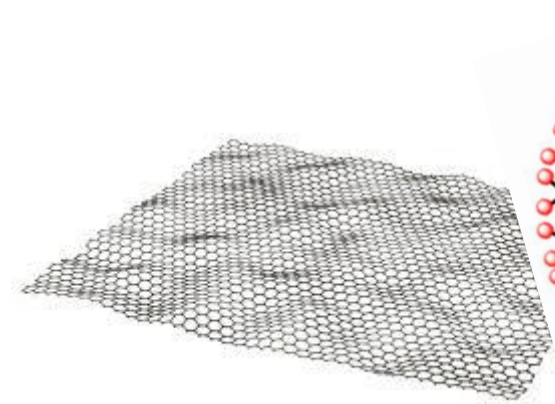
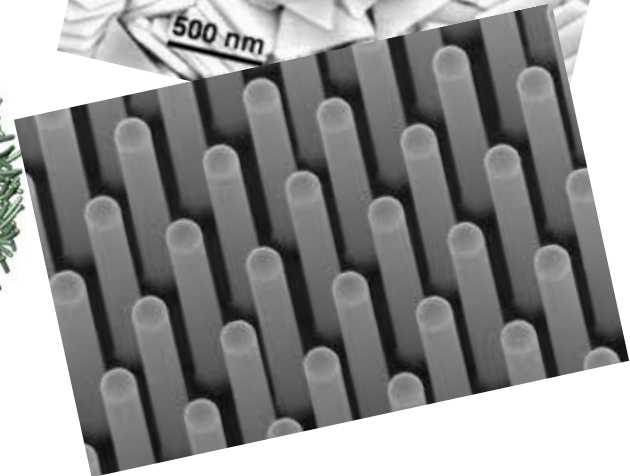
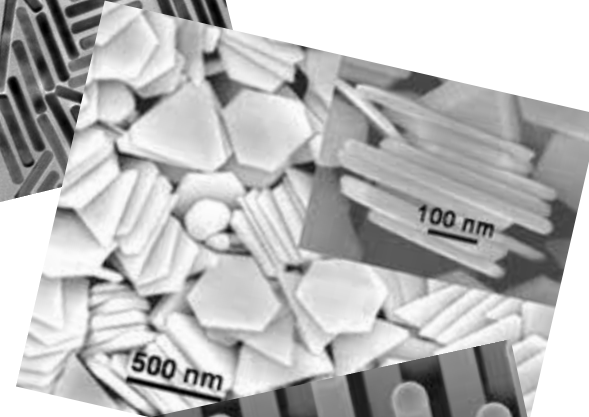
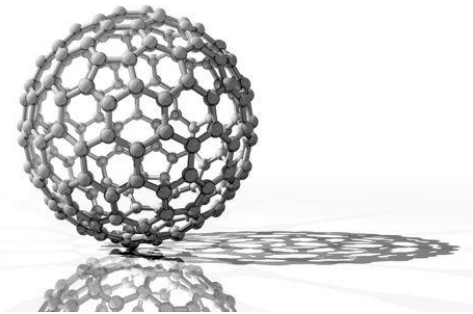
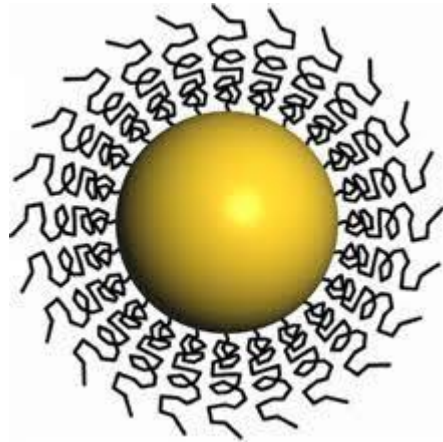
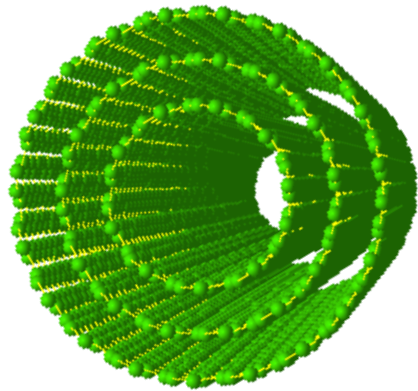
Par dérogation, les fullerènes, les flocons de graphène et les nanotubes de carbone à paroi simple présentant une ou plusieurs dimensions externes inférieures à 1 nm sont à considérer comme des nanomatériaux.

"particule" : un minuscule fragment de matière possédant **des contours physiques bien définis;**

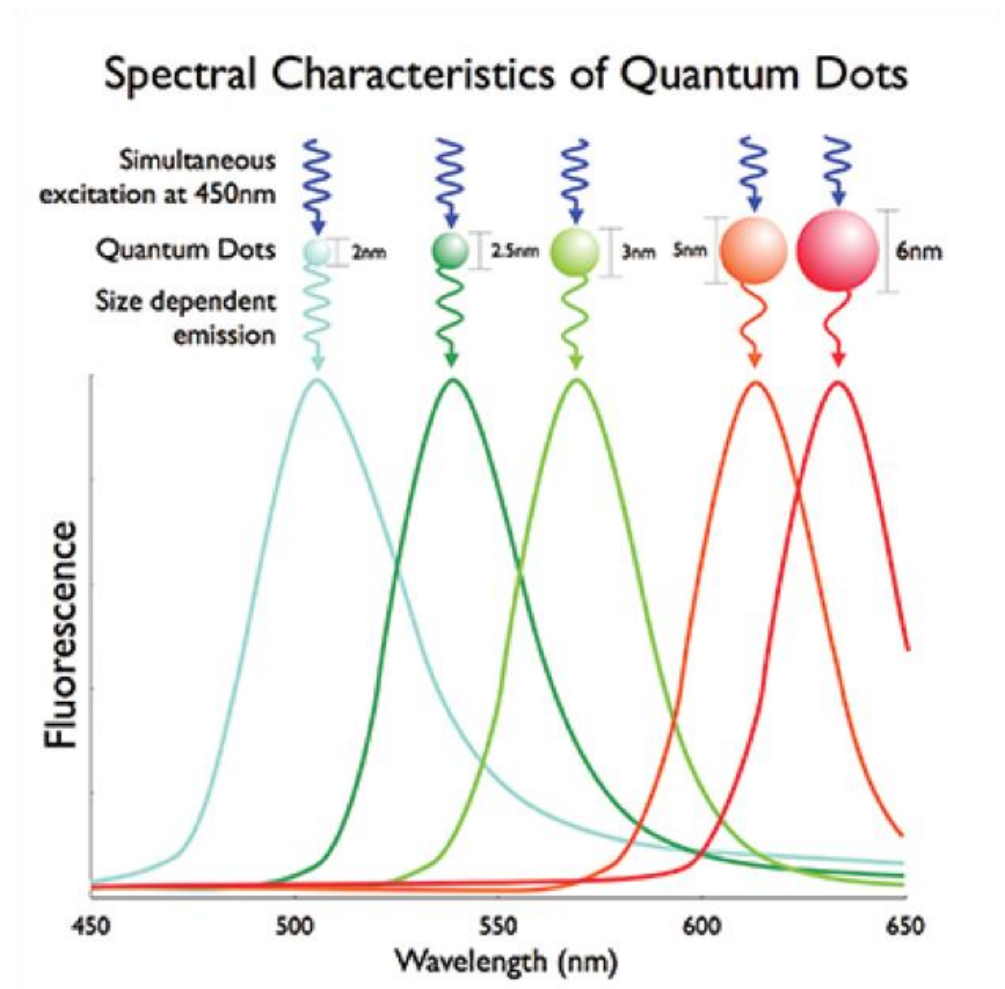
"agglomérat" : un amas friable de particules ou d'agrégats dont la surface externe globale correspond à la somme des surfaces de ses constituants individuels;

"agrégat" : une particule constituée de particules soudées ou fusionnées.

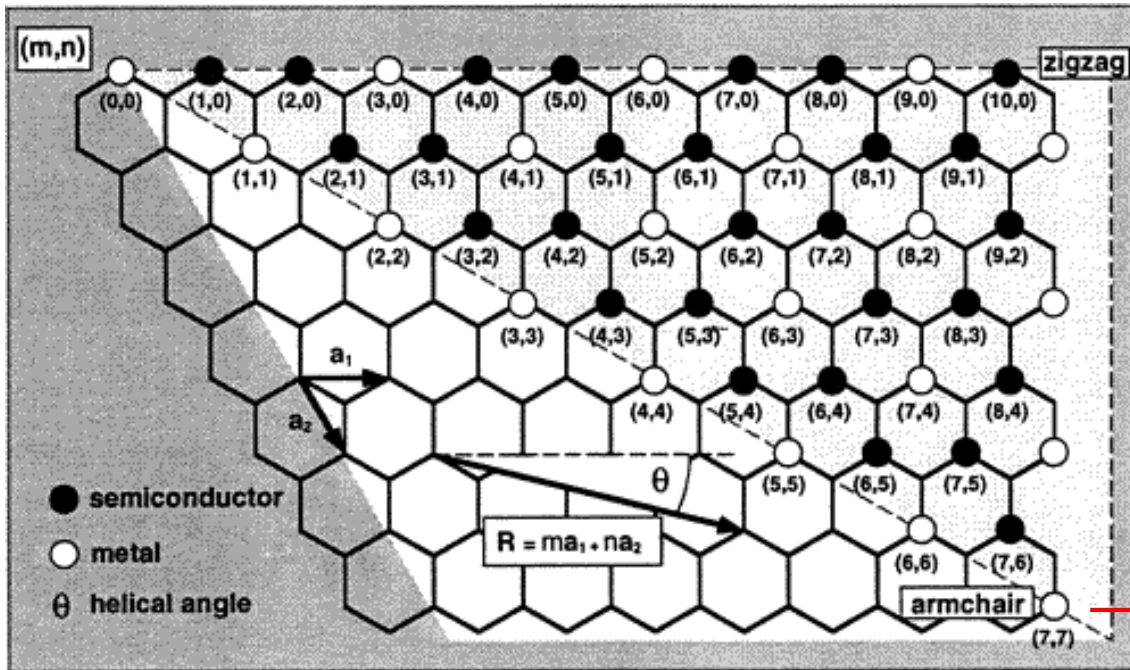
TYPES DE NANOPARTICULES



PROPRIÉTÉS OPTIQUES



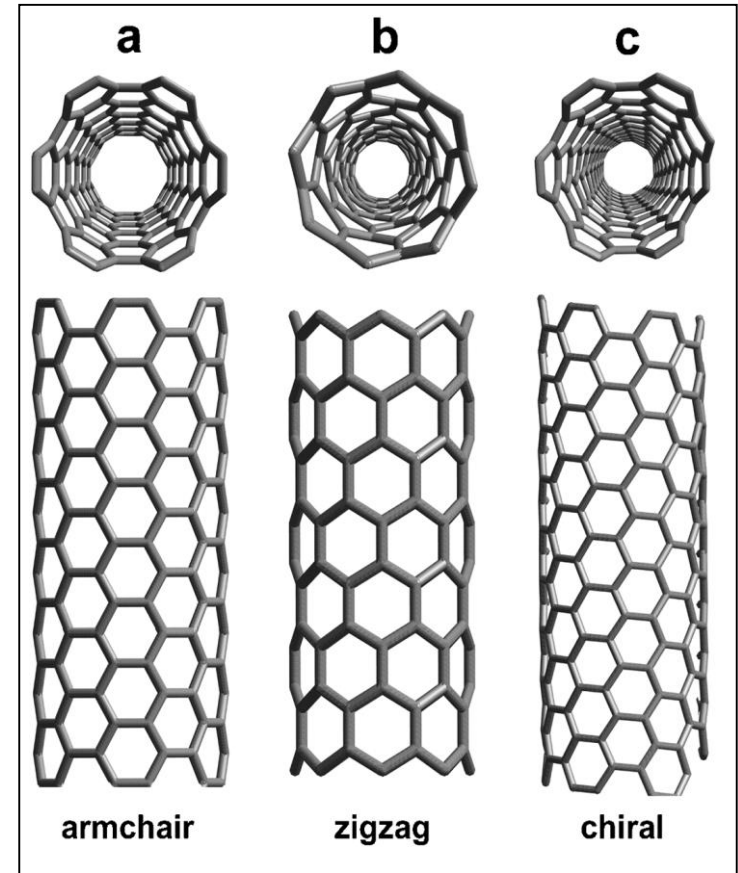
PROPRIÉTÉS ÉLECTRIQUES



$n = 0$
zigzag

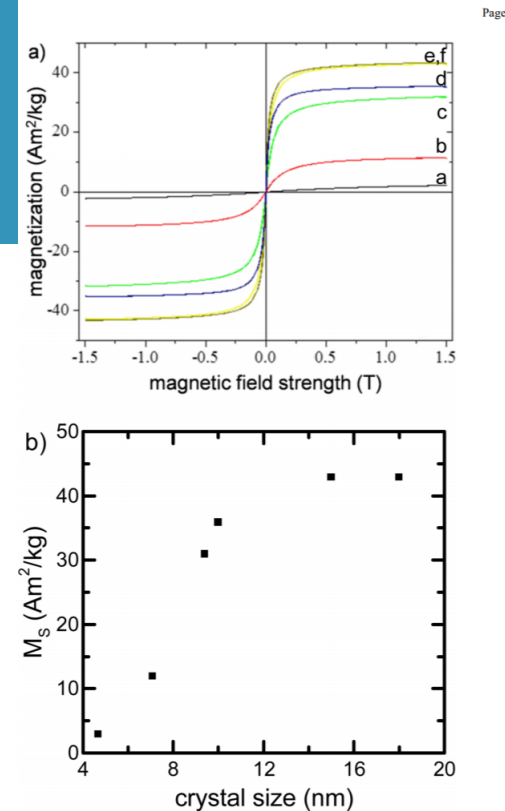
$n \neq m \neq 0$
chiral

$n = m$
armchair

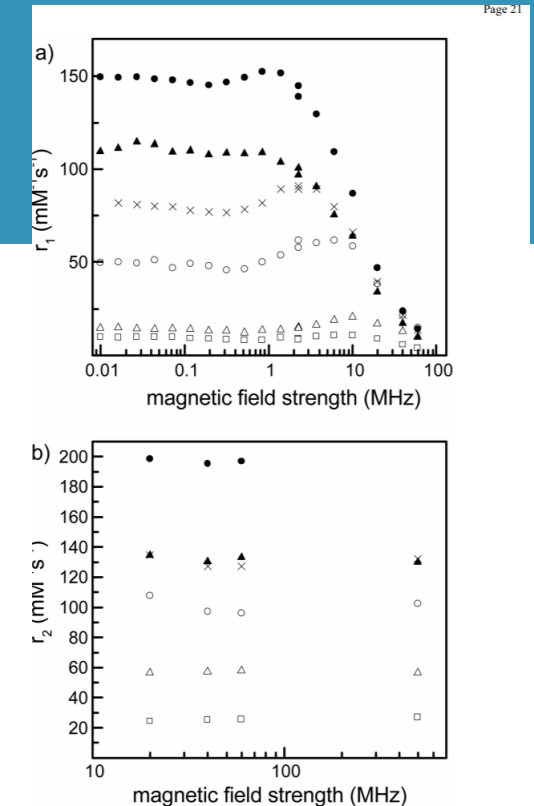


PROPRIÉTÉS MAGNÉTIQUES

Les nanoparticules d'oxyde de fer ont un comportement superparamagnétique (monodomaine) et dites USPIOs (UltraSmall SuperParamagnetic Iron Oxides Nanoparticles) pour des tailles inférieures à 50 nm et SPIONs (SuperParamagnetic Iron Oxides Nanoparticles) pour des tailles supérieures à 50 nm



a) Experimental room temperature magnetic hysteresis for faceted crystals 4.9 nm (a), 7.1 nm (b), 9.4 nm (c), 10 nm (d), 15 nm (e), and 18 nm (f). No magnetic coercivity is observed at temperatures above their blocking temperatures. b) Saturation magnetization increases with particle size until the crystal size reaches 15 nm.



Standardized longitudinal (r_1 , a) and transverse (r_2 , b) NMRD profile of MION@CTAB nanoparticles as a function of crystal size for faceted nanoparticles: 4.9 nm (open squares), 7.1 nm (open triangles), 9.4 nm (open circles), 10 nm (x), 15 nm (filled triangles), and 18 nm (filled circles) in diameter. Experimental conditions: mQ water, pH = 6, T = 37°C.

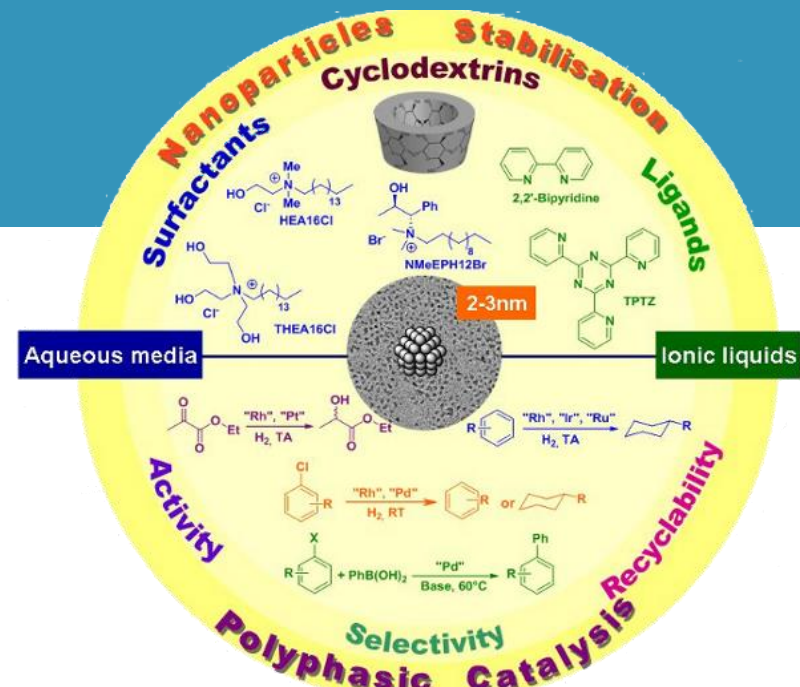
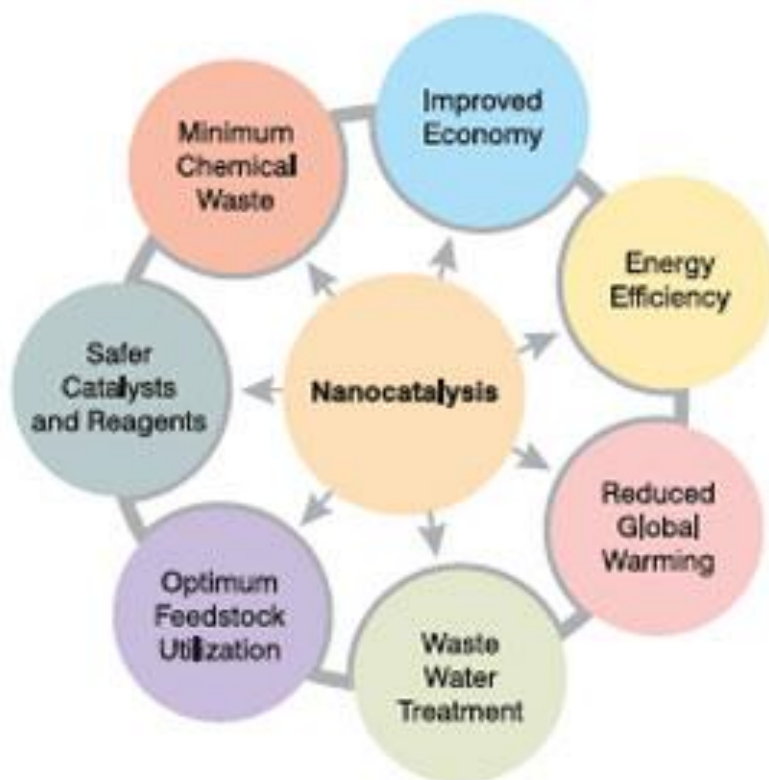
PROPRIÉTÉS THERMIQUES

Les Matériaux	Les formes	Les conductivités thermiques (W/mK)
Les carbones	nanotube de carbone	2000-3000
	Diamant	2300
	Graphite	110-190
	Fullerènes	0.4
Des solides métalliques	Cuivre	401
	Aluminium	237
	Argent	429
	Nickel	158
	Or	317
Des oxides métalliques	Silicon	148
	Oxide d'aluminium	40
	Oxide de Titane	8.9538
	Oxide de cuivre	17
	Brique rouge	60
Des liquides métalliques	Sodium	72.3
Des liquides non métalliques	Eau	0.613
	Ethylene glycol	0.253
	Huile de moteur	0.145
	Glycerol	0.289
	Huile	0.141

Les Nanofluides	Taille des nanoparticules (nm)	Fraction volumique %	L'amélioration maximum de k %	Référence
Al ₂ O ₃ + eau	13	4,3	30	Masuda et al. 1993
Al ₂ O ₃ + eau	33	5	30	Eastman et al. 1997
Al ₂ O ₃ + eau	13	4.33	32	Pak et cho. 1998
Al ₂ O ₃ + eau	28	4.5	14	Wang et al. 1999
Al ₂ O ₃ + eau	24.4	4.3	10	Lee et al. 1999
Al ₂ O ₃ + eau	38	4	25	Das et al. 2003
Al ₂ O ₃ + eau	60	5	20	Xie et al. 2002
Al ₂ O ₃ + eau	10	0.5	100	Prasher et al. 2006
Al ₂ O ₃ + eau	20	1	16	Krishnamurthy et al.2006
CuO +eau	36	5	60	Eastman et al. 1997
CuO + eau	28.6	4	36	Das et al. 2003
CuO + eau	18.6	4.3	10	Lee et al. 1999
CuO + eau	23	10	35	Wang et al. 1999
Al ₂ O ₃ +EG	28	8	40	Wang et al. 1999
Al ₂ O ₃ +EG	24.4	5	20	Lee et al. 1999
Al ₂ O ₃ +EG	60	5	30	Xie et al. 2002
CuO + EG	25	5	22.4	Liu et al. 2006
CuO + EG	23	15	55	Wang et al. 1999
Al ₂ O ₃ +huile	28	7	20	Wang et al. 1999
Al ₂ O ₃ + huile	60	5	40	Xie et al. 2002
Al ₂ O ₃ + huile	28	7.5	30	Wang et al. 1999
TiO ₂ + eau	27	4.35	10.7	Pak et Choi. 1998
TiO ₂ + eau	15	5	33	Murshed et al. 2005

TAB. 2.2 : Résultats donnant les valeurs maximales des conductivités thermiques obtenues

RÉACTIVITÉ CHIMIQUE : NANOCATALYSE



Nanomaterials as catalysts

Characteristics

- High surface area
- High catalytic activity
- Adsorbent
- Prone to agglomeration
- Range of possible chemistries
- Natural and synthetic
- Wide range of applications

Types

Carbon

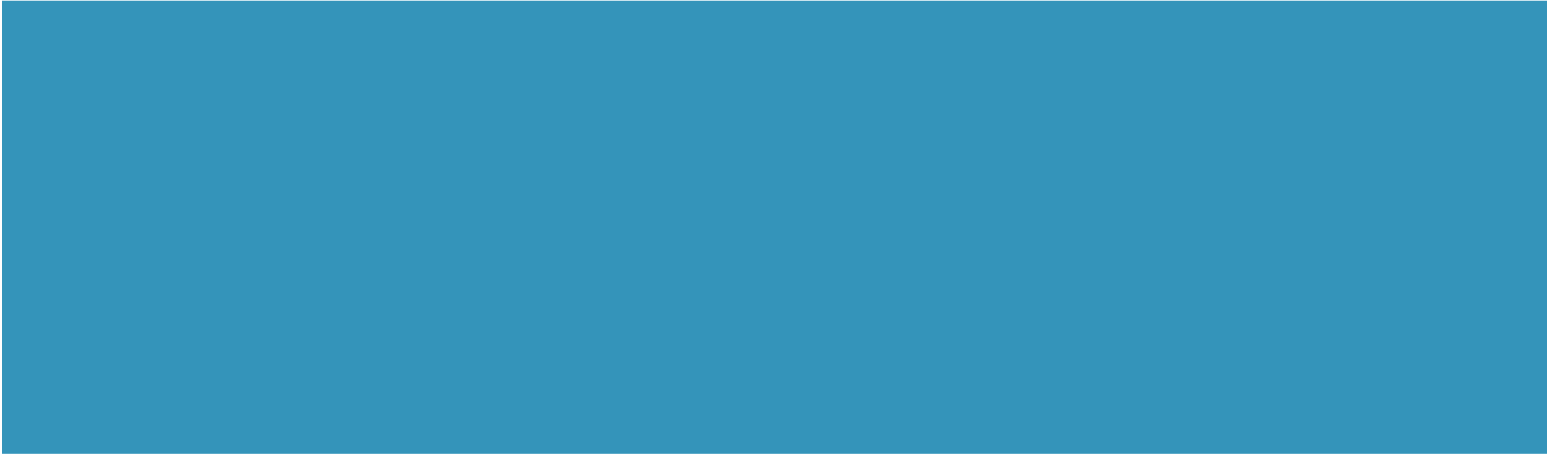
- Carbon • Carbon black
- Graphite • CNTs • Carbon "Buckyballs" • Graphene
- Fullerene • Inorganic nanotubes (Tungsten / Boron nitride)

Metals and oxides

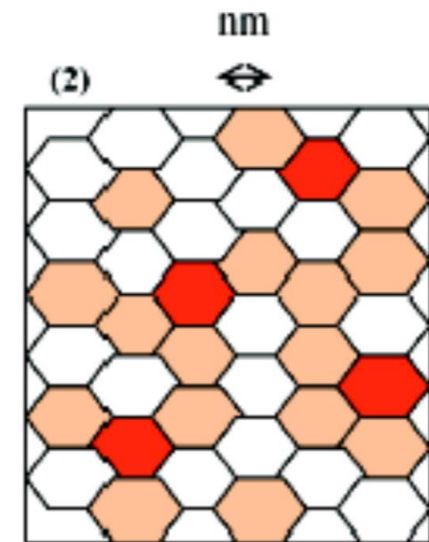
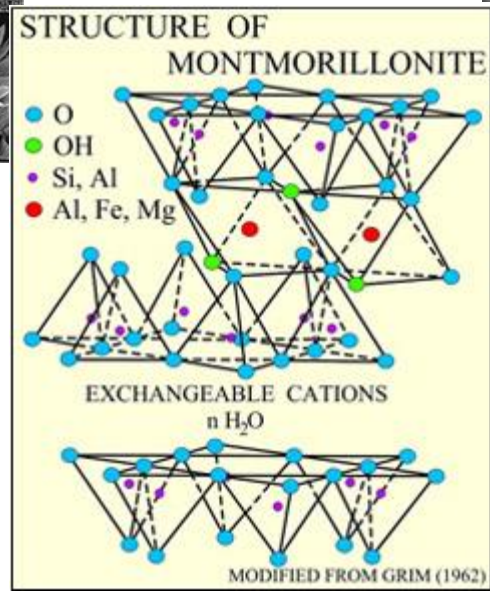
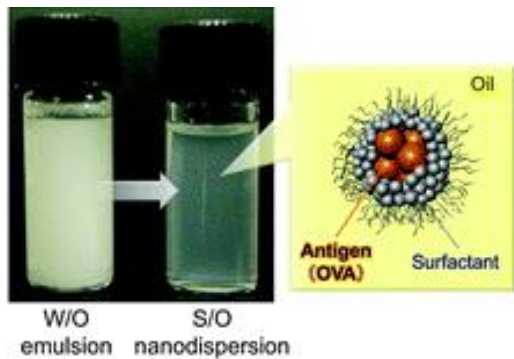
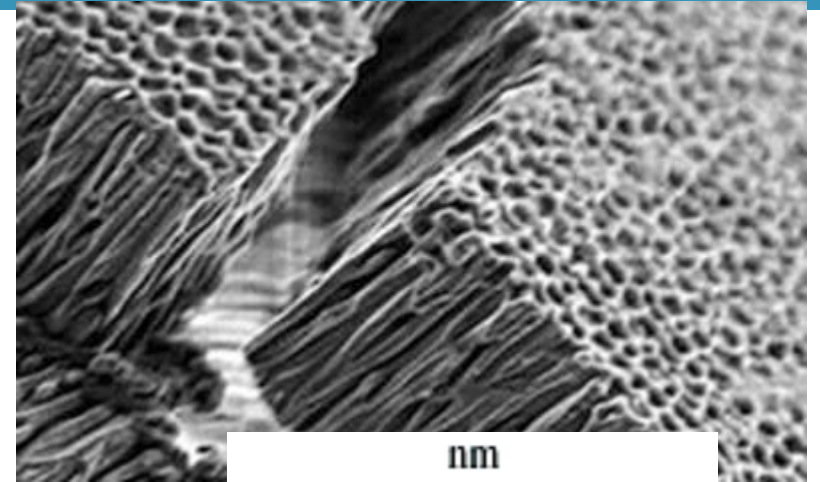
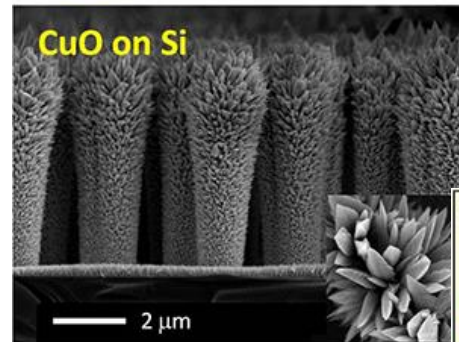
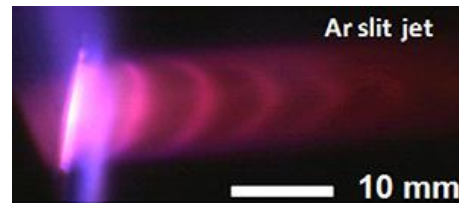
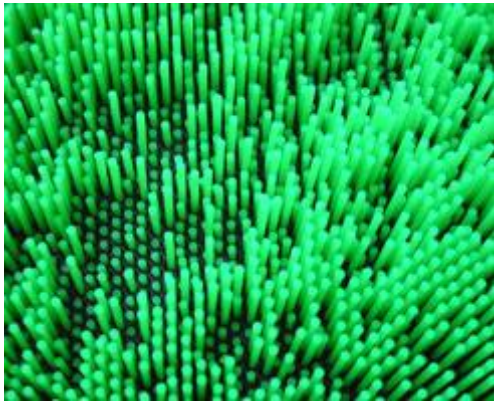
- Aluminium • Iron • Silver
- Cobalt • Titanium dioxide
- Zinc oxide • Aluminium oxide
- Silicon dioxide • Iron oxide
- Cerium oxide

Others

- Clays • Quantum Dots



LES MATÉRIAUX NANOSTRUCTURÉS



APPLICATIONS SANTÉ

IMAGERIE

VACCINS

INGÉNIERIE TISSULAIRE

COSMÉTIQUE

RENFORCEMENT MATÉRIEAUX
POUR IMPLANTS

DELIVRANCE GÉNÉRIQUE

DIAGNOSTIC

ANTIBACTÉRIEN

AGENT CONTRASTE

BIOPUCES

VECTORISATION THÉRAPEUTIQUE

HYPERTHERMIE

SURFACES NANOSTRUTUREES

PRODUITS DE SANTÉ (DÉPENDANT L'ANSM, EFS ET AGENCE DE LA BIOMÉDECINE)

Médicaments
(2001/83/CE)

Dispositifs médicaux
(93/42)
(2017/745)

Dispositifs médicaux de
diagnostics in vitro
(98/79)
(2017/746)

Produits cosmétiques
(1223/2009)

Sang humain et dérivés
sanguins

Organes, tissus ou cellules
humaines ou animales
(2004/23/CE)
(722/2012)

Médicaments de thérapie
innovante
(1394/2007)

MÉDICAMENTS (2001/83/CE)

- Médicament:

- a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines; ou
- b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue **soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques** en exerçant une **action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical;**

- Substance: toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être:

- ❖ humaine, telle que: le sang humain et les produits dérivés du sang humain,
- ❖ animale, telle que: les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang,
- ❖ végétale, telle que: les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extraction,
- ❖ chimique, telle que: les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse;

DISPOSITIF MÉDICAL

On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.



DISPOSITIF MEDICAL DIAGNOSTIC IN VITRO 98/79/CE

tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information:

- ❖ concernant un état physiologique ou pathologique ou
- ❖ concernant une anomalie congénitale ou
- ❖ permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels
- ❖ permettant de contrôler des mesures thérapeutiques.

Les récipients pour échantillons sont considérés comme des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. On entend par «récipients pour échantillons» des dispositifs, qu'ils soient sous vide ou non, spécifiquement destinés par leur fabricant à recevoir directement l'échantillon provenant du corps humain et à le conserver en vue d'un examen de diagnostic in vitro. Les produits destinés à des usages généraux en laboratoire ne sont pas des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro à moins que, eu égard à leurs caractéristiques, ils soient spécifiquement destinés par leur fabricant à des examens de diagnostic in vitro.



COSMÉTIQUE

un produit cosmétique: toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles;

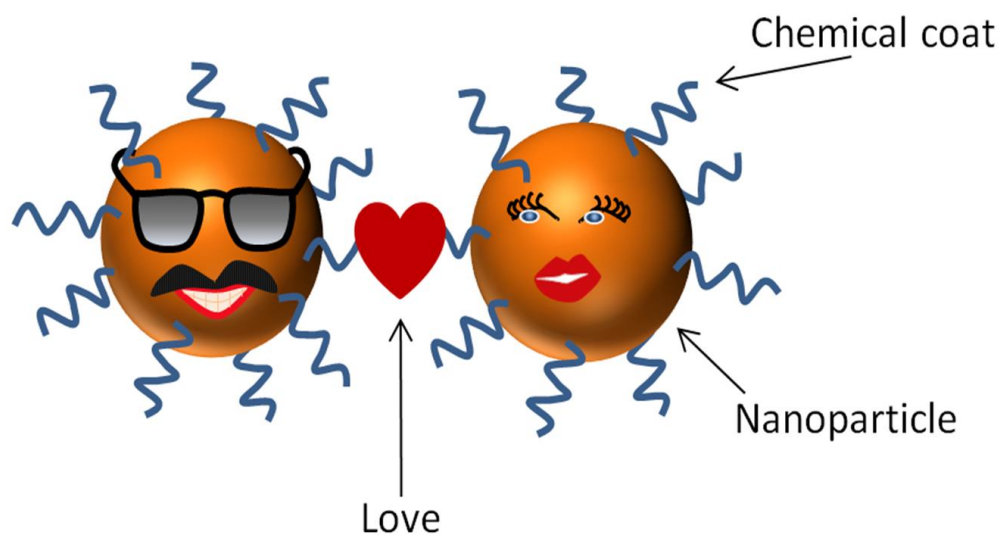
substance: un élément chimique et ses composés à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ou modifier sa composition;

MÉDICAMENT THÉRAPIE INNOVANTE

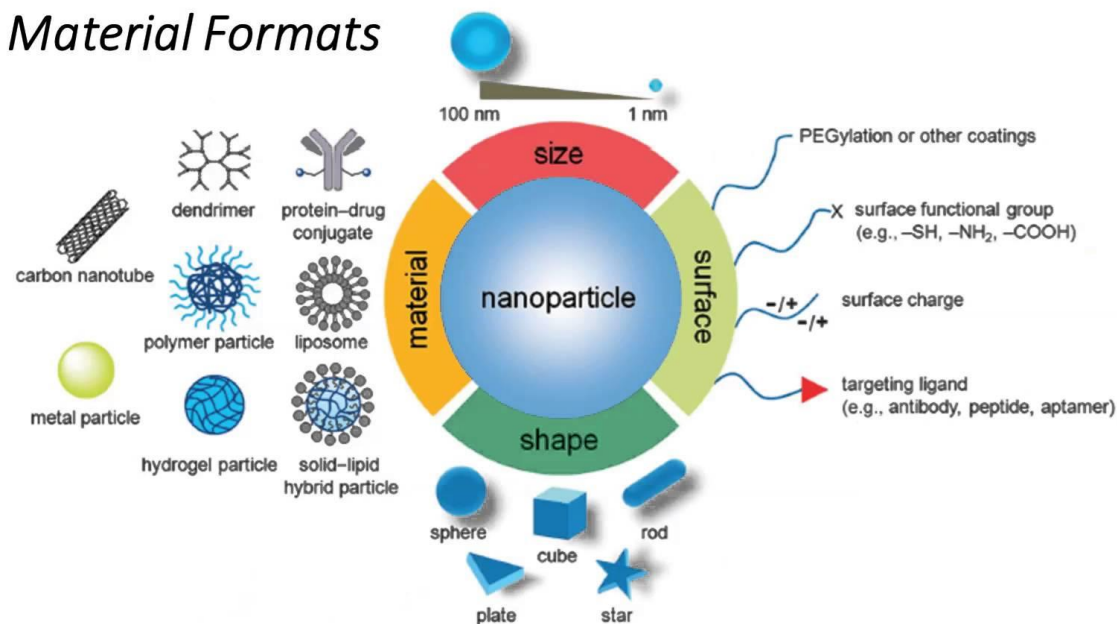
- «médicament de thérapie innovante»: l'un des médicaments à usage humain suivants:
- un médicament de thérapie génique
- un médicament de thérapie cellulaire somatique
- un produit issu de l'ingénierie tissulaire

«produit issu de l'ingénierie tissulaire»: un produit:

- qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et
- qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.



Material Formats



CYTOCOMPATIBILITÉ ET NANO

BIOCOMPATIBILITE DES NANOMATERIAUX

Possible variation during NP synthesis

Size



Chemical composition



Aggregation



Surface Charge



Surface functionalization



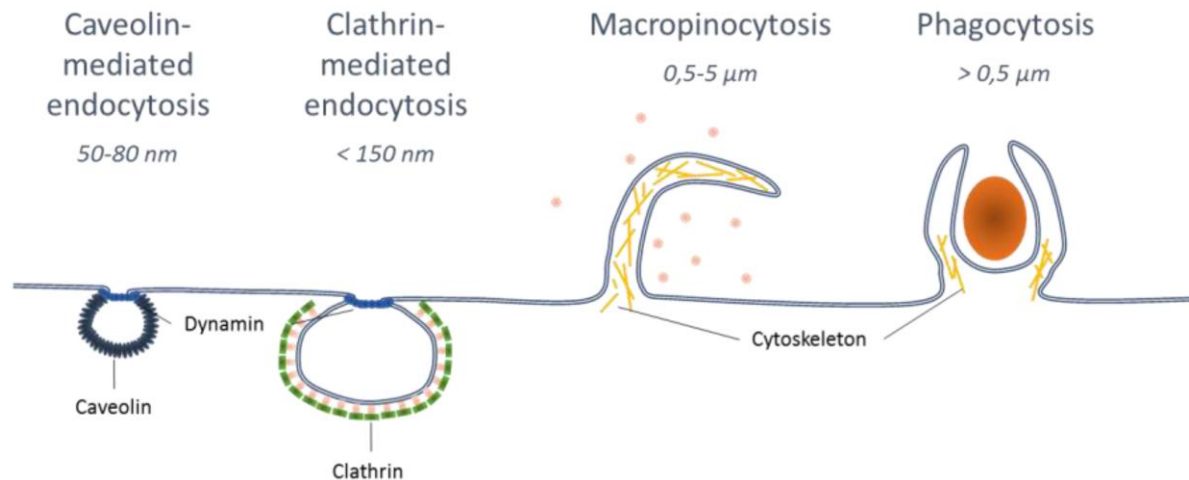
Zeta Potential



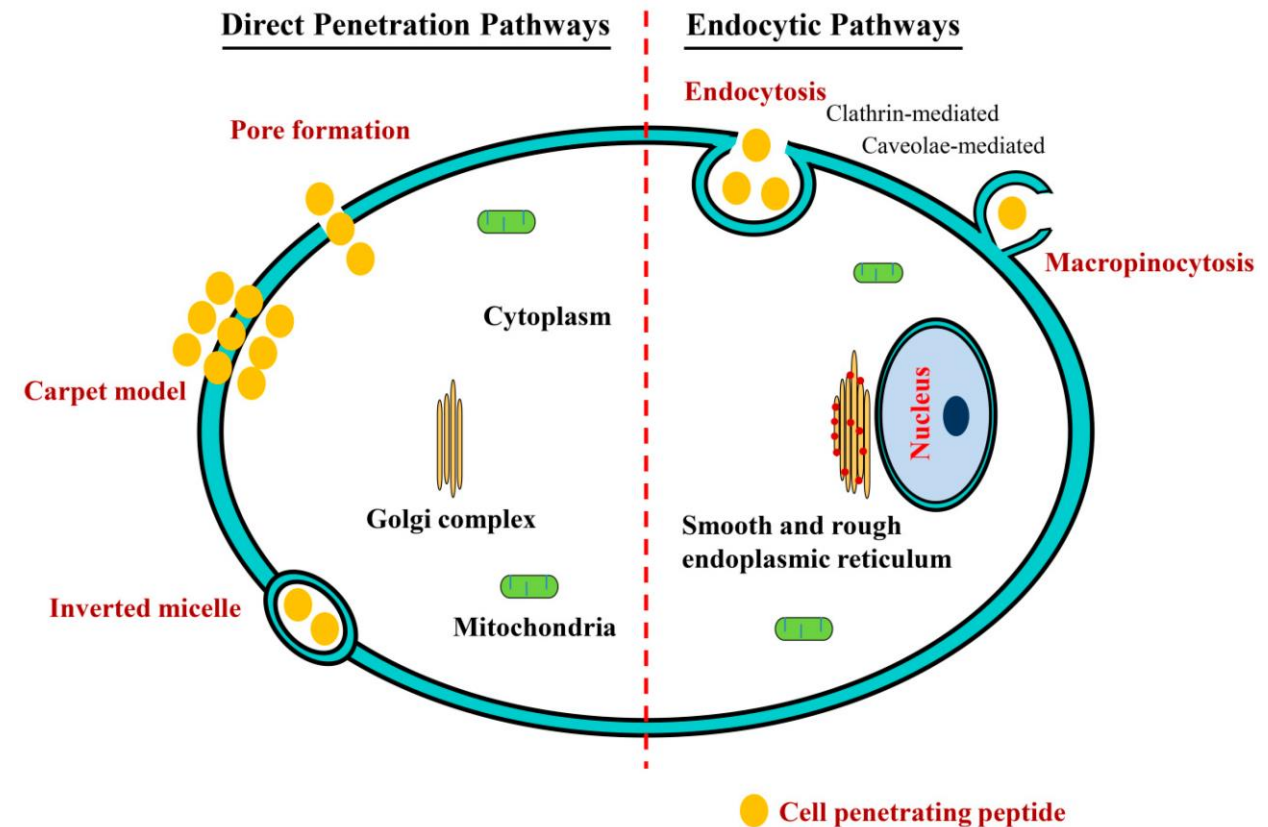
Dépend de différents facteurs:

- La taille et la distribution de taille
- La morphologie et la forme
- La composition chimique et la structure cristalline
- Le coating de surface et la fonctionnalisation
- Les effets d'agglomération et d'aggrégation

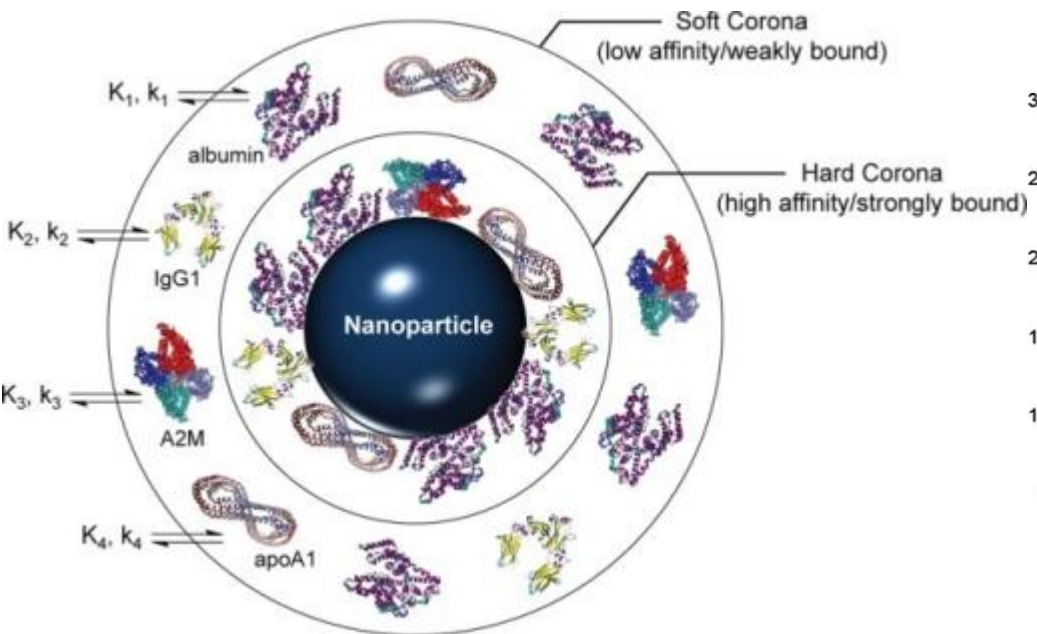
LA TAILLE ET LA PÉNÉTRATION DANS LA CELLULE



	bombesin peptide conjugated AuNC		[43]
	Derivatized fullerenes Baa-Lys(FITC)-(Lys) 8-OH	4	[44]
	Perfl uorocarbon NP	200	[45]
	Polysiloxane NP	100	[46]
	fWGA-PLGA NP	250	[47]
	Albumin-coated NP	20-100	[48]
	AuNR	56 × 13	[49]
	PVP-coated silver NP	80	[33]
	Positively charged fluorescent polystyrene NP	113	[50]
	Tat peptide-conjugated QD		[51]
	Silica NR		[52]
	Silver NP	25	[53]
	IL-13 peptide conjugated PEG-PCL NP	25-100	[54]



L'EFFET DE LA TAILLE SUR LA CYTOCOMPATIBILITÉ



Acc. Chem. Res, 2014, 47, 2651–2659

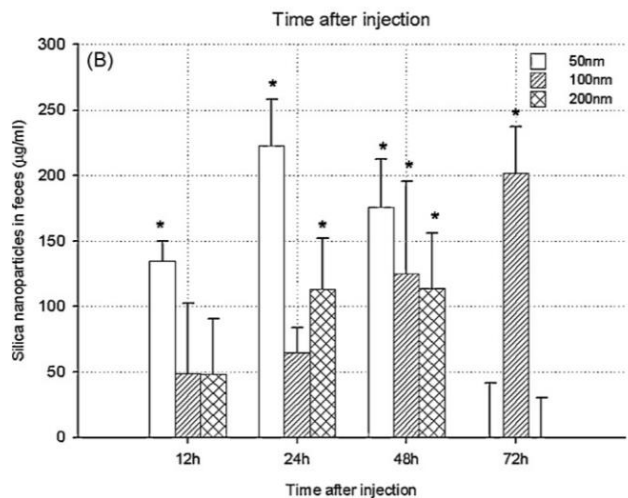
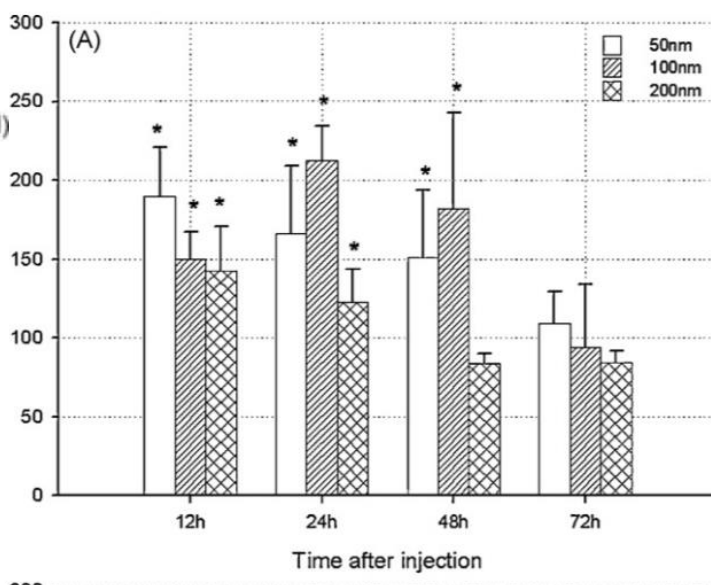


Fig. 6. Silica nanoparticles concentration in urine and feces. Silica particles were detected in urine (A) and feces (B). *Significant difference ($p < 0.05$) compared with vehicle control.

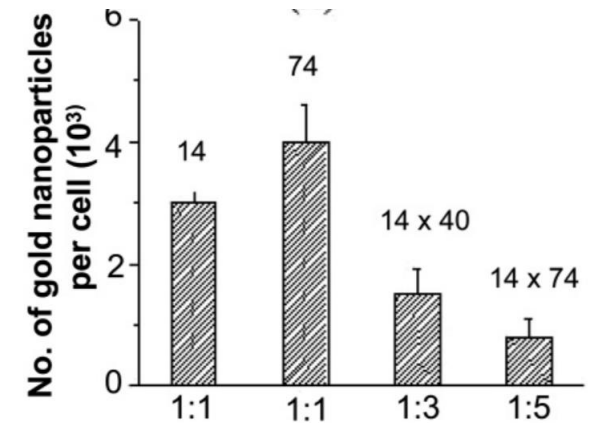
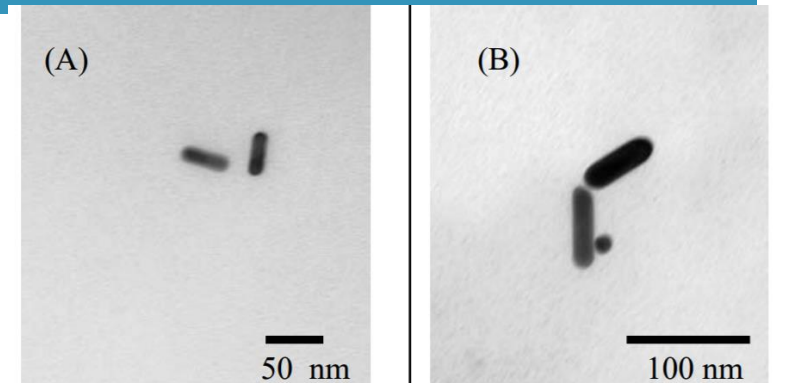
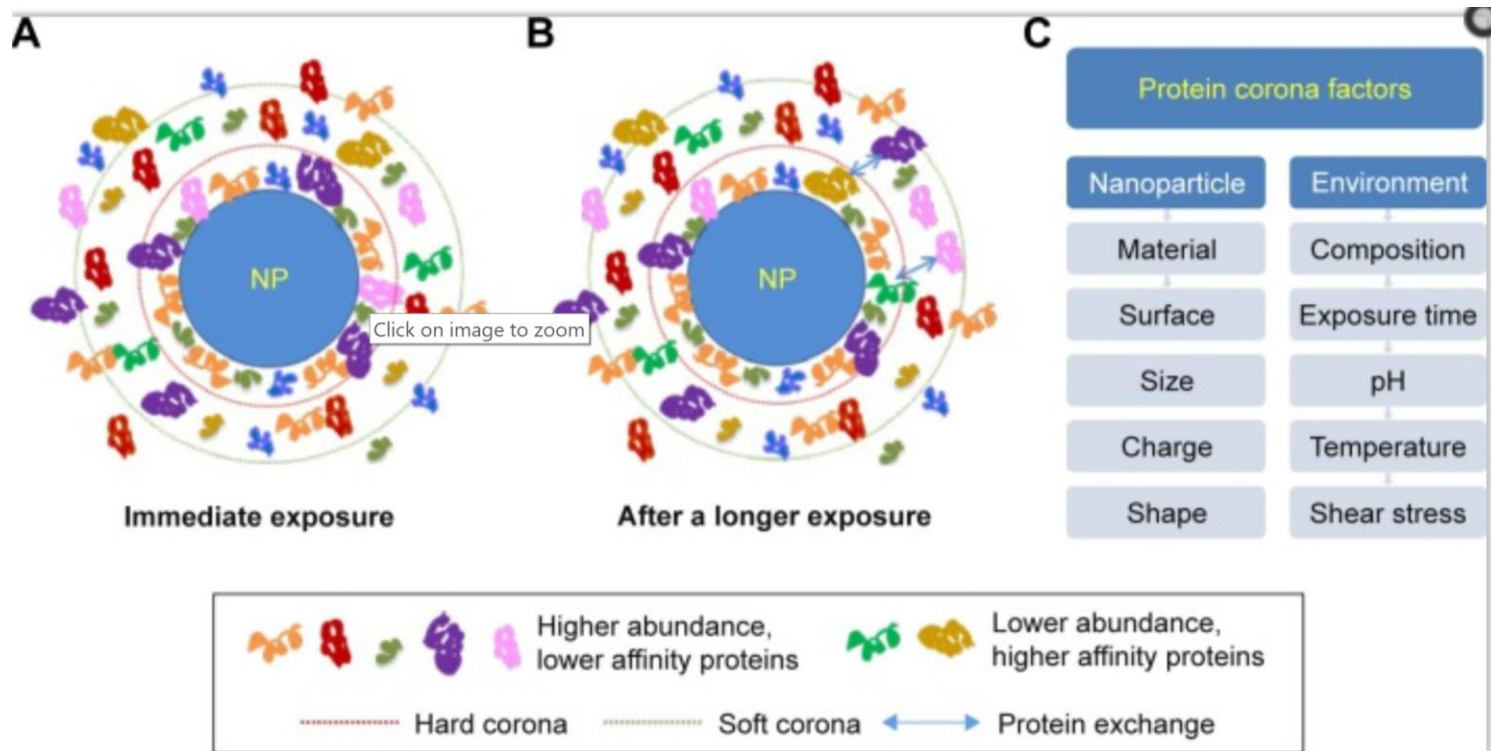
Table 2 Properties of Nanoparticles in Solution

Particles	Description	Average Size	Average Size in PBS	Average Size in Culture Media
TiO ₂	Titanium Dioxide (Anatase)	5-10 nm	200-400 nm	350-500 nm
SiO ₂	Silicon Oxide	30 nm	200-400 nm	300-500 nm
MWCNT <8		< 8 nm	180-240 nm	450-550 nm
MWCNT 20-30	MWCNT	20-30 nm	100-350 nm	450-500 nm
MWCNT >50		> 50 nm	70-153 nm*	700-800 nm

M. Cho et al. / Toxicology Letters 189 (2009) 177–183

Sohaebuddin et al. Particle and Fibre Toxicology 2010, 7:22 h

LA MORPHOLOGIE ET LA FORME

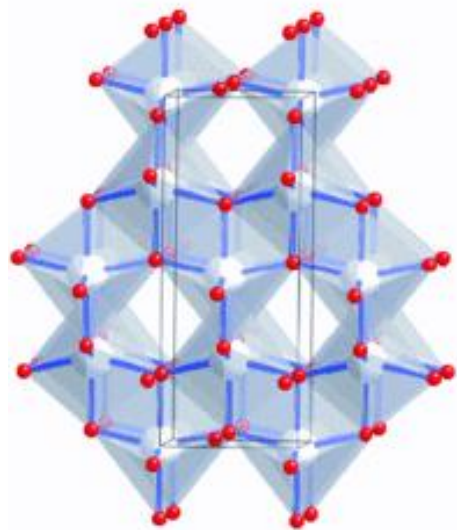


International Journal of Nanomedicine 2017:12 3137–3151

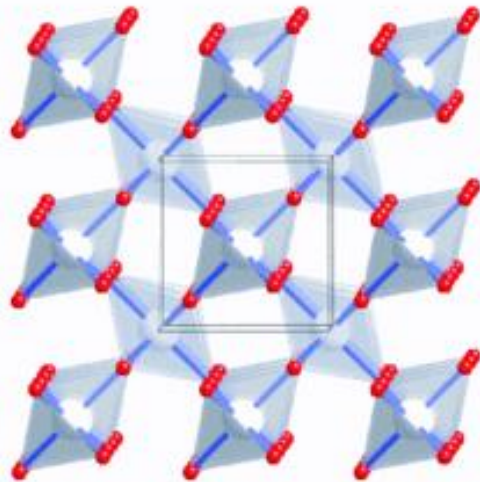
Nano Lett., Vol. 6, No. 4, 2006

LA COMPOSITION CHIMIQUE ET LA STRUCTURE CRISTALLINE

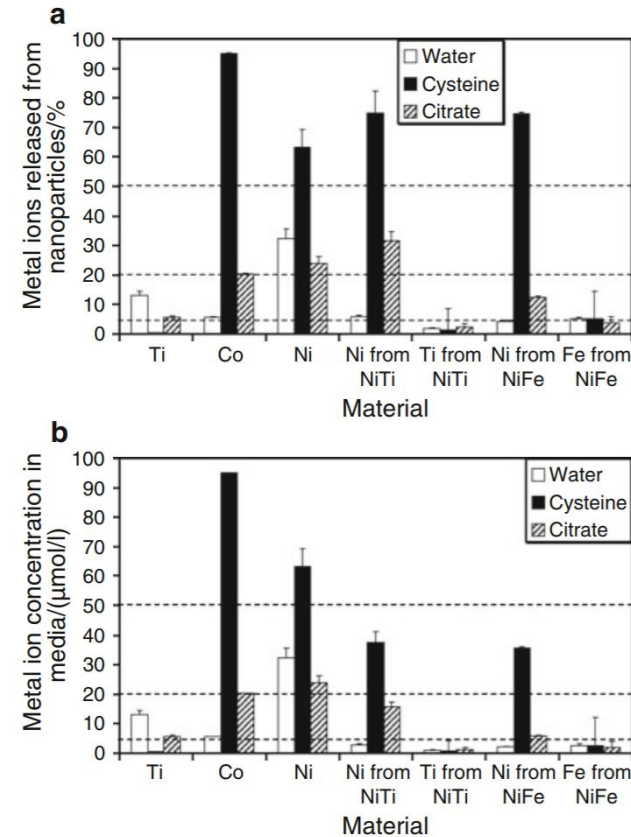
Induce oxidative DNA damage,
lipid peroxidation,



Anatase [100]

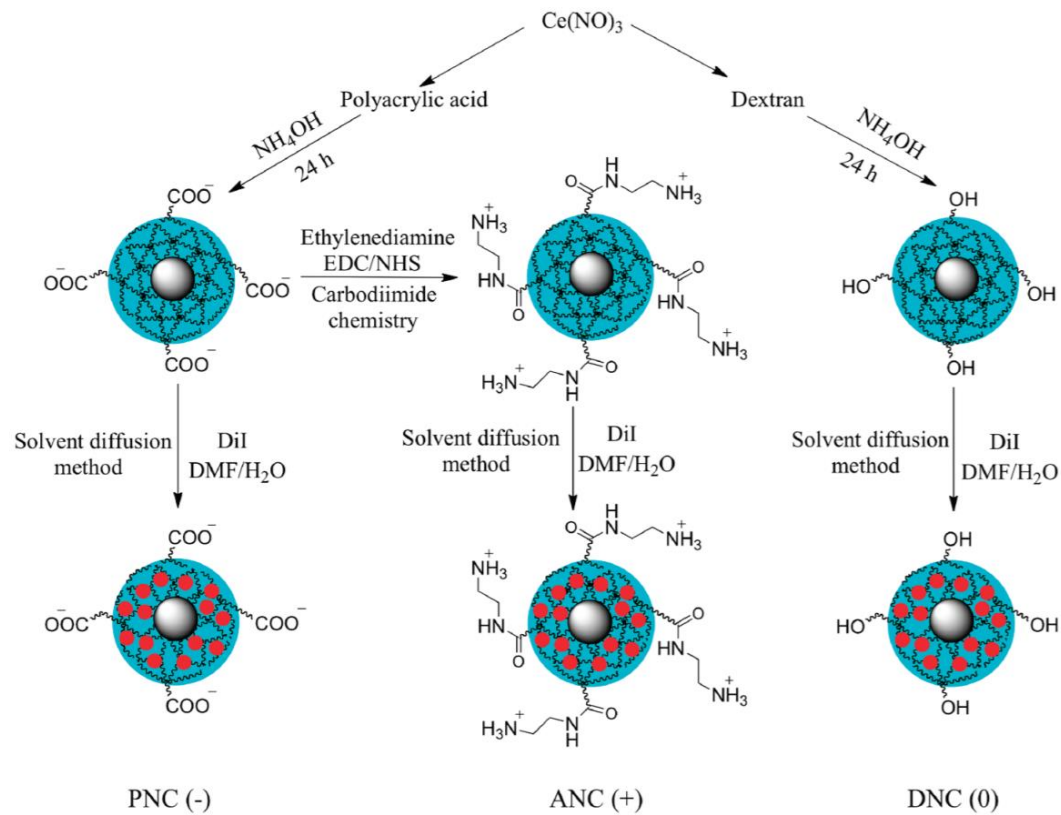


Rutile [001]

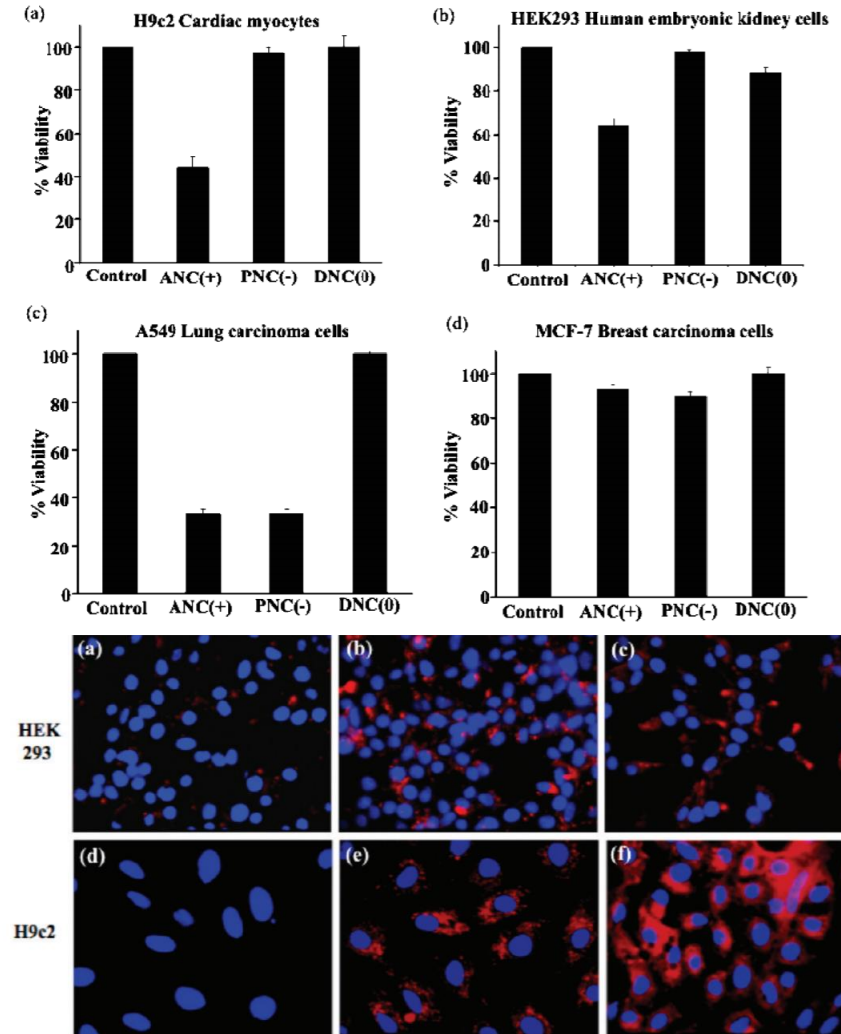


Ion release
depending on
the media and
the alloy

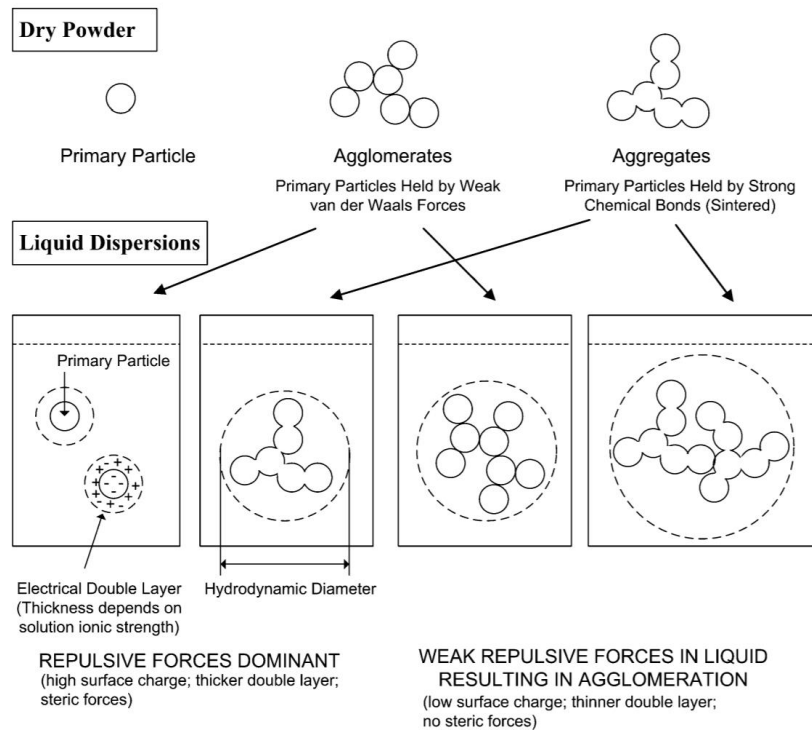
LE COATING DE SURFACE ET LA FONCTIONNALISATION



Environ. Sci. Technol., **2011**, 45 (1), pp 283

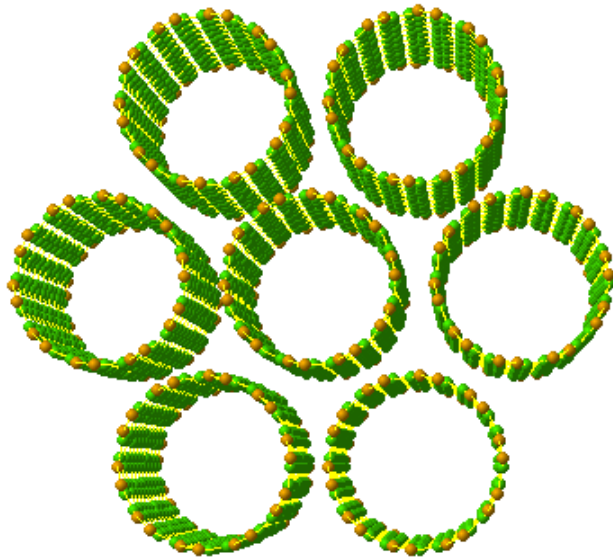


L'AGGLOMERATION ET L'AGGREGATION



- 'agglomerate' means a collection of weakly bound particles or aggregates where the resulting external surface area is similar to the sum of the surface areas of the individual components;
- 'aggregate' means a particle comprising of strongly bound or fused particles.

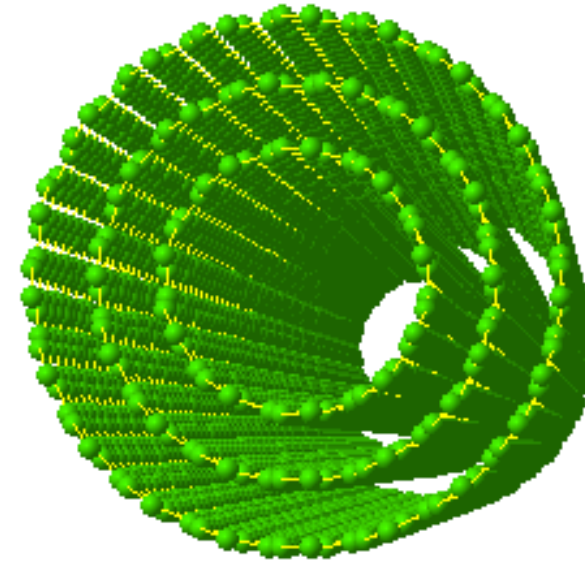
CASE STUDIES : CARBON NANOTUBES



SWNT

Diameter 0.4 to 3 nm
Length 10 nm to several μm

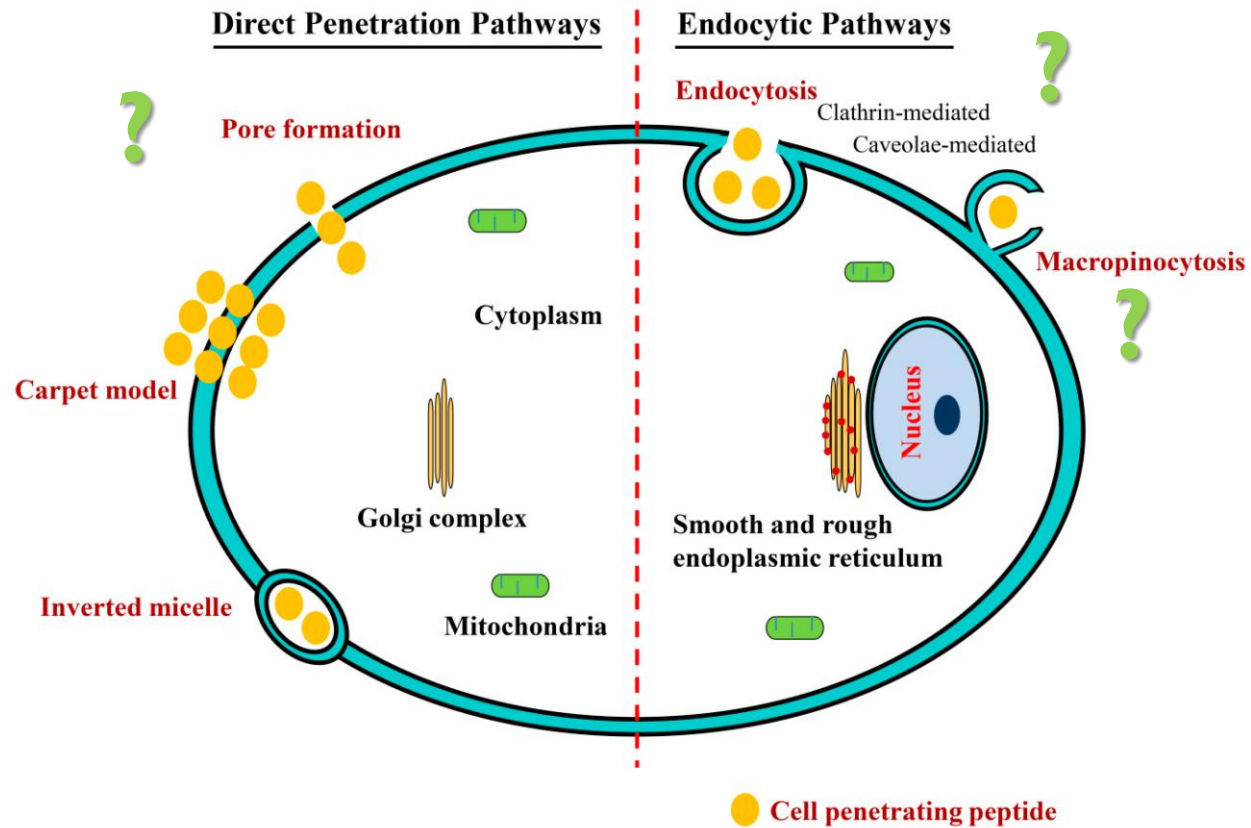
BUNDLES
Diameter 10 to 30 nm
Length 1 to several μm



MWNT

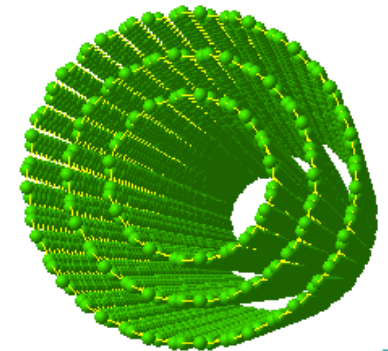
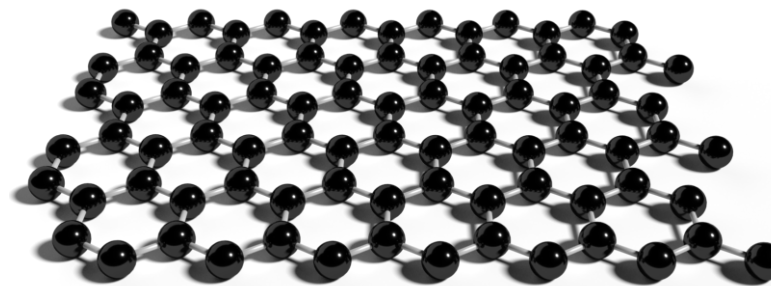
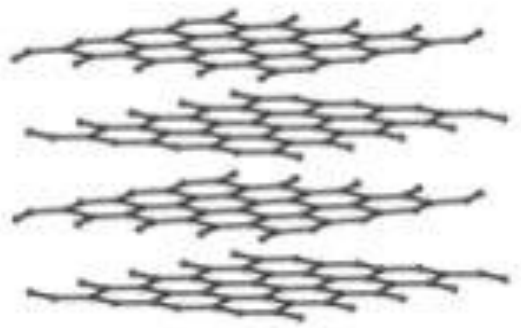
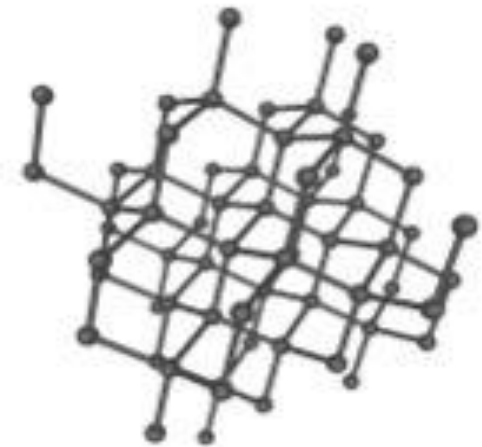
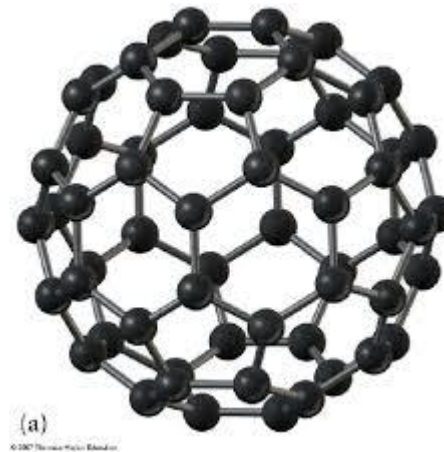
Diameter 1.4 to 100 nm
Length 1 μm to several cm

SIZE AND CELL PATHWAY



Pore formation
Endocytose
Macropinocytose

SHAPE AND CRISTALLINE IMPACT



SURFACE AND FUNCTIONALIZATION





APPLICATIONS

NANOTECHNOLOGIE EN COSMÉTIQUE

FIRMS THAT GO NANO...AND WHY

UNILEVER

Ultrafine titanium dioxide and zinc oxide in Pond's RegenerActiv Day Treatment face cream and Contour face cream.



AVON Limited ingredients composed primarily of either titanium dioxide or zinc oxide.

NIVEA Nano particles used in a range of sunscreen products.

THE BODY SHOP Titanium dioxide and zinc oxide included in some products.

BOOTS Uses raw materials at nano scale in sunscreens.

THE GREEN PEOPLE Nano titanium dioxide used in some

Green People Sun Lotions and Organic Children Sun Lotions.

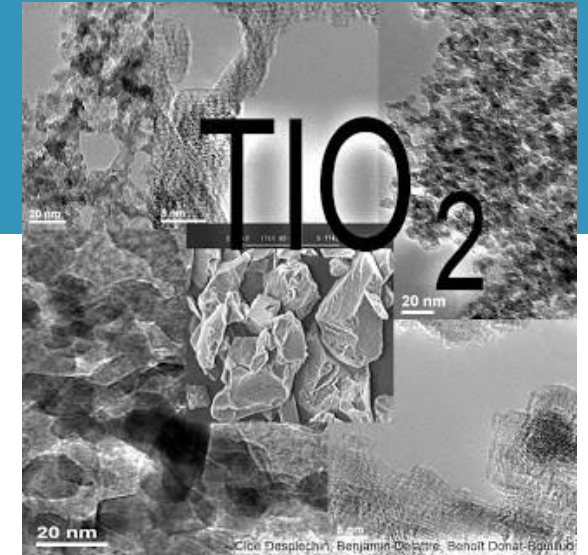
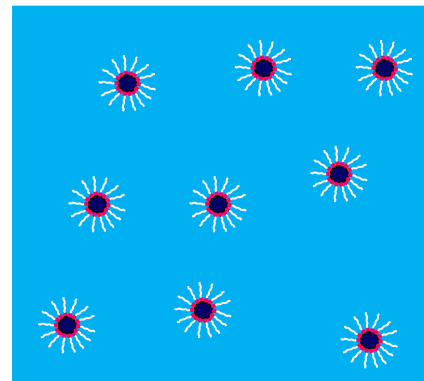
KORRES Nano zinc oxide and titanium in products claiming SPF protection and containing natural sun filters Wild Rose Cream, Honeysuckle Hand Cream, Face Sunscreen, Eye Cream Chestnut and Ruscus, Red Vine Hair Sunscreen.



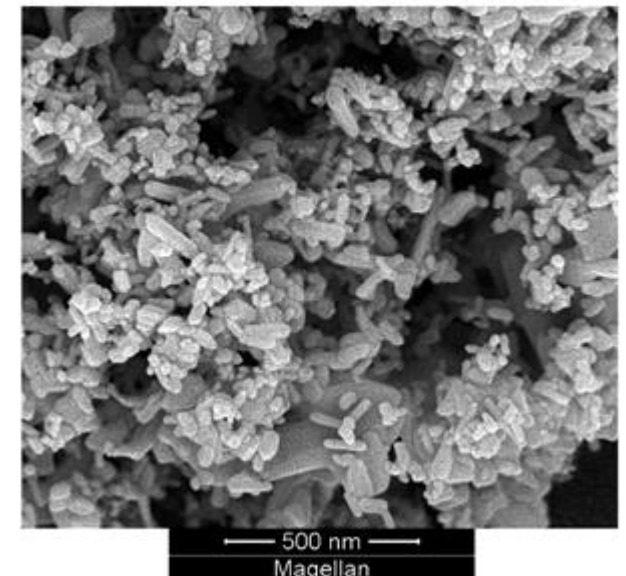
L'OREAL It implied it uses titanium dioxide but gave no details.

THEIR VERDICTS: Titanium dioxide and zinc oxide protect against UV light to prevent skin damage and cancer caused by sun.

Nanoemulsion



Zinc Oxide
Claim: Nano/Micronized ZnO



COMPOSITION DE CRÈME SOLAIRE



1- Principes actifs : filtres UV.

- - Organiques : exemples : l'octocrylène $C_{24}H_{27}NO_2$, l'avobenzone $C_{20}H_{22}O_3$...
- - Minéraux : le dioxyde de titane (TiO_2).

2- Excipients à base d'eau et/ou de corps gras.

- - Lipophiles (acides gras, dérivés du glycérol...=> protection, transport principes actifs, aspect et texture du produit).
- - Hydrophiles (tel que butylglycol, polymères => étalement du produit en maintenant filtres UV sur la peau).

3- Additifs : conservateurs, épaississants, émoullients. (adoucisseurs...), antiradicaux

- libres (vitamines E, C, polyphénols), parfums (limonène, linalool

TiO₂ DANS LES CRÈMES SOLAIRES

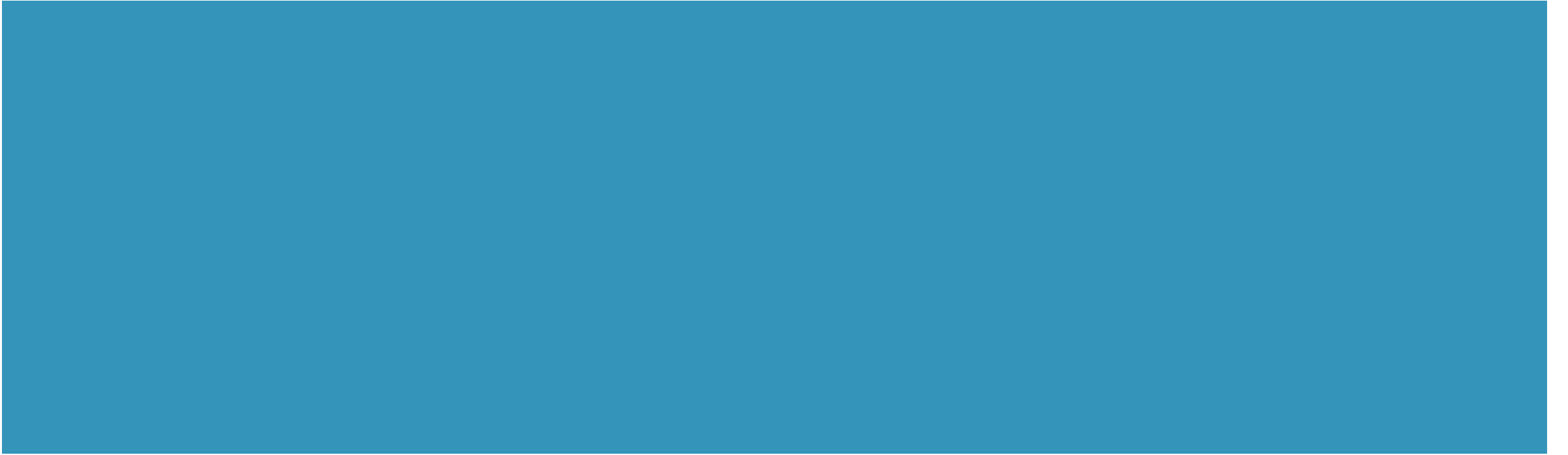
- Des filtres minéraux pour éviter les allergies rencontrées avec certains filtres organiques, éviter les perturbateurs endocriniens.
- Absorption UV du TiO₂.
- Stable à la lumière.
- Avec TiO₂ (particules non nanométriques) seul, on a un faible FPS.
- FPS < 30 parfois produit pâteux difficile à étaler car beaucoup de TiO₂.
- Avec TiO₂ (particules nanométriques) seul, FPS < ou = 30.



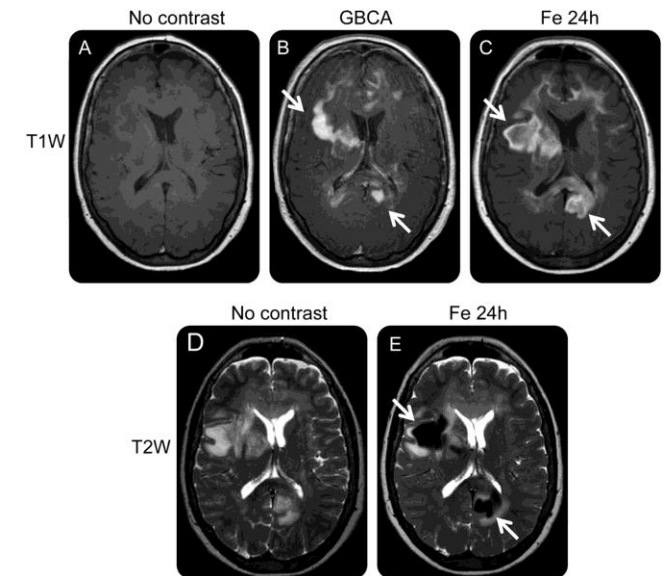
NANOPARTICULES ET CRÈMES SOLAIRES



NANOPARTICULES ET
DENTIFRICE



AGENTS DE CONTRASTE



AGENTS DE CONTRASTE

Nanoparticules utilisées comme agent de contraste

SPIO et USPIO (oxyde de fer) Superparamagnétique

- Feridex I.V. (connu sous le nom d'Endorem et ferumoxides). Arrêt de la commercialization par AMAG Pharma en Novembre 2008.
- Resovist (connu sous le nom de Cliavist). Commercialisé en Europe en 2001, but production a été abandonné en 2009.
- Sinerem (connu sous le nom de Combidex). Guerbet a annulé la commercialisation en 2007.
- Lumirem (connu sous le nom de Gastromark). Commercialisé en 1996 et sa production a cessé en 2012.

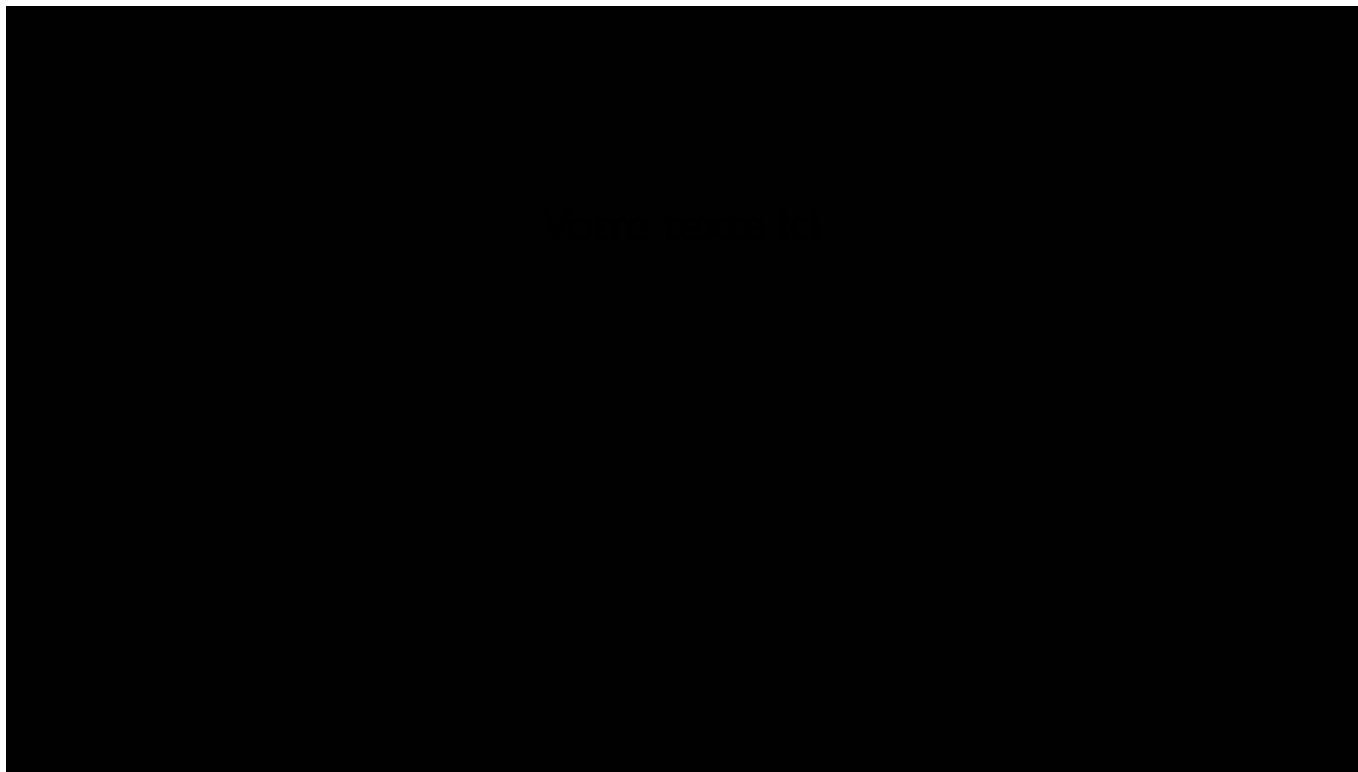
Manganese Paramagnétique

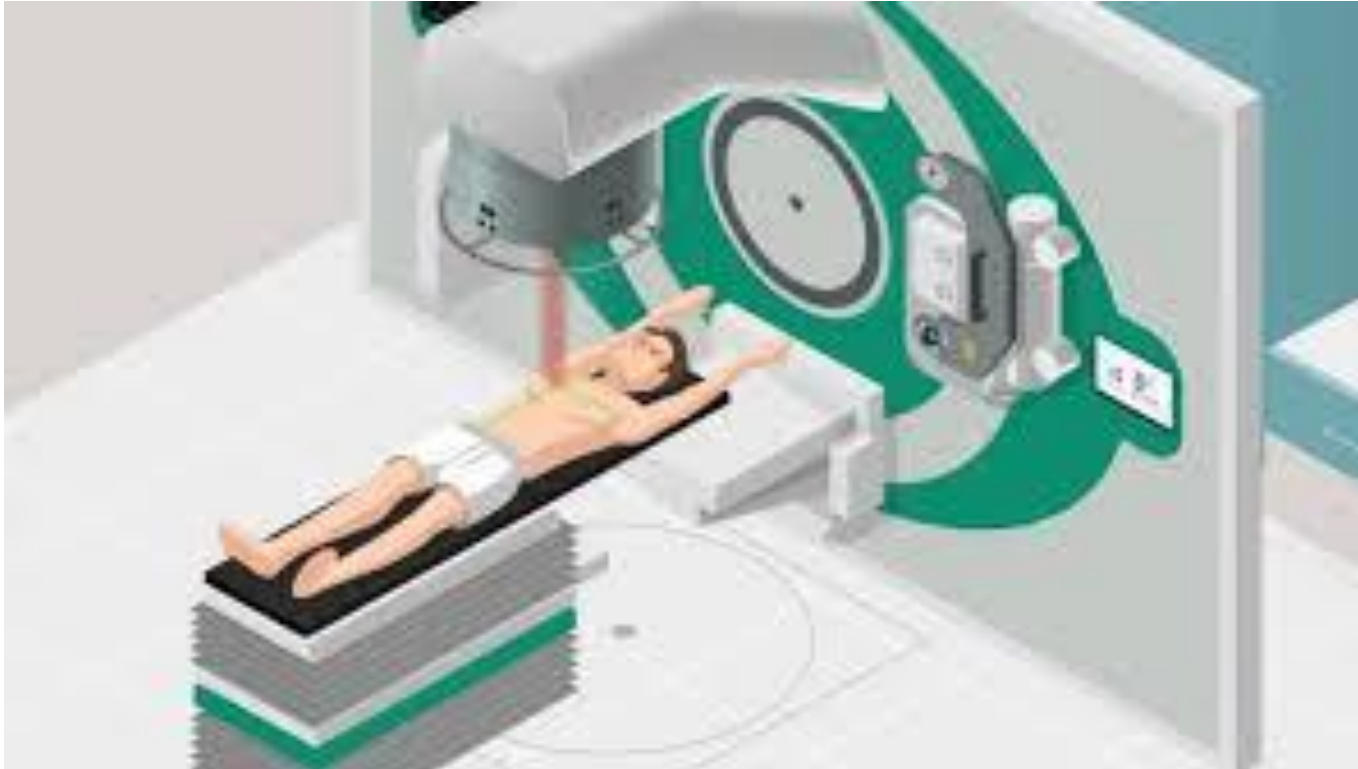
- Utilisé pour l'imagerie de l'animal (MEMRI (Manganese Enhanced MRI))

Platine – Fer Superparamagnétique

- Superparamagnetic iron platinum particles (SIPPs) , pas encore essayé chez l'humain

<http://www.nanopet-pharma.com/business-areas/viscover-imaging-agents/>

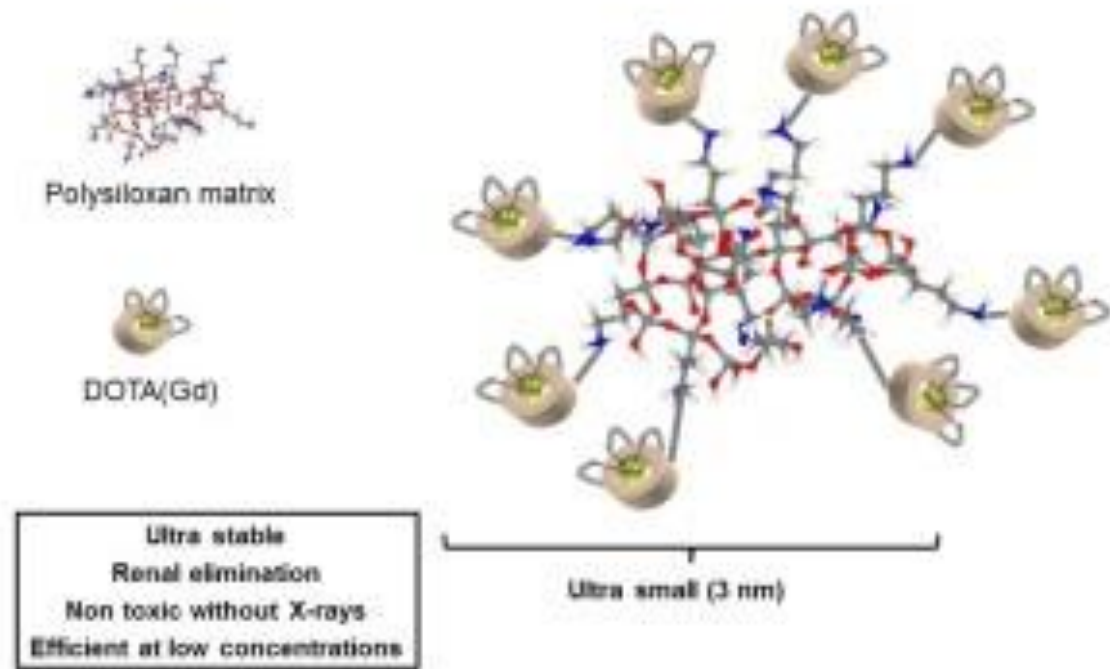




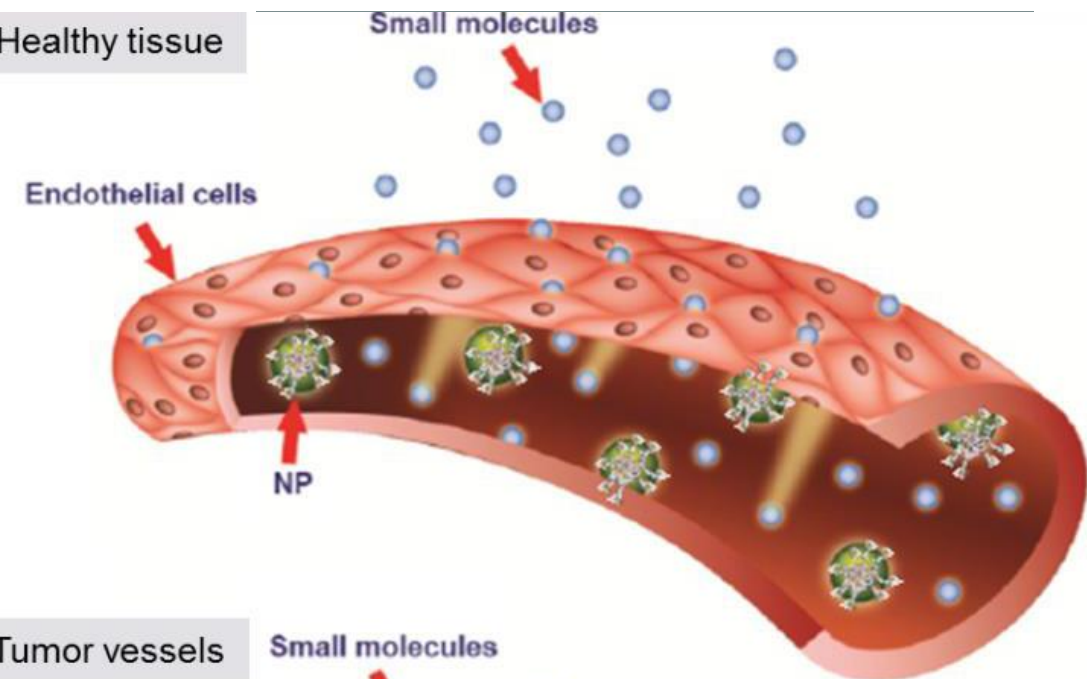
AGENTS RADIOSENSIBILISANT

NANOPARTICULES QUI
AUGMENTENT L'EFFET DE LA
RADIOTHÉRAPIE

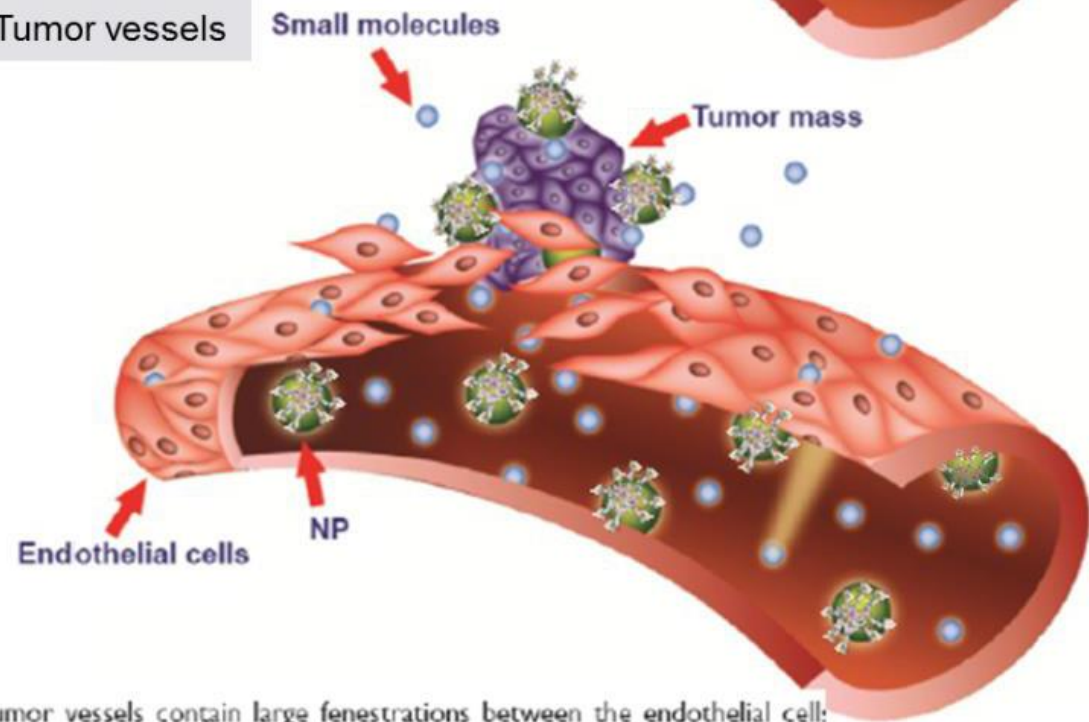
AGENTS RADIOSENSIBILISANTS



Healthy tissue



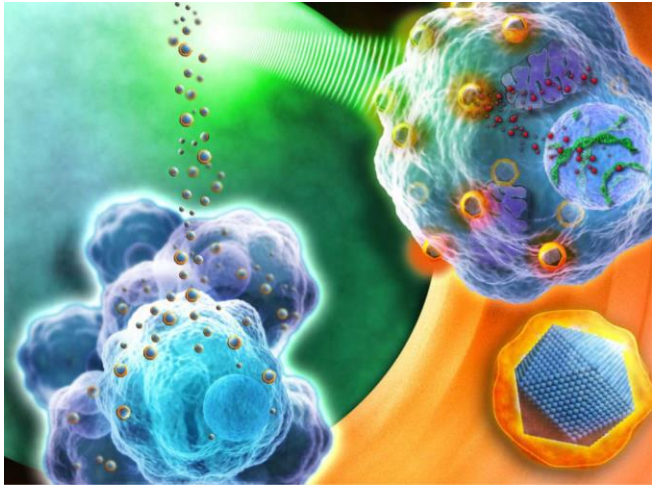
Tumor vessels

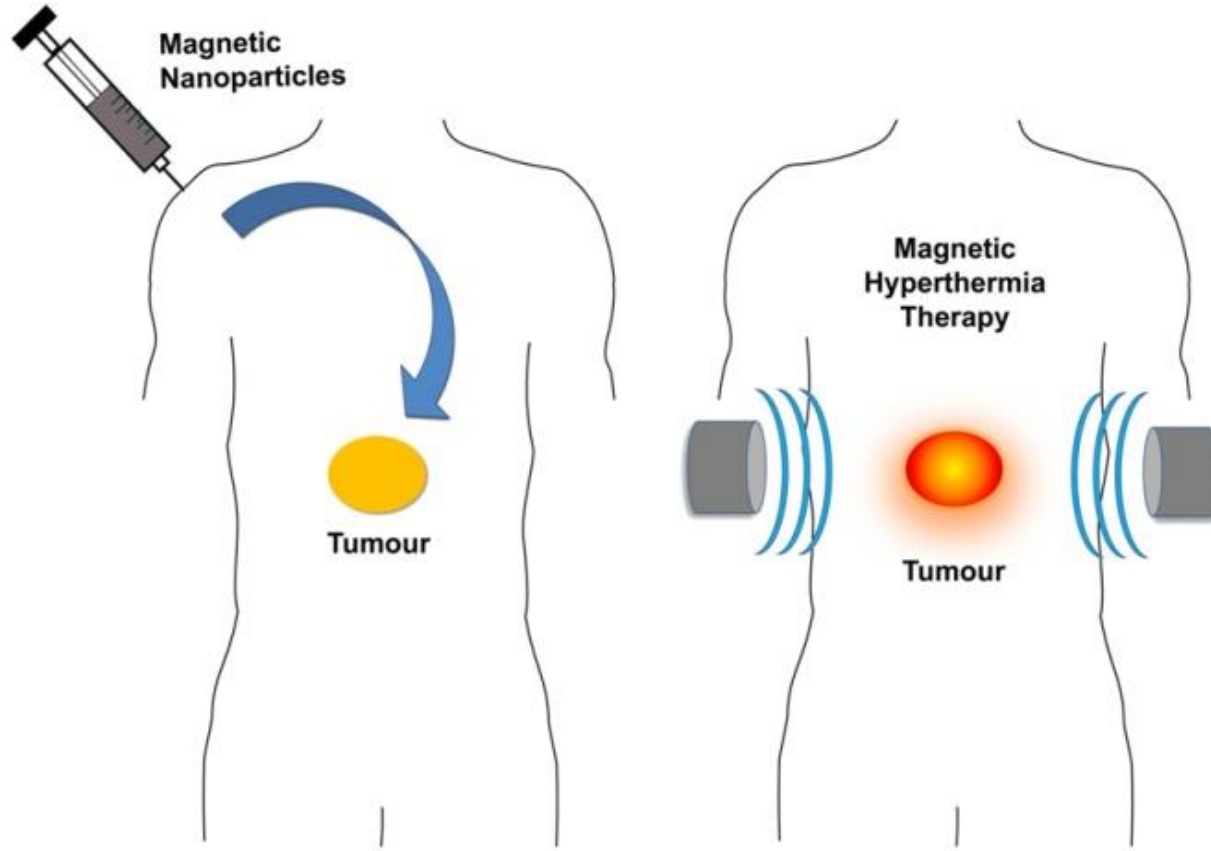


Tumor vessels contain large fenestrations between the endothelial cell:

NH TherAguix <http://nhtheraguix.com/>
Nanomedicine for cancer, combining imaging and radiotherapy

NANOPARTICULES D'OXYDE D'HAFNIUM

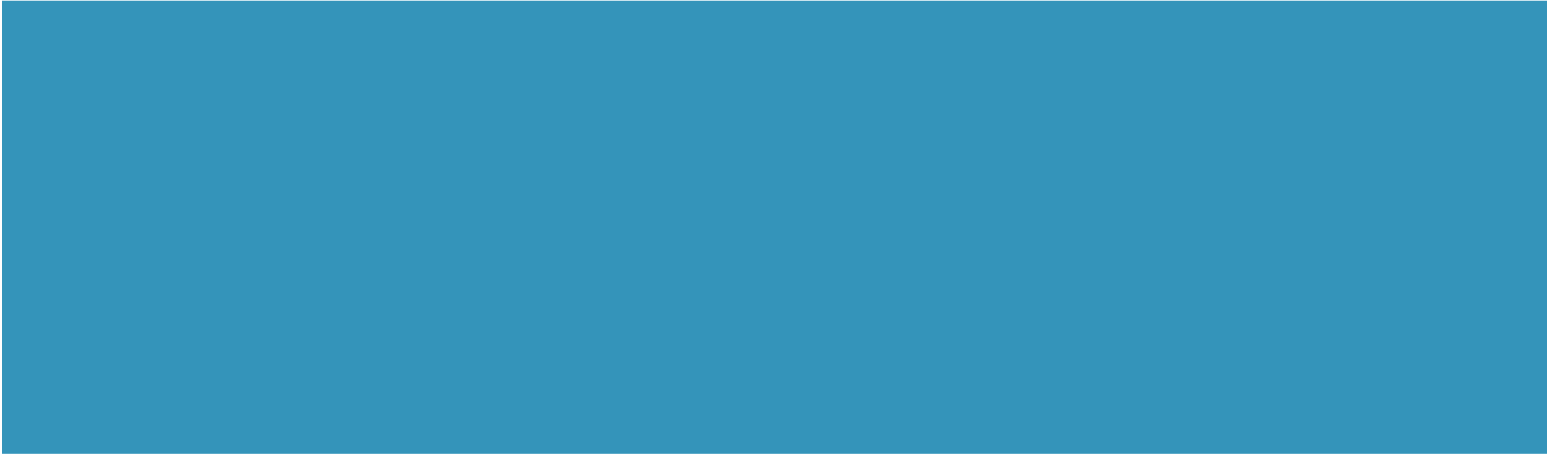




HYPERTERMIE

HYPERTHERMIE

- L'hyperthermie se définit par l'augmentation transitoire de la température au-dessus de 37°C.
- Il existe plusieurs techniques de thermothérapie qui peuvent être classées suivant le mode de chauffage:
 - par contact depuis l'extérieur avec un liquide chauffé,
 - par échauffement à distance (ultrasons, micro-ondes, rayonnements infrarouge, etc.)
 - par implantation in vivo de dispositifs (fibres optiques, antennes, etc.) capables de transporter ou de convertir en chaleur une énergie induite depuis l'extérieur



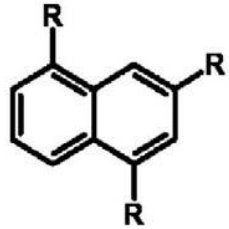
ESSAIS CLINIQUES



Appareil permettant l'application d'un traitement hyperthermique chez l'homme. Traitement hyperthermique pelvien après injection de nanoparticules magnétiques grâce à l'appareil générateur de champ magnétique alternatif MFH 300F®.

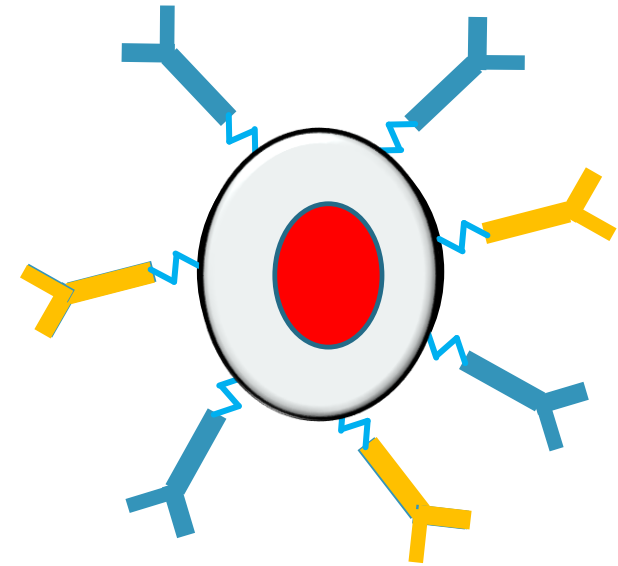
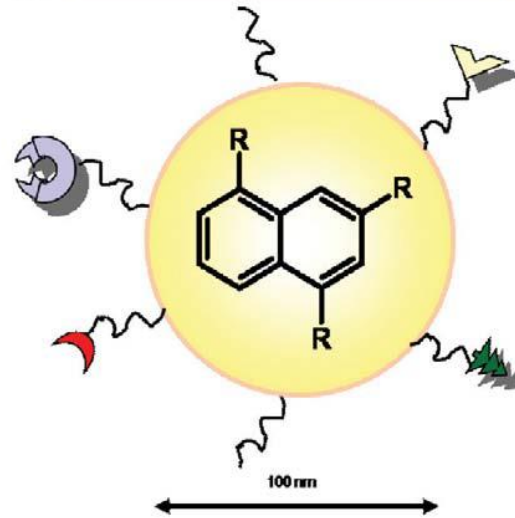
A

Chimiothérapie classique



B

Nanomédicament



VECTORISATION THÉRAPEUTIQUES

AVANTAGE DES NANOPARTICULES

Protection du principe actif

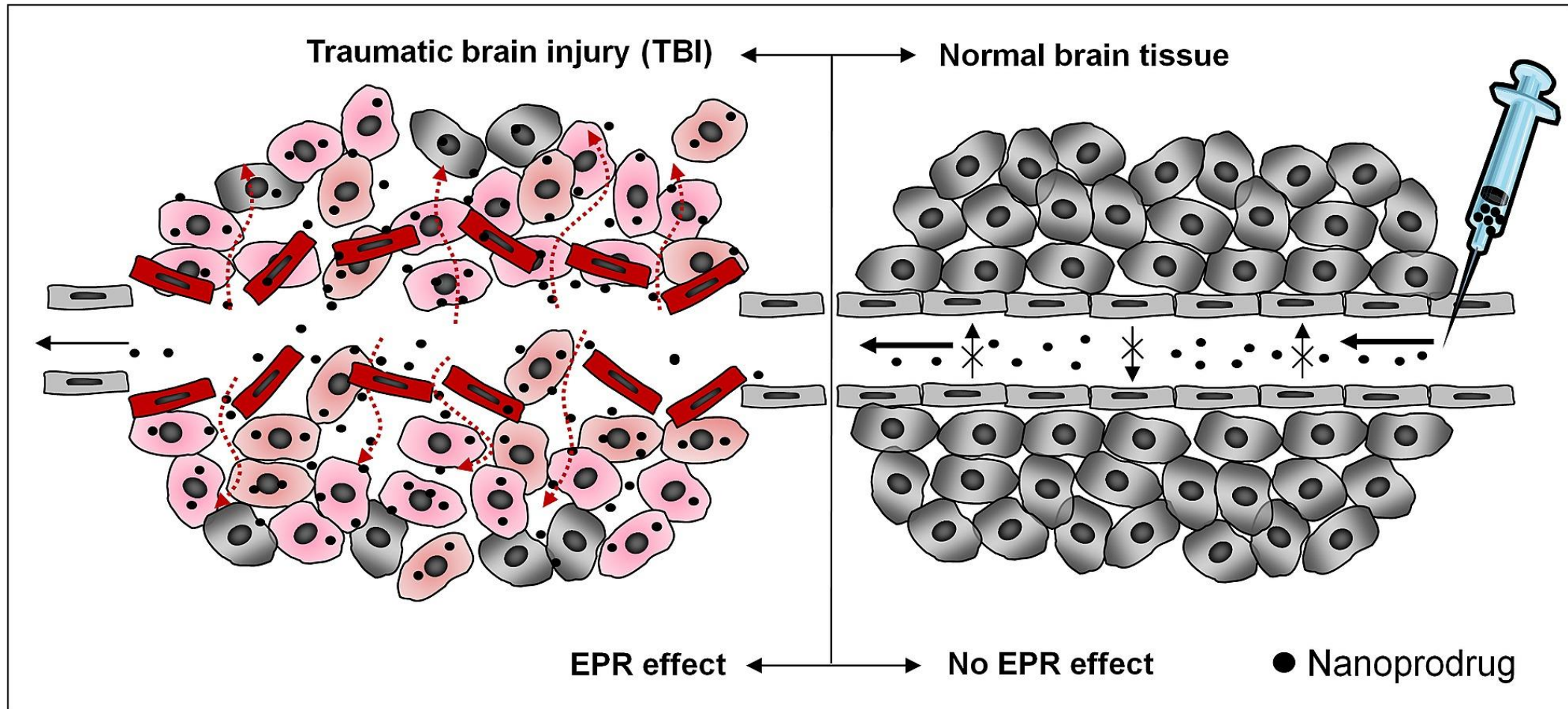
Parer à l'éventuelle mauvaise solubilité du principe actif

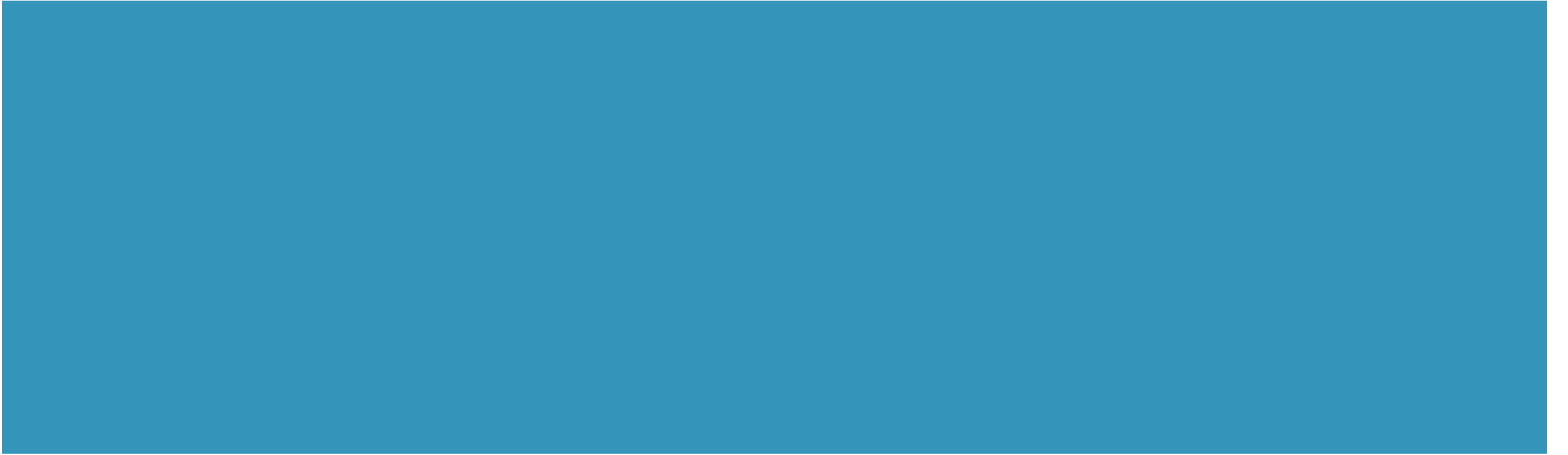
La vectorisation permet de cibler les cellules malades et d'éviter la destruction de cellules et tissus sains

Augmentation du temps de circulation

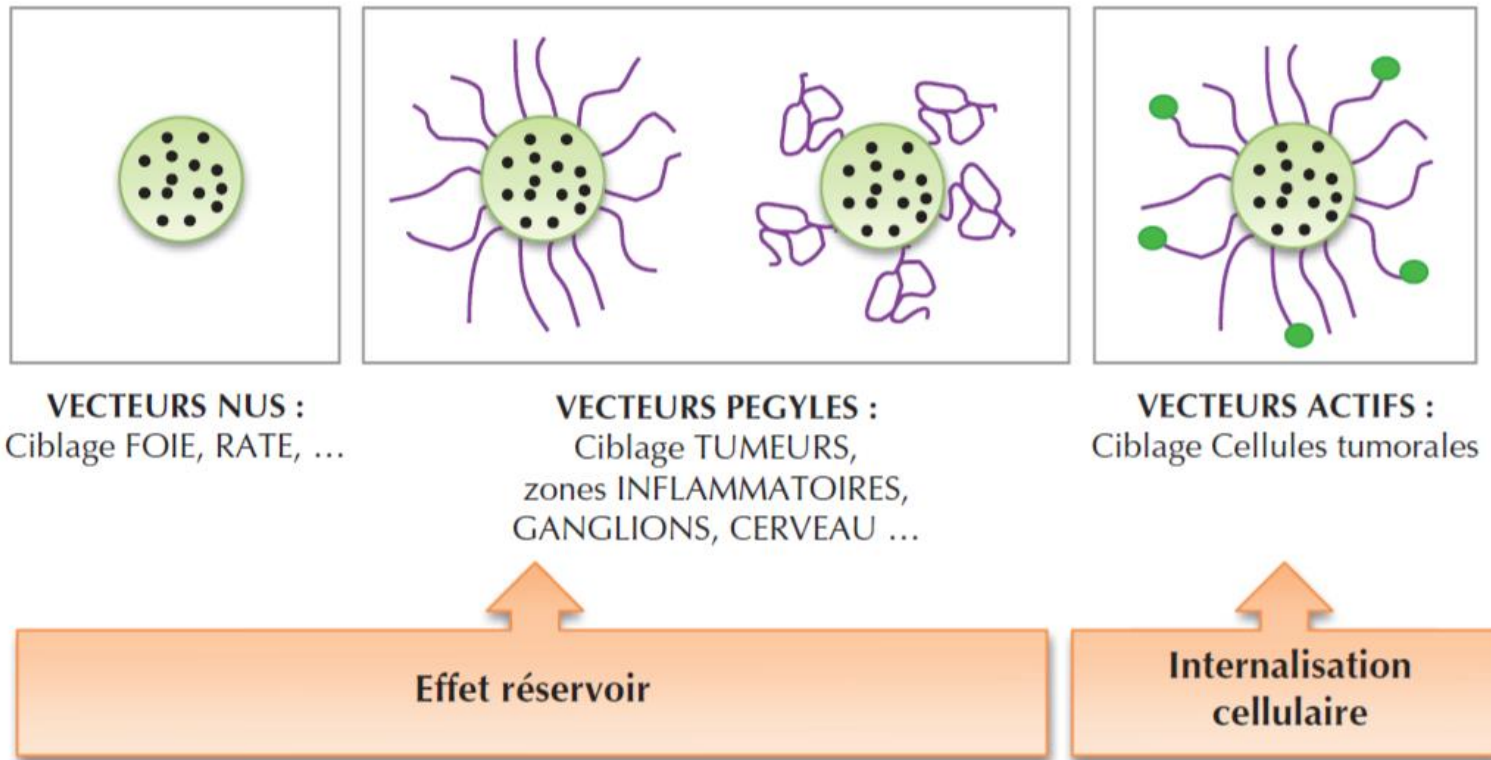
Améliorer la biodistribution

VECTORISATION PASSIVE : EPR





VECTORISATION ACTIVE : PAR PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE AU RÉCEPTEUR



Product	Composition	Indication	Company	Annual Sales (\$ Millions)
Abelcet	Amphotericin B/lipid	Fungal infections	Enzon	23
Ambisome	Liposomal amphotericin B	Fungal infections	Gilead	350
Doxil, Caelyx	Liposomal doxorubicin	Kaposi's sarcoma	Ortho, Schering-Plough	360
Depocyt	Liposomal cytarabine	Cancer	Skyepharma	170
Visudyne	Liposomal verteporfin	Age-related macular degeneration	QLT, Novartis	150
Estrasorb	Estradiol in micelles	Menopause	Novavax	130
Adagen	PEG-adenosine deaminase	Immunodeficiency	Enzon	33
Neulasta	PEG-GCSF	Neutropenia	Amgen	500
Oncospar	PEG-asparaginase	Leukemia	Enzon	65
Pegasys	PEG- α -interferon 2a	Hepatitis C	Nektar, Roche	1,650
PEG-Intron	PEG- α -interferon 2b	Hepatitis C	Enzon, Schering-Plough	975
Macugen	Pegylated anti-VEGF aptamer	Age-related macular degeneration	OSI Pharmaceuticals, Pfizer	175
Somavert	PEG-HGH	Acromegaly	Nektar, Pfizer	325
Copaxone	Copolymer of amino-acids	Multiple sclerosis	TEVA	3,250
Renagel	Crosslinked poly(allylamine) resin	Chronic kidney Disease	Genzyme	575
Megace ES	Nanocrystalline megestrol acetate	Eating disorders	Elan, Par	55
Rapamune	Nanocrystalline sirolimus	Immunosuppression	Elan, Wyeth	340
Abraxane	Paclitaxel proteinbound nanoparticles	Cancer	Abraxis, AstraZeneca	675

Name	Description	Mechanism of action	Approval/indication
2) Lipid-based (non-liposomal) formulations			
Abelcet®	Amphotericin B complex 1:1 with DMPC and DMPG (7:3), >250 nm, ribbon like structures of a bilayered membrane ¹⁵	MPS targeting: Selective transfer of drug from lipid complex to fungal cell with minimal uptake into human cells has been postulated ^{32,33}	FDA 1995 and 1996 Marketed outside USA as Amphocil® Systemic fungal infections (IV)
Amphotec®	Amphotericin B complex with cholesteryl sulfate (1:1). Colloidal dispersion of disc-like particles, 122 nm × 4 nm ¹⁵	MPS targeting	
3) PEGylated proteins, polypeptides, aptamers			
Adagen®	PEGylated adenosine deaminase ³⁴ One enzyme molecule is modified with up to 17 strands of PEG, MW 5,000, 114 oxymethylene groups per strand	Increased circulation time and reduced immunogenicity PEGylation generally increases hydrodynamic radius, prolongs circulation and retention time, decreases proteolysis, decreases renal excretion, and shields antigenic determinants from immune detection without obstructing the substrate-interaction site ^{35,36}	FDA 1990 Adenosine deaminase deficiency – severe combined immunodeficiency disease
Cimzia®	PEGylated antibody (Fab' fragment of a humanized anti-TNF-alpha antibody)		FDA 2008 Crohn's disease, rheumatoid arthritis
Neulasta®	PEGylated filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor)		FDA 2002 Febrile neutropenia, In patients with nonmyeloid malignancies; prophylaxis (SC)
Oncaspar®	PEGylated L-asparaginase		FDA 1994 Acute lymphoblastic leukemia
Pegasys®	PEGylated interferon alfa-2b		FDA 2002 Hepatitis B and C
PegIntron®	PEGylated interferon alfa-2b		FDA 2001 Hepatitis C
Somavert®	PEGylated human growth hormone receptor antagonist		FDA 2003 Acromegaly, second-line therapy
Macugen®	PEGylated anti-VEGF aptamer		FDA 2004 Intravitreal Neovascular age-related macular degeneration
Mircera®	PEGylated epoetin beta (erythropoietin receptor activator)		FDA 2007 Anemia associated with chronic renal failure in adults

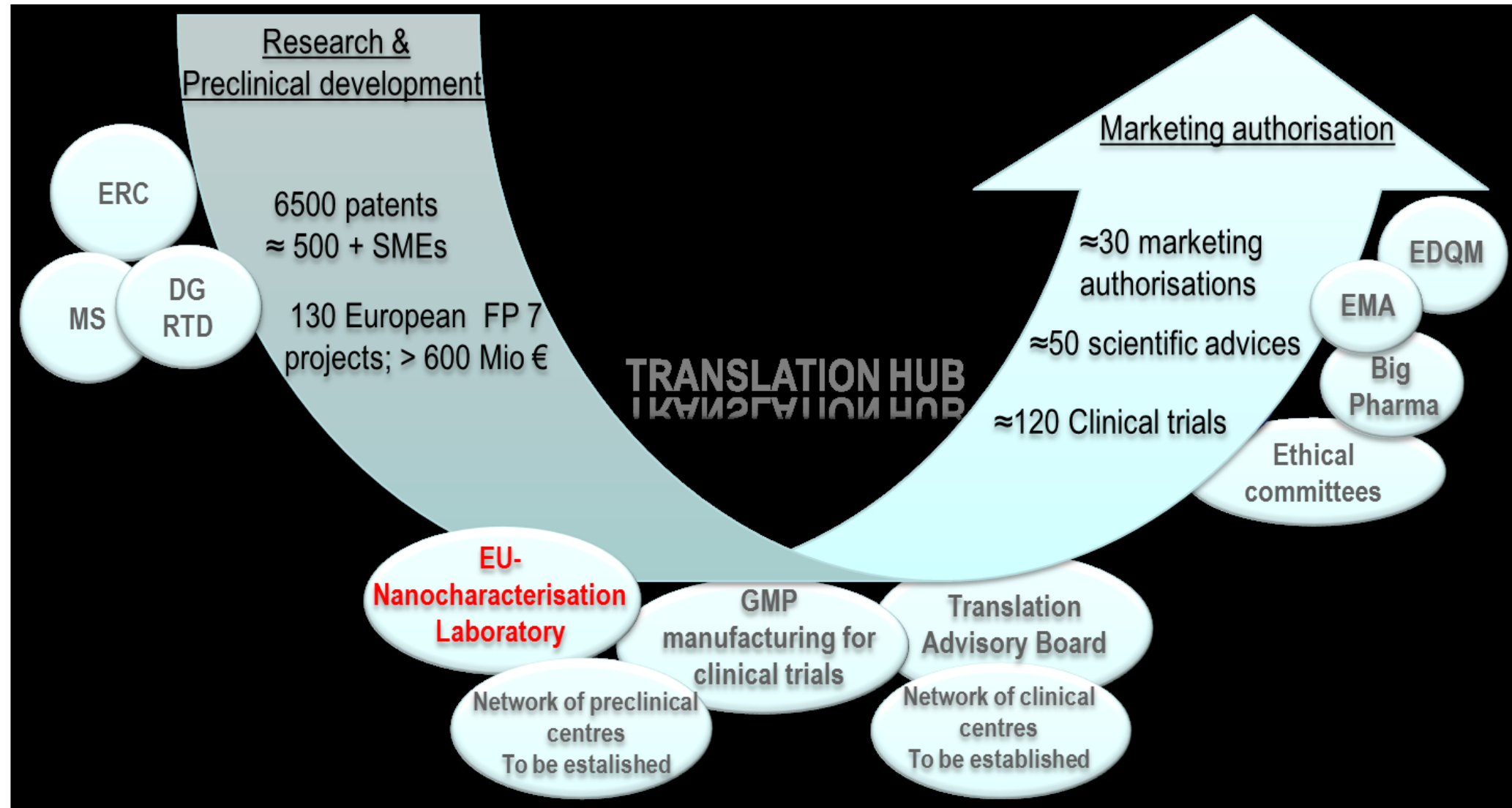
4) Nanocrystals

Emend®	Aprepitant as nanocrystal	Increased bioavailability due to increased dissolution rate:	FDA 2003 Emesis, antiemetic (oral)
Megace ES®	Megestrol acetate as nanocrystal	Below 1,000 nm, the saturation solubility becomes a function of the particle size	FDA 2005 Anorexia, cachexia (oral)
Rapamune®	Rapamycin (sirolimus) as nanocrystals formulated in tablets	leading to an increased saturation solubility of nanocrystals, which in turn increases the concentration gradient between gut lumen and blood, and consequently the absorption by passive diffusion ³⁷	FDA 2002 Immunosuppressant (oral)
Tricor®	Fenofibrate as nanocrystals		FDA 2004
Triglide®	Fenofibrate as insoluble drug-delivery microparticles		Hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia (oral)

5) Polymer-based nanoformulations

Copaxone®	Polypeptide (average MW 6.4 kDa) composed of four amino acids (glatiramer)	No mechanism attributable to nanosize. Based on its resemblance to myelin basic protein, glatiramer is thought to divert as a “decoy” an autoimmune response against myelin	FDA 1996/2014 Multiple sclerosis (SC)
Eligard®	Leuprolide acetate (synthetic GnRH or LH-RH analog) incorporated in nanoparticles composed of PLGH copolymer (DL-lactide/glycolide; 1/1, molar)	Sustained release ³⁸	FDA 2002 Advanced prostate cancer (SC)
Genexol®	Paclitaxel in 20–50 nm micelles ³⁹ composed of block copolymer poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide)	Passive targeting via EPR effect	South Korea 2001 Metastatic breast cancer, pancreatic cancer (IV)

Name	Description	Mechanism of action	Approval/indication
Opaxio®	Paclitaxel covalently linked to solid nanoparticles composed of polyglutamate	Passive targeting via EPR effect: Drug release inside solid tumor via enzymatic hydrolysis of polyglutamate	FDA 2012 Glioblastoma
Renagel®	Cross-linked poly allylamine hydrochloride, ⁴⁰ MW variable	No mechanism attributable to nano size. Phosphate binder	FDA 2000 Hyperphosphatemia (oral)
Zinostatin stimalamer®	Conjugate protein or copolymer of styrene-maleic acid and an antitumor protein NCS. ⁴¹ Synthesized by conjugation of one molecule of NCS and two molecules of poly(styrene-co-maleic acid) ⁴²	Passive targeting via EPR effect ⁴³	Japan 1994 Primary unresectable hepatocellular carcinoma
6) Protein–drug conjugates			
Abraxane®	Nanoparticles (130 nm) formed by albumin with conjugated paclitaxel ^{44,45}	Passive targeting via EPR effect: Dissociation into individual drug-bound albumin molecules, which may mediate endothelial transcytosis of paclitaxel via albumin-receptor mediated pathway ^{46,47}	FDA 2005 Metastatic breast cancer, non-small-cell lung cancer (IV)
Kadcyla®	Immunoconjugate. Monoclonal antibody (against human epidermal growth factor receptor-2)–drug (DMI, a cytotoxin acting on microtubule) conjugate, linked via thioether	No mechanism attributable to nano size	FDA 2013 Metastatic breast cancer
Ontak®	Recombinant fusion protein of fragment A of diphtheria toxin and subunit binding to interleukin-2 receptor	Fusion protein binds to interleukin-2 receptor, followed by receptor-mediated endocytosis; fragment A of diphtheria toxin then released into cytosol where it inhibits protein synthesis ⁴⁸	FDA 1994/2006 Primary cutaneous T-cell lymphoma, CD25-positive, persistent or recurrent disease
7) Surfactant-based nanoformulations			
Fungizone®	Lyophilized powder of amphotericin B with added sodium deoxycholate. Forms upon reconstitution colloidal (micellar) dispersion AMB")	Drug solubilization: Rendering drug biocompatible and enhancing ease of administration after IV injection No other apparent function of micelles, which dissociate into monomers following dilution in circulation	FDA 1966 Systemic fungal infections (IV)
Diprivan®	Oil-in-water emulsion of propofol in soybean oil/glycerol/egg lecithin	Drug solubilization: Rendering drug biocompatible and enhancing ease of administration after IV injection	FDA 1989 Sedative–hypnotic agent for induction and maintenance of anesthesia (IV)
Estrasorb™	Emulsion of estradiol in soybean oil, polysorbate 80, ethanol, and water	Drug solubilization	FDA 2003 Hormone replacement therapy during menopause (transdermal)



Source: Bremer-Hoffmann et al. Eur. J. Nanomed 2015; 7(3):191-202

State of the art

Identification of the problematic issues

Possible solutions

Grandes pertes de
substances osseuses



Traitement de référence :
greffe osseuse (autogreffe)



Réponse de l'ingénierie tissulaire

Cellules
souches



+



Matrice
ostéoconductrice

Matériau biohybride

INGÉNIERIE TISSULAIRE

MÉDECINE RÉGÉNÉRATRICE

Médecine régénératrice

```
graph TD; A[Médecine régénératrice] --> B[Ingénierie tissulaire]; A --> C[Thérapie cellulaire]
```

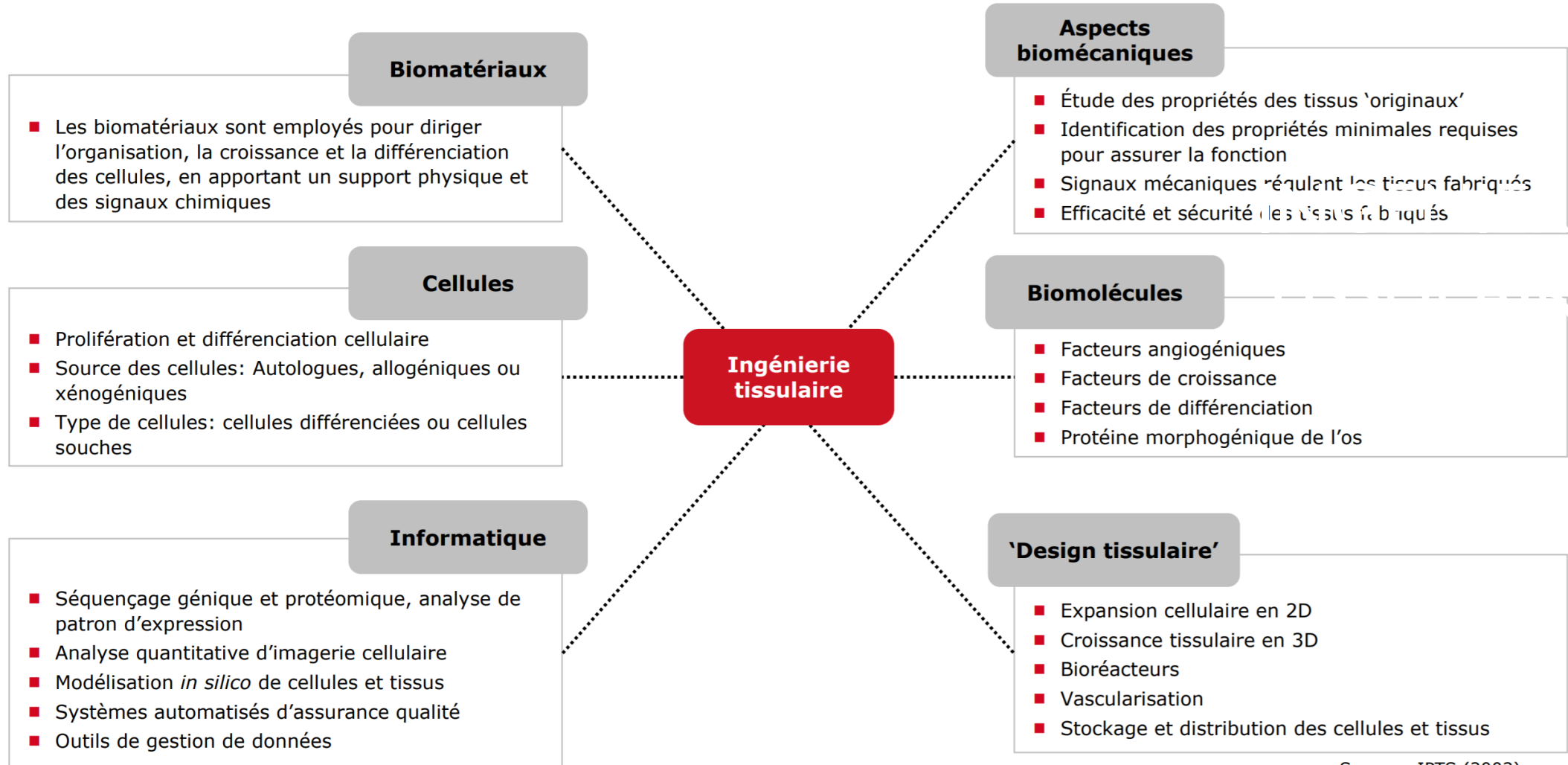
Ingénierie tissulaire

L'ingénierie tissulaire applique les **principes de l'ingénierie et des sciences de la vie** afin de développer des substituts biologiques qui vont restaurer, maintenir ou améliorer la fonction des tissus

Thérapie cellulaire

Les thérapies cellulaires préviennent ou traitent les pathologies humaines par **l'administration de cellules** qui ont été choisies, multipliées et pharmacologiquement traitées ou modifiées en dehors du corps (ex vivo)

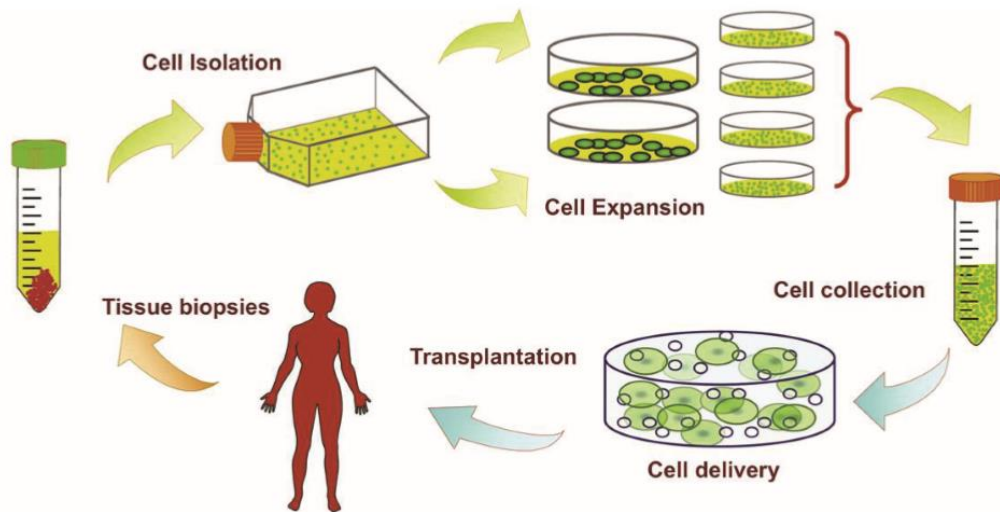
L'ingénierie tissulaire recouvre 6 domaines technologiques transversaux



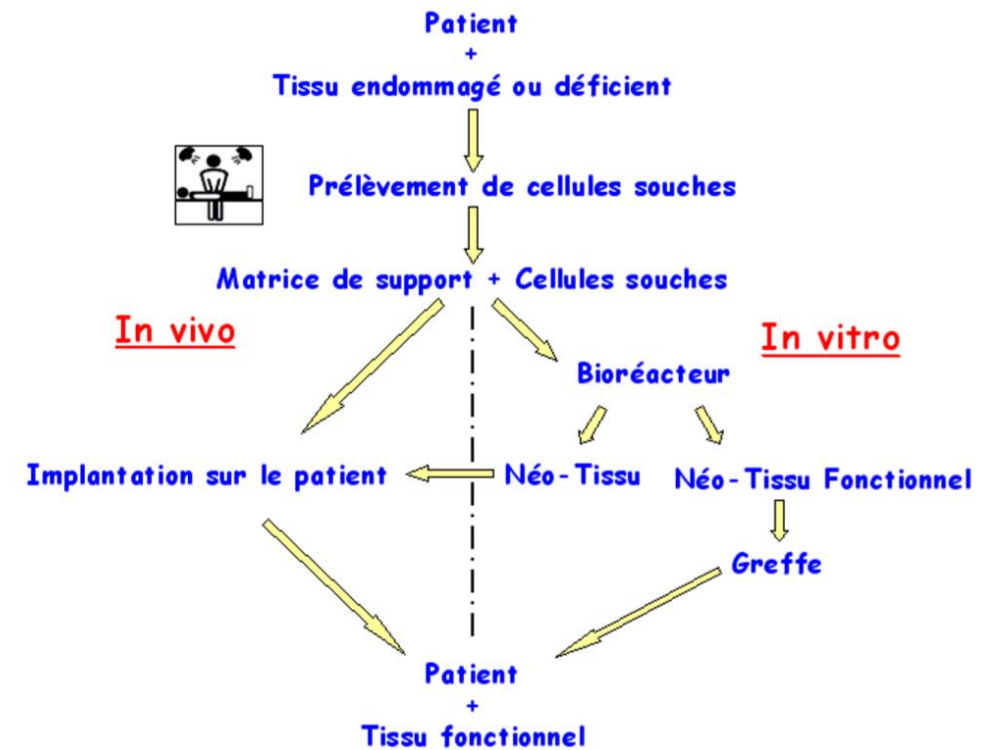
Source : IPTS (2003)

INGÉNIERIE TISSULAIRE : PRINCIPE

...

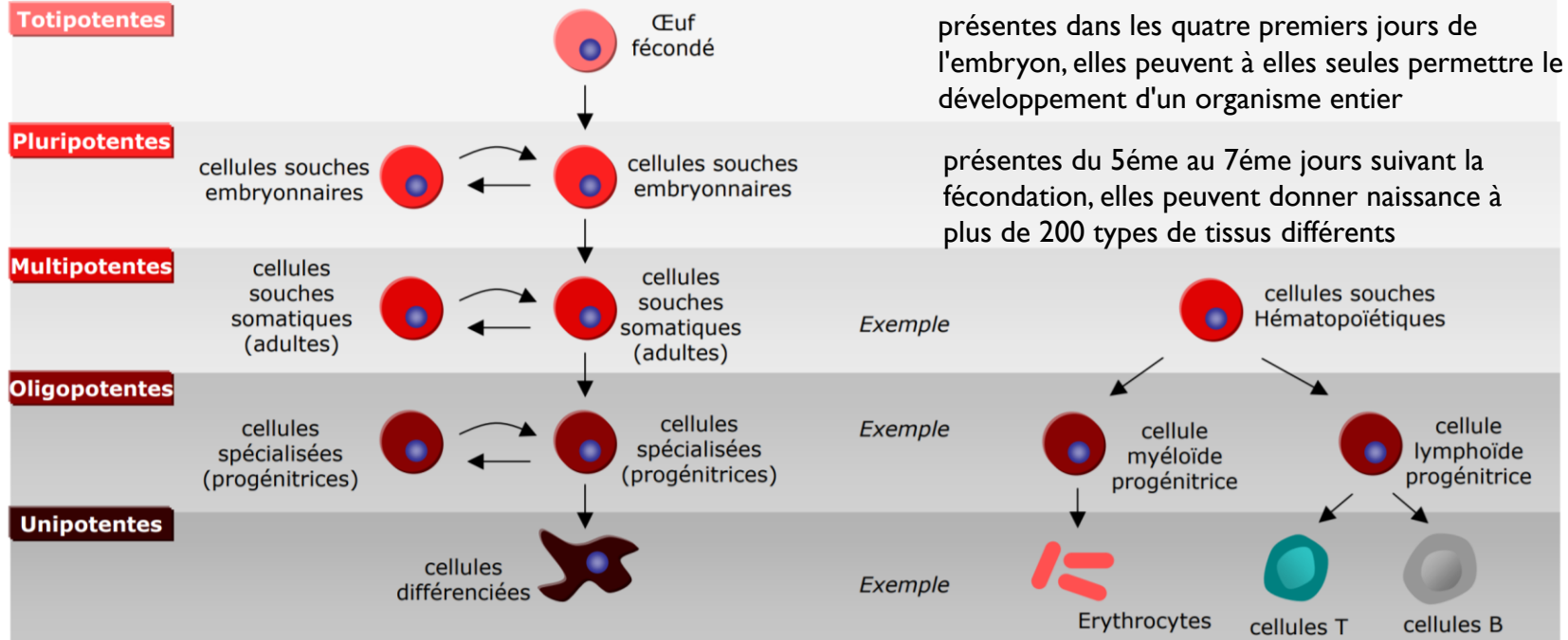


Représentation schématique de l'ingénierie tissulaire.
(Chen et al. 2011)



Principes de la reconstruction de tissu en ingénierie tissulaire

Classement des cellules souches



TYPE DE CELLULES

présentes dans les tissus fœtaux ou adultes, elles peuvent donner naissance à plusieurs types de cellules différenciées

MATRICE

Matrices
décellularisées

Matrices
naturelles

Matrices
synthétiques

CULTURE CELLULAIRE

- Différents facteurs biologiques, biochimiques et physico-chimiques influencent la croissance et la différenciation cellulaire et à la stimulation de gènes spécifiques qui conduisent à la régulation de la synthèse d'une ou de plusieurs protéines. (Taux de dioxygène, vitamines, protéines facteurs de croissance)

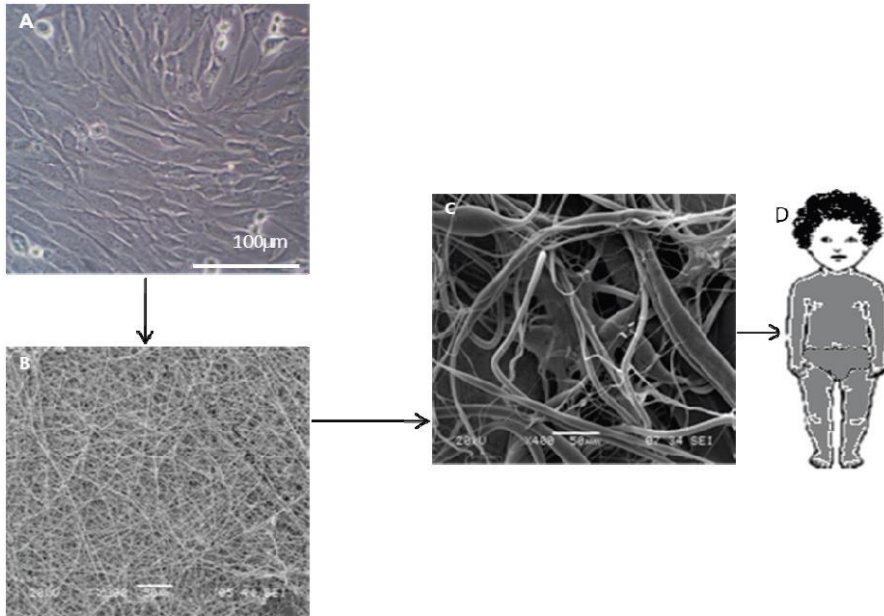
- Bioréacteur : système permettant la culture in vitro sous conditions environnementales contrôlées

(autre définition moins usitée : ensemble des moyens de culture d'organismes bactériens ou cellulaires qu'ils soient in vitro ou in vivo)

Il existe de nombreux types de bioréacteurs : statique, à agitation ou perfusions, à stimulateur mécanique

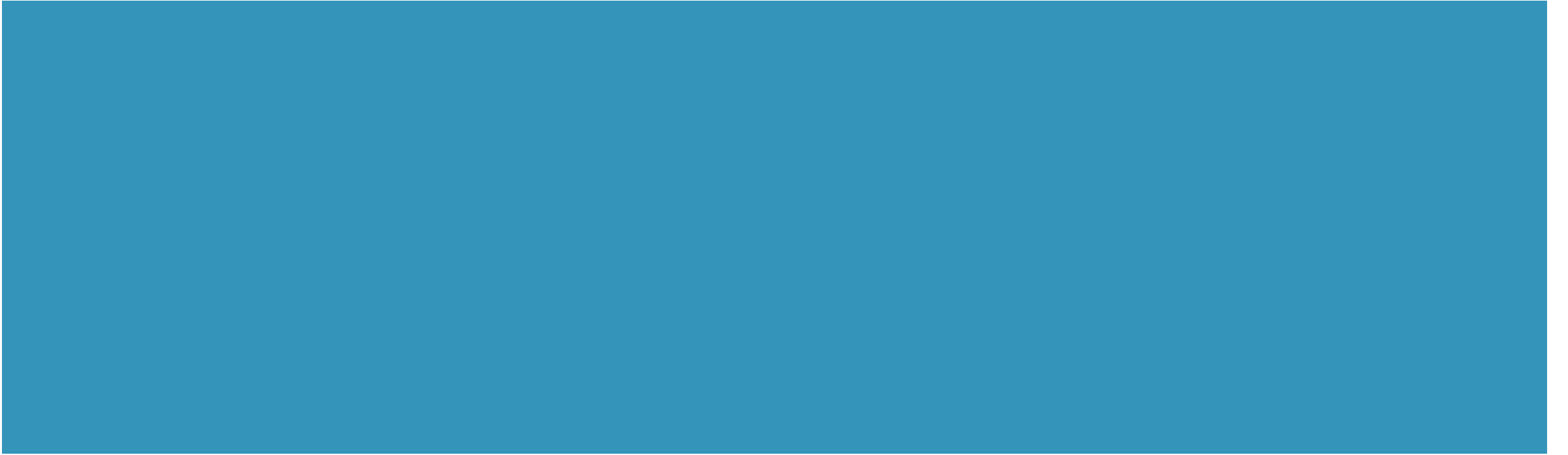
MATRICE EN NANOFIBRES

Schematic presentation of tissue engineering methodology (A) cell culture (B) biodegradable nanofiber scaffold (C) cell seeded on scaffold (D) tissue grown on bioreactor



Nanofibres

- poly (glycolic acid) (PGA)
- poly (lactide acid) (PLA)
- poly (L-lactic acid) (PLLA)
- a blend of poly (L lactic- acid)-caprolactone (PLLA PCL)
- poly(DL-lactide-co-glycolide)
- Collagène (déjà nanostructuré)





IMPLANTS

NANOSS : NANOCRISTAUX D'HYDROXYAPATITE SUSPENDU DANS UNE MATRICE POREUSE DE TYPE GÉLATINE

nanOss® 3D Advanced Bone Graft Substitute is composed of nano-structured hydroxyapatite granules suspended in a porous gelatin-based foam matrix.

Regulatory approvals vary by country. Therefore, we kindly ask you to contact the distributor in your region regarding availability of specific products, implants and / or instrumentation in your region.



Features & Benefits

Sterilization

Indications & Warnings

- nanOss 3D is an advanced bone graft that combines an engineered extracellular matrix bioscaffold which is developed as an ideal pathway for cell infiltration and osteoconductive nano-structured hydroxyapatite (HA) that mimic the composition, structure and size of bone,¹ providing a natural bone growth solution.
- nanOss 3D is synthetic human bone.
- nanOss 3D's nano-structured HA have extremely high surface area for cell attachment.

OSTIM

- Plus commercialisé mais il avait obtenu le marquage CE et un avis favorable de la HAS en 2007

OSTIM est un substitut synthétique de l'os appartenant à la catégorie des phosphates de calcium. Il est composé d'eau (65%) et de nanocristaux d'hydroxyapatite (35%). OSTIM se présente sous la forme d'une pâte visqueuse, sans résistance mécanique.

« En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu du substitut osseux OSTIM est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications retenues »

CERAM X DUO DE DENTSPLY

2.2 Nano-Ceramic Technology

In 1997 DENTSPLY applied Nano-Technology for the first time in dentistry introducing the innovative adhesive Prime&Bond[®]NT which is reinforced with highly dispersed and non-aggregated nanofillers.

Based on the long experience DENTSPLY gained in the field of nano-technology Ceram•X comprises **organically modified ceramic** nano-particles and **Nanofillers** as used in Prime&Bond NT combined with **conventional glass fillers** of ~1 µm (Figure 4).

Ceram•X merges hybrid composite filler technology with advanced Nano-Technology. This results in **Nano-Ceramic Technology**.

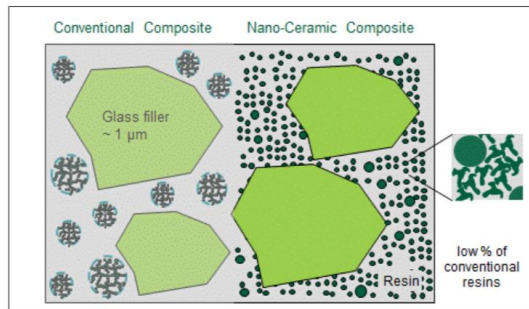


Figure 4 Schematic illustration of Ceram•X compared to conventional composite.

The Ceram•X nano-particles are highly dispersed due to an innovative manufacturing process: Starting from silane precursors the organically modified ceramic nano-particles are achieved via controlled hydrolysis and condensation reactions (Figure 5).

6

Scientific Compendium Ceram•X[®]



DENTSPLY

FILTEK DE 3M

Filtek™ Supreme XTE Universel

Composite universel de restauration

Basé sur la nano-technologie brevetée de 3M ESPE, Filtek Supreme XTE vous offre un système de teintes aux possibilités infinies, tout en introduisant la simplicité dans votre technique de restauration.

Indications

- Restaurations de toute classe, antéro-postérieures et en technique directe ou indirecte.
- Reconstitution de moignons
- Contention

Avantages

Simple

- Une manipulation exceptionnelle
- Un plus grand nombre de teintes Body pour la technique mono-opacité
- Des étiquettes couleurs plus faciles à lire

Esthétique naturelle des dents

- Excellence et pérennité du poli



Réassorts Filtek Supreme XTE en seringues et en capsules

Référence	Descriptif
4911S	Filtek™ Supreme XTE universel Kit d'introduction mono-opacité – capsules 40 capsules de 0,2 g : 20 Body A2 et 20 Body A3, guide technique, mode d'emploi

3M ESPE

Filtek™ Supreme XTE

Universal Restorative

Anterior Restorations—Simple Technique

PREMISE DE KERR (SYBRONN)

Search

Norway (L

RESTORATIVES



Premise™ Dental Composites

Universal Nanofilled Composite

The latest version of Premise has improved wettability, adaptation to the cavity walls and easier sculptability without slumping or pull-back of the composite. These improvements enhance the user-friendliness of the composite while keeping its great aesthetics and low shrinkage.



NANOTITE IMPLANT DE ZIMMER

- Anciennement BioMet
- Coating de nanocrystal de phosphate de calcium



NanoTite® Implants

Discrete Crystalline Deposition (DCD®) of nano-scale calcium phosphate renders the NanoTite Dental Implant a Bone Bonding® Surface.

The complex architecture at the nano-scale produces a mechanical interlocking of the newly formed cement line matrix of bone with the implant surface.

- Through a solution-based process of particle self-assembly called Discrete Crystalline Deposition (DCD), individual crystals of CaP are deposited onto the implant surface and occupy approximately 50% of the OSSEOTITE Substrate Surface.¹
- In so doing, the DCD Process also increases the micro-surface area by 200%², providing greater micro-complexity for new bone attachment and formation.

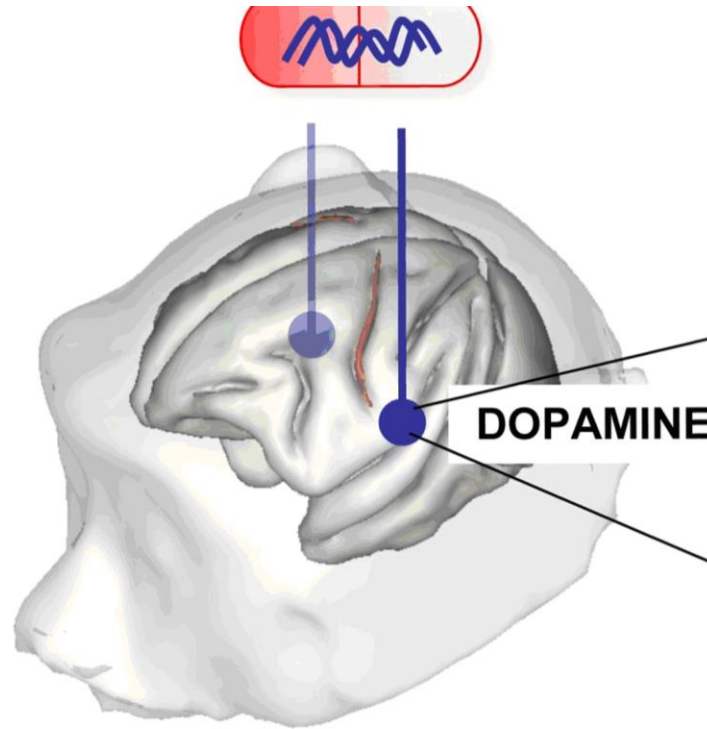
The complex architecture at the nano-scale renders the NanoTite Implant a Bone Bonding Surface by the interlocking of the newly formed cement line matrix of bone with the implant surface.

 [Email us](#)

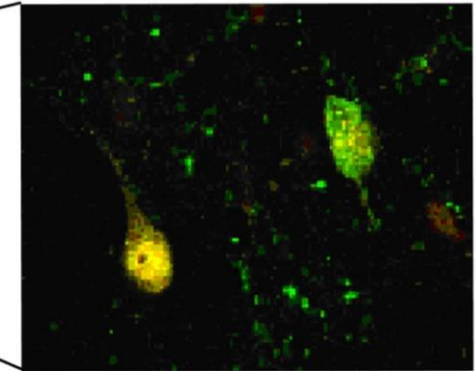
Gènes de la fabrication de la dopamine

+

Virus modifié devenu inoffensif =
« Vecteur viral »



Transformer les neurones en
« Nano-fabriques à Dopamine »

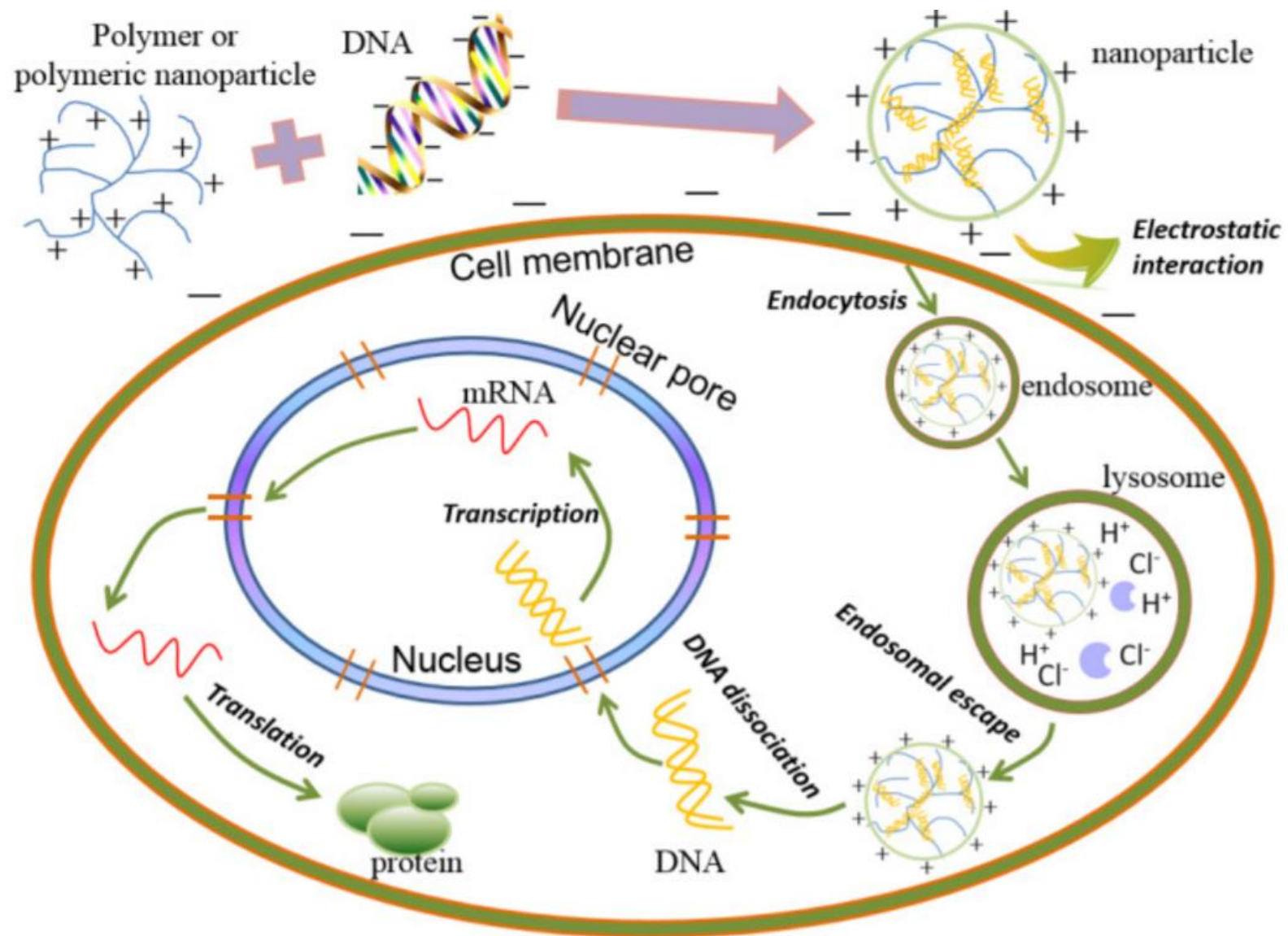


DÉLIVRANCE GÉNIQUE

DIFFÉRENTES MÉTHODES

- Biologique par virus désactivé
- Chimique par les lipides et les polymères cationiques, ou nanoparticules
- Physique par électroporation, micro injection

Carriers	Main advantages	Main limitations
Chitosan	Good biocompatibility and biodegradability; low immunogenicity; low toxicity; antimicrobial activity;	Low insolubility under physiological pH condition; low transfection efficiency;
PEI	Strong DNA condensation capacity; intrinsic endosomal activity; unique buffering capacity; high transfection efficiency;	Bad biodegradability; the contradiction between transfection efficiency and cytotoxicity;
PAMAM	surface functionality; relatively high transfection efficiency; uniform size distribution; lower cytotoxicity;	Low transfection efficiency;
PLGA	Safety; good biodegradability;	Low release rate and low encapsulation efficiency of pDNA; acidic microenvironment induced by it;
PLL	Excellent pDNA condensation capacity;	Relatively high cytotoxicity; low transfection efficiency;





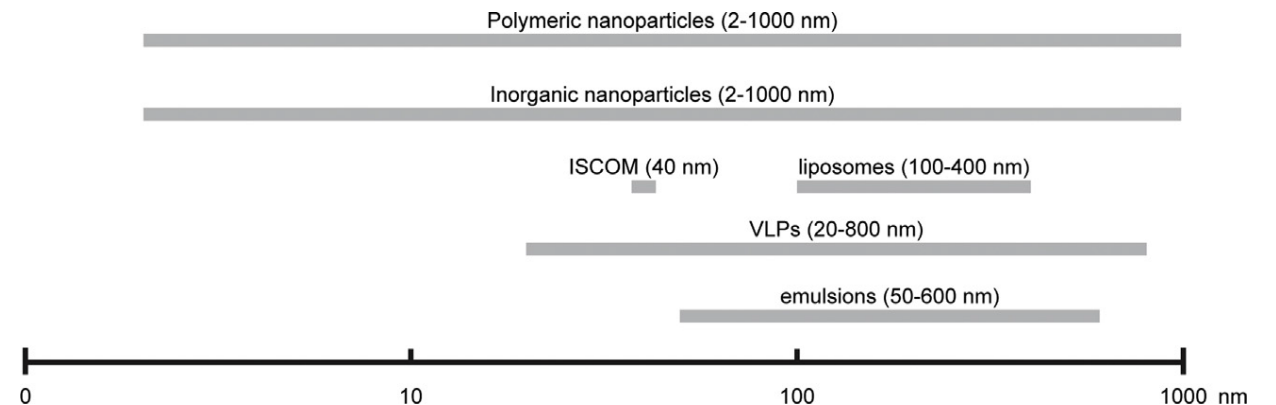
© Can Stock Photo

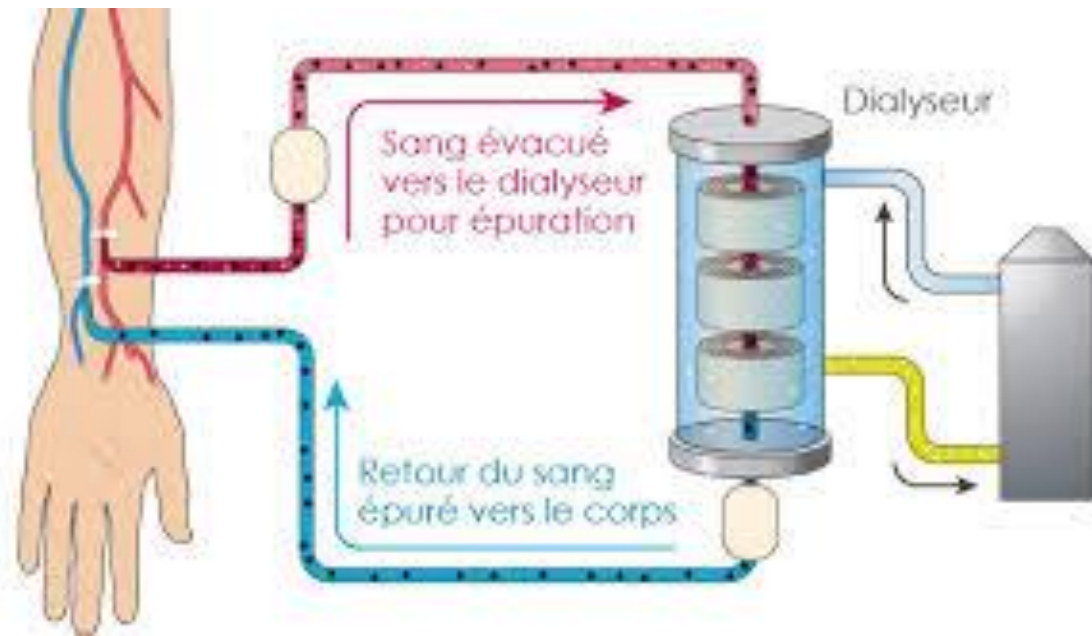


VACCINS

NANOPARTICULES UTILISÉS COMME ADJUVANT

- Les adjuvants immunologiques ou adjuvants vaccinaux regroupent diverses substances ajoutées dans les vaccins pour augmenter leur efficacité. Concrètement, pour remplir efficacement son rôle, le vaccin doit provoquer une réaction de notre système immunitaire. La fonction de l'adjuvant immunologique est justement d'améliorer cette réaction immunitaire.
- ISCOM : Immunostimulating complex : structure en forme de cage fait à partir de phospholipide, cholestérol et saponin
- Inorganique: le plus courant Aluminium

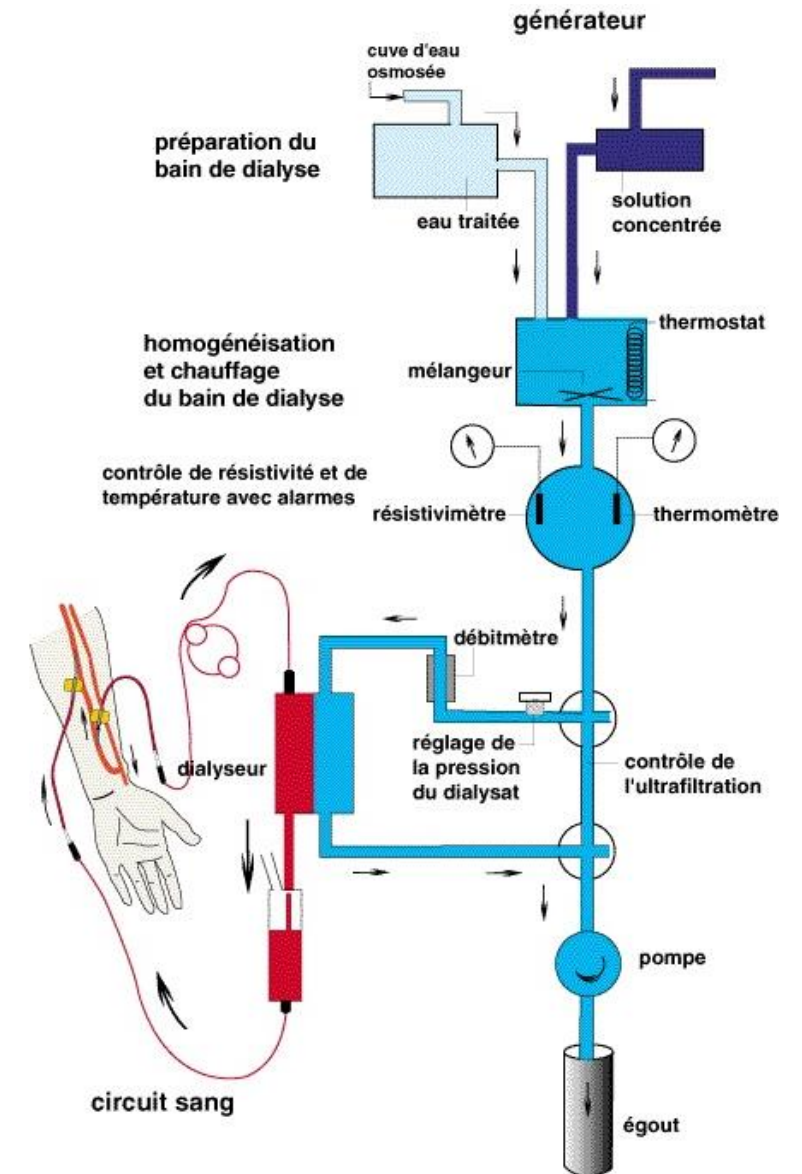




HEMODIALYSE

HÉMODIALYSE

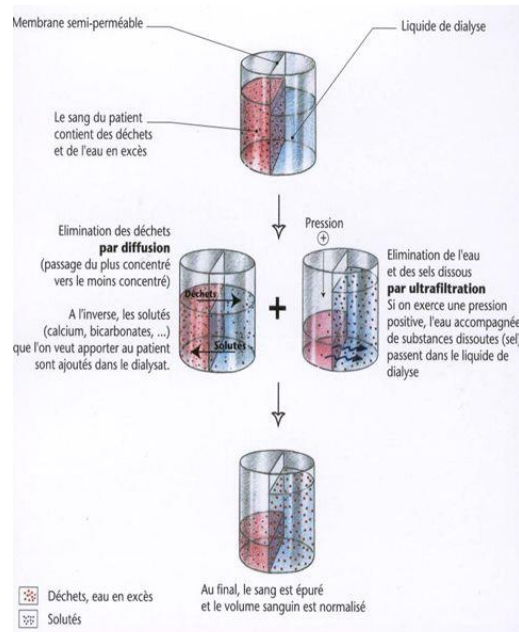
- Le générateur d'hémodialyse sert à préparer le dialysat et à faire circuler le sang et le dialysat dans le dialyseur.
- Deux principes physiques règlent ce passage d'eau et de molécules à travers une membrane : la diffusion et l'ultrafiltration
- Dialysat : Un liquide contenant des électrolytes à une concentration voisine de celle du plasma



générateur de dialyse avec les circuits sanguin et de dialysat

MEMBRANE D'ULTRAFILTRATION

LES ECHANGES FONT APPEL A 2 GRANDS PRINCIPES



La diffusion : transfert passif de substances à travers la membrane entre le sang et le dialysat

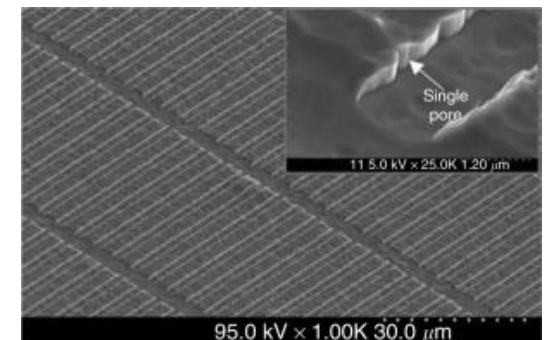
L'ultrafiltration : passage de l'eau et des substances à travers la membrane sous l'influence d'une pression (Pression TransMembranaire ou PTM)

La pression dans le circuit sanguin est plus élevée que dans le dialysat pour éliminer l'eau en excès chez le patient

Membrane pouvant être nanoporeuse:

Nanofilm de polymère (PSf, PES, cellulose triacetate (CTA), polymethylmethacrylate (PMMA), PEPA, ethylene vinyl alcohol copolymers (EVAL), and polyacrylonitrile (PAN))

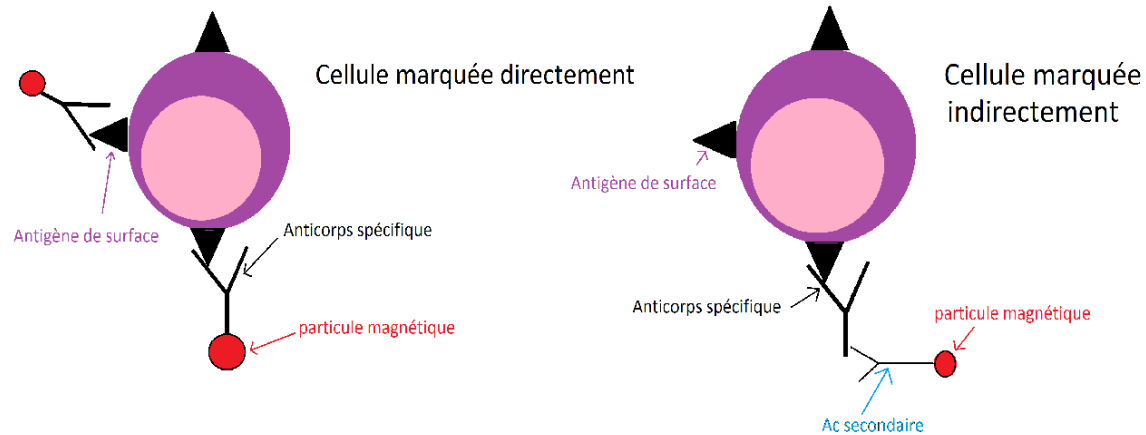
Membrane nanoporeuse de silicone





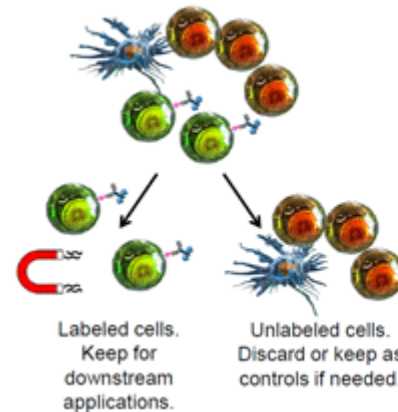
DIAGNOSTIC IN VITRO

DIAGNOSTIC : SÉPARATION CELLULAIRE

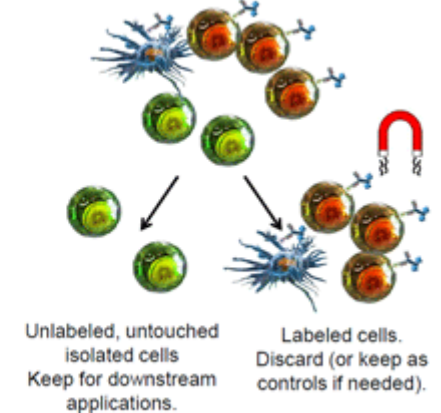


Séparation cellulaire:
Centrifugation
FACS
Billes magnétiques

Positive Selection: Our branding= Nanobeads



Negative Selection: Our branding= Isolation Kit



CONCLUSION

Les nanomatériaux : propriétés différentes des matériaux à l'état massif (thermique, magnétique, taille, optique..)

Recherche dans tous les produits de santé

Beaucoup d'applications regroupant plusieurs disciplines: biologie, chimie, matériaux, informaticien, physicien..

