

1. MATERIAUX

- Biomécanique vasculaire : caractérisation de la paroi dans les anévrismes de l'aorte thoracique ascendante
- Mécanique des endoprothèses dans le traitement des anévrismes de l'aorte abdominale
- Identification in vivo des propriétés mécaniques des artères par IRM
- Multimodal fusion of brain and muscular signals for an hybrid brain-computer interface design
- Synthèse et caractérisation de Cx-Siy-HA Application à l'ingénierie tissulaire osseuse
- Elaboration de minigranules par extrusion-sphéronisation : Transposition de deux systèmes d'extrusion à l'échelle industrielle
- Etude d'un procédé vert utilisable en pharmacie : Modification des propriétés de surface de particules par le procédé d'enrobage à sec - Application à la mouillabilité et la dispersion en phase liquide
- Efficacité et confort des orthèses du genou - Une étude paramétrique basée sur un modèle numérique
- Synthèse de nanoparticules d'une molécule hydrophobe en vue d'améliorer sa biodisponibilité orale
- Divided solids design with supercritical fluids New formulations as polymer foams or nanocomposites for pharmaceutical use
- Fabrication directe d'implants osseux en biocéramique par frittage/fusion laser
- Hydrogels for artificial ligaments
- Planification et coordination des acteurs de santé dans les processus de Prise en charge de patients A Domicile (PAD)
- Simulation numérique appliquée à la chirurgie et au développement de dispositifs médicaux
- Rôle de paramètres électrochimiques sur la dégradation par fretting-corrosion d'un contact acier inoxydable/PMMA. Application aux implants orthopédiques
- Développement d'un générateur d'aérosol nanométrique : cartographies de dépôt et potentiel pour l'aérosolthérapie

- Dégradation des prothèses de hanche céramiques soumises aux chocs
- Process Analytical Technology Real-time monitoring of tablet coating and curing operations
- DEVELOPMENT OF INNOVATIVE pH SENSOR TO EVALUATE PHAGOCYTOSIS OF NANOPARTICLES
- Microfluidique digitale et surfaces superhydrophobes pour Laboratoires sur puce : Application à l'analyse par spectrométrie de masse
- Étude numérique de la réponse d'une jambe avec varice à l'action mécanique de la compression

Contexte et objectives

Parties prenantes



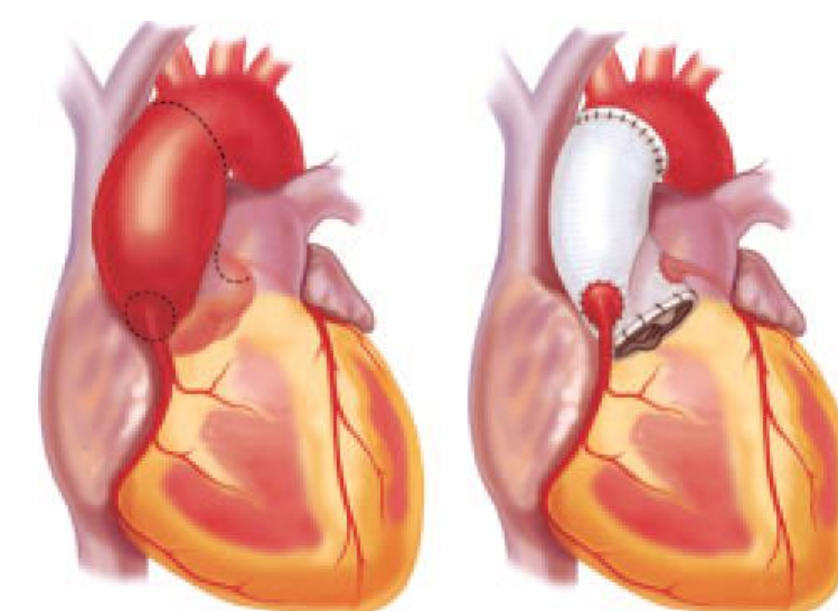
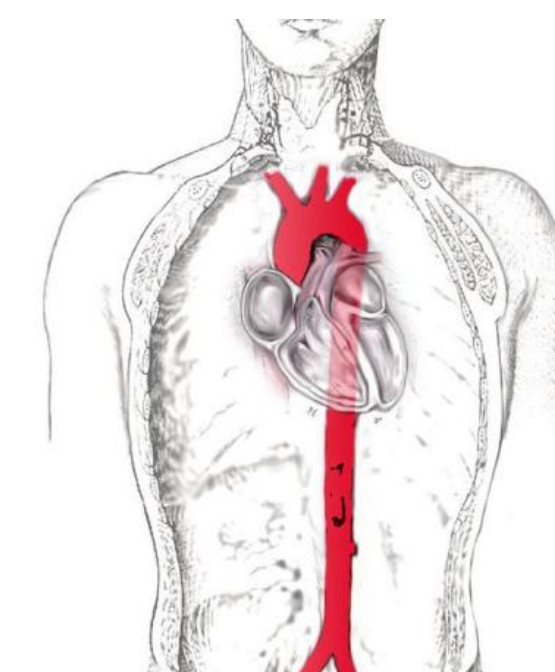
Auteurs

Aaron ROMO,
Stéphane AVRIL,
Pierre BADEL,
Ambroise DUPREY,
Jean-Pierre FAVRE.

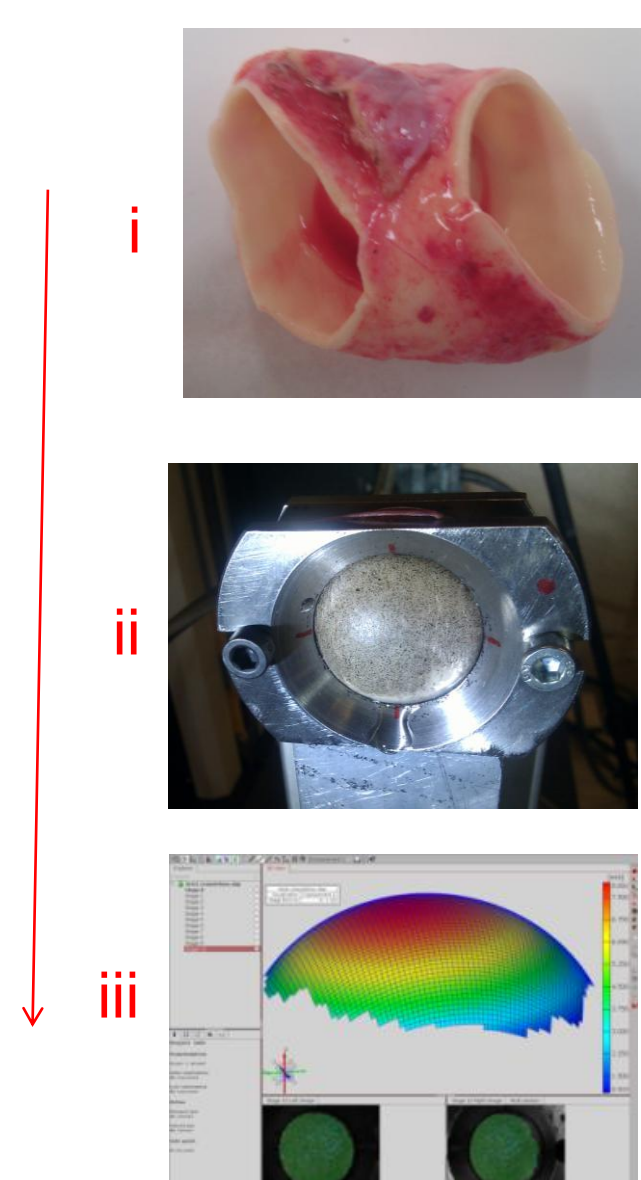
Partenaires



- Un **anévrisme** est la dilatation permanente et localisé d'une artère qui fait augmenter d'au moins 50% son diamètre normal.
- Les anévrismes aortiques sont la **13^e cause de mortalité** dans les pays industrialisés.
- L'incidence des anévrismes de **l'aorte ascendante** est de 5 cas pour 100 000 personnes par an.
- Nombre de cas par an : **France** ≈3 300, **Europe** ≈35 000, **Etats Unis** ≈15 000.
- **La rupture d'un anévrisme** engendre la mort du patient dans 85-100% des cas. Le risque de rupture est en relation avec le diamètre de l'anévrisme (selon la **Loi de Laplace**), plus le diamètre est grand, plus le risque de rupture est élevé.
- Le traitement utilisé est un **remplacement chirurgical** de l'anévrisme par une prothèse synthétique. L'intervention chirurgicale se fait à partir d'un diamètre d'anévrisme de **5,5 cm**.
- L'objectif de cette étude est d'abord de créer une **base de données** des tissus anévrismaux pour mieux comprendre ce phénomène et de donner aux cliniciens d'autres critères d'intervention chirurgicale basés sur la mécanique.



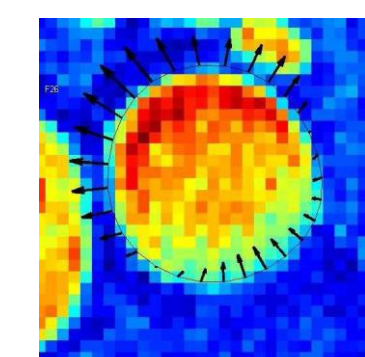
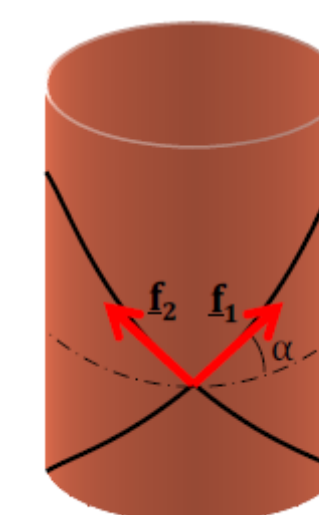
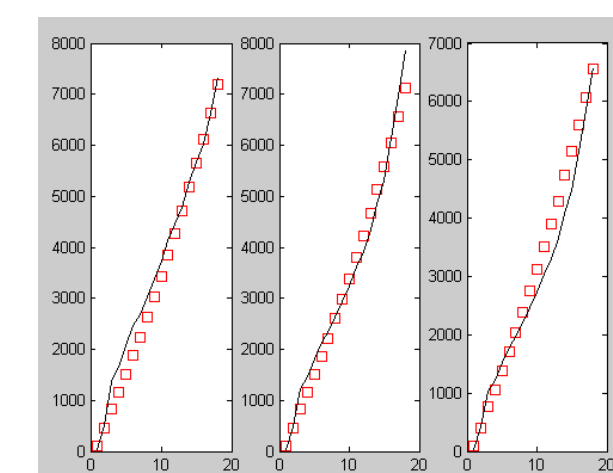
Méthode



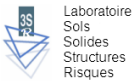
- Des prélèvements d'anévrisme (i), fournis par le C.H.U. de Saint Etienne, sont utilisés pour réaliser des **tests de gonflement** (ii) jusqu'à la rupture.
- Des mesures de **champs de déformation** (iii) sont obtenues par un système de caméras de **stéréo-corrélation d'images**.
- Le **modèle mathématique** d'Holzapfel est utilisé pour décrire le comportement mécanique de l'anévrisme. Il prend en compte la structure anisotrope et l'hyperélasticité de la paroi.
- En utilisant ce modèle mathématique et grâce aux déformations retrouvés expérimentalement on peut retrouver le **tenseur des contraintes de Cauchy** (efforts intérieurs).
- Une **méthode inverse** basée sur la méthode des champs virtuels (équilibre entre les travaux virtuels internes et externes) est utilisée pour retrouver les **paramètres du modèle** d'Holzapfel.
- La **contrainte à rupture** du tissu est finalement caractérisée et comparée en fonction des localisations, données du patient et états d'avancement de la maladie.

Résultats et conclusions

- Des paramètres comme les angles d'**orientation des fibres de collagène** ont été retrouvés dans dix tests réalisés.
- Les fibres de collagène permettent d'induire une **résistance** selon son orientation dans la paroi de l'anévrisme, ce paramètre peut être vérifié selon la forme et l'orientation de la rupture.
- Les résultats obtenus représentent une base de données importante qui permettra de **mieux comprendre** le comportement mécanique de cet état pathologique de l'aorte ascendante humaine.
- La méthodologie *in vitro* réalisé dans cette étude pourra être couplée à de **l'imagerie médicale in vivo** chez les patients pour prévenir la rupture d'anévrisme grâce à des techniques comme l'IRM.



Parties prenantes



Auteurs

Nicolas DEMANGET
Pierre BADEL
Stéphane AVRIL
Laurent ORGEAS
Christian GEINDREAU
Pierre LATIL
Jean-Noël ALBERTINI
Jean-Pierre FAVRE

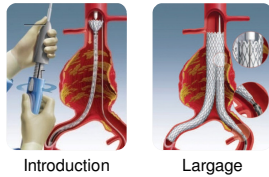
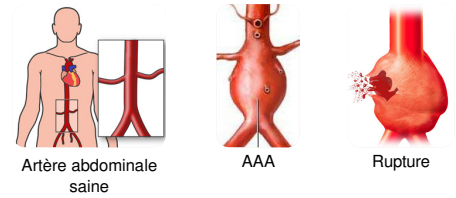
Partenaires



CONTEXTE

Anévrisme de l'Aorte Abdominale (AAA)

- Dilatation permanente localisée de l'aorte, avec un risque de rupture soudaine.



Traitement endovasculaire

- Mise en place d'une endoprothèse (EP) par abord intra-vasculaire.

Complications post-opératoires ...

- ... principalement d'origine mécanique entraînant des interventions secondaires.



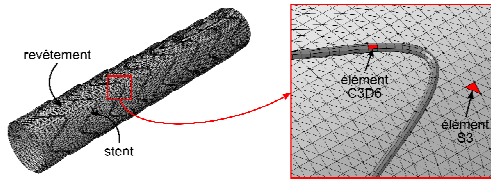
MODELISATION NUMERIQUE DES EP

Géométrie et maillage

- Géométries idéalisées. Eléments « coins 3D » (C3D6) pour les stents, éléments coques (S3) pour le revêtement.

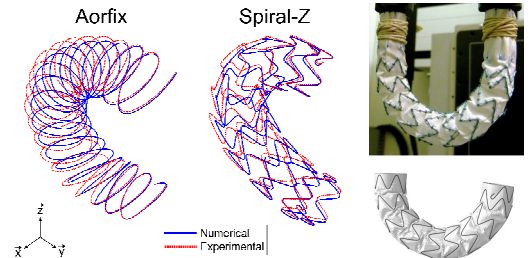
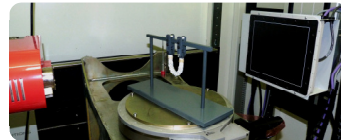
Caractérisation mécanique des matériaux

- Tests de traction uniaxiale réalisés sur les différents revêtements.



VALIDATION EXPERIMENTALE

- Tomographie X : flexion d'endoprothèses *in situ*.
- Post-traitement : squelettisation.
- Validation du modèle numérique par analyse géométrique quantitative.



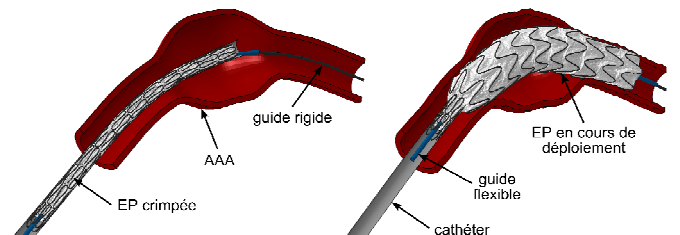
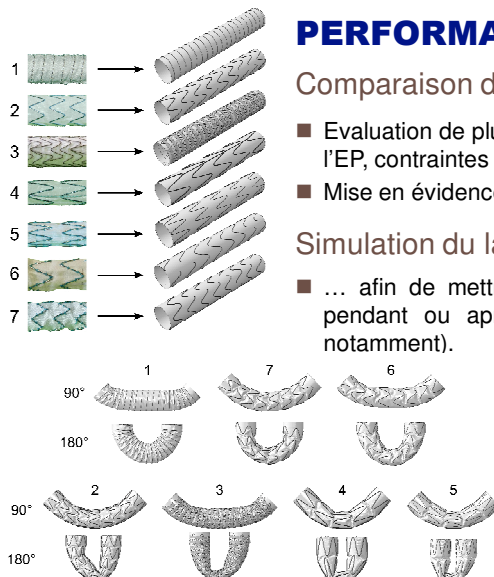
PERFORMANCES MECANIQUES DES EP

Comparaison du comportement en flexion de plusieurs EP

- Evaluation de plusieurs critères cliniques et mécaniques (réduction de la lumière de l'EP, contraintes max. dans les stents, déformation max. dans le revêtement, etc.).
- Mise en évidence du phénomène de thrombose du jambage, notamment.

Simulation du largage de l'EP ...

- ... afin de mettre en évidence les différentes complications pouvant apparaître pendant ou après le largage (endofuite de type I avec défaut d'apposition notamment).



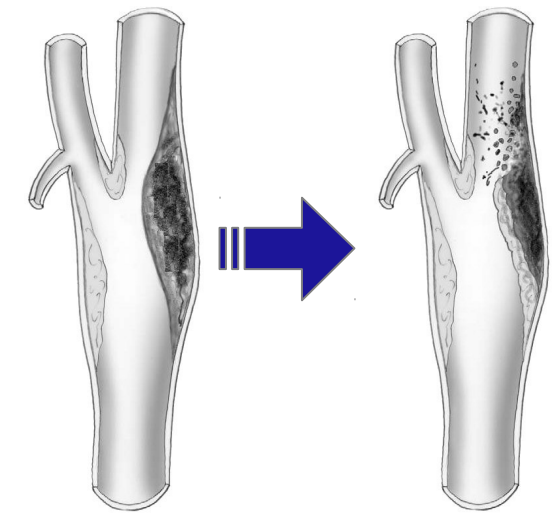
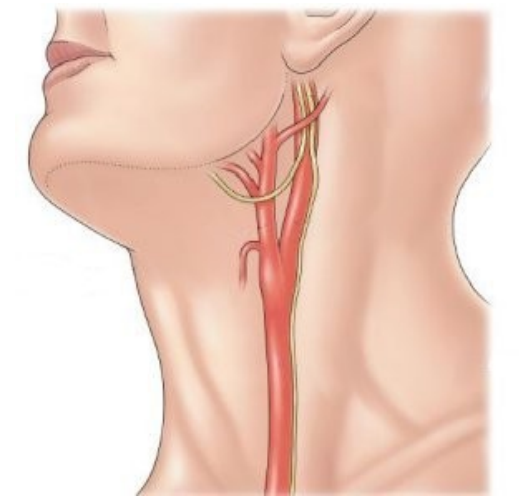
Colloque Ingénierie et STIC dans la santé

6-7 mars

INTRODUCTION

La rigidité de l'artère comme outil de diagnostic

- AVC-Rupture des plaques d'athérome : 3ème cause de mortalité dans les pays de l'OCDE.
- Risque d'AVC corrélé à la rigidification de l'artère [Kingwell et al. 02].
- Mesure des rigidités artérielles in vivo délicate avec les moyens d'imagerie non invasifs.
- Objectif 1 : Identifier les propriétés mécaniques des artères carotides in vivo à partir de clichés IRM
- Objectif 2 : Etudier la modification des propriétés mécaniques des artères.



Parties prenantes



Auteurs

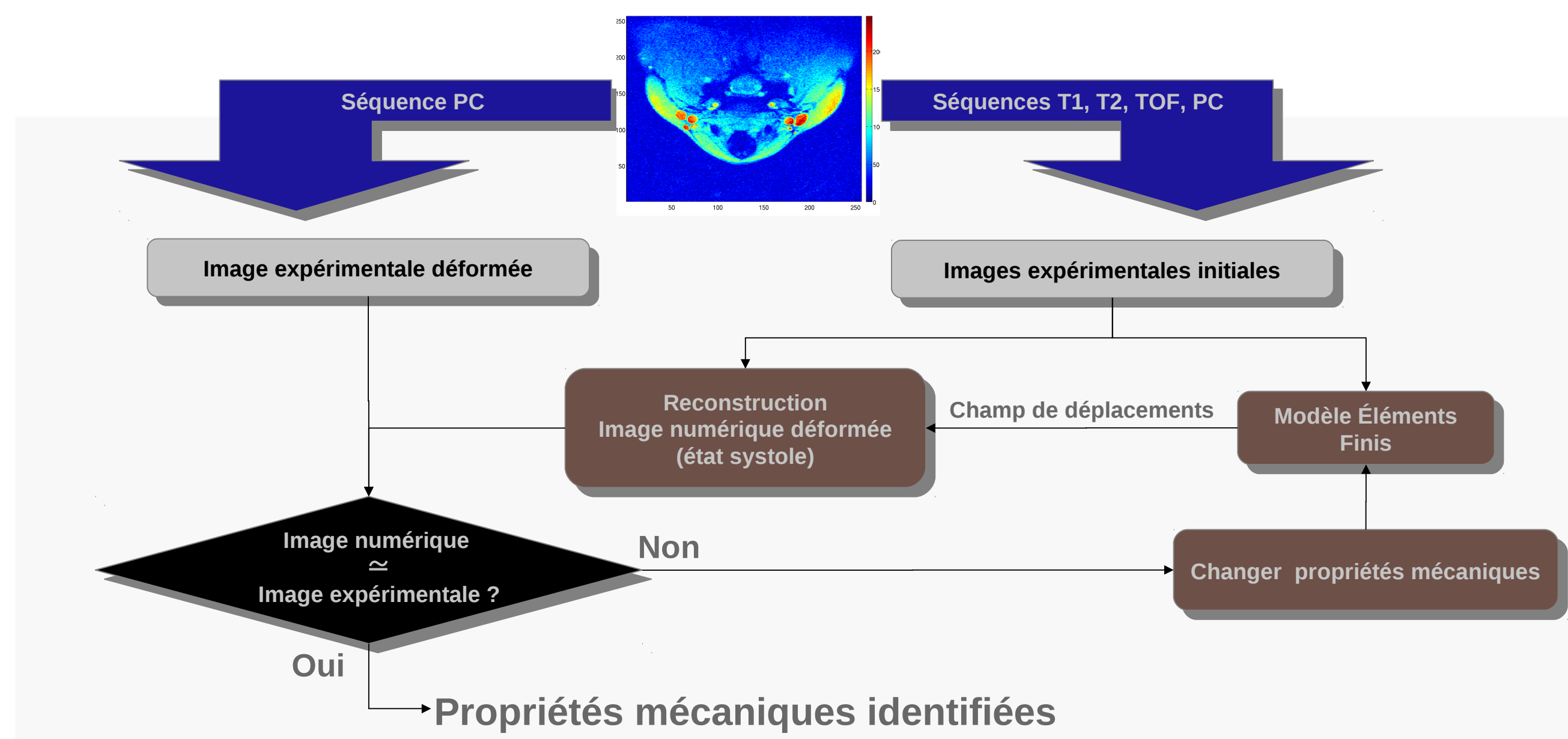
A. Franquet
S. Avril
R. Le Riche
P. Badel



METHODE

Une méthode originale d'identification basée sur les images

- Recalage Eléments Finis (EF).
- Fonction coût originale : différence d'intensités de niveaux de gris.
- Modèle de déformation d'image : champ de déplacements éléments finis appliqué à l'image non déformée.
- Utilisation de séquences cine IRM (PC : Contraste de Phase) pour l'obtention d'images tout au long du cycle cardiaque .



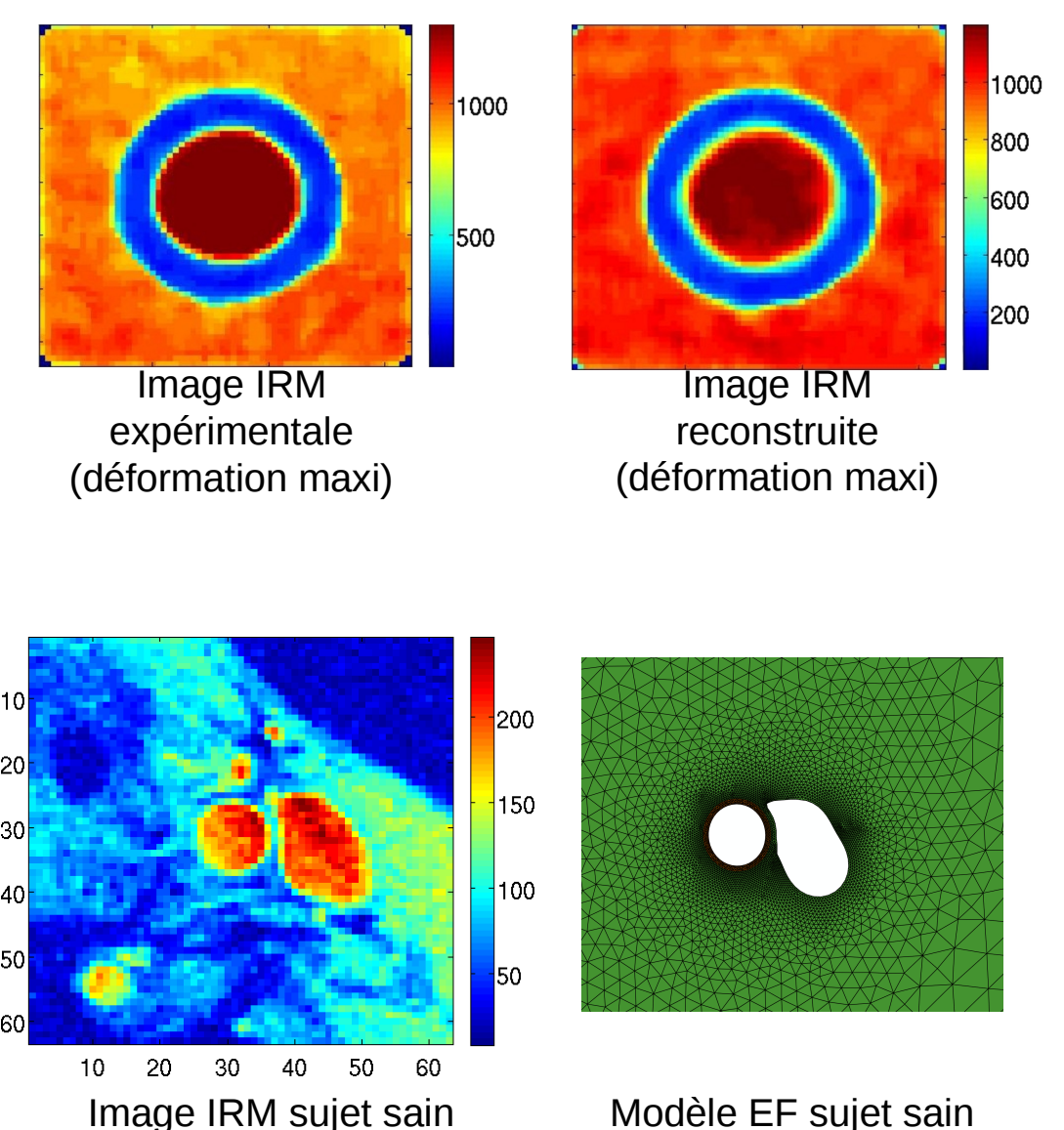
Partenaires



CONCLUSION

Validation sur phantom et application aux IRM réels

- Erreur d'identification de 4% sur un phantom en silicone pour un temps de calcul de 5 minutes.
- Application avec succès de la méthode sur deux sujets sains.
- Etude paramétrique : sensibilité aux paramètres physiques (pression, milieu environnant), aux paramètres géométriques (diamètre, épaisseur, etc.), etc.
- Perspectives : application aux sujets pathologiques



Parties prenantes



NUI MAYNOOTH
Ollscoil na hÉireann Má Nuad



Auteurs

Derosière G.^{1,2}, **Ward T.**²

Dray G.³, **Perrey S.**¹

¹ Movement to Health Laboratory (M2H), Montpellier 1 University

² Biomedical Engineering Research Group (BERG), National University of Ireland Maynooth (NUIM)

³ Laboratoire d'Informatique et d'Ingénierie de Production (LGI2P), Ecole des Mines d'Alès

Partenaires



ÉCOLE DOCTORALE
Sciences du
Mouvement
Humain



SIBAGHE



Inria



Montpellier
SupAgro



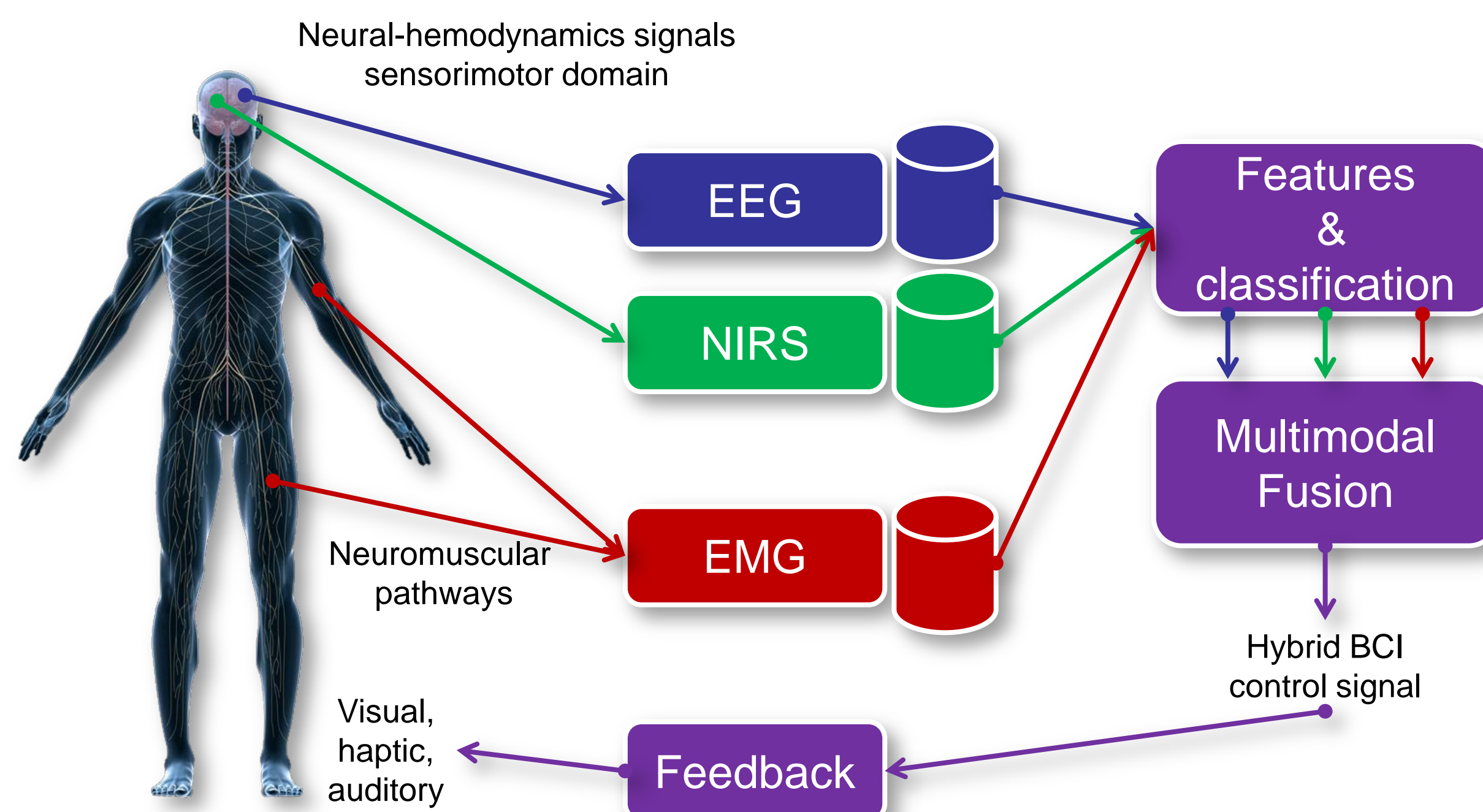
ABSTRACT

Key-words: Brain-Computer Interface, fatigue, multimodal measure

To date, the development of practical BCIs for disabled people should allow them to use all their remaining functionalities as control possibilities and to use the currently best available ones. Sometimes muscular activity would be available when patients are not exhausted, whereas at other times only brain signals can be voluntarily controlled. We propose in this PhD work to use other signals from the patients in parallel to the BCI for the control of assistive technologies. This hybrid BCI (hBCI) would combine different biosignals (such as muscular activities) with a combination of one or two BCI channels. A hybrid sensor BCI (combined optical near-infrared-spectroscopy and electrical electroencephalography feature) extracting more signal during brain activation with the parallel usage of electromyographic activity feature will be developed and investigated in humans during fatigue conditions. Such a multimodal fusion of muscular and brain activities should facilitate improved classification accuracy compared to a single modality BCI.



System Design: hybrid BCI with dynamic fusion



PROTOCOL & TASKS:

- ① Set-up to quantify the technical features of the hBCI device
- ② Design and implementation of NIRS-EEG-EMG processing (fusion techniques) and analysis software
- ③ Data collection with motor tasks for fatigue in healthy individuals
- ④ Data collection with existing BCI paradigms in healthy individuals and patients

MAIN RESULTS (expected):

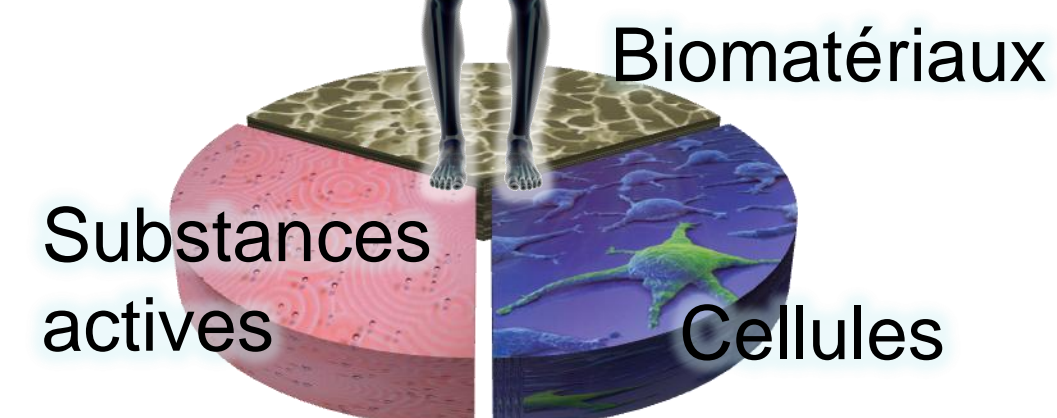
- The multimodal fusion approach of muscular and brain signal control signals yield better and more stable performance compared to a single BCI mode
- With degraded performance (increasing fatigue state – muscular as well as mental) over time, adaptability by the hBCI device is feasible allowing the users to cope with fatigue at any time.

APPLICATIONS IN HEALTHCARE:

Neurorehabilitation therapy, BCI for neurological disorders (traumatic brain injury or multiple sclerosis); Neuroprosthesis control (BCI switch between modalities)

References

- Leamy DJ, Ward T (2010). A novel co-locational and concurrent fNIRS/EEG measurement system: design and initial results. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2010, 4230-3
- Leeb R, Sagha H, Chivarriaga R, del R Millan J (2011). A hybrid brain-computer interface based on the fusion of electroencephalographic and electromyographic activities. J. Neural Eng. 8, 025011



Parties prenantes



Auteurs

Antoine Boyer
David Marchat
Didier Bernache-Assollant

Ingénierie Tissulaire Osseuse

Préparation de nouveaux substituts osseux en CaPs

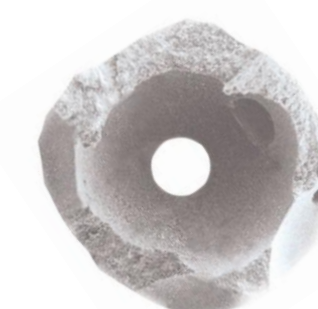
■ Ingénierie tissulaire :

- But : réponse thérapeutique aux grandes pertes de substance osseuse
- Principe : fabriquer un matériau biohybride implantable
- Composants : Biomatériaux 3D, cellules, substances actives

■ Ingénierie tissulaire osseuse :

- Biomateriaux : phosphate de calcium (CaPs)
- L'hydroxyapatite phosphocalcique $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (HA) : matériau de référence pour le comblement osseux, mais de bioactivité inadaptée à l'ingénierie tissulaire osseuse
- Amélioration de la bioactivité de l'HA via des substitutions :
 - CO_3^{2-} : ↑ résorbabilité (modulable en fonction du %m CO_3)
 - SiO_4^{4-} : effet ostéoinducteur (modification du métabolisme des cellules osseuses)

- **Objectif de la thèse** : Elaboration de substituts osseux synthétiques biocompatibles en hydroxyapatite carbo-silicatée aux propriétés biologiques modulables



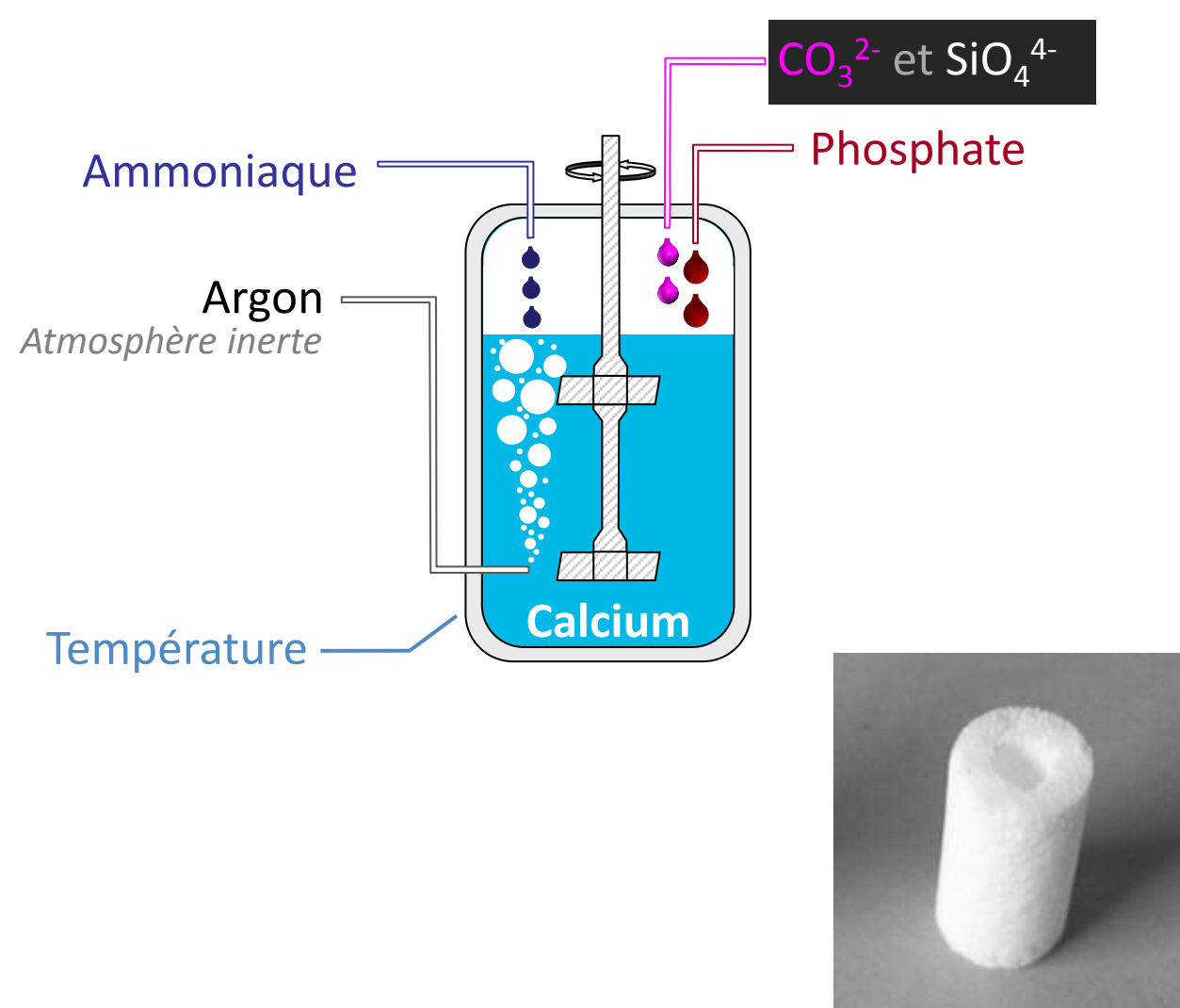
Activités de Recherche

Synthèse de nouveaux composés en CaPs polysubstitués bioactifs

- Fabrication de biocéramique denses à bases d'hydroxyapatite carbo-silicatée : $Ca_{10-x+y}(PO_4)_{6-x-y}(CO_3)_x(SiO_4)_y(OH)_{2-x+y-2z}(CO_3)_z$ notées C_x-Si_y-HA

■ Protocoles

- Synthèse par précipitation en milieu aqueux de C_x-Si_y-HA , filtration, broyage
- Caractérisations physico-chimiques des poudres : analyse de la pureté des phases (DRX), quantification des éléments (ICP), nature des liaisons (FT-IR, Raman), étude de la stabilité thermique (ATG-ATD-SM)
- Ajustement des protocoles de mise en forme par réplique
- Etude du frittage avec différents paramètres de calcination (T, atm, tps, %RH)
- Evaluation biologique des céramiques, culture cellulaire *in vitro*, implantation *in vivo* dans un modèle murin



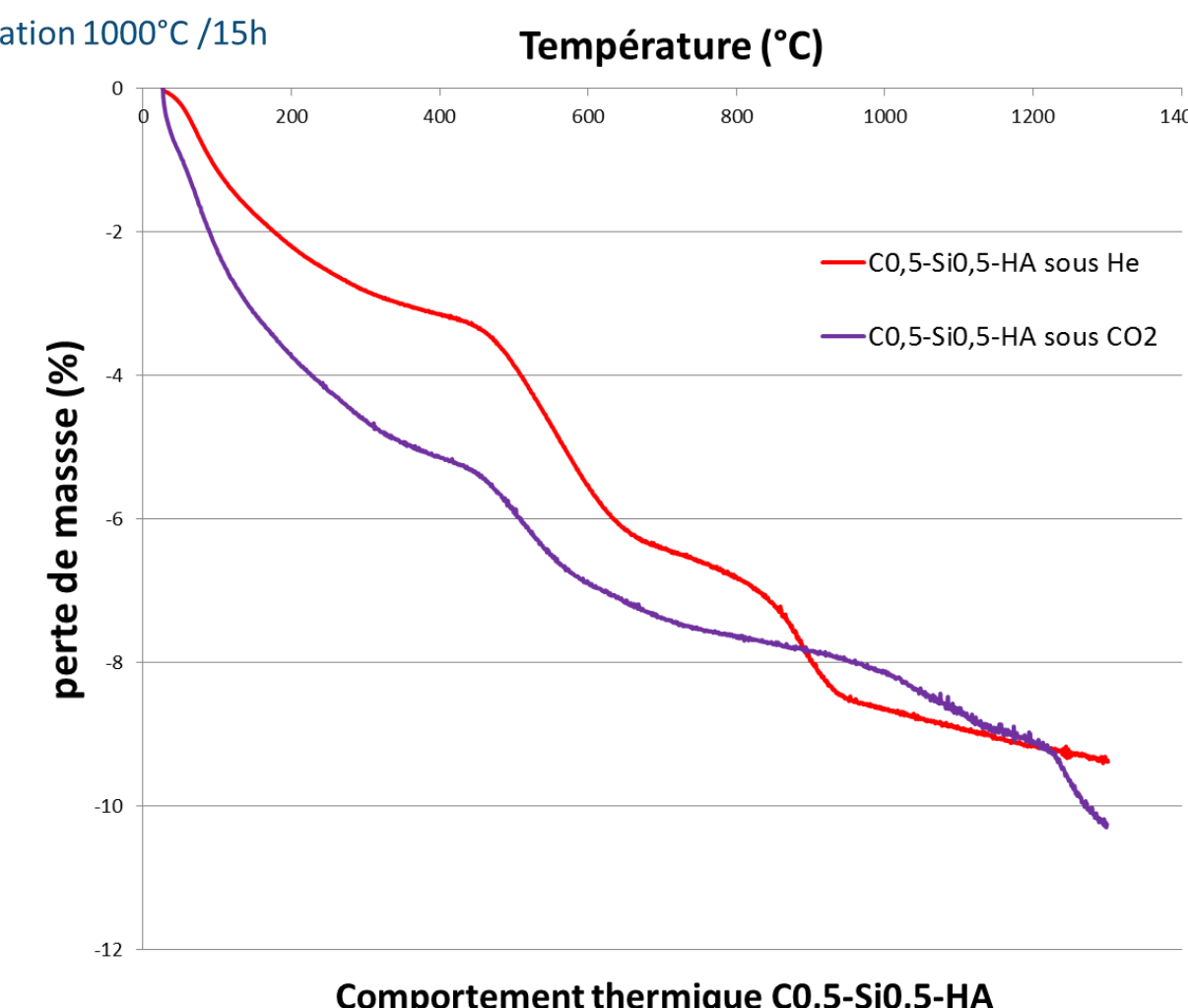
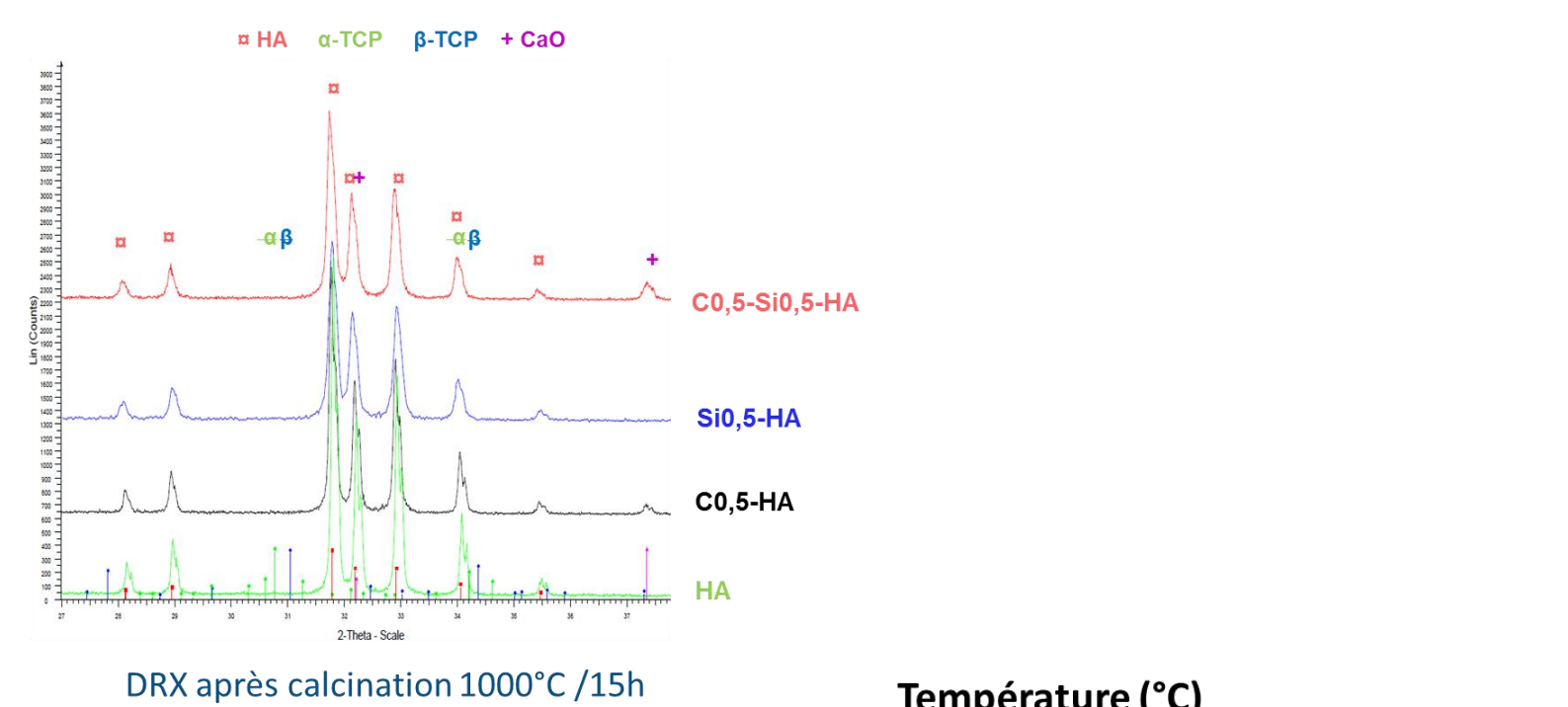
Résultats et Perspectives

■ Résultats :

- Phases cristallines pures de C_x-Si_y-HA (DRX) pour $x=y=0,5$ et 1
- Contrôle des taux de substitution en x et y (dosage élémentaire)
- Etablissement de bases de données en spectroscopie (FT-IR / Raman)
- Influence de p_{H_2O} et p_{CO_2} sur la stabilité thermique des poudres (ATG-ATD-SM)

■ Perspectives :

- Etude du comportement thermique et de la frittabilité des C_x-Si_y-HA sous atmosphères contrôlées : p_{H_2O} et p_{CO_2}
- Elaboration et évaluation biologique des biocéramiques $C_{0,4}-Si_{0,2}-HA$ et $C_{0,8}-Si_{0,4}-HA$
- Détermination du produit de solubilité K_{SP} de $C_{0,4}-Si_{0,2}-HA$ et $C_{0,8}-Si_{0,4}-HA$



Parties prenantes



Auteurs

Amélie Désiré (1,2,3),
Bruno Paillard (1), Joël Bougaret (1), Michel Baron (2), Guy Couarraze (3)

Partenaires

(1) Centre de recherche et de développement **Pierre Fabre**, 3, av. Hubert Curien, 31035, Toulouse. Cedex 01

(2) Université de Toulouse, **RAPSODEE**, CNRS UMR 5302, **Ecole des Mines**, 81013 Albi Cedex 09

(3) **Université Paris Sud**, UMR CNRS 8612, Rue J-B. Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex



Pierre Fabre

Publications

A. Désiré, B. Paillard, J. Bougaret, M. Baron, G. Couarraze, Pharm. Technol. North America, 2011, 35, 1.

A. Désiré, B. Paillard, J. Bougaret, M. Baron, G. Couarraze, Pharm. Technol. North America, 2011, 35, 6, 56-61

A. Désiré, B. Paillard, J. Bougaret, M. Baron, G. Couarraze, Pharm. Technol. Europe, 2011, 23, 6, 18-25

A. Désiré, Thèse de Doctorat N° 1117, Université Paris Sud, 2011.

A. Désiré, B. Paillard, J. Bougaret, M. Baron, G. Couarraze, Drug Dev. Indust. Pharm., in press

CONTEXTE ET OBJECTIFS

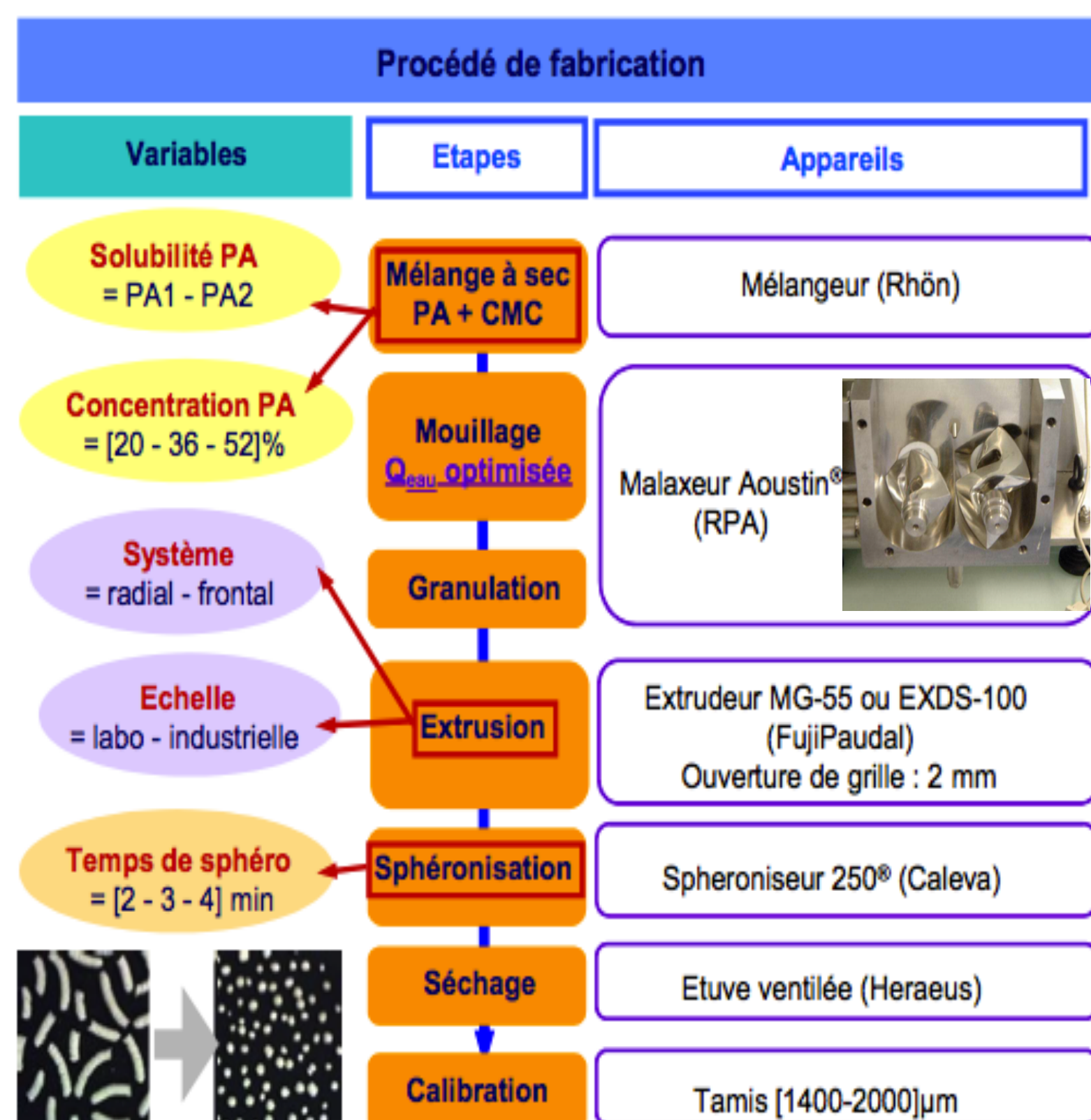
- **Formes divisées** à visée pédiatrique et/ou à libération modifiée
- Procédé alternatif sans solvant : **extrusion-sphéronisation**
- **Optimisation à échelle du laboratoire**

- Approche par **plan d'expériences** (analyse globale et transversale)
- Comparaison de la transposition de **2 systèmes d'extrusion à vis**
- ⇒ **Quality by Design**

Transposition à l'échelle industrielle

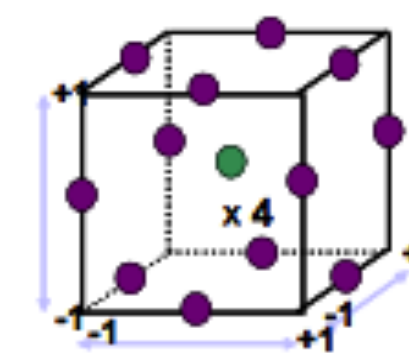
MATERIELS ET METHODES

Elaboration et caractérisation des minigranules



Plan d'expériences

Surface de réponse
Modèle quadratique
Interactions de 1^{er} ordre



Plan de **Box-Behnken** pour chaque combinaison de variables discrètes

⇒ **64 expériences**

Design Expert®

5 variables, 10 réponses

Caractérisations

Réponses		Appareils
Process	Débit, Rendement	/
Minigranules fraction totale	D _{moy} , d _g Elongation	Granulomètre laser, Tamis Retsch® Morphologi G2
Minigranules [1400-2000]µm	Rugosité, D _p ycno Friabilité, Dureté	Morphologi G2, Pycnomètre à Hélium Turbula®, Duromètre

RESULTATS

L'analyse du plan d'expériences montre des différences significatives aux échelles laboratoire et industrielle

<p>Qualité produit ?</p> <p>Système donnant les meilleurs résultats en terme de caractéristiques du procédé et des minigranules ?</p> <p>Echelle labo : Frontal ++ Echelle pilote : Frontal +</p>	<p>Robustesse ?</p> <p>Système montrant le moins d'influence sur la qualité du produit lorsque la formulation change ?</p> <p>Labo < Pilote Labo : Radial ++ Pilote : Frontal +++ : D_{moy} (solub PA)</p>
<p>Transposabilité ?</p> <p>Système montrant le moins d'impact sur la qualité du produit après changement d'échelle ?</p> <p>Augmentation du D_{moy} Radial ++ phénomène « d'essorage » Frontal +</p>	<p>Flexibilité ?</p> <p>Système permettant de modifier la qualité des minigranules avec les conditions de sphéronisation ?</p> <p>Labo >> Pilote Labo : Radial ++ Pilote : Frontal +</p>

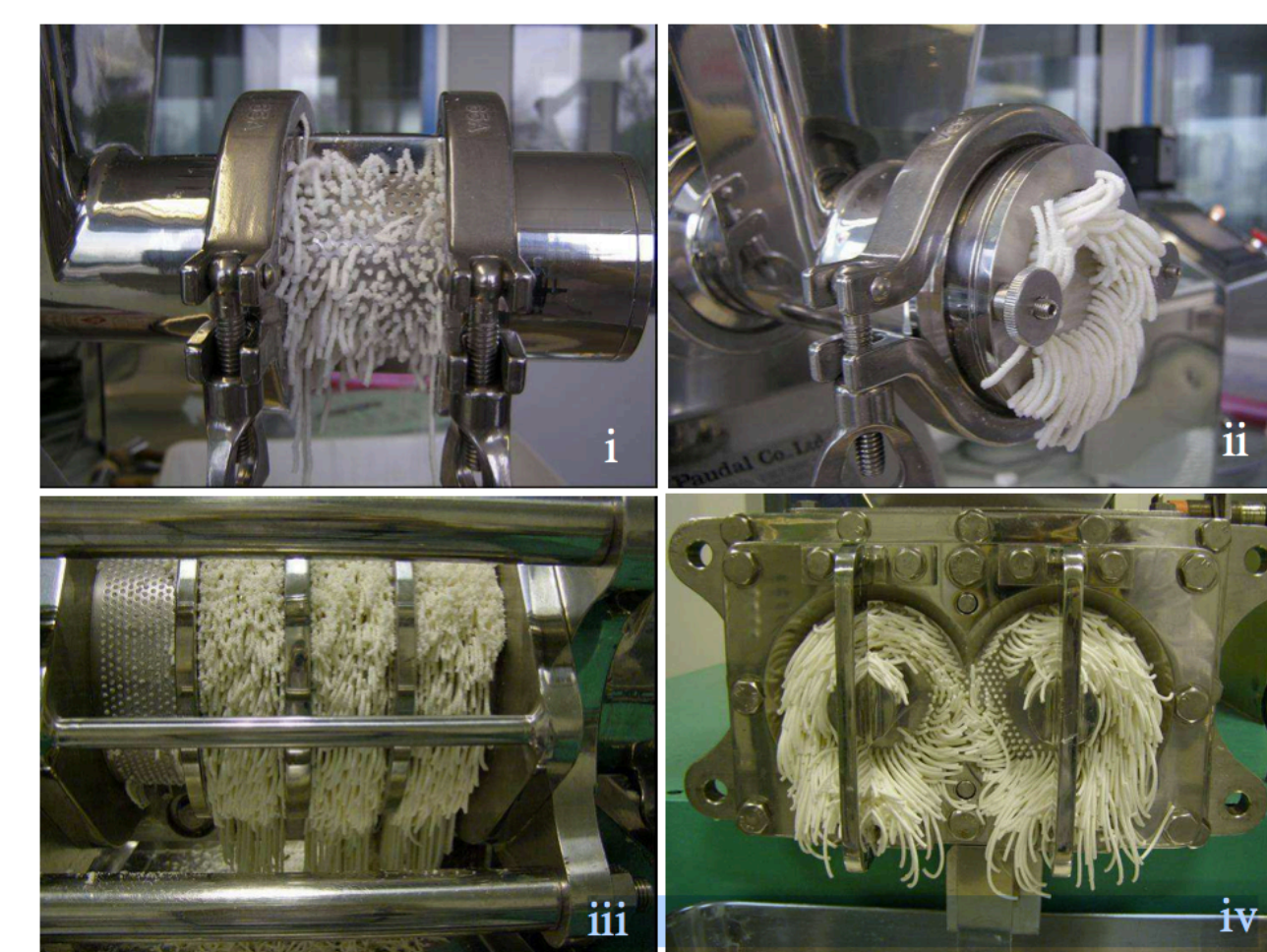
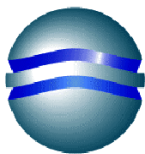


Fig. 1 : Etape d'extrusion à échelle du laboratoire (MG 55®, FujiPaudal) : (i) radiale, (ii) frontale, et à échelle industrielle (EXDS-100®, FujiPaudal) : (iii) radiale, (iv) frontale

CONCLUSIONS

Les plans d'expériences et les essais au stade laboratoire et sur pilote industriel montrent que le système d'extrusion frontal est à privilégier car le plus favorable à l'échelle industrielle.

Parties prenantes



UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Centre RAPSODEE, CNRS UMR 5302,
Ecole des Mines, 81013 Albi
Cedex 09



Auteurs

Laurence Galet, Alain Chamayou,
Michel Baron, Guillaume Lefebvre,
Yamina Ouabbas

Université de Toulouse, Centre
RAPSODEE, CNRS UMR 5302,
Ecole des Mines, 81013 Albi
Cedex 09

Partenaires



Gérard Thomas, Philippe Grosseau

Centre SPIN, Ecole Nationale
Supérieure des mines de Saint
Etienne, 42023 Saint-Etienne, France

Brevet et Publications

Process for preparing carrier particles for dry powders for inhalation, International publication number : WO 2011/120779 A1, International publication date : 6 October 2011, International application number : PCT/EP2011/053695

Ouabbas, Y., Dodds, J., Galet, L., Chamayou, A. et Baron, M., Particle-particle coating in a cyclomix impact mixer. Powder Technology, 189 (2), 245–252, 2009

Ouabbas, Y., Chamayou, A., Galet, L., Baron, M., Thomas, G., Grosseau, R. et Guilhot, B. Surface modification of silica particles by dry coating : Characterization and powder ageing. Powder Technology, 190 (1-2), 200–209, 2009

Galet, L., Ouabbas, Y., Chamayou, A., Grosseau, P., Baron, M. et Thomas, G., Surface analysis of silica gel particles after mechanical dry coating with magnesium stearate. KONA Powder and Particle Journal, 28, 209-218, 2010

G. Lefebvre, Modification de surface de particules de talc par de la silice nanométrique hydrophobe (par enrobage à sec) : influence sur leurs propriétés physico-chimiques et leur dispersibilité dans une phase aqueuse, PhD Thesis, INPT, 2010

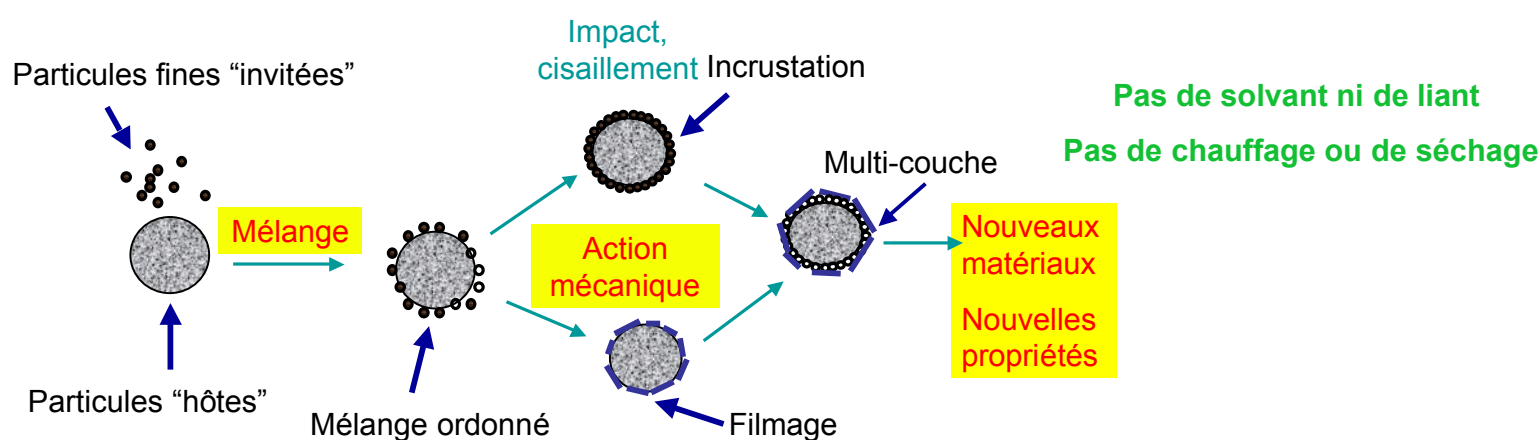
G. Lefebvre, L. Galet, A. Chamayou, Dry coating of talc particles with fumed silica: Influence of the silica concentration on the wettability and dispersibility of the composite particles, Powder Technology 208, 372–377, 2011

G. Lefebvre, L. Galet, A. Chamayou, Dry Coating of Talc Particles: Effect of Material and Process Modifications on Their Wettability and Dispersibility, AIChE Journal, 57, 79-86, 2011

CONTEXTE ET OBJECTIFS

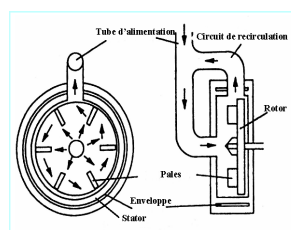
- Développement des formes galéniques complexes et structurées
- Formes solides fréquemment utilisées
- Développement d'un procédé d'enrobage sans solvant permettant la création de particules solides à propriétés d'usage contrôlées
- Modification de surface des poudres
- Application à la dispersion en voie sèche (médicaments inhalables) et en voie liquide (suspension buvable)
- Focus sur la propriété de mouillabilité et de dispersion en phase liquide

PRINCIPE DU PROCÉDE D'ENROBAGE EN VOIE SECHE

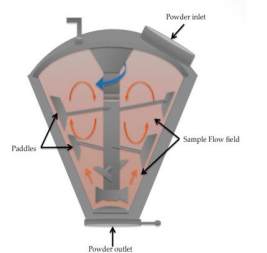


- Différents dispositifs d'enrobage permettant l'application de diverses forces mécaniques (impact, cisaillement...).
- Caractérisation des particules composites obtenues par enrobage (microscopie, angle de contact, adhésion s/l, cinétiques de dispersion en phase liquide, énergie de surface, CGI et interactions Particule/Particule par AFM ou granulométrie laser).

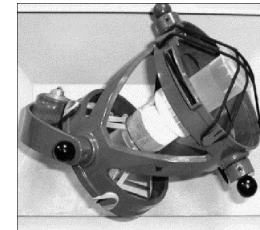
Hybridizer :
Impact élevé



Cyclomix :
Cisaillement élevé

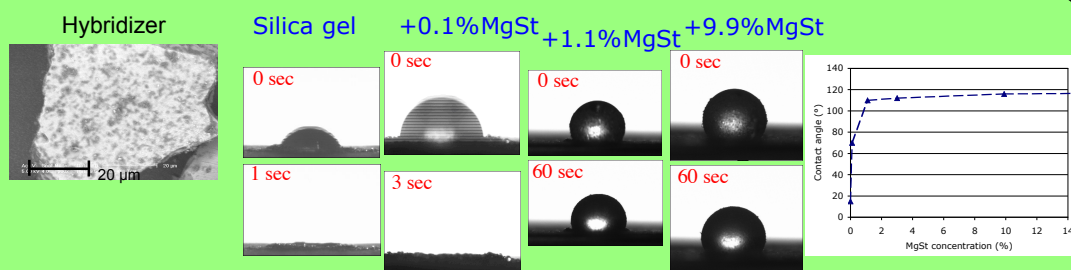


Turbula :
Moins énergétique

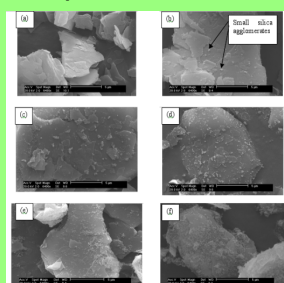


EXEMPLES DE RESULTATS

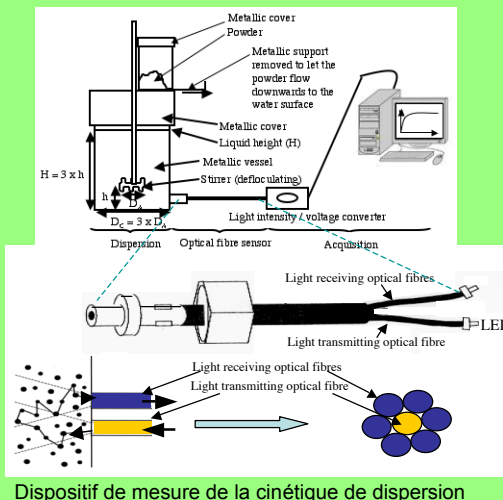
- Enrobage du gel de silice par le stéarate de magnésium
- Modification des propriétés du gel de silice, notamment des propriétés de surface et du caractère hydrophile



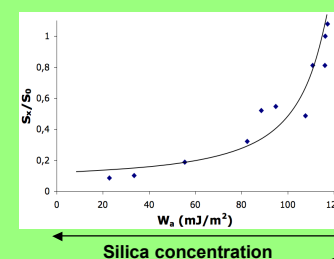
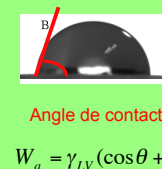
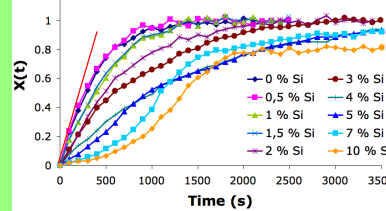
- Enrobage du talc par la silice nanométrique hydrophobe
- Modification des propriétés de mouillabilité du talc et de sa dispersibilité dans l'eau



Non enrobée (a),
1% (b), 2% (c),
5% (d), 7% (e),
10% (f)



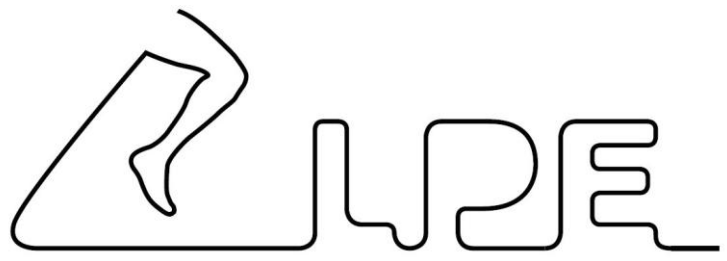
Slope Sx with x = hydrophobic silica concentration



- Validation de la performance du procédé d'enrobage à sec pour la préparation de particules composites à propriétés contrôlées à visées pharmaceutiques.

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

Parties prenantes



Auteurs

Baptiste PIERRAT (a)
 Jérôme MOLIMARD (a)
 Laurent NAVARRO (a)
 Stéphane AVRIL (a)
 Paul CALMELS (b)

(a) Centre Ingénierie et Santé
 Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne
 158 cours Fauriel
 42023 Saint-Etienne

(b) Laboratoire de Physiologie de l'Exercice
 CHU Hôpital Bellevue
 25 boulevard Pasteur
 42055 Saint-Etienne

Partenaires



Orthèse du genou : dispositif médical orthopédique visant à stabiliser ou limiter les mouvements du genou. *Thoumie et. al. 2001*

Point de vue thérapeutique :

- **Orthèses de série (petit appareillage)** largement prescrites pour de nombreuses pathologies (post-opération, entorses, arthrose, etc...)
- **Efficacité mise en doute** par des études de suivi des patients
- **Effet subjectif reconnu** de certaines orthèses
- **Rôle important du confort** pour une bonne compliance au traitement

Point de vue mécanique :

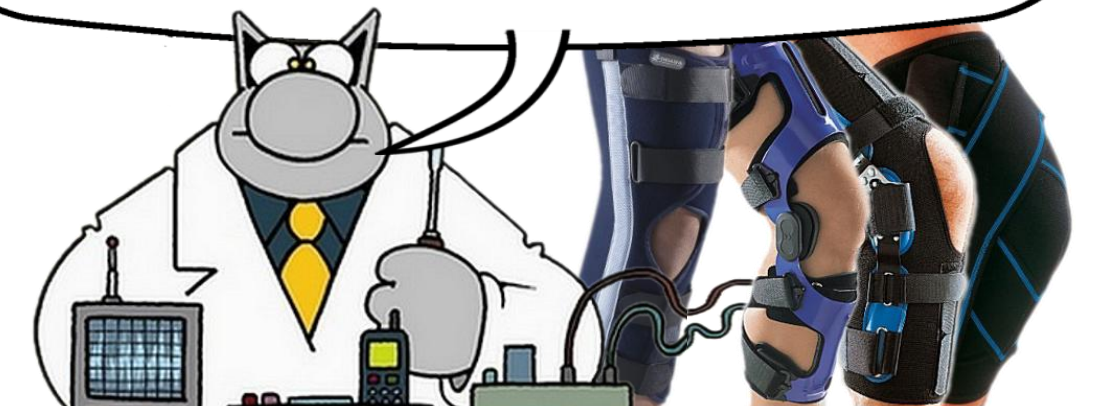
- **Effet mécanique constaté** par des études cliniques
- **Aucune étude sur les mécanismes** de rigidification de l'articulation et de confort jouant sur l'efficacité
- Les effets mécaniques peuvent être évalués :
 - Expérimentalement
 - Numériquement

Cadre du projet

Lien mal compris

Comment quantifier de manière fiable l'efficacité d'une orthèse ?

- ⇒ Caractériser à la fois l'effet rigidificateur de l'orthèse et son confort
- ⇒ Utiliser des moyens expérimentaux et numériques
- ⇒ Comprendre et optimiser les mécanismes de fonctionnement des orthèses en jouant sur les paramètres de conception



METHODE

Modèle numérique Abaqus® :

- **Paramètres de conception de l'orthèse variables** (taille, type de sangles, type de textile...)
- Permet de caractériser l'efficacité (moments et forces résistants aux mouvements non physiologiques) et le confort (contraintes de cisaillement, glissements...)

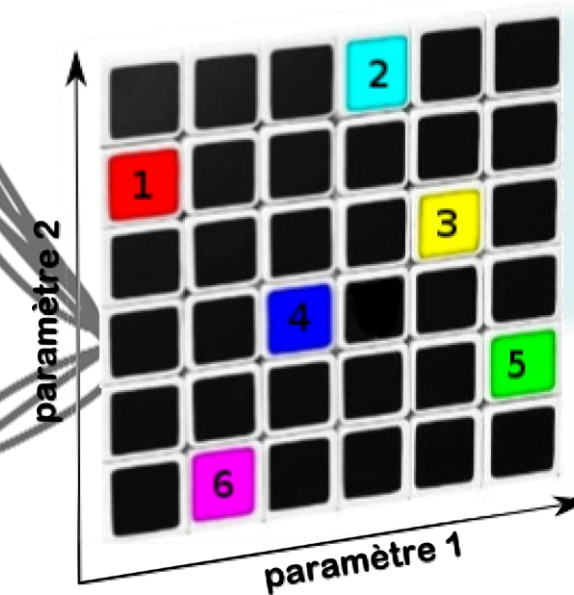


Modèles éléments finis d'une orthèse sur une jambe déformable



Mouvements possibles : tiroir, varus, pivot

Plan d'expérience (8 paramètres)



100 essais choisis grâce à un hypercube latin stratifié

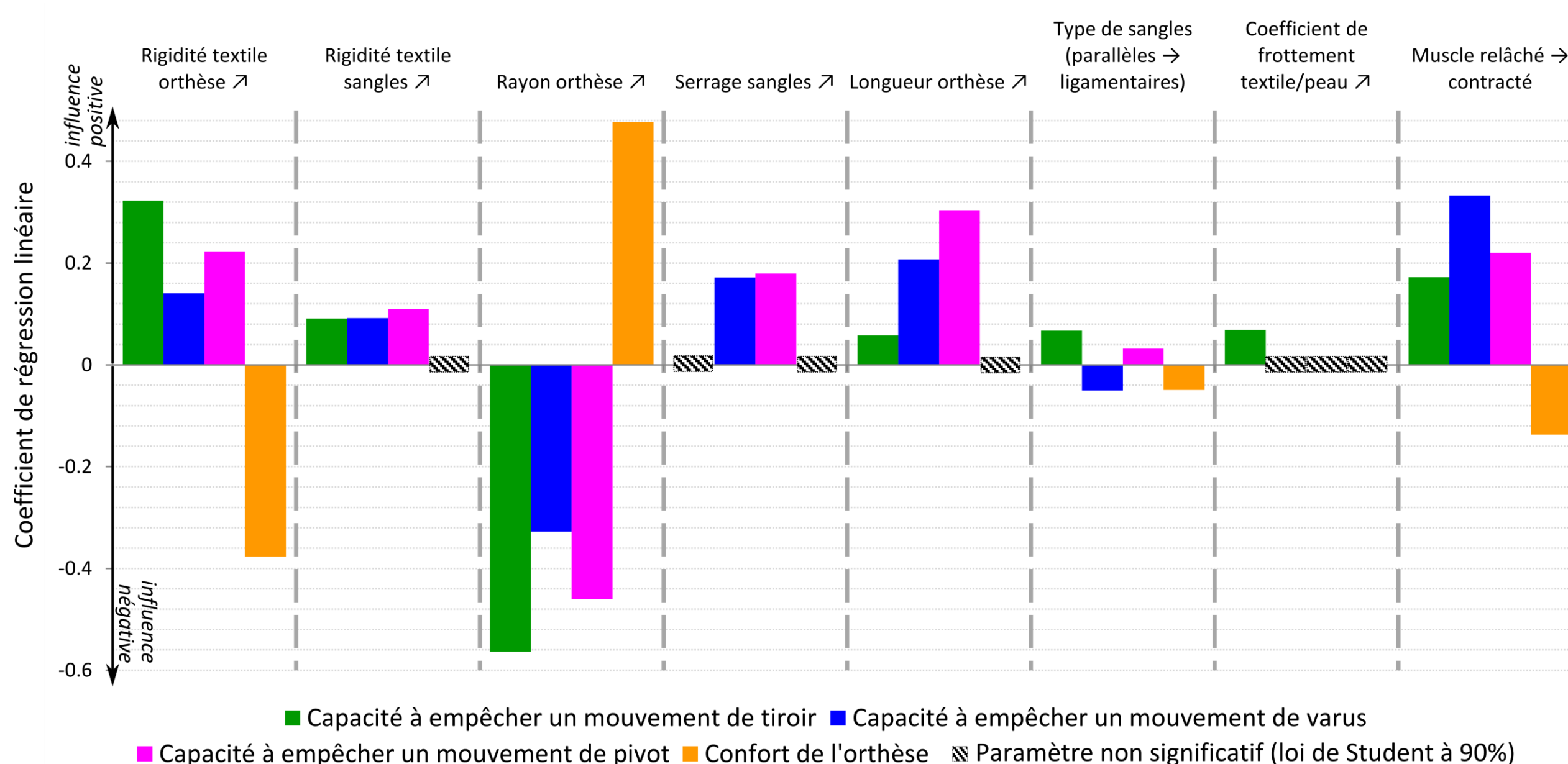
Réponses observées :

- Forces et moments de réaction à un mouvement de tiroir, de varus et de pivot (performance)
- Pressions de contact lors d'un mouvement de flexion (confort)

Exploitation des résultats

Approximation des réponses par une hypersurface polynômiale de degré 1 (régression linéaire)

RESULTATS



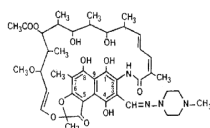
Cette étude paramétrique basée sur un plan d'expérience met en évidence un comportement singulier : la plupart des paramètres influents tels que la rigidité du textile ou le rayon de l'orthèse améliorent la performance au détriment du confort. Une démarche d'optimisation peut être envisagée afin de contribuer à la conception d'une orthèse optimale.

CONTEXTE

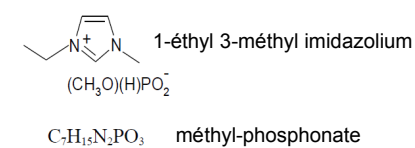
■ Etude de nouvelles formulations pharmaceutiques

Système étudié

- Rifampicine
 - Traitement de la Tuberculose
 - Poudre très hydrophobe
 - Biodisponibilité insuffisante (vitesse de dissolution en milieux aqueux trop faible)

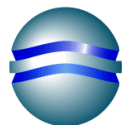


- Liquides ioniques
 - Sels fondus à température ambiante
 - Tension de vapeur nulle
 - Non toxiques



Génération de micro et nanoparticules de rifampicine à partir de différentes techniques de cristallisation pour améliorer sa solubilité et vitesse de dissolution (Programme Charcot, MAEE, bourse d'excellence)

Parties prenantes



ECOLE DES MINES D'ALBI
C A R M A U X



Université de Toulouse



Auteurs

A. VIÇOSA, J.-J. LETOURNEAU,
F. ESPITALIER, M. I. RE

Centre RAPSODEE,
UMR CNRS 5302,
École des Mines d'Albi-Carmaux,
81013 Albi, France

Partenaire

Industriel



RESULTATS

Solubilité dans les solvants « purs »

La solubilité est très élevée dans le liquide ionique.

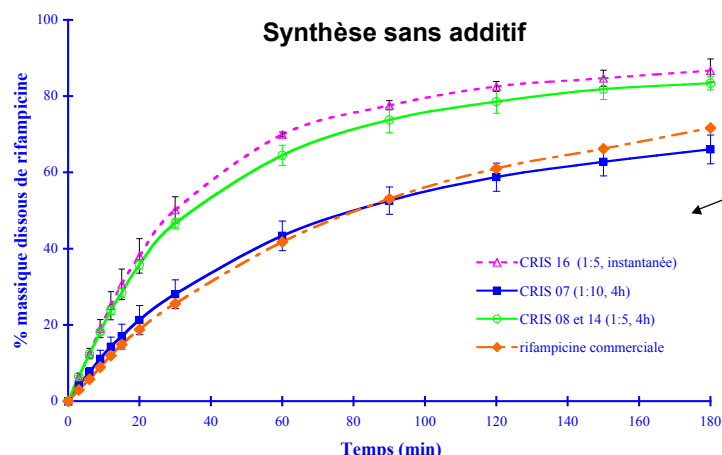
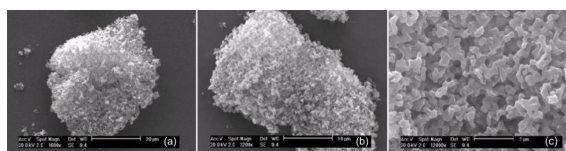
Solvants	Solubilité de la rifampicine (mg/g)
Eau	0,720 ± 0,038 (n=2)
Tampon phosphate pH = 6,8	1,020 ± 0,036 (n=2)
Liquide ionique	Supérieure à 90

n : nombre d'expériences

Un gel se forme pour une concentration supérieure à 90 mg/g

Cristallisation par effet anti-solvant

Synthèse de nanoparticules



Tests in vitro :
Dissolution dans de l'eau
à 37 °C

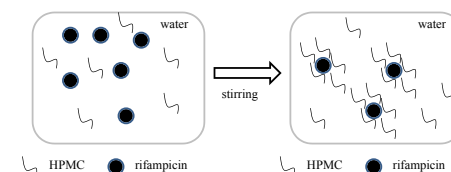
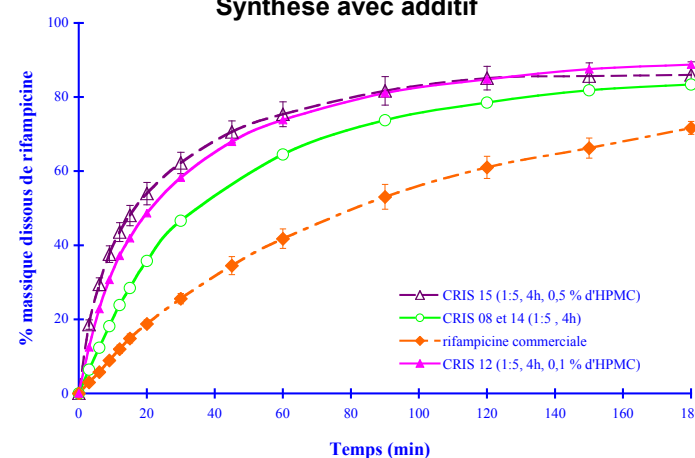
- Dispersion correcte sans traitement
- Vitesse de dissolution plus rapide
- Meilleure dispersion avec additif

Solubilité dans des mélanges

La solubilité diminue quand le rapport LI/solution tampon diminue.

ratio massique LI/solution tampon	Solubilité de la rifampicine (mg/g)
1/100	1,4
1/20	2,1
1/10	2,9
1/5	4,0

Synthèse avec additif



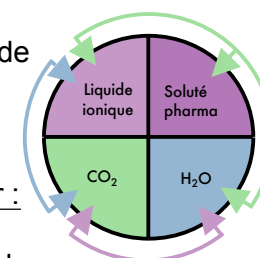
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

■ Développement d'une opération de recristallisation d'une molécule active de classe II, utilisant un liquide ionique organique comme solvant et l'eau tamponnée comme anti-solvant :

- 1-éthyl 3-méthyl imidazolium méthyl-phosphonate bon solvant de la Rifampicine ;
- Formation de nanoparticules agglomérées et amorphes ;
- Amélioration de la vitesse de dissolution et de la solubilité du produit dans l'eau à 37°C ;
- Diminution du temps de dissolution ($t_{50} < 20$ min pour ratio LI/solution tampon 1:5) et des pourcentages dissous après 45 min ($> 70\%$) en présence d'un agent anti-agglomérant (HPMC)

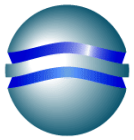
■ Travaux en cours : Cristallisation par effet anti-solvant

- Test sur de nouvelles molécules hydrophobes
 - Compréhension des équilibres liquide-solide
 - Collaboration avec le SPCMIB, Toulouse (nouveaux liquides ioniques)
- Développement d'une cellule microfluidique pour :
 - Mesure de propriétés (avec CO₂ SC)
 - Démontrer la faisabilité de l'opération de relargage sur de tels ternaires (soluté/LI/anti-solvant) (P : 1-500 bars)



CONTEXT

Parties prenantes



ÉCOLE DES MINES D'ALBI
C A R M A U X



Université
de Toulouse



Need for eco-friendly processes for alternatives to fossil resources based polymers
Care about enhancing bioavailability of poorly soluble drugs

- Hot melt extrusion : a well known and widely used continuous process
- Extrusion : an efficient mixing device
- Coupling extrusion and supercritical CO₂ (SC CO₂) :
 - > decrease of T_m, T_g and viscosity of the polymer makes extrusion easier
 - > dissolved CO₂ into the polymer acts as foaming agent

New formulations: polymer foams with tunable porosity / nanocomposites with nanofillers dispersed down to the molecular level

Potentialities: enhancing bioavailability of poorly soluble drugs / improving nanoparticles dispersion in composites / finding or extending uses for biomaterials (PHAs...)

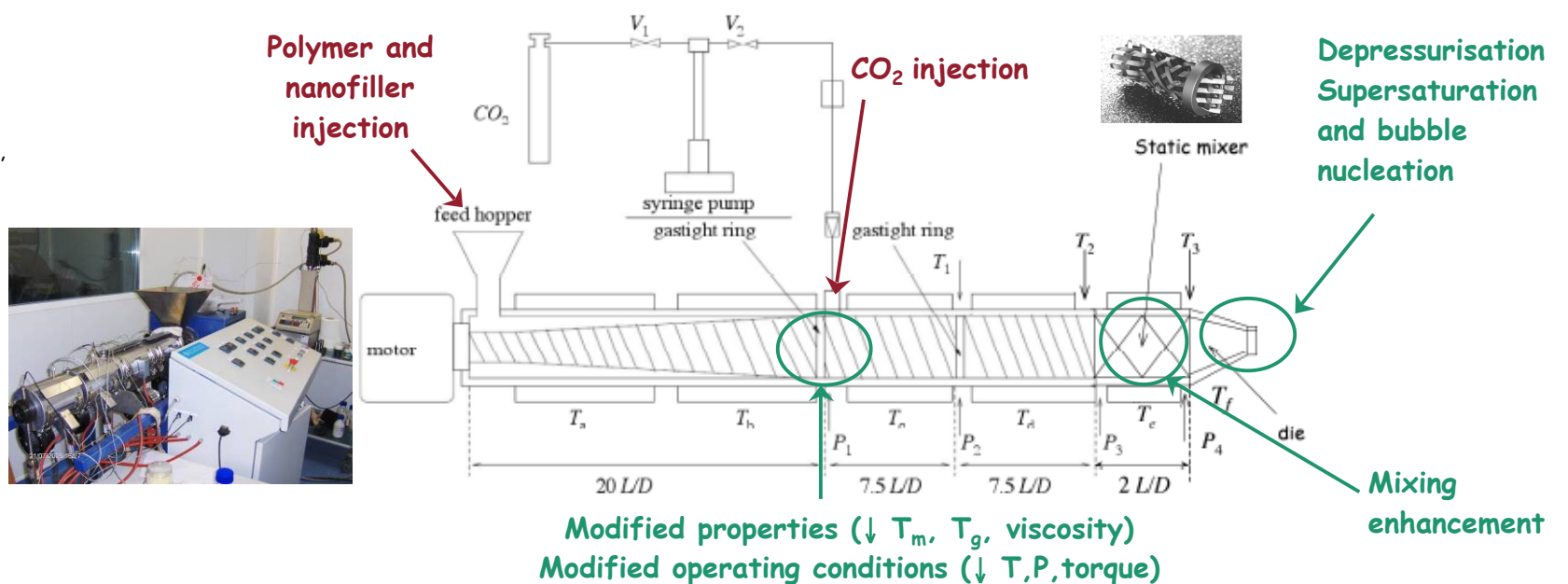
MATERIALS AND METHODS

Single-screw extruder equipped for sc-CO₂ injection

Auteurs

N. HIJAZI, M.SAUCEAU,
E.RODIER, J. FAGES,
Centre RAPSODEE, UMR CNRS
5302,
École des Mines d'Albi, 81013 Albi,
France

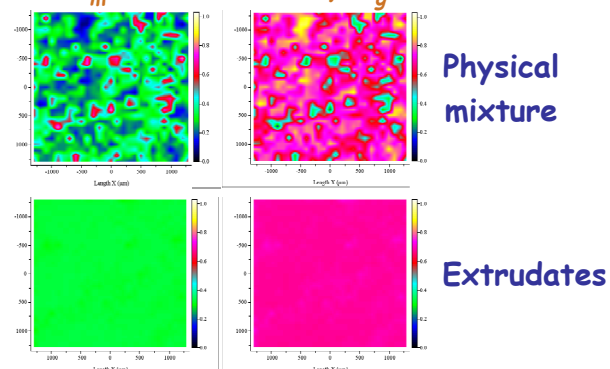
G. MAROSI, Z. K. NAGY
Budapest University
H-1111 Budapest, Hungary



RESULTS

Stabilization of the amorphous form of a drug

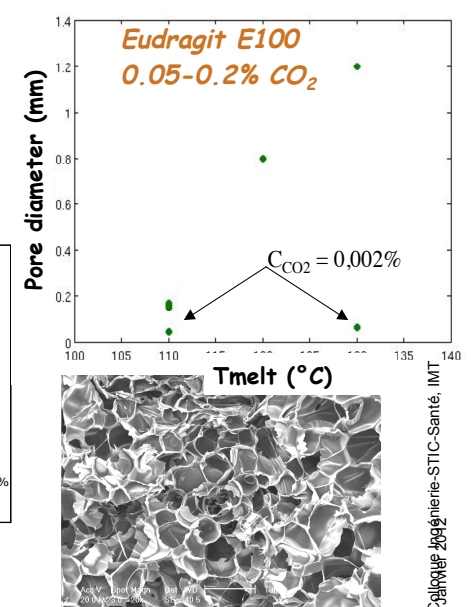
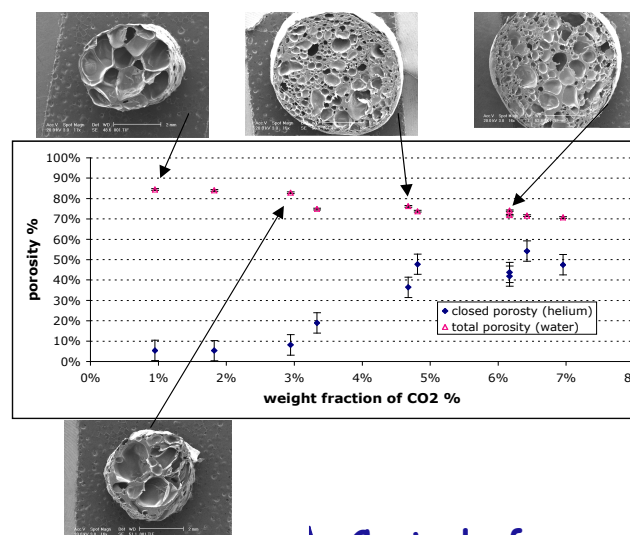
Carvedilol (5-20%), Eudragit
T_m = 115°C E100, T_g 45-52°C



Drug no more crystalline
Control of drug dissolution through control of porous structure

Physical mixture ⇒ inhomogeneous
Extrudates ⇒ uniform distribution of Carvedilol

Polymer foam



Control of porous structure

Parties prenantes

Ingénierie Tissulaire

Vers des substituts osseux de 4^{ème} génération...

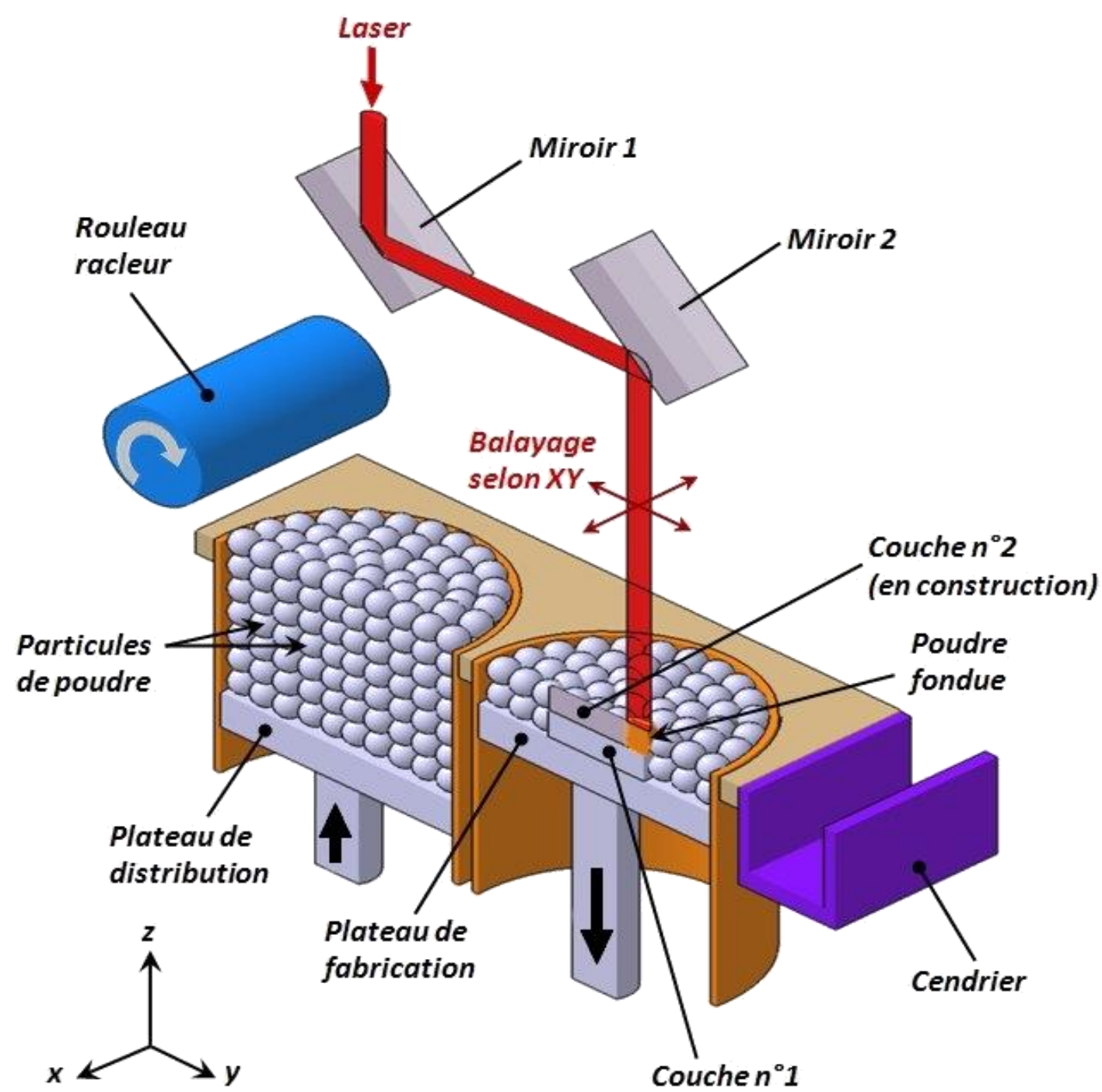
- **Domaine interdisciplinaire :** Ingénierie, matériau et biologie.
 - Elaborer des tissus vivants artificiels permettant la régénération de grandes pertes de tissus osseux et palier aux problèmes rencontrés lors des autogreffes, allogreffes et xéno-greffes.
- **Mission d'Osseomatrix :** Concevoir, produire et commercialiser des implants osseux sur mesure pour la reconstruction et la régénération osseuse dans les domaines cranio-maxillo-facial et orthopédique.
- **Objectif de la thèse :** Fabriquer des implants osseux en **hydroxyapatite** sur mesure par le procédé de **frittage/fusion laser** capable de « mimer » l'activité biologique.



Ingénierie : procédé SLS/SLM

Implants de géométries complexes et maîtrisées réalisés sur mesure pour le patient...

- **Avantages** du procédé de frittage/fusion laser : absence d'outillage, grande flexibilité, réduction du temps et des coûts de production, grande précision géométrique des formes complexes, acte chirurgical minimalement invasif pour le patient.
- **Etudes à venir :**
 - Maîtriser les interactions laser/matière pour obtenir des pièces saines et sans fissure avec une macroporosité contrôlée.
 - Rechercher une paramétrie optimale permettant de produire une pièce aux propriétés physico-chimiques et biologiques adéquates satisfaisant aux critères économiques industriels.
 - Adapter les stratégies de construction aux implants à réaliser.



Auteurs

Emmanuelle Shaker
(Doctorante CIFRE 1A)

Osseomatrix

D. Nimal

ENSMP

C. Colin

J-D Bartout

EMSE

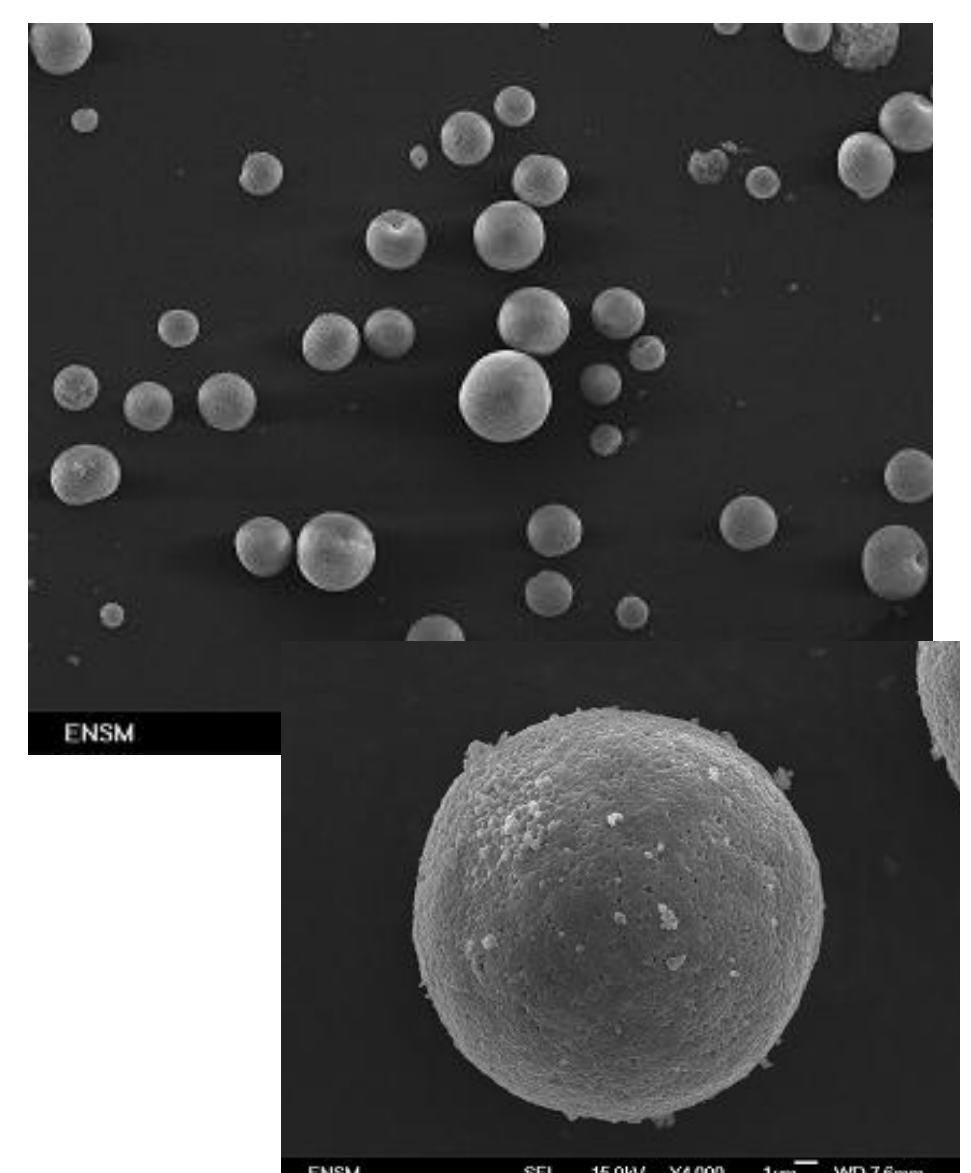
D. Marchat

Pr. Didier Bernache

Matériaux : Hydroxyapatite

Un matériau biocompatible...

- $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: ostéoinducteur, bioactif et biocompatible.
- **Objectifs :** maîtriser le procédé céramique de fabrication de la poudre HAP dans sa globalité.
 - Maîtriser les propriétés biologiques : chimie et composition
 - Maîtriser les propriétés physiques : granulométrie, surface spécifique, coulabilité, sphéricité, état de surface, etc.
- Granulation de la poudre HAP par atomisation pour avoir des propriétés physiques en adéquation avec les exigences du procédé SLS
 - Obtention de poudres HAP sphériques et de granulométrie contrôlée.



Parties prenantes



Auteurs

Laurent Corté¹
 Sabine Cantournet¹
 Fabrice Detrez¹
 David N. Ku²
 Mohammed Cherkaoui²
 Jason S. Bach²
 Frances R. Baxter²
¹ Mines-ParisTech
² GeorgiaTech

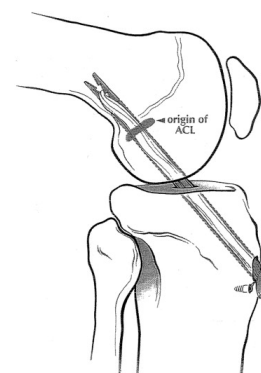
Partenaires



Artificial ligaments

Promises and challenges.

- Ligaments are fibrous tissues that connect bones and ensure the stability of articulations. Due to their poor vascularization, they do not heal properly and torn ligaments often require replacement. The ligagel project [1] focuses on the replacement of the anterior cruciate ligament in the knee (ACL). For ACL alone, ligament tearing represents a major health issue with about 100 000 ruptures/year and 75 000 reconstructions/year(USA, 2000).
- As of today, replacement by a tendon autograft is the gold standard. Artificial ligaments could bring solutions to some autograft limitations by reducing the complexity, duration and cost of the operation, suppressing the risk of donor site morbidity and ensuring a perpetual availability.
- A successful artificial ligament should reproduce the proper mechanical behavior as well as guarantee biocompatibility, long term stability, resistance to creep and failure and strong bone anchorage. Most previous attempts have failed due to mechanical failure and immunogenic particulation .

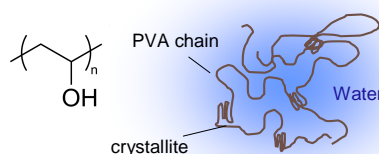
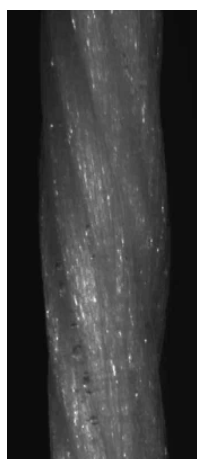


G.G. Poehling *et al.*, 2005

Hydrogels to mimick ligament function

PVA hydrogel fibers as a biomimicking ligament

- Hydrogels of polyvinyl alcohol (PVA) are promising biomaterials with excellent biocompatibility. Because their nature is similar to that of living tissues, which are themselves made of a highly hydrated extracellular matrix, these materials currently show potential in several soft-tissue replacement applications such as knee cartilage and vein valve repair.



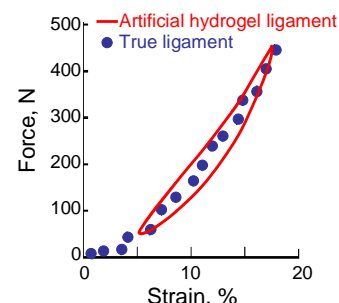
Performances and ongoing challenges

Mechanical response and long-term performances

- Structures of PVA fibers reproduce closely the non-linear mechanical behavior of natural ligaments, exhibiting appropriate values of stiffness and ultimate strength for ligament repair [2].
- Fatigue studies show a resistance to cyclic physiological loads over one million cycles and can be tuned through preloading, thermal treatments or coatings.

Perspectives

- Constructs of hydrogel fibers show a great potential for the reconstruction of stiff conjonctive tissues like ligaments or tendons. Our current research focuses on the interplay between hydrogel structure and resistance to fatigue, anchorage to bone and *in vivo* integration.



[1] LIGAGEL n°ANR-08-ETEC-003

[2] L. Corté, S. Cantournet, F. Detrez, D.N. Ku, M. Cherkaoui, F.R. Baxter, J.S. Bach *Device for tissue repair* PCT/FR2011/050108 (2011).

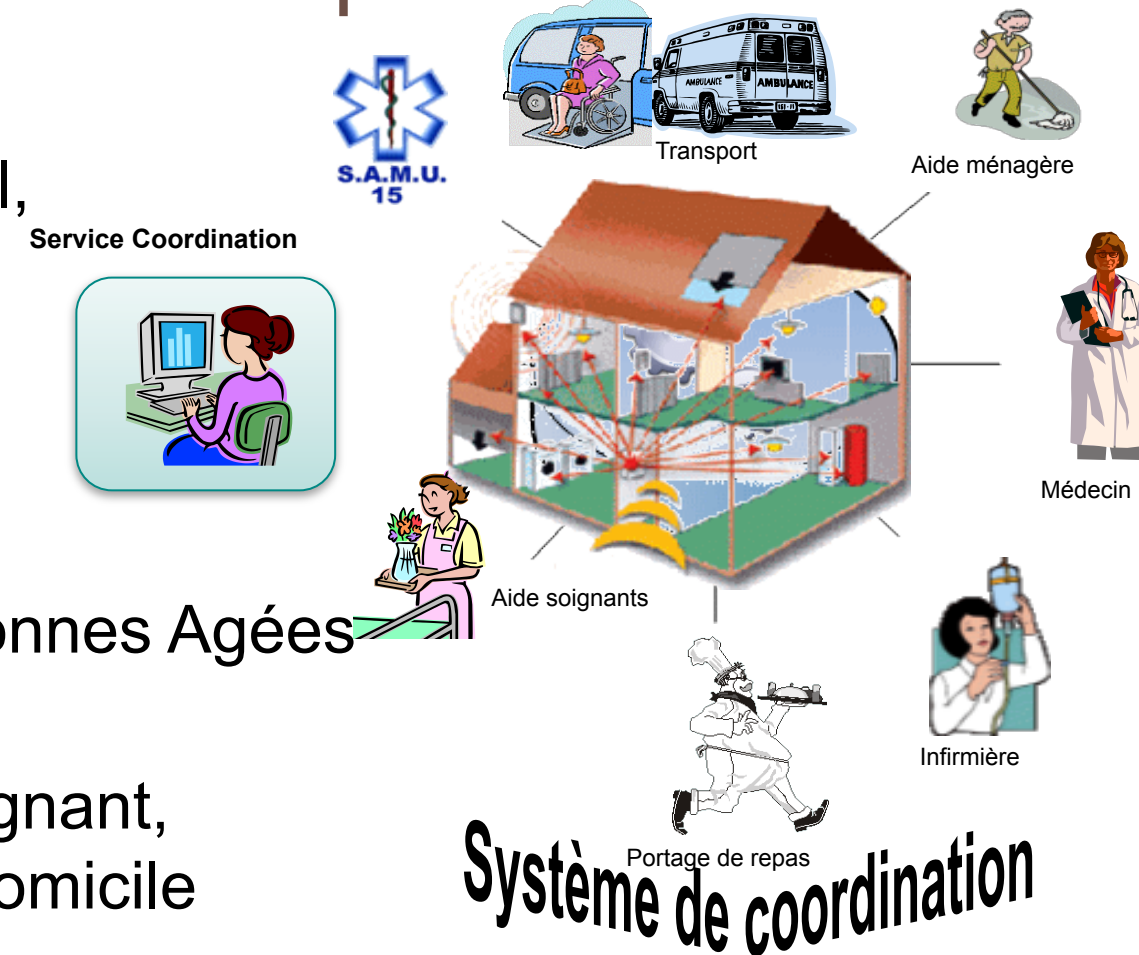
EVOLUTIONS DANS LES POLITIQUES DE SANTE

Des enjeux sociétaux, de santé publique et de maîtrise des dépenses

- Changements démographiques et sociétaux
- Evolutions réglementaires et professionnelles : plan Hôpital 2012, loi Hôpital, Patients, Santé & Territoires (HPST), livre blanc de la FNEHAD, ...

En parallèle : apparition de nouveaux modes de prise en charge des patients

- Hospitalisation à Domicile (HAD), Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), Service de Soins Infirmiers A Domicile (SSIAD)
- De nombreux acteurs de spécialités différentes (médecin, infirmier, aide soignant, kinésithérapeute, psychologue, ...) sont mobilisés autour du patient à son domicile



➔ DE NOUVEAUX BESOINS POUR AIDER A LA COORDINATION/SUIVI D'UN PROCESSUS DE SOIN COMPLEXE ET DISTRIBUE

OBJECTIFS : FOURNIR DES SYSTEMES RESILIENTS POUR ASSURER LA QUALITE ET LA CONTINUITÉ DES SOINS

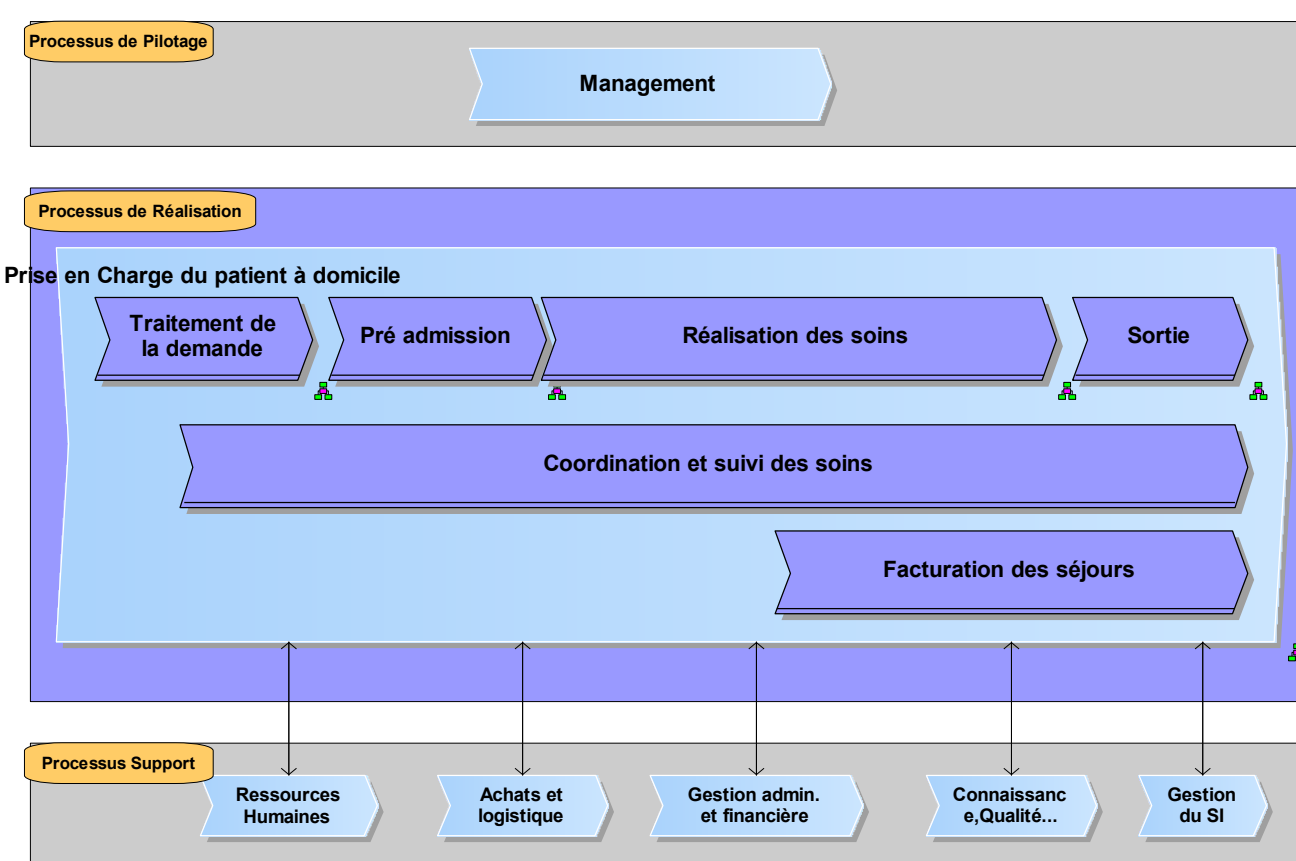
Parties prenantes



Auteurs

Didier Gourc, François Marmier, Elyes Lamine, Olfa Rejeb, Haifa Rabai

Partenaires



- Contraintes nombreuses et variées
 - Patient : horaires à exclure/privilégier
 - Projet thérapeutique : ordre des actes, période obligatoire / à privilégier / indéterminée, acte nécessitant un/plusieurs intervenants
 - Intervenant : disponibilité, contraintes logistique et géographique (tournée)
 - Médecin coordinateur : respect du projet thérapeutique , plan de vie

Patient	Acte i	Acte j	Acte k	Acte l
Mme. Bessy	Intervenant j	Intervenant j	Intervenant j	Intervenant j
M. Fato	Intervenant j	Intervenant j	Intervenant j	Intervenant j
Bissier	Intervenant j	Intervenant j	Intervenant j	Intervenant j

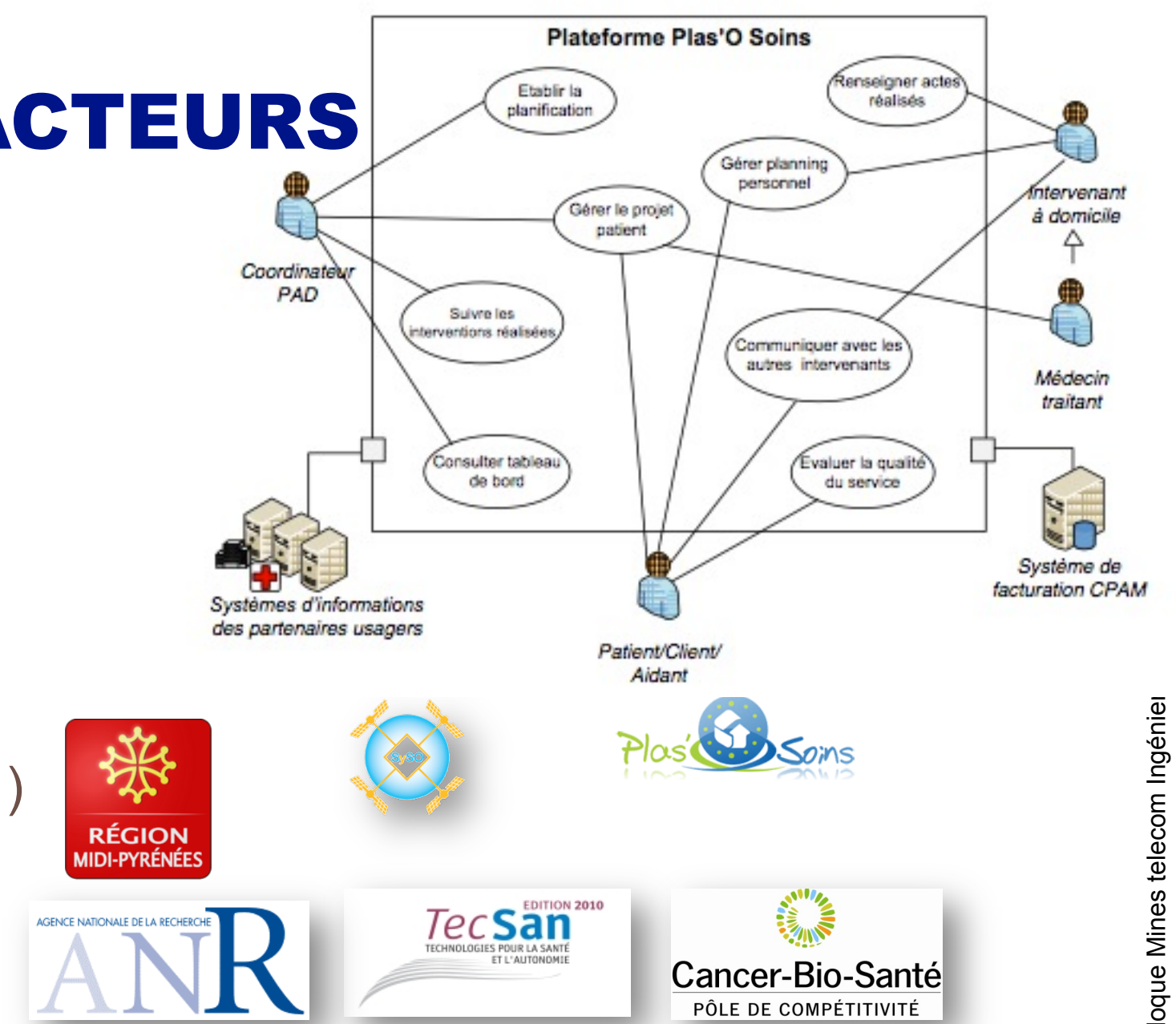
- De nombreux aléas qui viennent perturber les plannings acteur / patient
 - Retards, actes non faits sur le créneau prévu initialement, évolution de l'état de santé du patient, arrivée/départ d'un patient, aléas organisationnels

PLANIFICATION DYNAMIQUE MULTI-ACTEURS

- Proposition d'un moteur de planification dynamique et agile des processus de soins multi-acteurs, multi partenaires
- Déploiement d'un moteur de workflow pour assurer le partage des informations et la coordination des acteurs

Projets et financements associés

- Projet PASSPORD (financement Région Midi-Pyrénées, 2008-11)
- Projet Syso (financement Région Midi-Pyrénées, 2010-12)
- Projet PLAS'O'SOINS (financement ANR/TECSAN, 2011-14)



Autres actions dans le domaine de la santé

- Développement de nouveaux médicaments
 - Etude des processus de décision en situation collective sans degré d'urgence -> Recueil de bonnes pratiques pour éviter les reports de décision
 - Elaboration de modèles d'évaluation de projet intégrant l'incertitude
- Logistique humanitaire : dimensionnement de la chaîne logistique et localisation des entrepôts

Parties prenantes



Auteurs

Dr Yannick Tillier

Chirurgie gynécologie-obstétrique :

Dr Marc Durand-Reville

Dr Jérôme Delotte

Dr Marianne SAIDI-OLIVER

Chirurgie maxillo-faciale :

Dr Guillaume Odin

Dr Charles Savoldelli

Partenaires



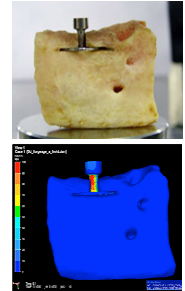
Objectifs

Thématique scientifique

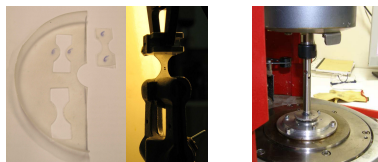
- L'activité de recherche au CEMEF en biomécanique s'est développée principalement autour de la **simulation chirurgicale des tissus mous et osseux** à l'aide de :
 - **modélisations éléments finis**
 - **caractérisations mécaniques de biomatériaux et matériaux**

Domaines médicaux couverts

- Gynécologie, ophtalmologie ;
- Implantologie dentaire et esthétique ;
- Chirurgie maxillo-faciale ...



Comparaison expérience/simulation d'un dispositif os + DiskImplant® en compression



Essai de traction sur enveloppe silicone

Rhéomètre plan-plan sur gel silicone



Essai d'indentation d'un utérus à l'aide de la pince Rhéobiol



Caractérisation par analyse inverse d'os mandibulaire

Études réalisées

Caractérisation fine du comportement mécanique

- Développement de procédures et dispositifs de caractérisation du comportement mécanique adaptés aux tissus et matériaux modélisés
- La **Pince Rhéobiol** : Dispositif portable permettant de réaliser des essais d'indentation et de bipoinçonnement sur des tissus mous, au plus proche du bloc opératoire (corps utérin, trompe de Fallope, placenta ...)
- Techniques conventionnelles pour l'étude de biomatériaux à base de silicone

Développement de modèles numériques

- **Approche incrémentale** basée sur une modélisation **éléments finis 3D** (Forge®), adaptée aux **grandes déformations**, aux **chargements mécaniques complexes** et capable de gérer des **conditions de contact évolutives** entre les tissus et les dispositifs qui les sollicitent.
- Modélisation des **tissus mous et osseux** à l'aide de **lois de comportement linéaires ou non** (**visco-hyper-élasticité**)
- Modèles **multi-corps** (chacun ayant son propre comportement)
- Réduction des temps de calculs (**calcul parallèle**)
- Prise en compte de gestes chirurgicaux spécifiques (**découpe**, ...)
- Méthodes d'identification par **analyse inverse**

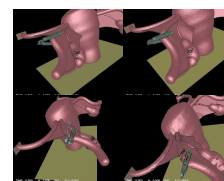
Applications

Assistance au geste thérapeutique

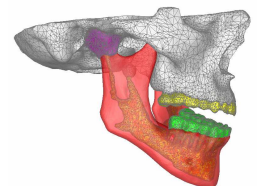
- Modélisation du système pelvien
- Modélisation d'une opération de distraction symphysaire : détermination d'un gradient de distraction optimal afin d'éviter la survenue de pathologies articulaires

Aide au développement de dispositifs médicaux

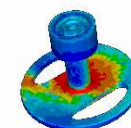
- Implants dentaires (DiskImplant®)
- Nouvelles gammes de prothèses mammaires



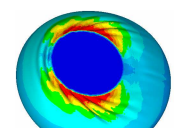
Simulation chirurgicale du système pelvien



Application à la chirurgie maxillo-faciale



Simulation de la mise en compression d'un système DiskImplant®



Simulation d'un essai de fatigue d'un implant mammaire

Parties prenantes



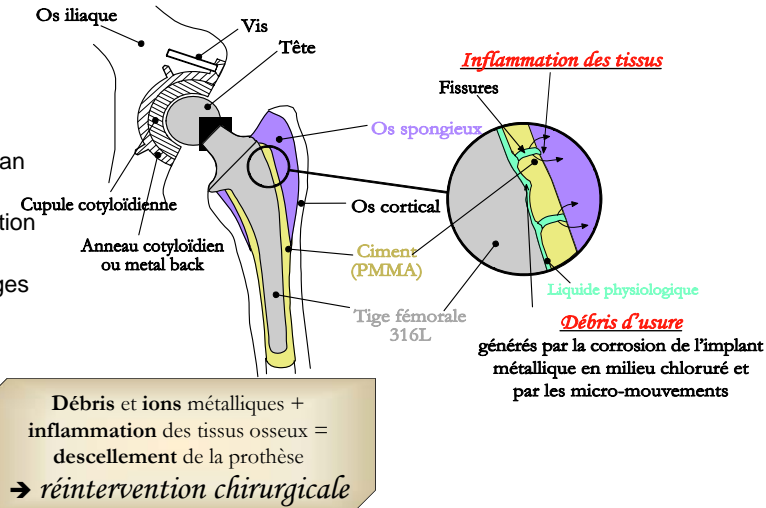
Auteurs

Julie Pellier
Jean Geringer
Bernard Forest

Contexte et Objectifs

- 160 000 prothèses totales de hanche par an sont posées en France
- 10 % de reprises après 10 ans d'implantation → enjeu de santé publique important
- Cause importante de descellement des tiges fémorales → fretting-corrosion

Marche + différence de propriétés mécaniques (tige + ciment) = dégradation de l'interface métal-ciment : *fretting-corrosion*



Débris et ions métalliques + inflammation des tissus osseux = descellement de la prothèse → réintervention chirurgicale

- Reproduire fretting-corrosion entre tige fémorale (acier inoxydable 316L) et ciment chirurgical (PMMA)
- Influence constituants liquide physiologique (~ 20) → effet des ions + protéines → 1 sel : NaCl + 1 protéine : albumine → synergie corrosion/mécanique

Résultats

Synergie corrosion-mécanique

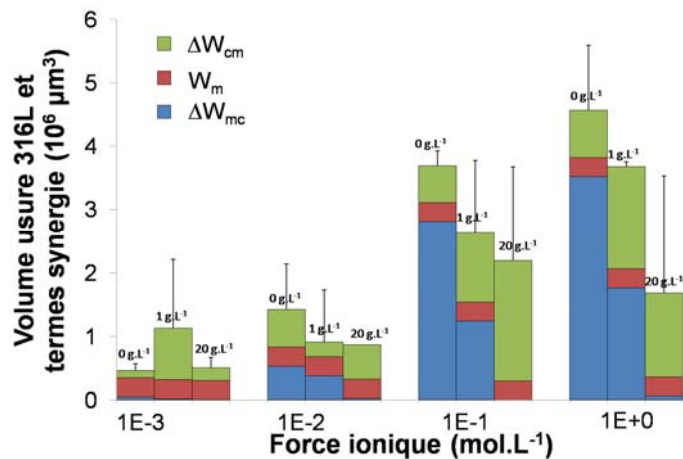
- Travail à potentiel libre : ↑ de la concentration en chlorures → dégradation du film passif de + en + importante
- Travail à potentiel imposé : informations sur le courant de corrosion + synergie corrosion-mécanique

$$W_{\text{total}} = W_m + W_c + \Delta W_{mc} + \Delta W_{cm}$$

Usure mécanique sans corrosion (points to W_m)
Usure corrosive sans fretting ~ 0 (points to W_c)
 ΔW : synergie entre usure corrosive et mécanique (points to ΔW_{mc} and ΔW_{cm})

Usure

- Albumine = Inhibiteur de corrosion
- Forme en « W » → gradient de pH → proche corrosion caverneuse



Conclusions et perspectives

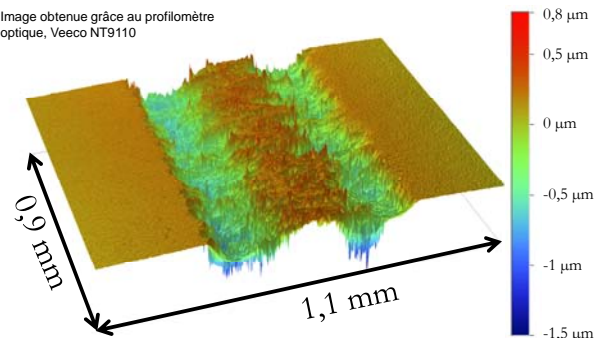
Conclusions

- Force ionique et protéines → facteurs jouant sur :
 - corrosion de l'acier inoxydable
 - synergie corrosion-mécanique

Perspectives

- Effet pH sur tribologie du contact et corrosion acier inoxydable
- Effet variation locale du pH dans la zone de contact
- Élaboration et test en fretting de revêtements protecteurs

Image obtenue grâce au profilomètre optique, Veeco NT9110



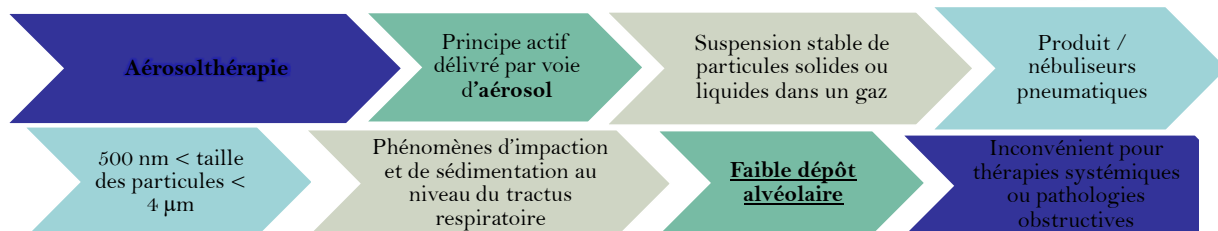
Partenaires



Développement d'un générateur d'aérosol nanométrique : cartographies de dépôt et potentiel pour l'aérosolthérapie



INTRODUCTION



Parties prenantes

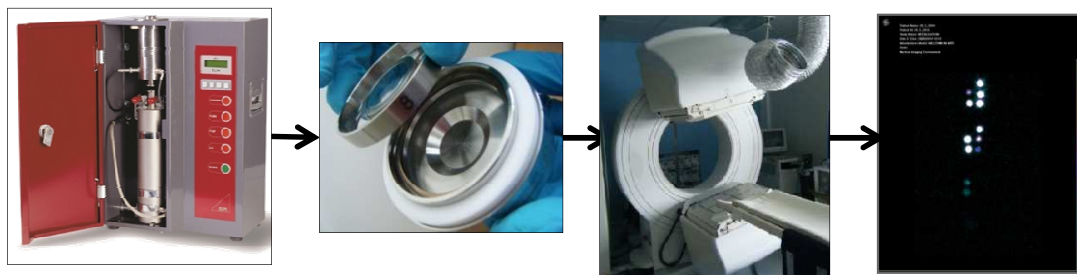


Auteurs

J. Pourchez
I. Albuquerque
D. Bernache-Assollant

MATERIEL ET METHODES

- Développement d'un prototype de nébuliseur nanométrique en partenariat avec AeroDrug -DTF Medical (brevet en cours). Le « Prototype Nano » repose sur un concept pneumatique novateur, basé sur le principe de Venturi.
- Comparaison du « Prototype Nano » avec d'autres nébuliseurs commerciaux: Sidestream et Atomisor NL11 (Radiotracer : Tc99mDTPA.). Les aérosols radioactifs produits ont été caractérisés à l'aide d'un impacteur basse pression à détection électrique (ELPI) avec quantification d'activité par gamma-camera.
- Evaluation des potentialités thérapeutiques et diagnostiques à travers la réalisation de cartographie de dépôt des aérosols radioactifs chez le babouin (*Papio papio*).

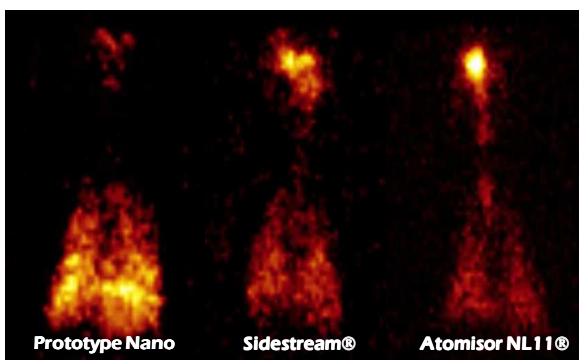


RESULTATS

- Mise au point d'un générateur de nanoparticules liquides aérosolisées : le « Prototype Nano » présente le plus faible Diamètre Aéro-dynamique Moyen en Activité (DAMA) par rapport aux dispositifs concurrents.

Nébuliseur	DAMA	% Nanoparticules ($d_{\text{adyn}} \leq 100 \text{ nm}$)
Prototype Nano	280 ± 10 nm	12.78%
Modified Sidestream®	520 ± 40 nm	3.72%
Atomisor NL 11®	2.78 ± 0.57 μm	0.56%

- La cartographie de dépôt chez le primate montre que l'aérosol micrométrique présente un dépôt préférentiel dans la sphère ORL (sédimentation et impaction).
- Les aérosols sub-microniques (Sidestream et Prototype Nano) montrent une pénétration alvéolaire importante (diffusion majoritaire). Le Prototype Nano est le dispositif permettant le ciblage le plus efficace de la région alvéolaire.



	Prototype Nano	Sidestream®	Atomisor NL11®
Dépôt ORL	9.5 %	36 %	59 %
Dépôt Pulmonaire	90.5 %	64 %	41 %

DISCUSSION

- Originalité technologique: conception d'un nébuliseur générateur de nanoparticules avec déposition majoritairement alvéolaire
- Potentialité clinique: administration de principes actifs ou traceurs avec ciblage alvéolaire utile pour le diagnostic en médecine nucléaire (scintigraphie de ventilation) et pour le traitement en aérosolthérapie des pathologies pulmonaires obstructives (BPCO, mucoviscidose).

Partenaires



Parties prenantes



Les prothèse de hanche céramiques

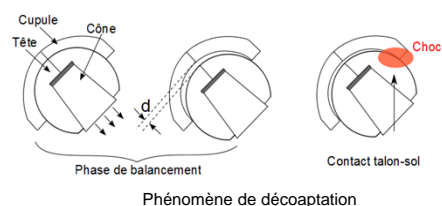
Contexte

- Environ 1 600 000 de prothèses par an dans le monde
- Demande croissante : besoin d'augmenter la durée de vie des prothèses
- Avec prothèse : décoaptation → choc et rupture des composants prothétiques
- Prothèses céramiques : très bonne résistance à l'usure mais faible à la fracture



Objectif

- Tester les prothèses céramiques en chocs
- Comprendre les mécanismes de dégradation des prothèses céramiques



Auteurs

J. Uribe
J. Geringer
B. Forest

Matériaux et méthodes

	Alumine/alumine 32 mm		Alumine/alumine 28 mm	
	à sec	en solution	à sec	en solution
Nombre de cycles	245 000 ± 43 000	800 000	800 000	800 000
Bandes d'usure	Inférieure et supérieure			
Largeur de bandes	> 4 mm	2 - 3 mm	> 4 mm	2 - 3 mm
Rugosité zone usée	200 - 300 nm			

- Les tests se déroulent à sec et en solution sur une machine de chocs
- Deux couples sont testés : alumine / alumine et composite alumine-zircone (ZTA) / alumine



Force 9kN

Caractérisation de la dégradation

- Le volume d'usure est calculé par profilométrie optique
- Vieillescence de la zircone : la transformation de phase de tétragonale à monoclinique est quantifiée par spectroscopie Raman

Partenaires



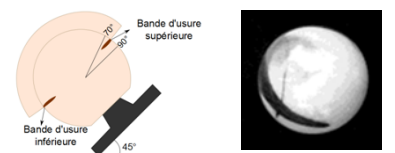
Résultats et Conclusions

Résultats

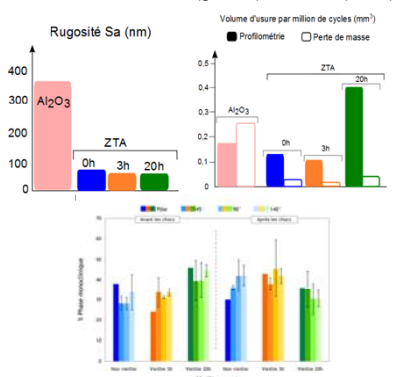
- Bandes d'usure sur les têtes testées en chocs similaires à celles reportées *ex vivo*
- Rugosité plus importante de l'alumine comparée à celle du composite alumine-zircone
- Pas d'effet des chocs sur la transformation de phase du composite alumine-zircone

Conclusions

- La machine de chocs permet de reproduire les mécanismes de dégradation *in vivo*
- Le composite alumine-zircone est plus résistant que l'alumine
- La transformation de phase de la zircone n'est pas influencée par les chocs



Bandes d'usure *in vitro* (gauche) et *ex vivo* (droite)



Parties prenantes



ECOLE DES MINES D'ALBI
C A R M A U X



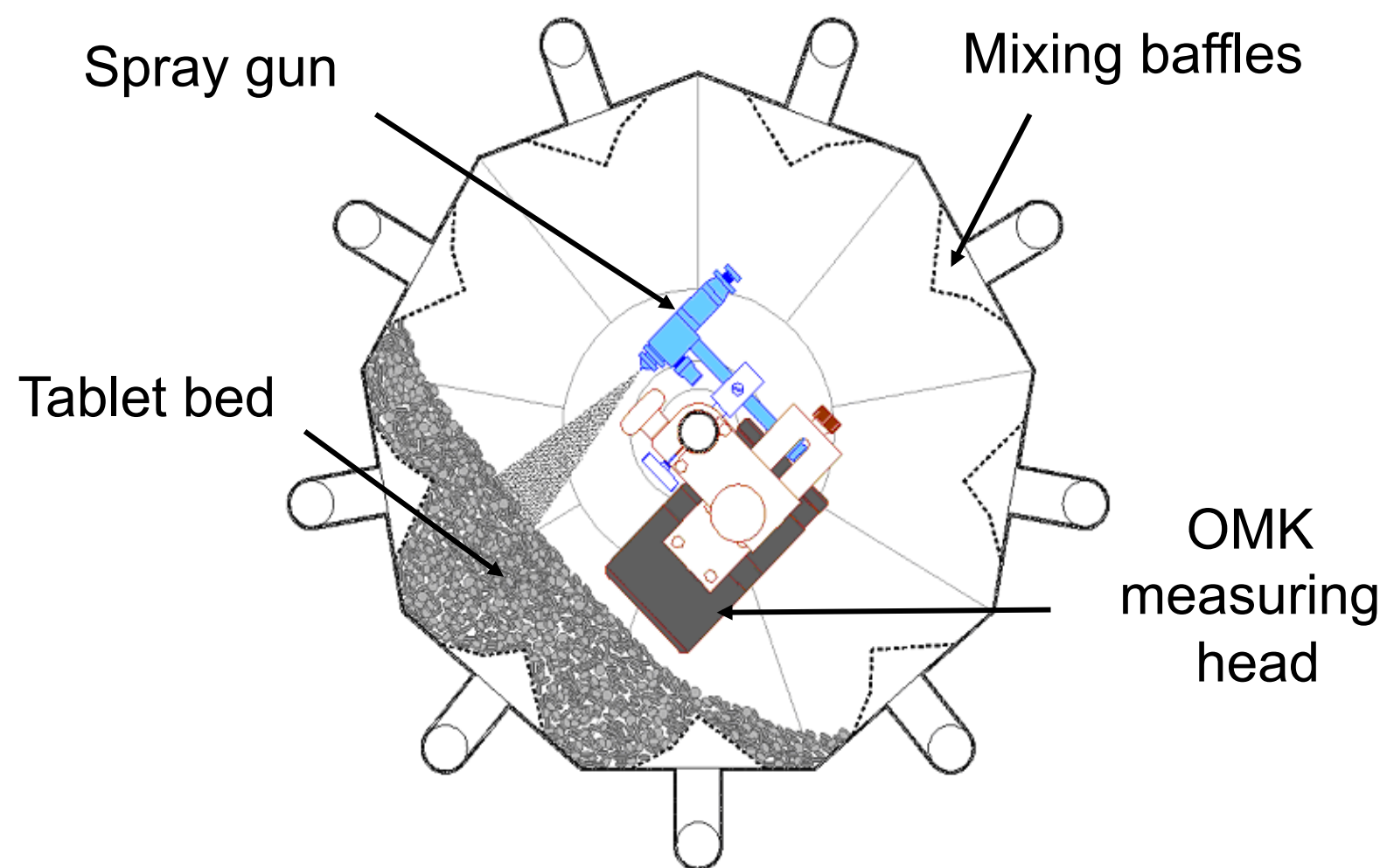
CONTEXT and OBJECTIVES

- **Aqueous-based coating** frequently used to control drug release but required a post thermal treatment (**curing**) to ensure long-term stability of film coating.
- Time-consuming **in vitro dissolution** widely used to assess **drug release properties** from cured dosage forms.
- **Near Infrared (NIR)** spectroscopy well-adapted **PAT** (Process Analytical Technology) **tool** to control in **real-time** critical parameters until detection of process end-points.

(i) To predict in real-time drug release from cured coated tablets by in-line NIR measurements during coating.

(ii) To determine optimal coating end-point.

EXPERIMENTAL METHODS



Coating operation / Drug release studies

- Samples collected at regular intervals during coating, **cured in an oven** (24h, 60°C, ambient RH).
- USP paddle apparatus (Sotax). UV detection at 230nm.
- Selection of three dissolution criteria to describe controlled drug release: **% of dissolved drug at 4h, 8h and 12h.**

Auteurs

C. Gendre (1)
J.-M. Péan (1)
M. Genty (1)
P. Chaminade (2)
O. Lecoq (3)
M. Baron (3)

Partenaires



(1) Technologie Servier, Orléans
(2) Groupe de Chimie Analytique de Paris Sud (EA 4041), Université PARIS SUD
(3) RAPSODEE, Ecole des Mines d'Albi

Colloque Ingénierie et STIC pour la santé
6-7 mars 2012, Paris 13

Publications

C. Gendre *et al.* **Eur. J. Pharm. Sci.** 43, 244-250 (2011)
C. Gendre *et al.* **Int. J. Pharm.** 421, 237-243 (2011)
C. Gendre *et al.* **Eur. J. Pharm. Biopharm.** Submitted (2011)

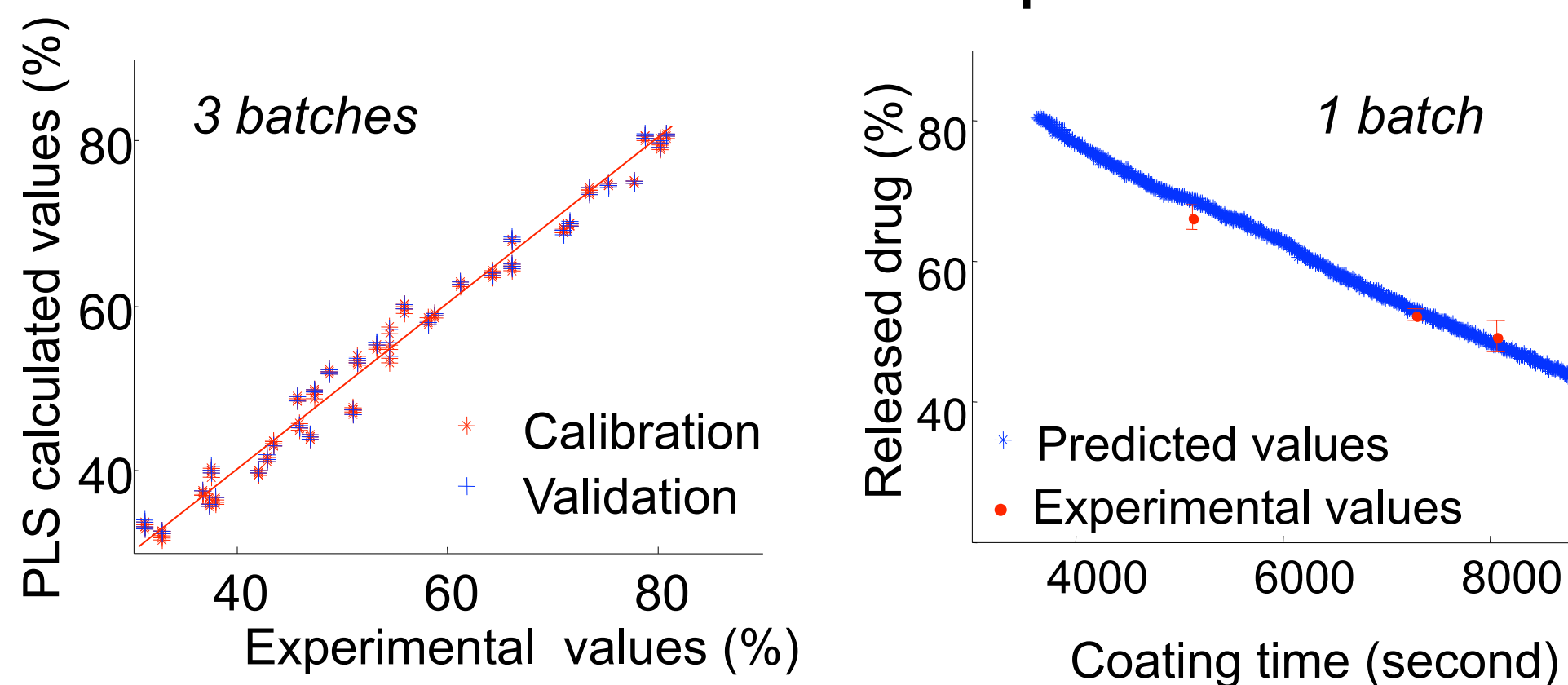
In-line NIR measurements

- **Diode array spectrometer** (MSC611 NIR 1.7H, Zeiss), **OMK measuring head** (960-1690nm).
- Spectral data analysis : **PLS**

RESULTS

NIR results / Released drug at 8h

1150-1210nm and 1360-1440nm / 4 LV / SNV + 2nd derivative
Error of calibration = 2.0% / Error of prediction = 1.9%



Detection of coating end-point

	Released drug at 4h	Released drug at 8h	Released drug at 12h
Target (%)	16.0	53.0	80.0
Exp.value (%)	15.0 ± 2.4	53.7 ± 4.8	80.7 ± 4.8
Pred.value (%)	17.2	53.3	79.6

→ **Coating stopped while desired dissolution criteria were achieved corresponding to a coating level around 10%.**

CONCLUSIONS

- **In-line NIR measurements** performed on **non-cured coated tablets** allowed to **predict in real-time dissolution properties** of finished products (**cured tablets**).
- **Novel and innovative approach**, fulfilling expectations of pharmaceutical development regulations, in terms of **PAT control strategy** and **reduced end product testing.**

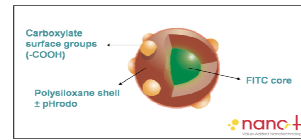
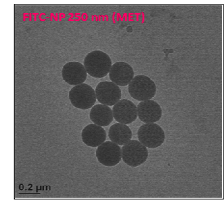


Pan coater
(Driacoater 500, 4kg)

DEVELOPMENT OF INNOVATIVE pH SENSOR TO EVALUATE PHAGOCYTOSIS OF NANOPARTICLES

INTRODUCTION

Macrophages from the respiratory system constitute one of the first defense lines against inhaled nanoparticles (NP) thanks to their phagocytic activity. The toxicity of NP depends on their physicochemical characteristics (size, morphology, chemical surface composition...). Relationship between cellular reactions and the amount of phagocytosed NP is not clear. However, the quantification of NP uptake by macrophages could allow a better understanding of NP toxicity mechanisms. The aim of this work was the development of a model of pH-sensor-NP allowing the quantification of NP phagocytosed by macrophages, as the fusion between phagosomes and lysosomes, a crucial step of phagocytosis, is characterized by an intra-vacuolar acidification. Preliminary data about cellular effects of NP functionalization are also discussed.

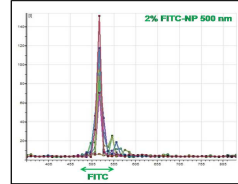


MATERIAL AND METHODS

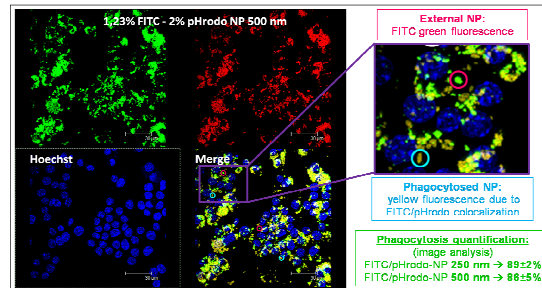
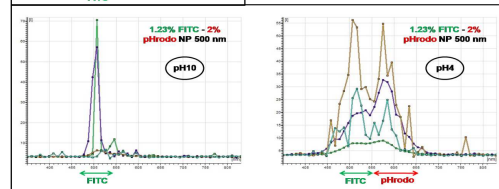
Materials
Fluorescent NP: 2 types of variable size (500 and 250 nm) have been synthesized (nano-h company).
 • NP with FITC core, polysiloxane shell and COOH surface groups (FITC-NP).
 • NP conjugated with pHrodo™ (Invitrogen) specific sensor of acidic conditions (FITC/pHrodo-NP = pH-sensor-NP).
Culture conditions: Contact between NP and a murine macrophage cell line (RAW 264.7) for 24 hours. 1000 NP/φ for toxicity assessment.

Methods
 Electron Microscopy: SEM (Hitachi) and TEM (Jeol).
 Confocal microscopy : TCS-SP2 AOBs (Leica®).
 • Spectral analysis of NP in acellular medium.
 • Hoechst staining of nuclei in cellular conditions.
 Biological effects: Release of TNF-α, LDH and ROS.

RESULTS

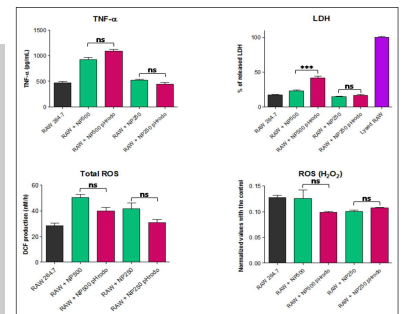


Spectral confocal analysis in acellular medium: FITC-NP showed a single peak corresponding to FITC spectrum. FITC/pHrodo-NP showed different spectra. At pH10 only one peak was observed (FITC) whereas at pH4 two peaks were observed (FITC and Rhodamine) indicating that pHrodo rhodamine fluorescence increases as pH decreases and thus validating the sensitivity of the NP to pH.



Confocal imaging of macrophages after contacts with NP:

• Intracellular localisation of NP.
 • Phagocytosis quantification by image analysis correspond to a ratio between red and green fluorescence leading to the percentage of internalized NP.



Biological effects: the graphs below demonstrate that pHrodo functionalization does not lead to significant differences in TNF-α production, LDH release, total ROS or H₂O₂ (except for LDH release for 500 nm NP).

DISCUSSION

• Acellular conditions: Spectral confocal analysis allowed the validation of the synthesized pH-sensor NP. TEM allowed NP size validation.
 • Cellular conditions: SEM and TEM confirmed the effectiveness of the phagocytic process. Using confocal microscopy, we distinguished entirely engulfed NP (yellow labeling in intracellular acidic vesicles) from free NP (green labeling). Images quantification allowed to determine the percentage of internalized NP. NP functionalization with pHrodo seems to have a low impact on inflammation and cytotoxicity regarding several molecular parameters (TNF-α, LDH and ROS).

Parties prenantes



Auteurs

L. LECLERC, D. BOUDARD, J. POURCHEZ, V.FOREST, L. MARMUSE, C. LOUIS, S. PALLE, V. BIN, P. GROSSEAU, D. BERNACHE and M. COTTIER

Partenaires

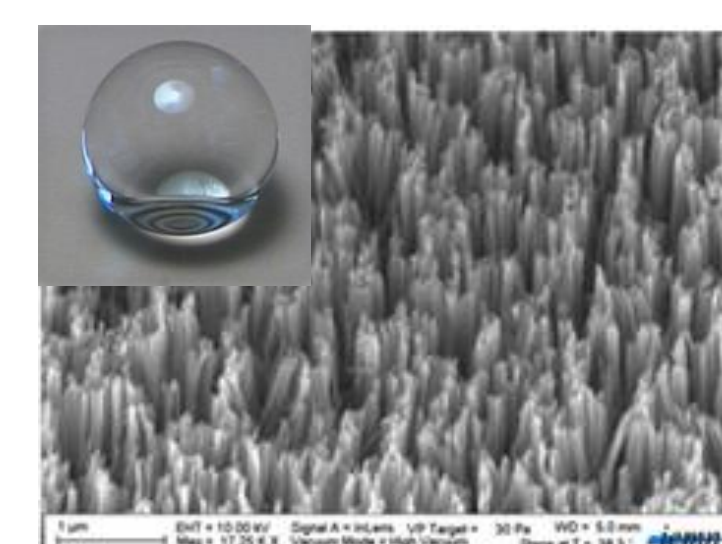
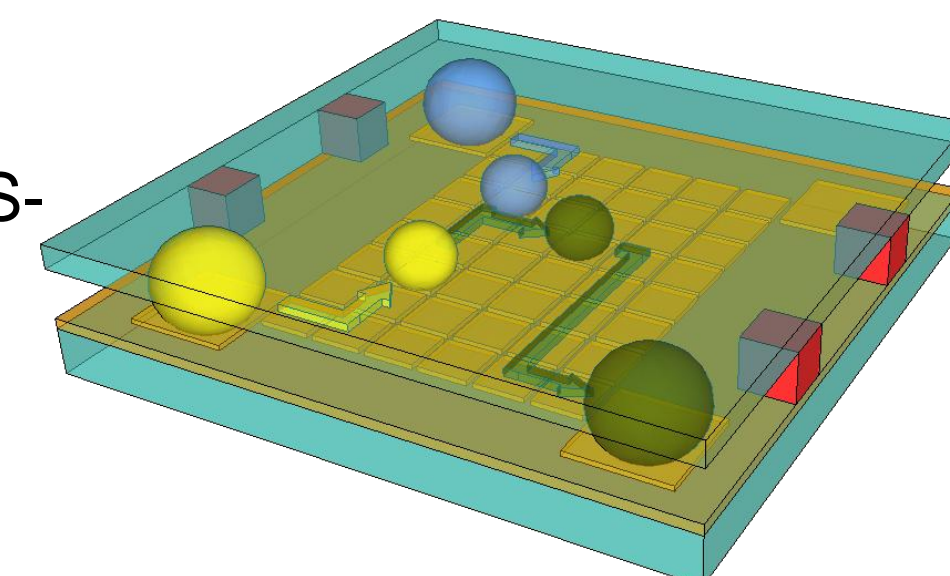


Parties prenantes



Introduction

- This work deals with the preparation of a superhydrophobic surface and an electrowetting droplet displacement system for fluorescent and matrix-free DIOS-MS analysis.
- In order to enhance liquid/surface interaction and to concentrate the biological liquid for a highly sensitive analysis, superhydrophilic areas are realized on the EWOD transport superhydrophobic path.
- Specific adsorption inside these micro apertures and non-specific adsorption outside are investigated using fluorescence measurements and mass spectrometry analysis.
- The silicon nanowires are prepared by chemical etching of crystalline silicon in HF/AgNO₃ aqueous solutions. Their diameter is in the range of 10-200nm and are 1µm in height. Chemical modification of the surface with a conformal octadecyltrichlorosilane (OTS) layer led to the formation of a superhydrophobic surface. (160° contact angle with very low hysteresis < 2°).



Droplet based lab-on-chip scheme and superhydrophobic silicon nanowires surface

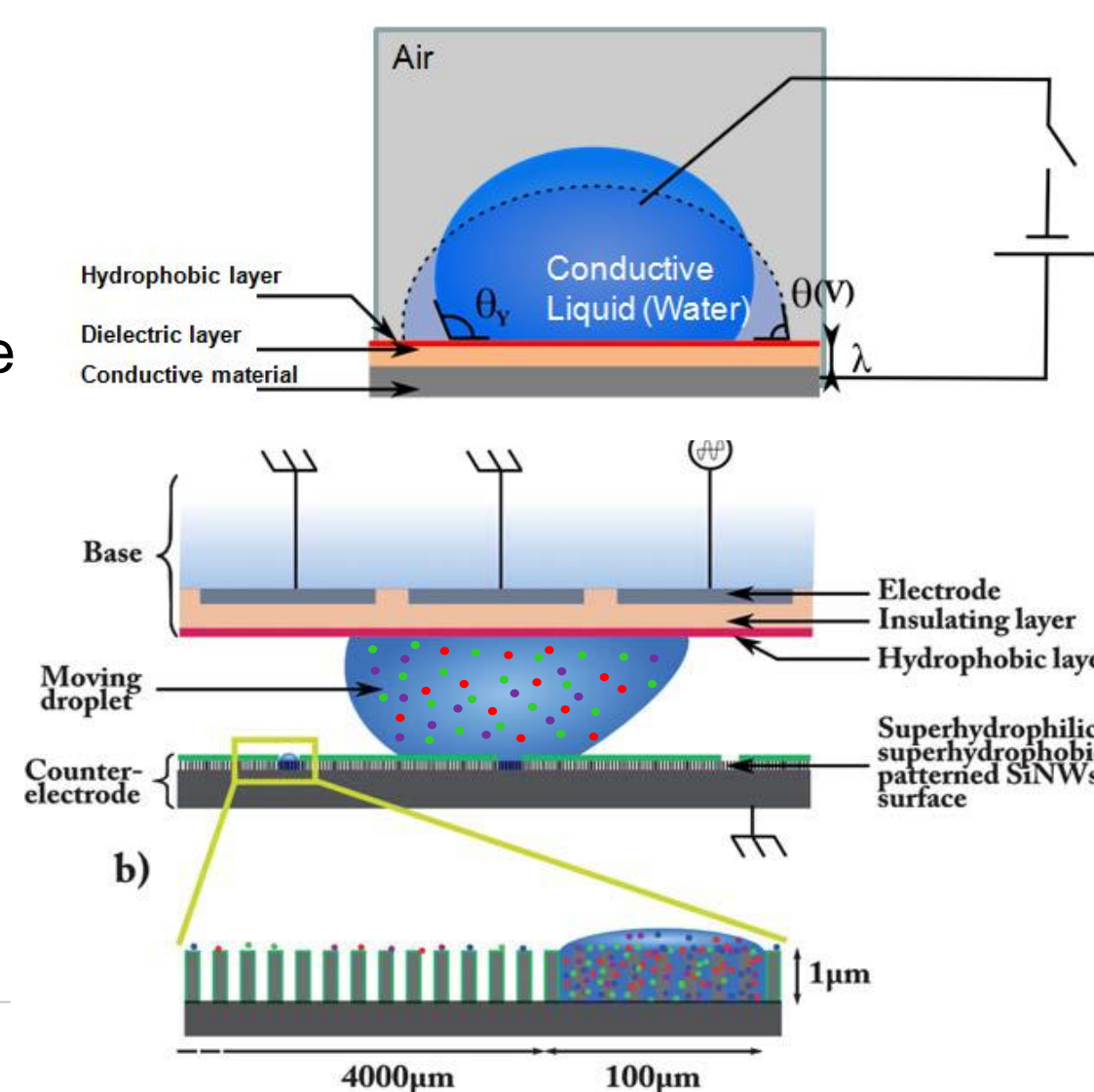
Auteurs

Y. Coffinier¹, R. Boukherroub¹, V. Thomy²

¹ IRI, CNRS-USR 3078, Université Lille 1, Villeneuve d'Ascq, France

² Télécom Lille 1, IEMN UMR 8520, Cité scientifique, Villeneuve d'Ascq, France

EWOD for Lab-On-Chip



Electrowetting principle and lab-on-chip set up for biomolecules analysis

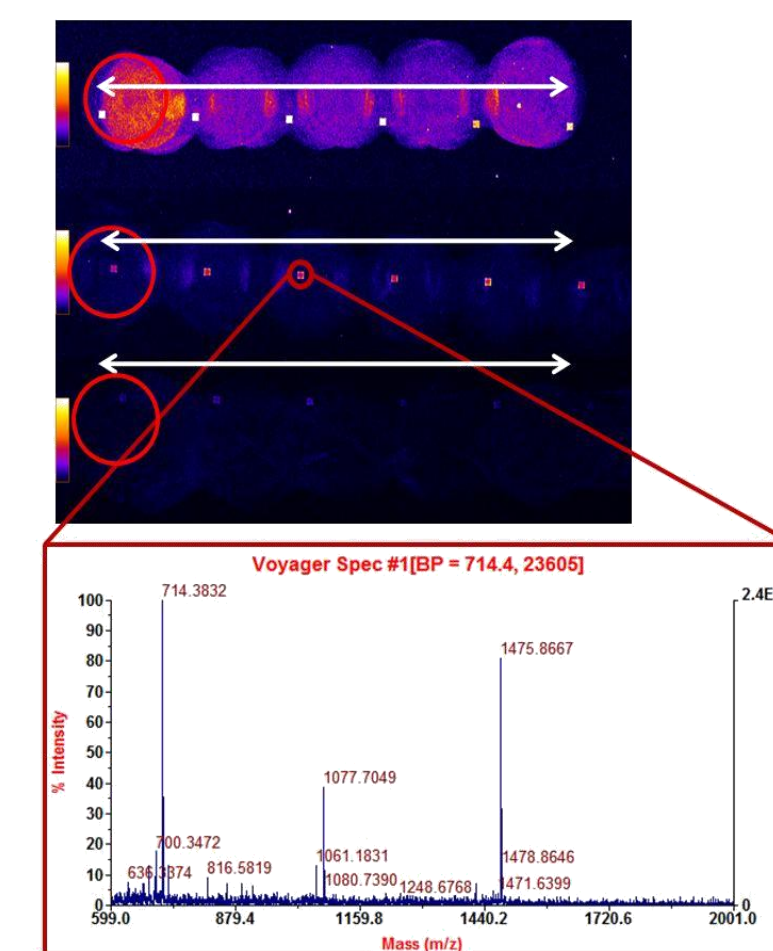
- EWOD relies on the modification of a liquid droplet/solid surface contact angle (CA) by application of an electrical potential between the droplet and the substrate.
- To displace microdroplets (2-5 µL) the EWOD system can be composed of two parts: a hydrophobic base, comprising an electrode network, and a conductive counter-electrode. Upon application of a voltage, the CA underneath the activated electrode decreases involving a difference in pressure inside the drop leading to its displacement on the activated electrode.
- However, certain forces such as hysteresis or viscous forces can hinder the displacement of the droplet. The use of a superhydrophobic surface as a counter-electrode clearly lowered the hysteresis force, as compared to simple hydrophobic surfaces (lower applied voltage and higher speed)

Partenaires



Biological detection and analysis

- The transfer of a fluorescently-labeled peptide is very effective from the droplet to the superhydrophilic areas. A very low level of fluorescence intensity on the superhydrophobic surface was observed for an interaction time as low as 2 ms, suggesting a low level of non-specific adsorption.
- Analysis of low molecular weight compounds such as drugs, cancers markers, explosives, with very high sensitivity (down to 10 fmol / µL). Microfluidics protocol highly simplified, taking place in less than 2 s. Nanowires chemical modification will led to enhanced the analysis selectivity.
- The same set up can be used in an environmental control application: Collection of airborne particles deposited on superhydrophobic surfaces through a droplet based microfluidic. Various types of particles (proteins, spores, virus) have been tested with a 90% collection efficiency.
- References: F. Lapierre et al Lab Chip (2011), 11, 1620 ; M. Jönsson-Niedziolka et al , Lab Chip (2011), 11, 490 ; F. Lapierre et al Langmuir (2009), 11, 6551



Fluorescent (rhodamine-labeled Peptide @ 25 fmol / µL) and mass spectrometry analysis (a mixture of peptides @ 25 fmol / µL) using superhydrophobic surfaces

Parties prenantes



SIGVARIS
LIFE FOR LEGS



Auteurs

Pierre-Yves ROHAN
Stéphane AVRIL
Pierre BADEL

CONTEXTE

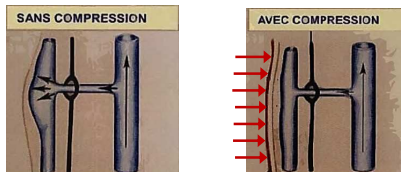
Insuffisance veineuse

- Syndrome évolutif qui entraîne des altérations de la paroi veineuse et, par la suite, des tissus environnants
- Cas particulier des varices : combinaison d'une dilatation et d'une elongation d'une veine dont le trajet devient tortueux



Traitement par compression élastique

- Permet de soulager la plupart des symptômes de l'insuffisance veineuse
- Corrélée à des améliorations physiologiques et dermatologiques
- Mode d'action peu connu



Objectifs

- Développer des outils numériques permettant de mieux comprendre le mode d'action et les effets de la compression élastique sur le système veineux
- Prérequis: Identification d'une loi de comportement *in vivo* d'une varice
- Répondre à la question : Quel est l'impact de la compression sur la paroi veineuse?

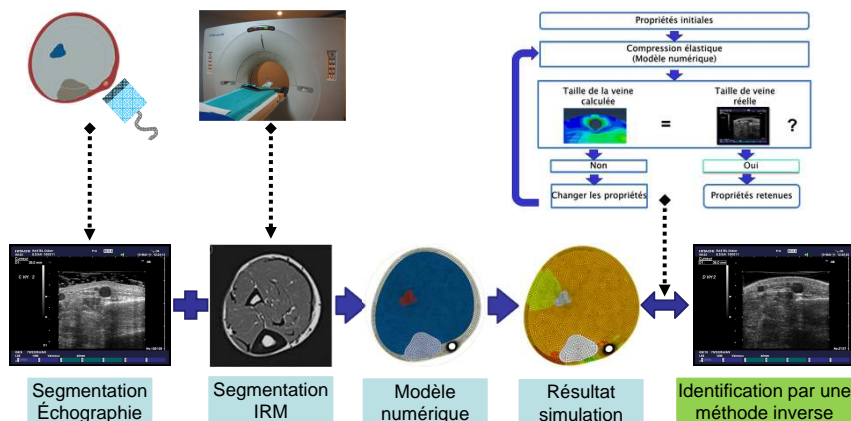
(*) Source : Koenig, M. (2008). Insuffisance veineuse chronique, amélioration en matière d'orthèse compressive et impact sur l'observance. PhD thesis, Université de Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques.

METHODE

Démarche développée

Approche numérique

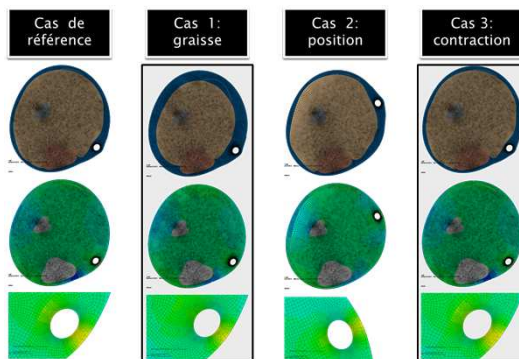
1. Segmentation d'images IRM et échographiques pour créer le modèle géométrique personnalisé
2. Simulation numérique pour déterminer les déformations de la jambe sous compression
3. Recalage d'image par méthode inverse pour identifier les propriétés mécaniques d'une varice



RESULTATS

Étude paramétrique

1. Épaisseur de la graisse
2. Position de la veine sur le contour de la jambe
3. Profondeur de la veine
4. Pression délivrée par la chaussette
5. Calibre de la veine



Principaux résultats

- Méthodologie
 - Modèle numérique réaliste et personnalisé développé
 - Identification d'une loi de comportement bilinéaire élastique de la varice
- Résultats numériques
 - La compression réduit faiblement le rayon de la veine

CONCLUSIONS

- La démarche développée permet de construire des modèles numériques réalistes et personnalisés
- Elle permet aussi d'identifier une loi de comportement *in vivo* de la varice
- Les outils numériques développés permettent d'étudier l'action des chaussette de compression