Implants à suppléance mixte: polyesters dégradables applications temporaires dans le domaine de la santé

Jean COUDANE

Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR CNRS 5247

Centre de Recherches sur les Biopolymères Artificiels

Faculté de Pharmacie, Montpellier, France

jcoudane@univ-montp1.fr

Institut Max Mousseron
Max Mousseron Institute

Plan

Introduction

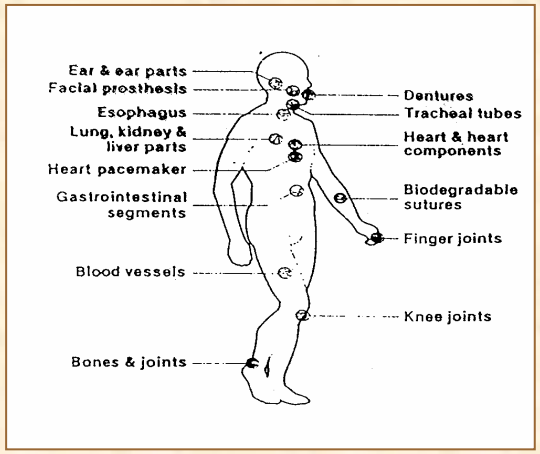
Applications-Exemples

Relations Structures-Propriétés

- Rôle de la structure sur la fonctionnalité
- Rôle de la structure sur la dégradation
- Ex: ingénierie tissulaire
- Cas des implants à suppléance « multiple »

Modification de surfaces

Introduction



Implants permanents

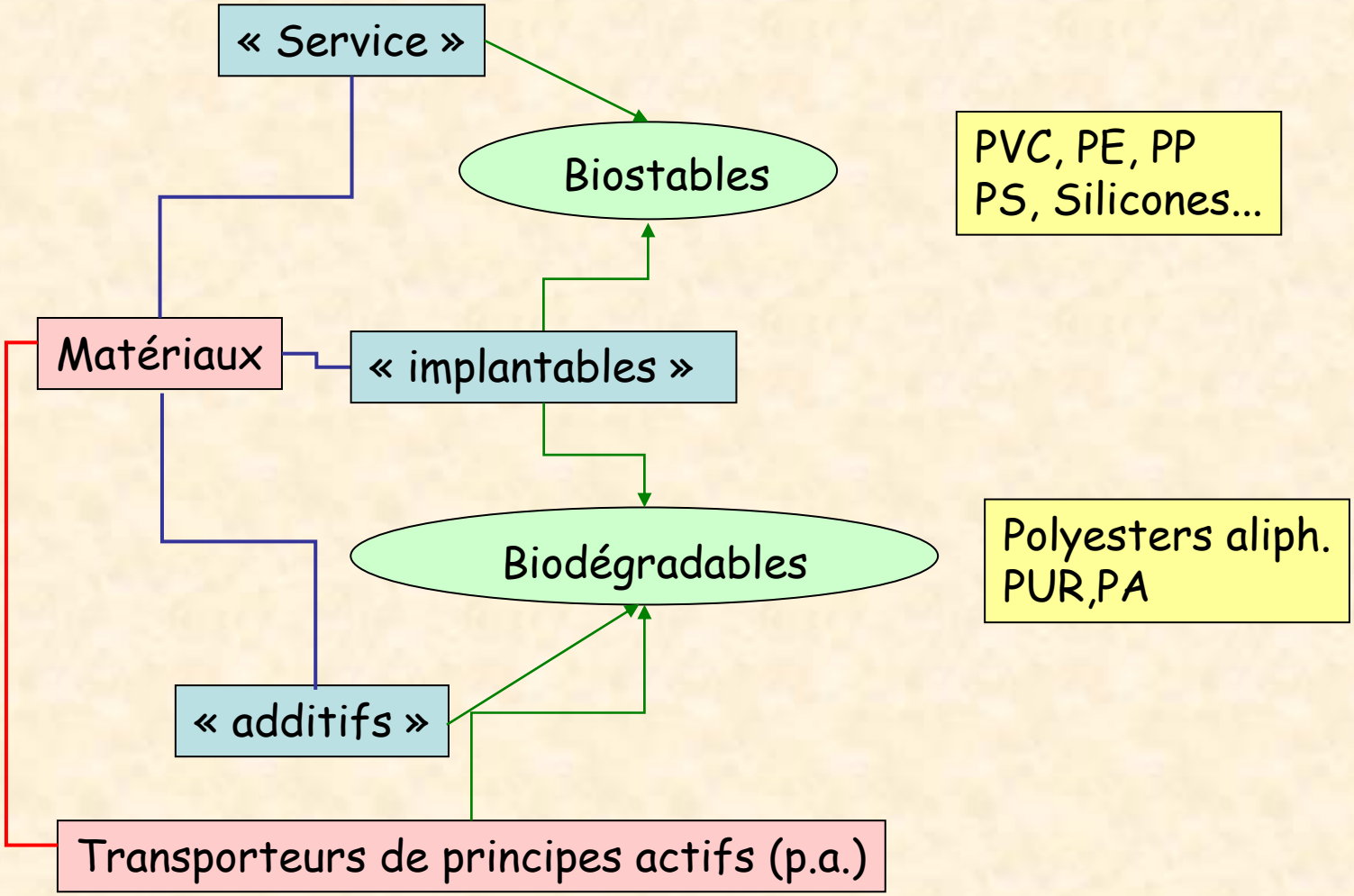
Ear & ear parts: acrylic, polyethylene, silicone, polyvinyl chloride (PVC)
Dentures: acrylic, ultra high molecular weight polyethylene (UHMWPE), epoxy
Facial prosthesis: acrylic, PVC, polyurethane (PUR)
Tracheal tubes: acrylic, silicone, nylon
Heart & heart components: polyester, silicone, PVC
Heart pacemaker: polyethylene, acetal
Lung, kidney & liver parts: polyester, polyaldehyde, PVC
Esophagus segments: polyethylene, polypropylene (PP), PVC
Blood vessels: PVC, polyester
Biodegradable sutures: PUR
Gastrointestinal segments: silicones, PVC, nylon
Finger joints: silicone, UHMWPE
Bones & joints: acrylic, nylon, silicone, PUR, PP, UHMWPE
Knee joints: polyethylene

Introduction

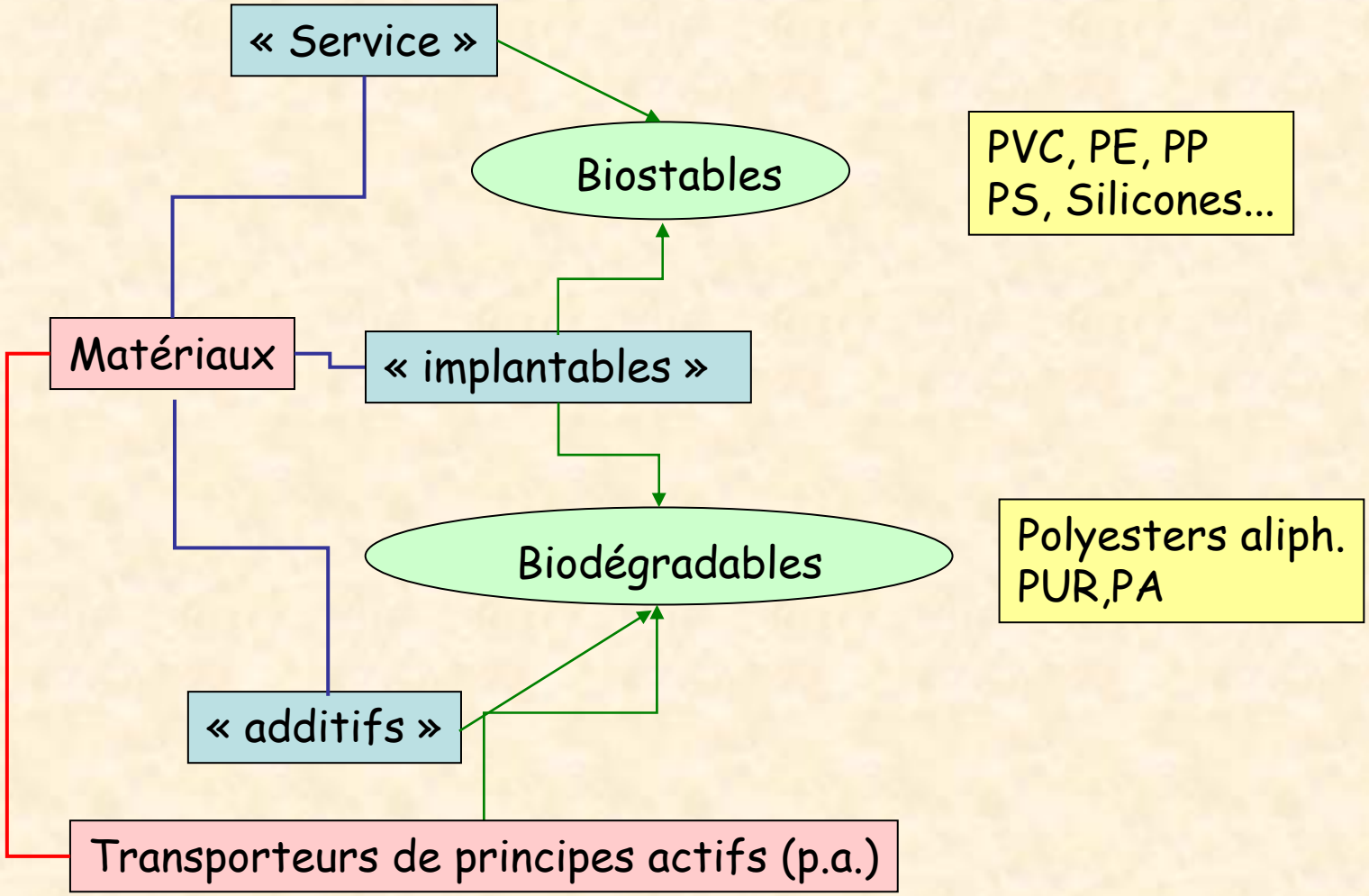
Medical Applications for Engineered Plastics

Location	Device	Etiology	Materials
Eye	Intraocular lens	Cataract removal	Acrylic
2orbital floor	Orbital floor	Orbital blow-out fracture, leading to double vision	Flurocarbon, Silicone Polyethlene, Titanium mesh
	Scleral buckler	Detached retina	Silicone
	Artificial eye	Removal due to trauma or disease	Acrylic
Ear	External ear frame	Congenital or traumatic loss of ear	Silicon, Polyethylene
	Ventilation tube	Middle ear inflecton, occlusion of eustachian tube	Polyethylene, Flurocarbon, Silicone, Stainless Steel
	Stapes prostheses	Stapedectomy	Stainless Steel, Tetrafluorethylene, Gelfoam[R]
	Tympanoplasty Prostheses	Reconstruction of the middle ear	Stainless Steel, Fluorocarbon
Nose	Rhinoplasty prostheses	Congenital saddle nose	Silicone
Chin	Chin prostheses	Recessive chin	Silicone
Mouth	Mandibular prostheses	Trauma, ankylosis disease	Proplast[T.M.]
	Dental implants	Trauma, disease	Pyrolitic Carbon
Neck	Trachial stents	Trachial reconstruction	Silicone
	Voice box	Loss of speech due to laryngectomy	Silicone, Acetal, Stainless Steel
Heart & Vascular System	Cardiac pacemaker	Heart block, arrythmia	Epoxy, Silicone, Fluorocarbon, Titanium, Stainless Steel
	Prosthetic valves	Valvular disease	Pyrolytic carbon, Titanium, Fluorocarbon Silicone
	Intra aortic balloon pumps	Patients needing cardiac assist	Urethane-silicone copolymer
	Blood oxygenators (Heart-lung machine)	Open heart surgery	Polycarbonate, Silicone, Vinyl, Acetal
	Blood storage and delivery systems	Trauma, surgery, disease	Vinyl
	Prosthetic arteries	Atherosclerosis, aneurism, trauma	Convoluted knit Polyester or Flurocarbon
Urinary System	Ureteral stent	Blockage of ureter due to disease	Silicone, Polyethylene
	Urinary sphincter	Urinary incontinence	Silicone
	Wearable artificial kidney	Kidney failure	Nylon, Silicone, Vinyl, Cellophane, Urethane
Sexual	Mammary prostheses	Subcutaneous mastectomy, under-developed or asymetrical breasts	Silicone
	Organs		
	Vaginal stent	Reconstruction of vagina due to disease or congenital absence	Silicone, Polyethylene
	Fimbrial implant	Impatent fallopian tube	Silicone
	Penile implant	Erectile impotence	Silicone, Polyethylene
	Testicular implant	Orchidectomy or undescended testicle	Silicone
Skeleton	Skull plate	Trauma	Acrylic, Titanium mesh
	Joints, almost all	Arthritis, trauma	Carbon fibre-Polyethylene composite, Silicone, Steel alloys, Titanium alloys, Acrylic cement
	Artificial tendon	Trauma, tendonitis	Silicone, Polyester

Introduction



Introduction



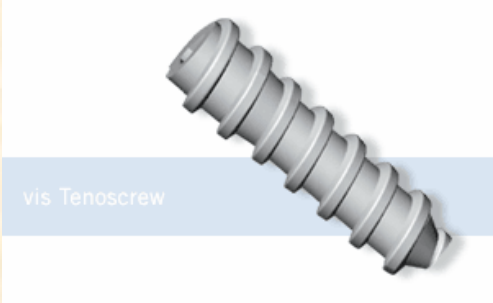
Applications

Principales applications des polymères dégradables dans le domaine biomédical

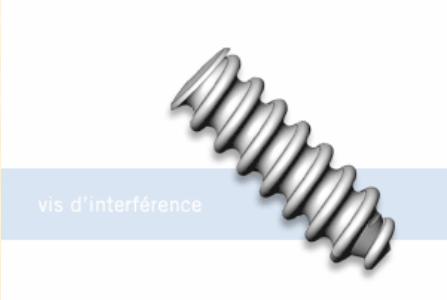
Suppléance mixte : fonctionnel et dégradable

Chirurgie	Pharmacologie
Sutures	Libération contrôlée
Ostéosynthèse	Macromolécules bioactives
Ingénierie tissulaire	
pansements	

Applications-implants

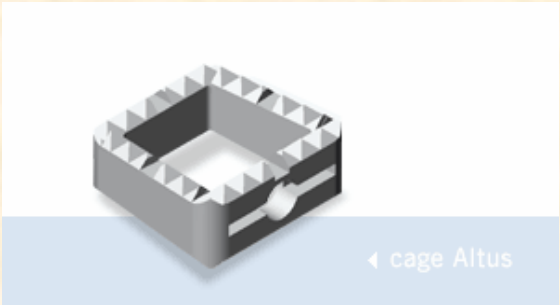


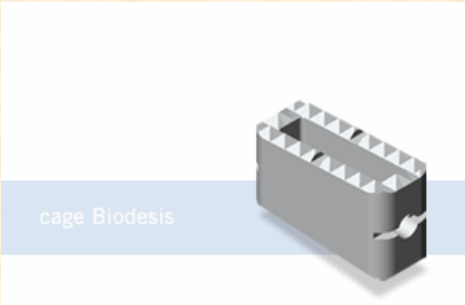
Vis pour tissu tendineux.



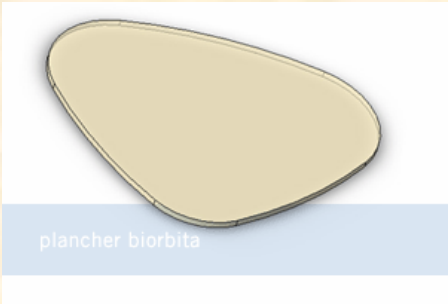
Vis d'interférences
Fixation mécaniquement équivalente aux vis métalliques.

Poly acide lactique
PLA



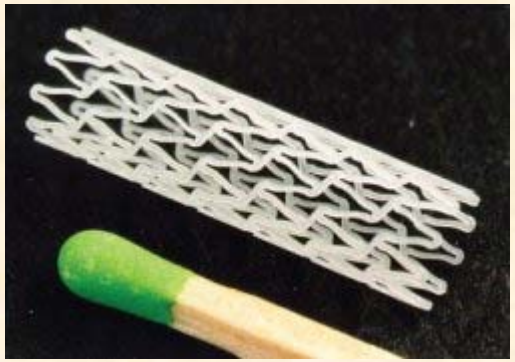


Cages résorbables dans le traitement discopathique du rachis lombaire

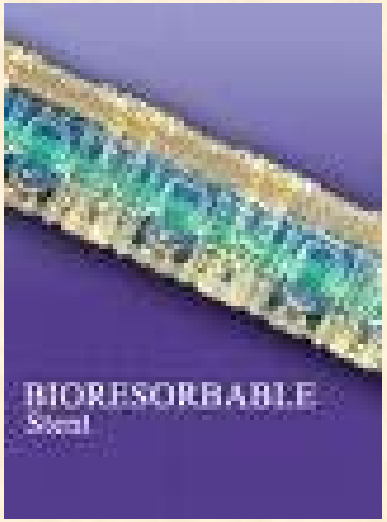


Faible épaisseur, voisine de celle de la structure osseuse originelle, pour reconstruction conforme aux normes anatomiques du plancher orbitaire.

Applications-implants



Poly acide lactique
PLA



Stents dégradables

Matériaux résorbables

- Recommandés chaque fois que l'organisme peut se réparer lui-même
- Permettre la restauration des contraintes physiologiques du tissu traité
- Éviter une réopération après la restauration
- Permettre une reconstruction correcte du tissu blessé pourvu que la vitesse de dégradation soit compatible avec la vitesse de reconstruction du tissu

Applications-implants

Critères biologiques à prendre en compte

Les systèmes vivants réagissent aux contraintes dues à leur environnement

In vivo :

La réponse inflammatoire mène à la consolidation, suivie par la restauration

Remodelage

⇩

Dégradation trop rapide = faible consolidation

Dégradation trop lente = encapsulation

La vitesse de dégradation doit être compatible avec la croissance cellulaire

Il faut éviter les particules résiduelles entraînant une réponse inflammatoire

Relations structures-propriétés

Facteurs affectant les propriétés et la dégradation des (co)polymères à base de PLA

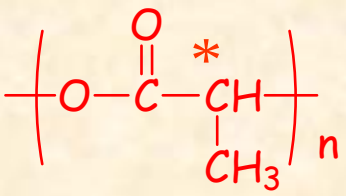
- Chemical structure
- Distribution of repeating units in copolymers
- Configurational structure
- Distribution of chiral units
- Molar masses
- Distribution of molar masses
- Chain defects
- Presence of low molar mass compounds as additives or because of absorption
- Processing conditions
- Sterilizing conditions
- Morphology via thermal and storage histories
- Shape and dimensions
- Site of implantation
- Mechanical stresses
- Porosity

Le problème est vaste…

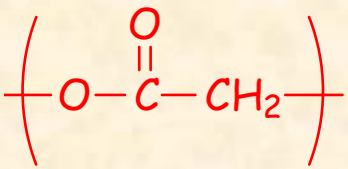
Relations structures-propriétés

Cas des polyesters aliphatiques

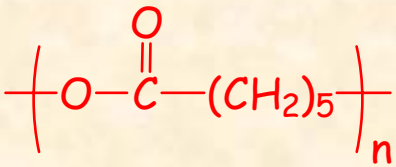
Poly (acide lactique) PLA



Poly (acide glycolique) PGA



Poly (ε-caprolactone) PCL



Relations structures-propriétés

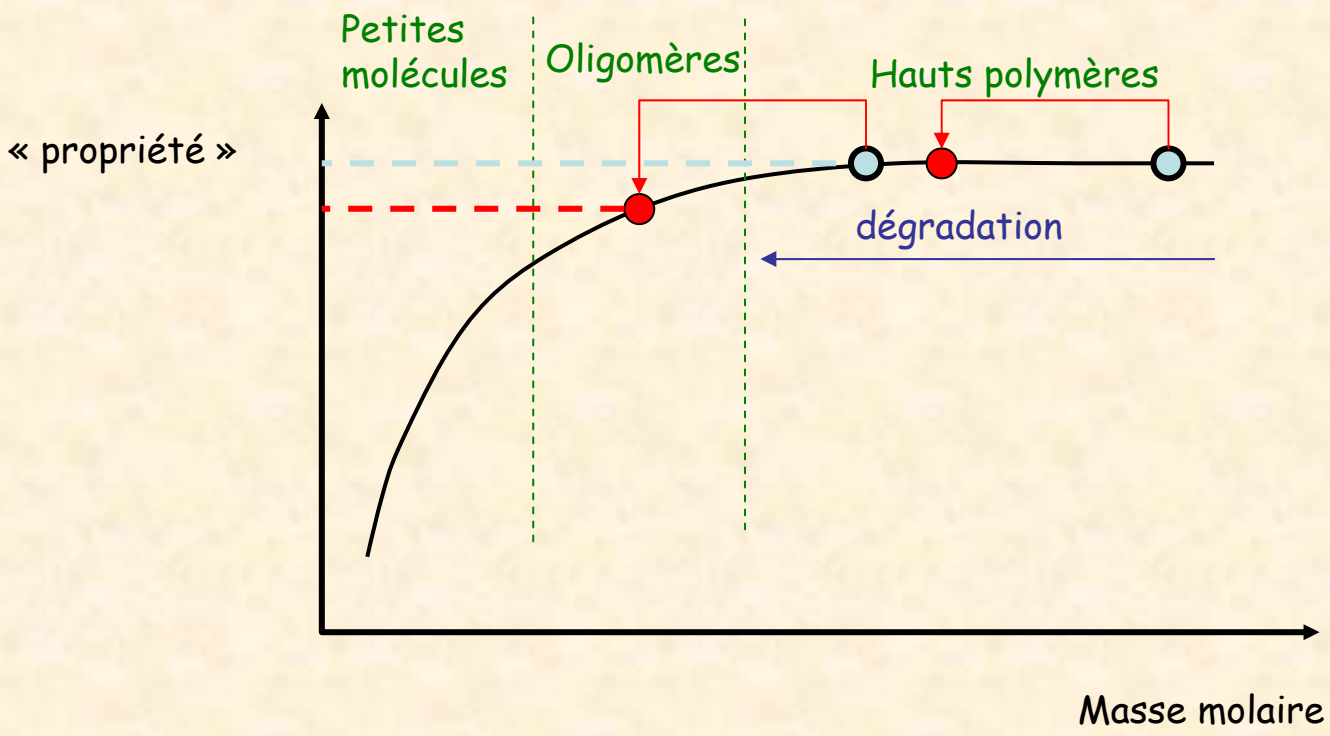
Facteurs structuraux

Longueur de chaîne/masses molaires et polymolécularité (Mw/Mn)

Chiralité (rapport L/D) (PLA_X)

Présence de comonomères

Relations structures-propriétés



Relations structures-propriétés

Facteurs structuraux

Longueur de chaîne/masses molaires et polymolécularité (Mw/Mn)

Chiralité (rapport L/D) (PLA_X)

Présence de comonomères

Relations structures-propriétés

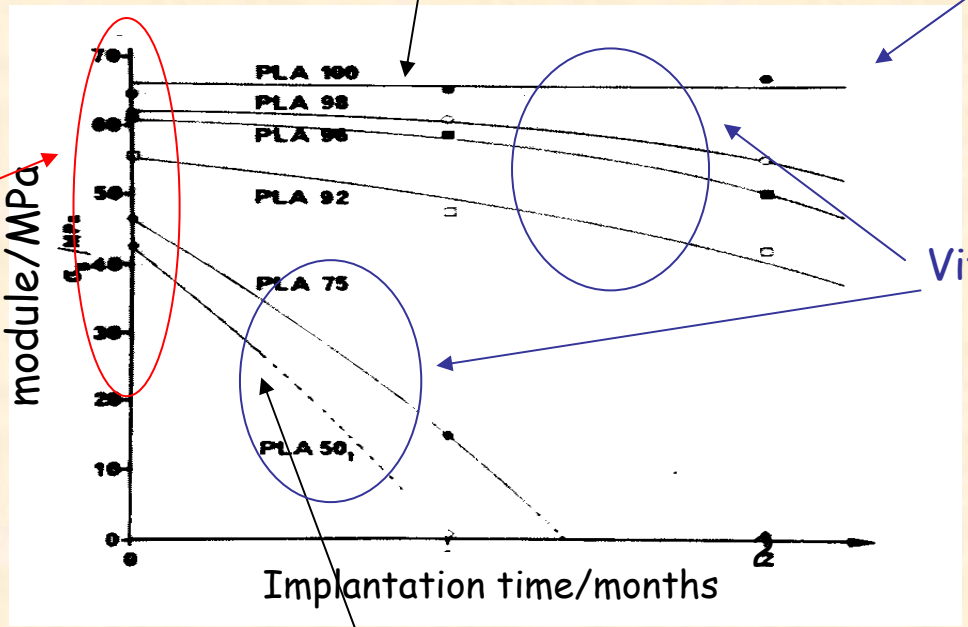
Stéréocopolymères

In vivo/mouton

PLA_{100} : 100 % L-lactide

Résidus cristallins

Propriétés initiales



Vitesse de dégradation

PLA_{50} : 50% L- 50% D-lactide
(DL Lactide)

Principal paramètre: cristallinité

Relations structures-propriétés

Facteurs structuraux

Longueur de chaîne/masses molaires et polymolécularité (Mw/Mn)

Chiralité (rapport L/D) (PLA_X)

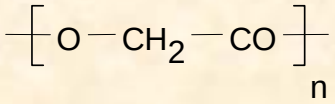
Présence de comonomères

Relations structures-propriétés

PLAxGAy

Poly(glycolic acid)

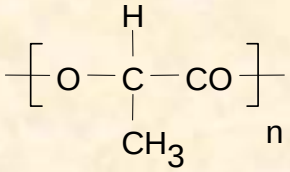
PGA



homopolymères

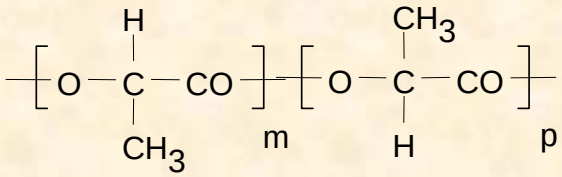
Poly(L-lactic acid)

PLA_{100}



Poly(lactic acid) stereocopolymers

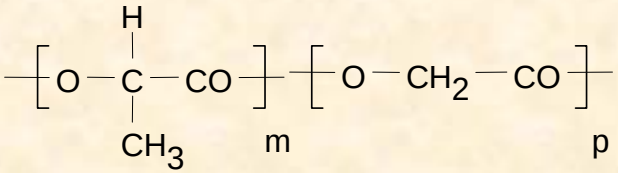
PLA_x x=% unités L-lactique



stéréocopolymères

Poly(L-lactic acid-co-glycolic acid)

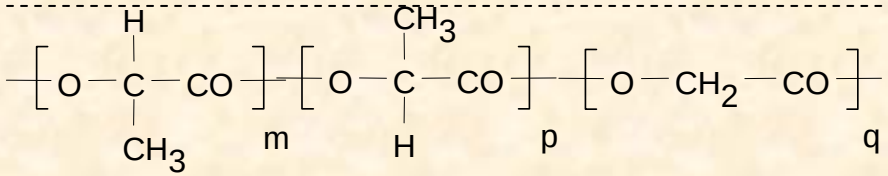
PLA_xGA_{100-x}



copolymères

Poly(L-lactic-co-D-lactic-co-glycolic acids) terpolymers

PLA_xGA_y y=% unités glycolique

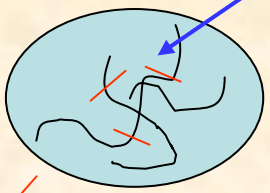


terpolymères

Relations structures-propriétés/dégradation

General Degradation Mechanism of PLA-based Devices

1-Penetration of H_2O



Water uptake :

Surface mechanism?
Enzymatic?

Core mechanism
Hydrolytic
Massive objects

2-Hydrolysis of polymeric chains

Decrease of molar masses

Size-dependent

Function of structure
Formation of low molecular masses compounds
Variation in composition (copolymers)
Modification of surface aspect
Differentiation between surface and core

3-Elimination of degradation compounds

a-Weight loss

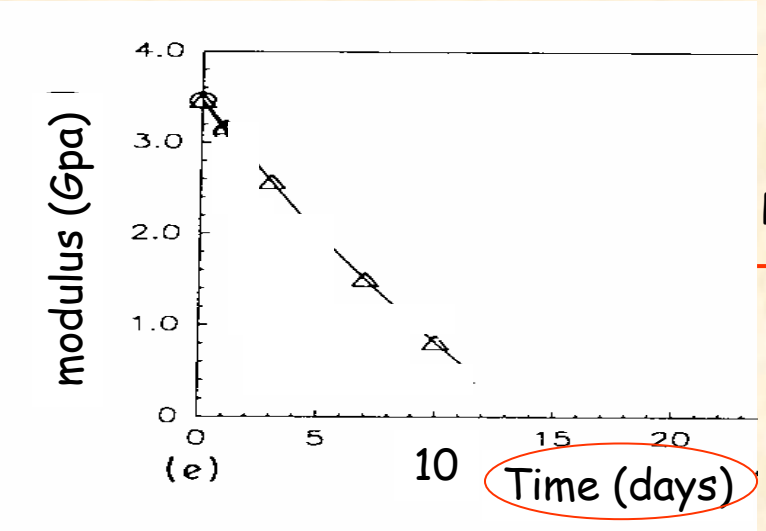
b-Acid lactic titration

Relations structures-propriétés/dégradation

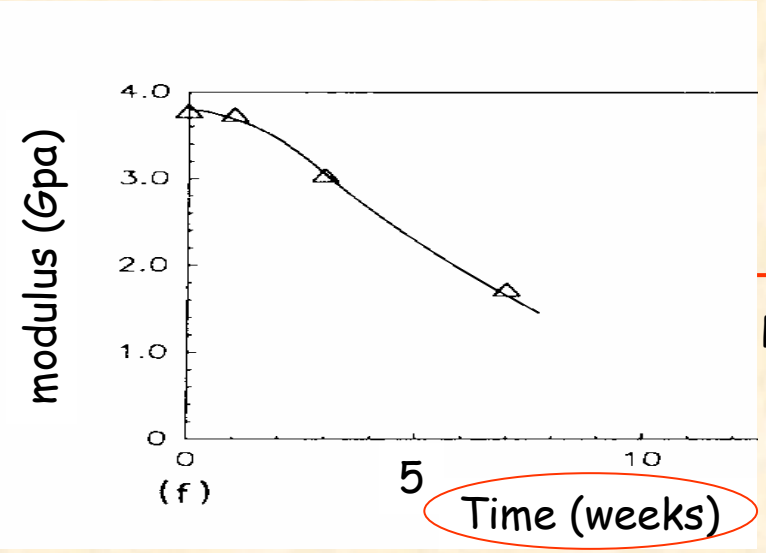
Deuxième étape de la dégradation: hydrolyse du squelette polymère

Li et al 1990

PBS 37°C plaques (2-3 mm)



$PLA_{37.5}GA_{25}$



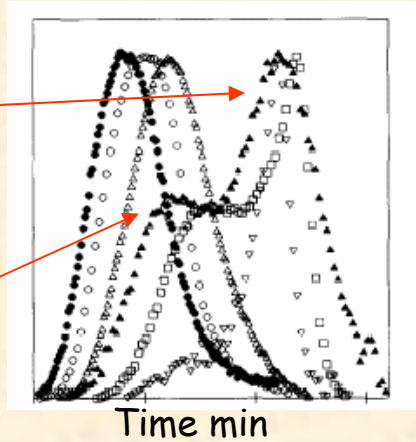
$PLA_{75}GA_{25}$

Diminution continue de la masse molaire pas de temps de latence

core

SEC

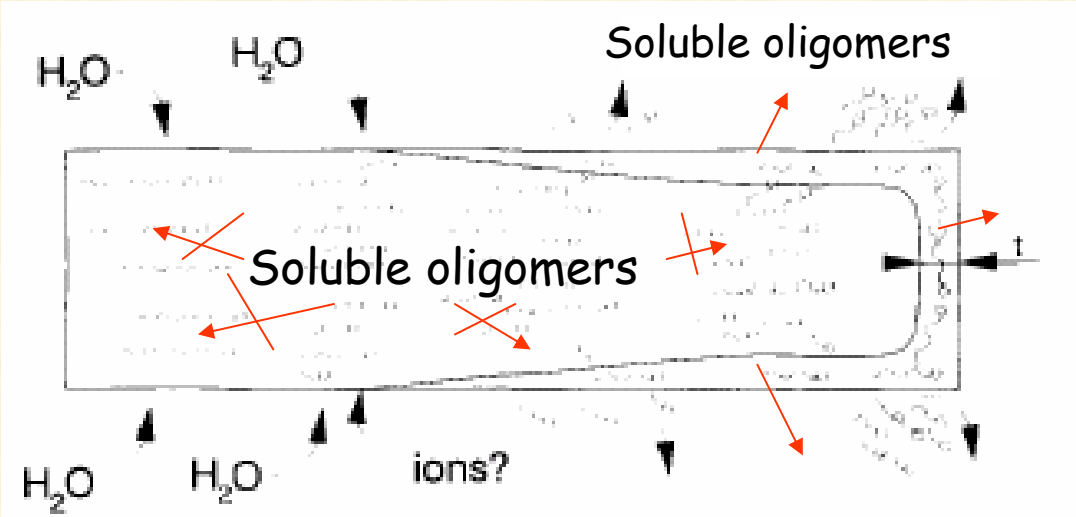
surface



Effet cœur-surface

Relations structures-propriétés/dégradation

Mécanisme général de dégradation des implants de PLA



Time in weeks

0 → 15

Water absorption and degradation without loss of matter → Central degradation and formation of an outer membrane

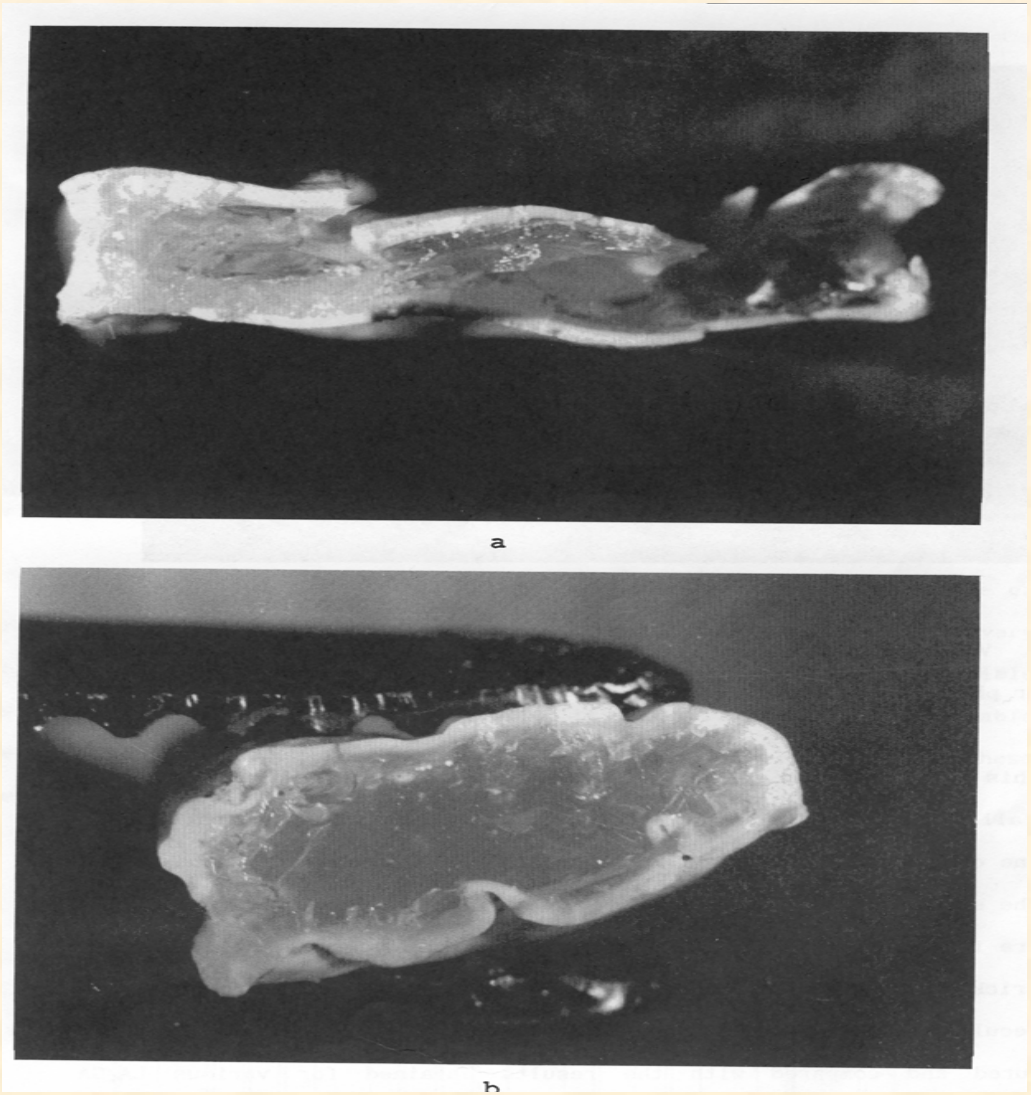
Beginning of the loss of matter → Formation of hollow structure

Weight loss

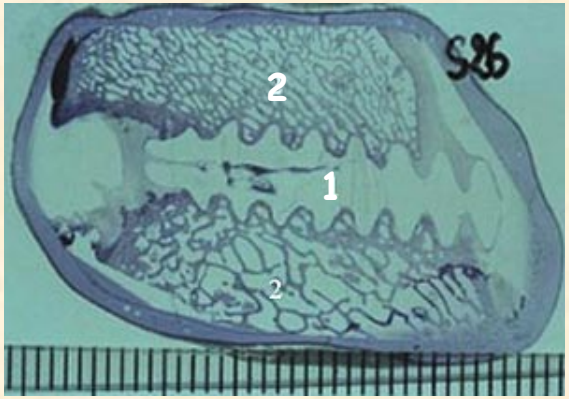
Mêmes résultats *in vivo*

Relations structures-propriétés/dégradation

Dégradation interne - cas du PLA



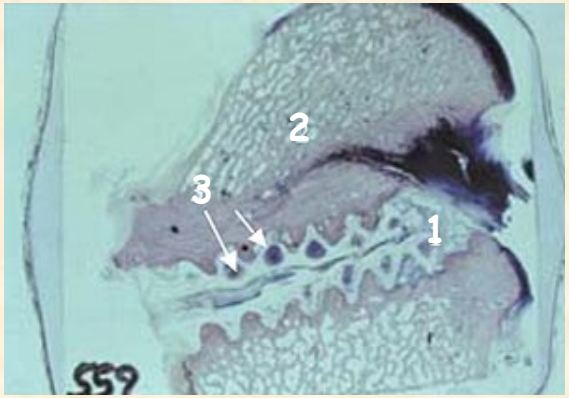
Relations structures-propriétés/dégradation



3 mois d'implantation

1. Vis d'interférence.
2. Os spongieux.

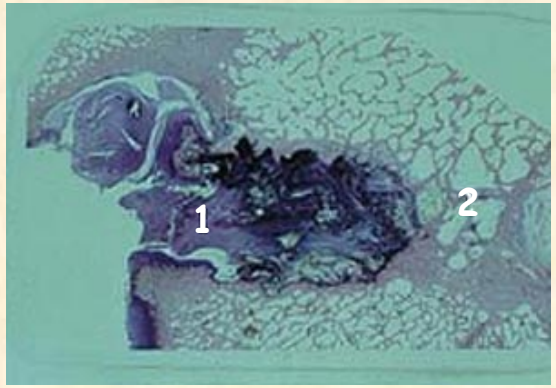
La vis est facilement identifiable. La couleur blanche de la vis témoigne de sa reprise d'eau.



12 mois d'implantation

1. Zone de fragmentation de la pointe de la vis.
2. Os spongieux.
3. Solubilisation à l'intérieur des filets (résorption plus avancée à l'intérieur).

La pointe de la vis est fragmentée. La déformation des filets peut être observée de même que la solubilisation à l'intérieur des filets.



60 mois d'implantation

1. Structure ligamentaire.
2. Tissu osseux néoformé de densité plus faible que l'os avoisinant.

On retrouve en lieu et place de l'implant une structure ligamentaire et un tissu osseux néoformé.
La densité osseuse est plus faible à l'emplacement de la vis qu'au niveau de l'os avoisinant

Relations structures-propriétés: ingénierie tissulaire

❋ Cas de l'ingénierie tissulaire: constructions combinant un treillis résorbable et les cultures de fibroblastes et kératinocytes

- **Biocompatibilité**

  - Cytocompatibilité : vérification de l'adhésion et de la prolifération sur des cellules de peau humaine
  - Innocuité (Cytotoxicité ou Immunogénicité)

- **Biofonctionnalité**

  - Possibilité de mise en forme (treillis dermique)
  - Propriétés mécaniques (adaptées à la manipulation par les chirurgiens)
  - Propriétés de dégradation (adaptée au temps de reconstitution)
  - Stérilisation

Relations structures-propriétés: ingénierie tissulaire

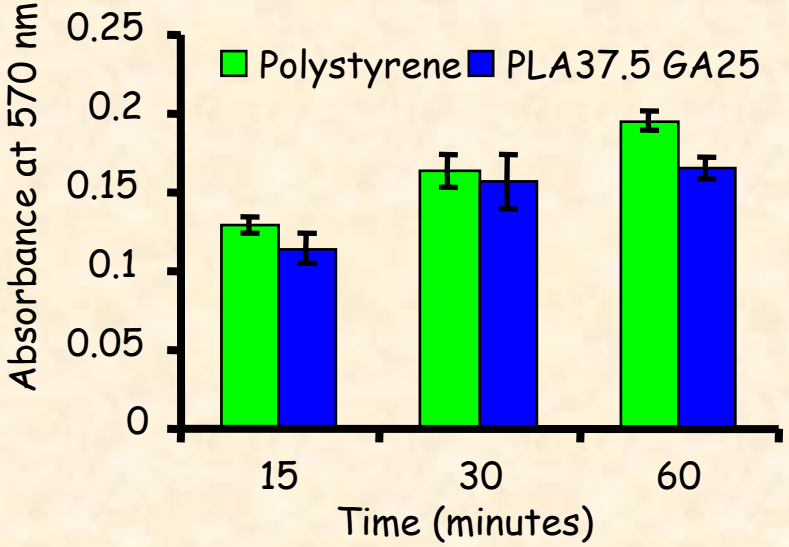
PLA37.5GA25 : Composé de 37.5 % d' acide L-lactic, 37.5 % d'acide D-lactique et 25 % d'acide glycolique

Garric et al 2003

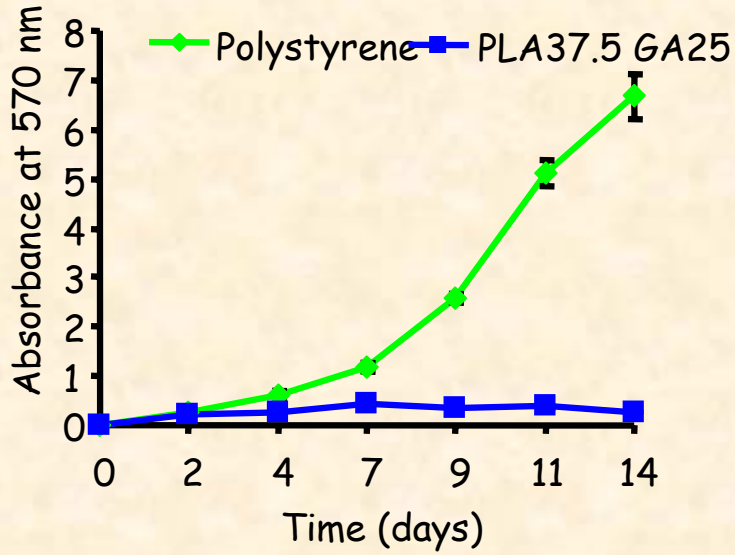
But: dégradation rapide (cf précédemment)

- Vérification de la cytocompatibilité

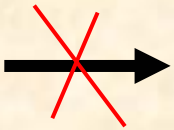
Adhésion des kératinocytes



Prolifération des kératinocytes



- Kératinocytes adhèrent au support PLAGA
- Après 6 jours, les kératinocytes ne prolifèrent plus sur le support PLAGA
- Acide glycolique inhibe la prolifération des kératinocytes



PLAGA pas "biocompatible"

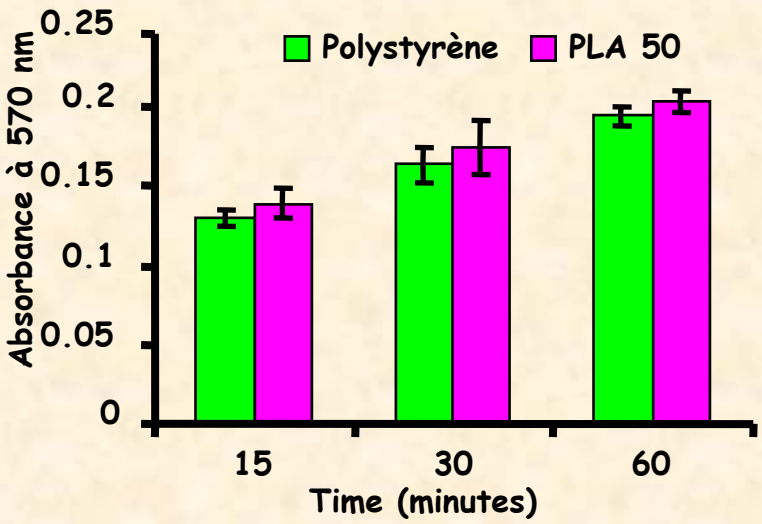
Relations structures-propriétés: ingénierie tissulaire

PLA50 Composé de 50 % de L- et 50 % of D-acide lactique

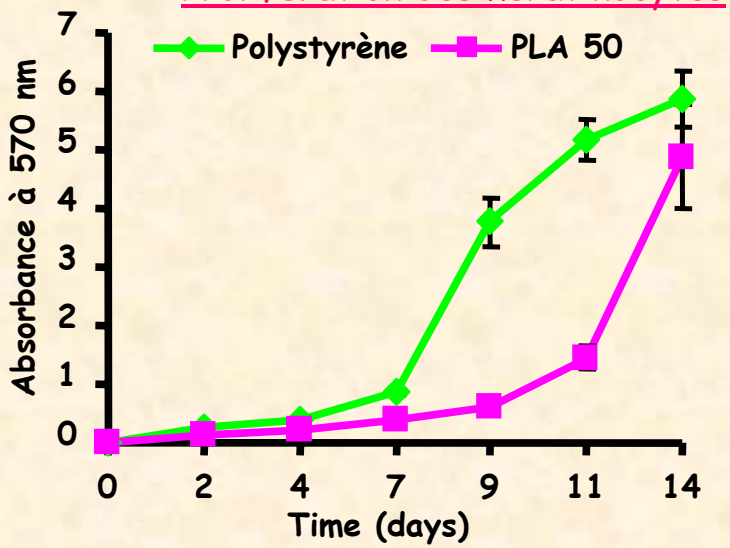
Garric et al 2003

- Vérification de la cytocompatibilité par (test MTT)

Adhésion des kératinocytes



Prolifération des kératinocytes



- Kératinocytes adhèrent au support PLA_{50}
- Prolifération des kératinocytes est retardée puis rattrape celle du PS
- Prolifération des fibroblastes sur PLA est identique à celle sur le PS

Relations structures-propriétés: ingénierie tissulaire

PLA50

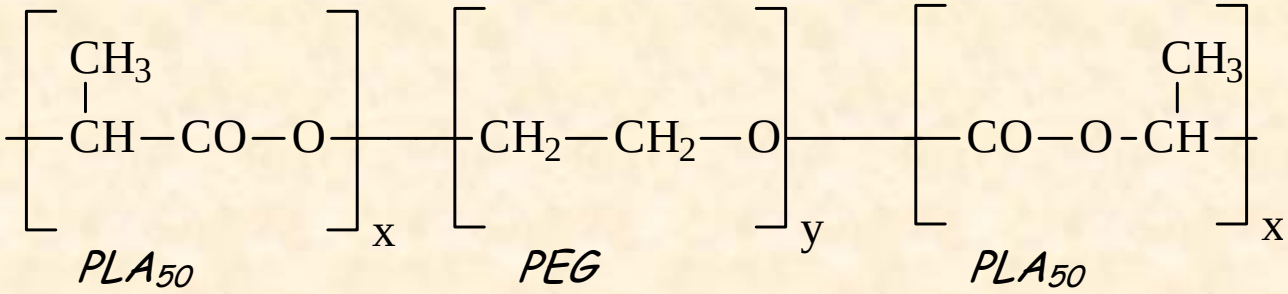
- culture d'épiderme sur feuille de PLA
  - Une couche monocellulaire est obtenue après 10 jours de culture
  - Les films de polymère sont « fragiles »
  - Manipulation pour la chirurgie très difficile
  - Pas « fonctionnel »

$\not\rightarrow$ PLA_{50}

$\Rightarrow$ Modification de la structure pour obtenir une meilleure fonctionnalité, càd de meilleures propriétés mécaniques.

Relations structures-propriétés: ingénierie tissulaire

☛ **PLA $_{50}$-PEG-PLA $_{50}$**



- Introduction de PEG (polymère hydrophile)
  - Augmentation des propriétés mécaniques
  - Diminution du temps d'hydrolyse
  - Augmentation de l'angle de contact.

- PEG non dégradable mais éliminable par filtration rénale

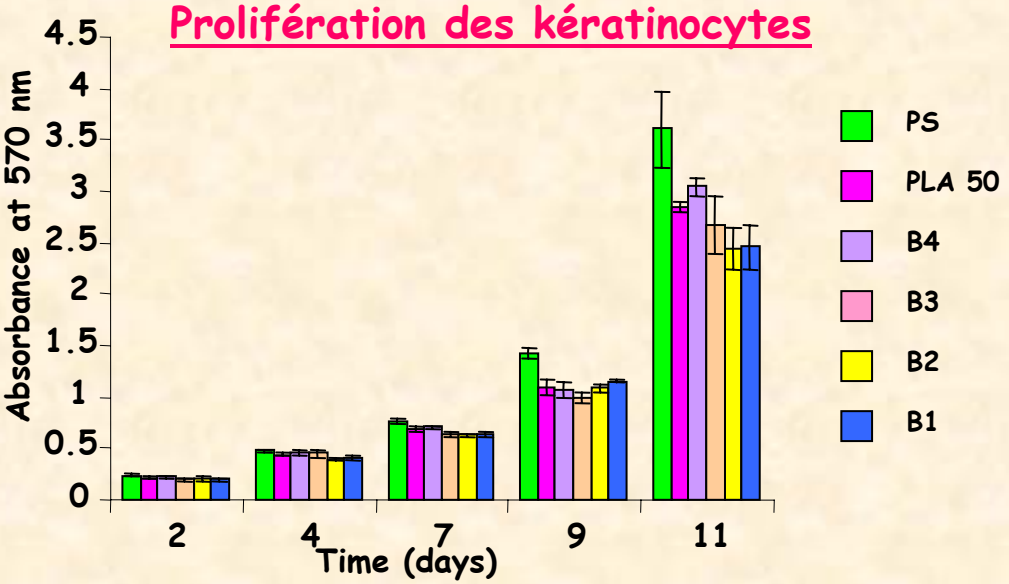
- PEG peut entraîner une diminution de l'adhésion et de la prolifération cellulaires

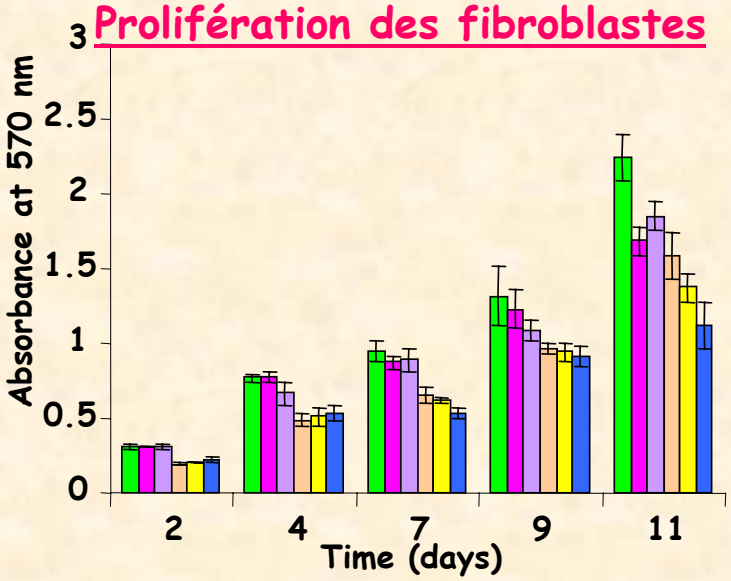
Relations structures-propriétés: ingénierie tissulaire

- **cytocompatibilité**

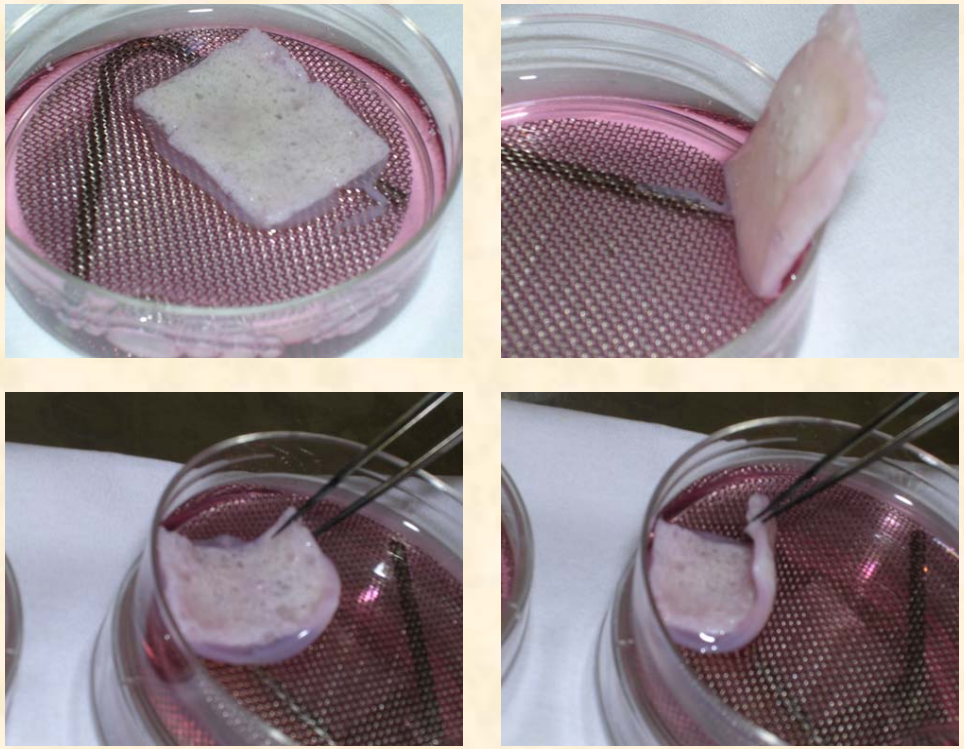
  - 4 lots de PLA_{50}-PEG-PLA_{50}

    lot B1 (LA/EG=0.5), B2 (R=1), B3 (R=1.5) et B4 (R=2)





  - PEG influence plutôt négativement la prolifération des fibroblastes
  - Résultats obtenus avec le batch 4 pas significativement différents de ceux obtenus avec le PLA_{50}



- PLA_{50}-PEG-PLA_{50}
  - Cytocompatibilité avec la peau pour un rapport LA/EG > 2
  - Possibilité de faire un treillis avec des pores interconnectées
  - Support de culture pour cellules vasculaires
  - Possibilité de produire un complexe dermal-epidermal *in vitro*
  - *Bonne vitesse de dégradation (> PLA50)*

Relations structures-propriétés: suppléance multiple

Implants à suppléance multiple

Treillis dégradables médicalisés

Polymères dégradables radio-opaques

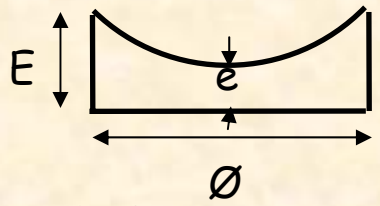
Modification de surface

Relations structures-propriétés: suppléance multiple

- **Activité bactéricide *in vitro***

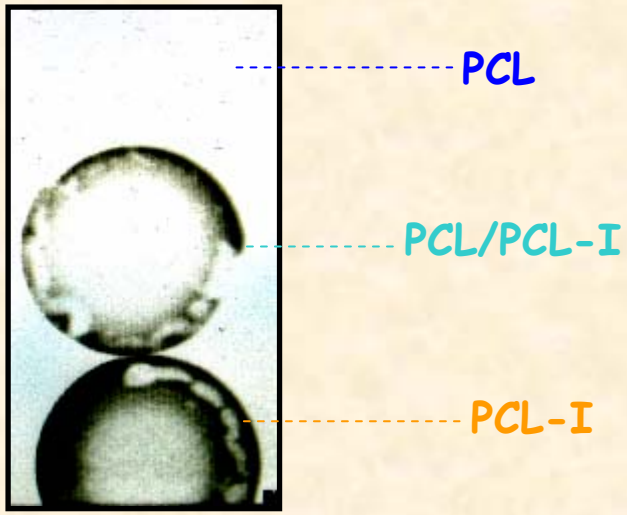
Relations structures-propriétés: suppléance multiple

Propriété : radio-opacité



PCL-I utilisée comporte 10% de motifs iodés

Echantillon Masse totale 100mg	Ø mm	e µm	E mm
PCL	11	620	2,45
PCL/PCL-I (50/50 w:w)	11	370	2,09
PCL-I	11	375	2,03



Appareil : PROSTYLE INTRA / PLANMECA
Paramètres d'irradiation :63kV / 8mA / 0,02s

•Implants polymères

⬇

Visualisables en Radiographie X

Introduction

Applications

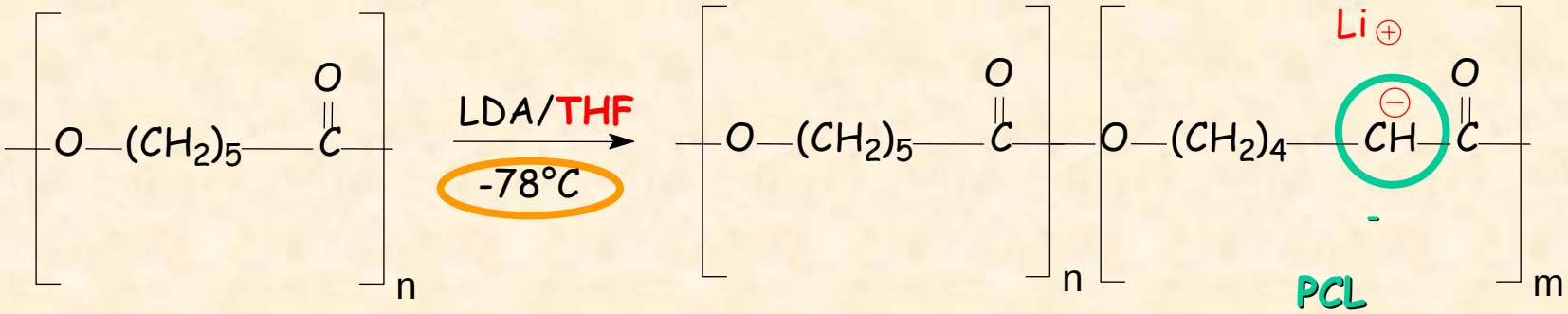
Relations-Structures/Propriétés

Modification de surfaces

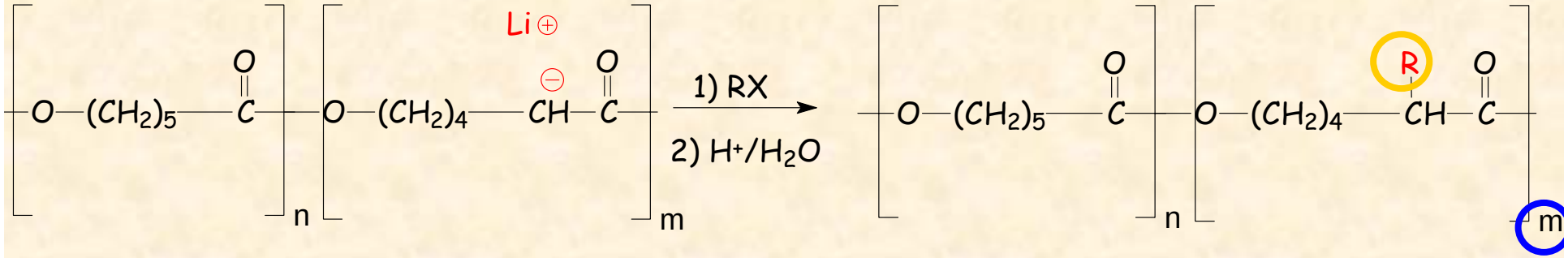
Modification chimique par voie anionique de poly(ε-caprolactone)

S. Ponsart CRBA (2000)

Etape 1 : formation de carbanions

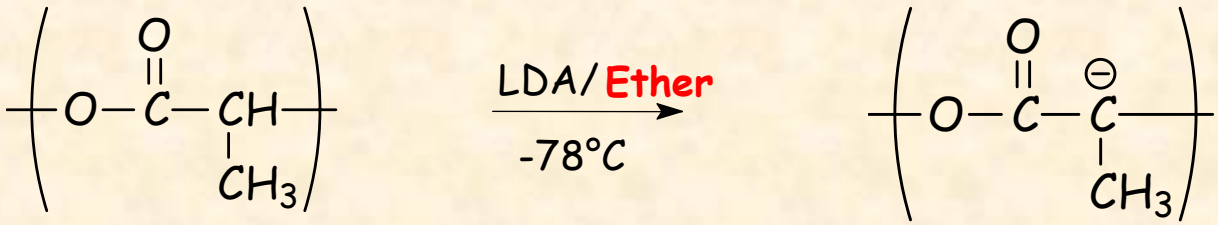


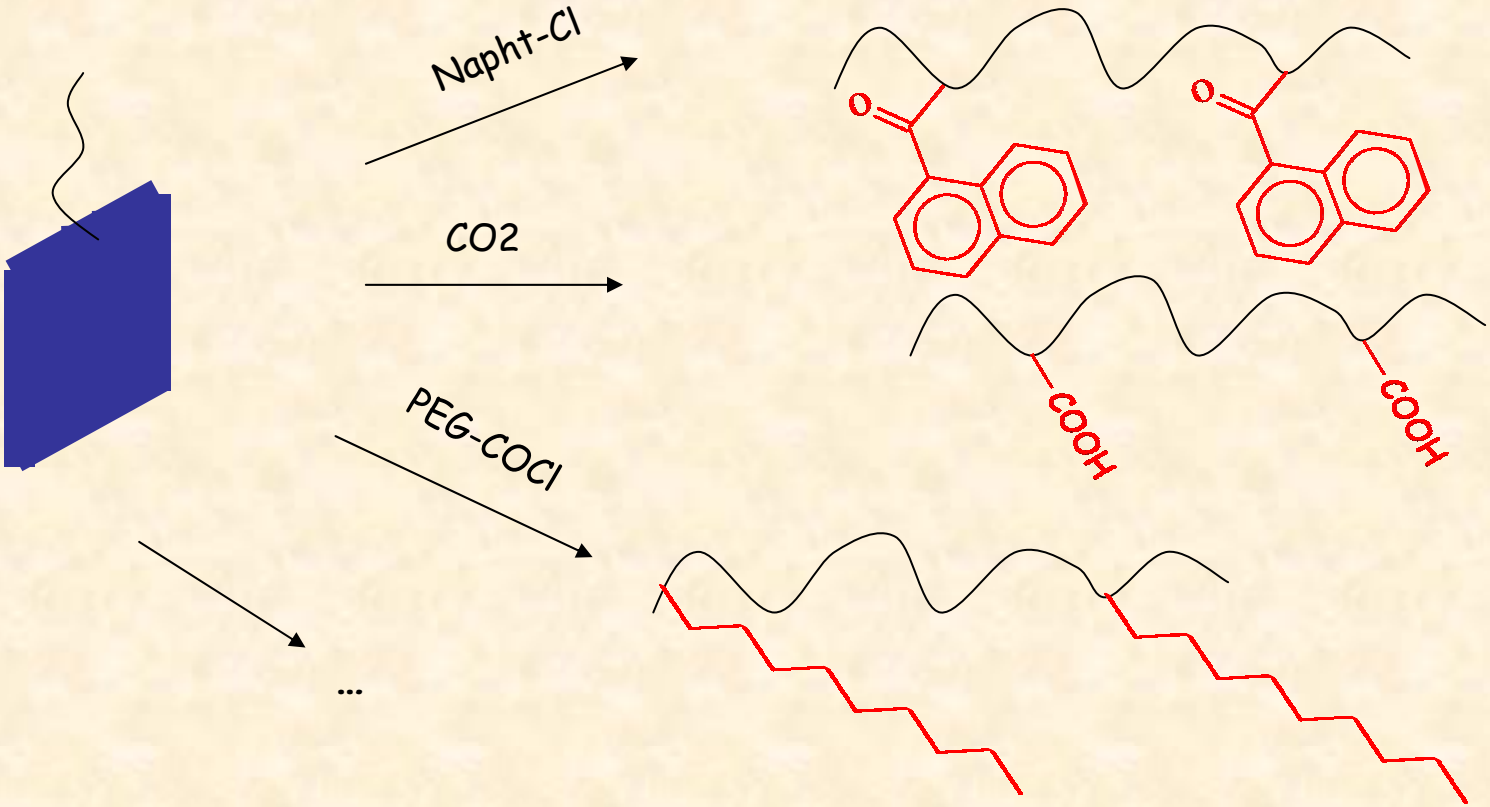
Etape 2 : réaction sur le macro-polycarbanion



2 paramètres : nature du substituant R degré de substitution m

Relations structures-propriétés: modification de surface





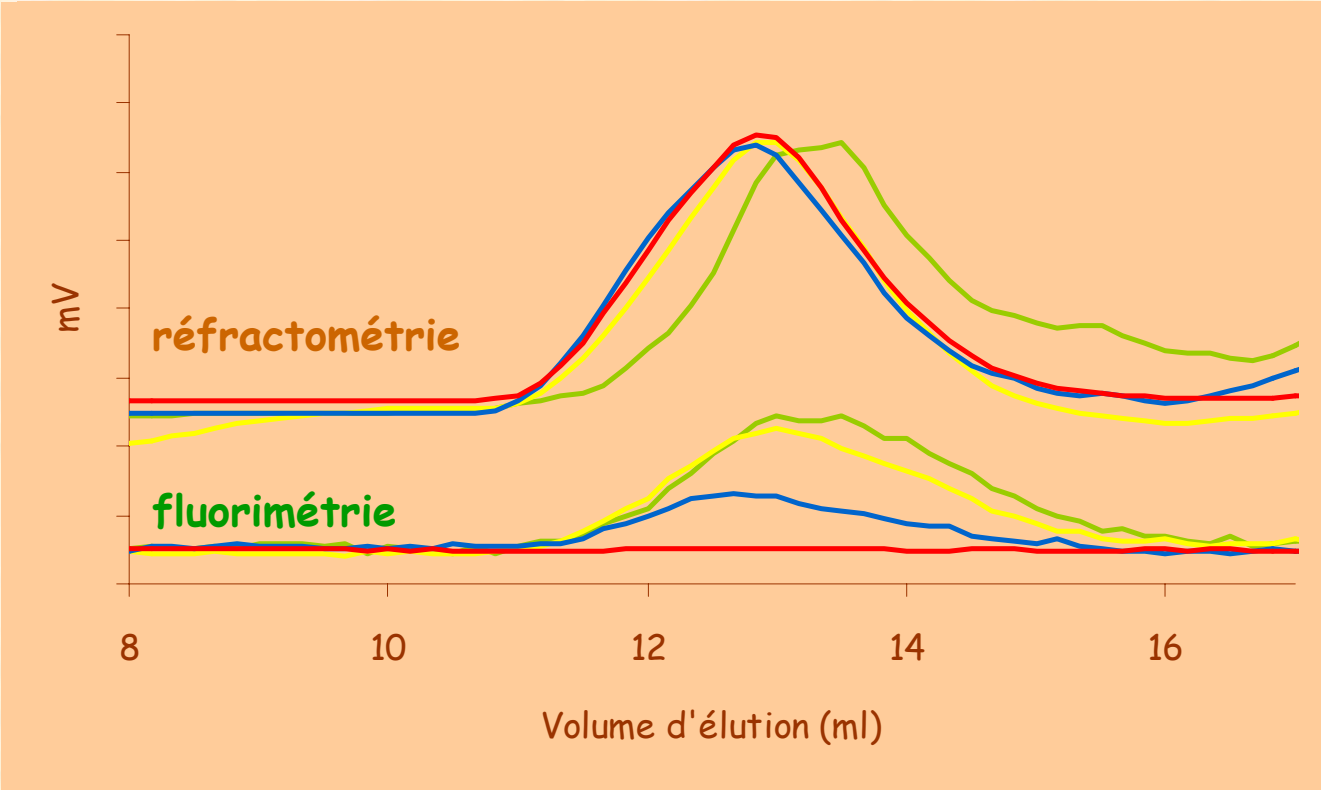
Relations structures-propriétés: modification de surface

Réaction en milieu hétérogène :
chlorure de naphtoyle /éther diéthylique

Couche extérieure 1

Couche 3 extérieure 1

Cœur



- Cœur non substitué
- Couche extérieure substituée

Implants à suppléance mixte: polyesters dégradables applications temporaires dans le domaine de la santé

Merci à

Suming Li
Henri Garreau
Xavier Garric
Marie-Lise Mathé
Stéphanie Ponsart
Benjamin Nottelet

…Et à tous les autres….

Institut Max Mousseron
Max Mousseron Institute

Implants à suppléance mixte: polyesters dégradables applications temporaires dans le domaine de la santé

Jean COUDANE

Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR CNRS 5247

Centre de Recherches sur les Biopolymères Artificiels

Faculté de Pharmacie, Montpellier, France

jcoudane@univ-montp1.fr

Institut Max Mousseron
Max Mousseron Institute