



# Les polymères « bio » dégradables

Laurence Moine

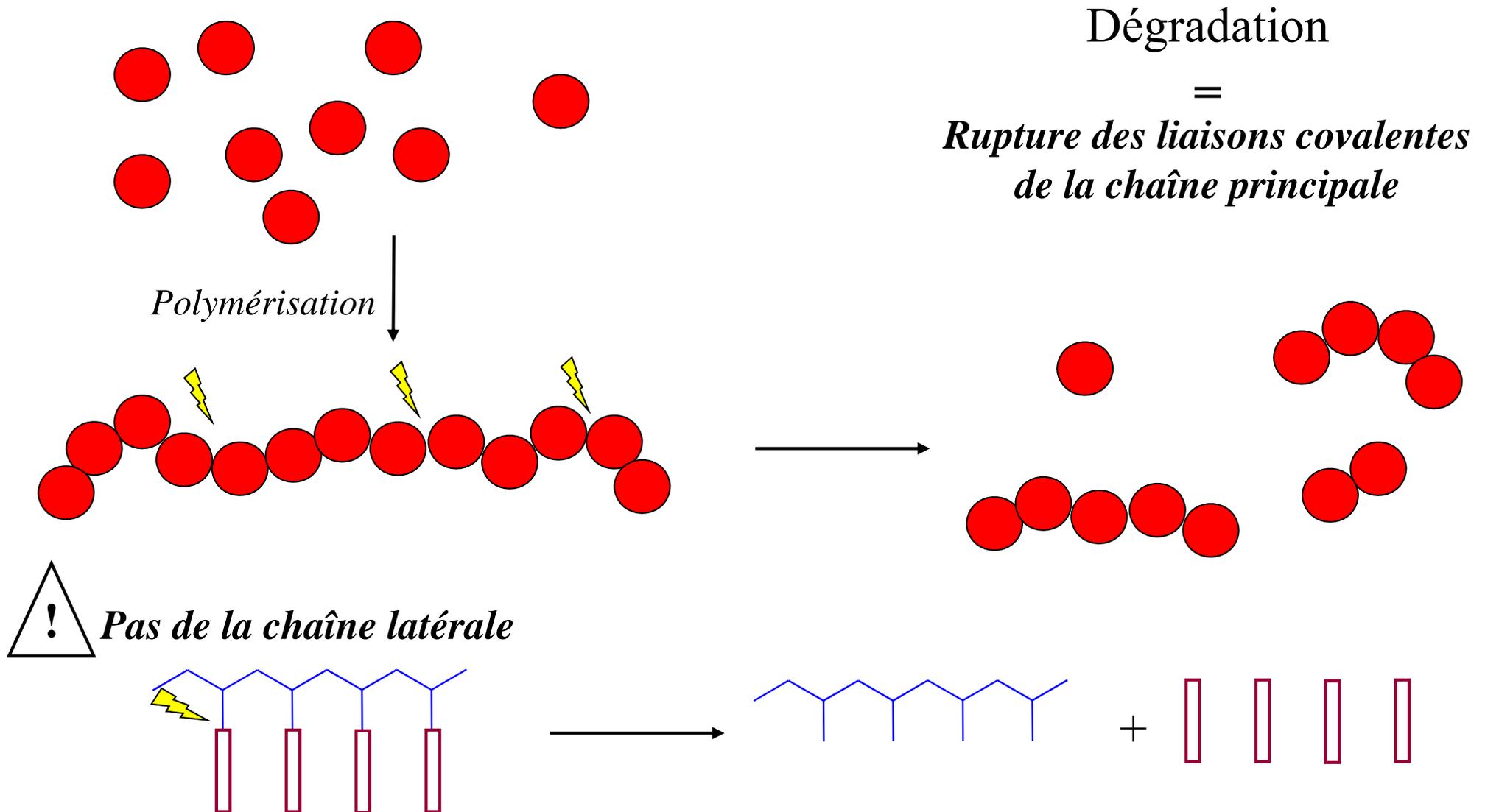
Tour D5 1<sup>er</sup> étage



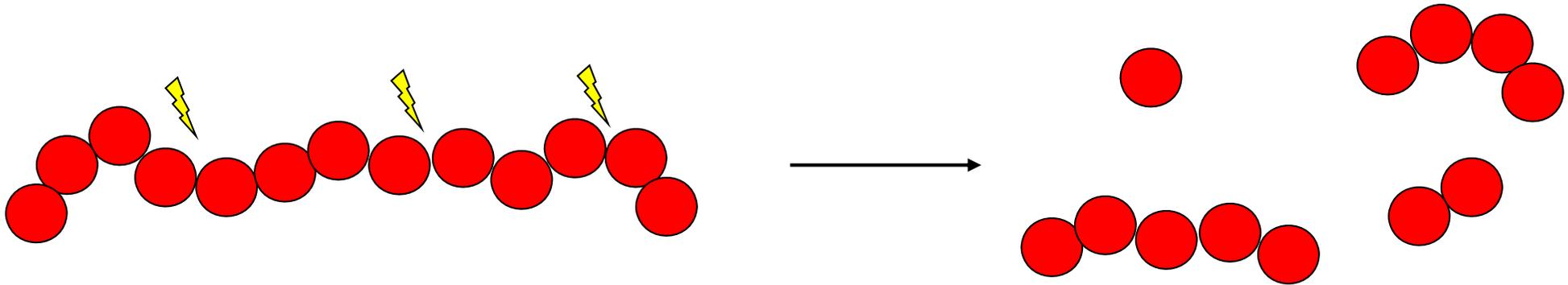
# PLAN

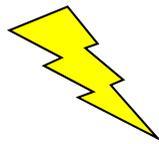
- 1 - Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?**
- 2 - Les techniques de polymérisation**
- 3 - Les polymères en solution**
- 4 - Propriétés thermiques**
- 5 - Propriétés mécaniques**
- 6 - Les polymères biodégradables**
- 7 - Mécanisme de dégradation**
- 8 - Les poly(acides lactiques)**
- 9 - Copolymère poly(acide lactique-co-acide glycolique)**
- 10 - Les poly(hydroxyalcanoates)**
- 11 – Les polysaccharides**
- 12 – Les polyaminoacides**

# Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?



# Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?



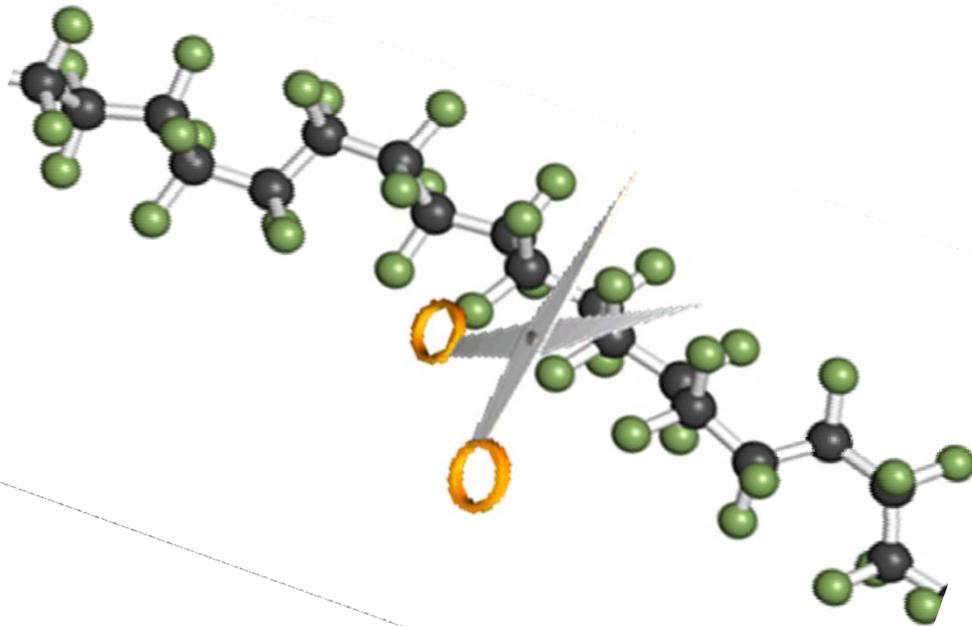
- 
- *Thermique*
  - *Oxydante (fixation O<sub>2</sub>)*
  - *Lumineuse*
  - *Mécanique*
  - *Chimique...*

# Dégradation vs érosion

**Dégradation**

=

**Rupture d'une liaison covalente**



**Erosion**

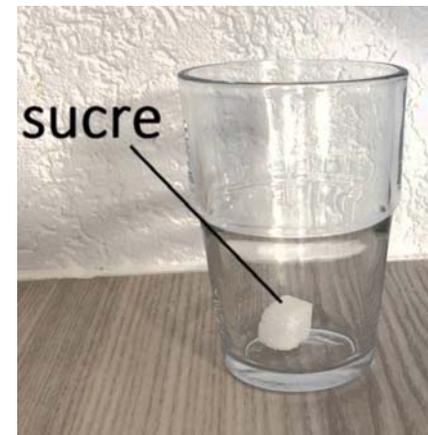
=

**Changement physique de taille,  
de forme, de masse d'un  
dispositif**

**Cela peut-être la conséquence d'une  
dégradation, d'une dissolution, d'une  
usure mécanique**

**MAIS**

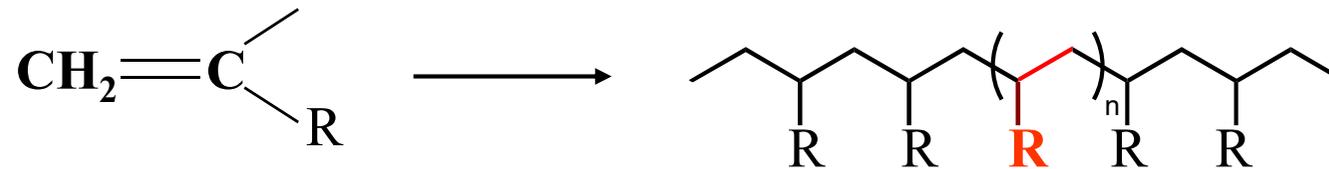
**On peut avoir de l'érosion sans  
dégradation**



# Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?

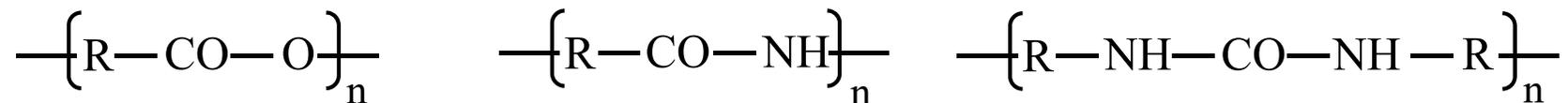
## ❖ Famille de polymères :

### ➤ Polyoléfines :



Dégradation : *Thermique, Oxydante, Lumineuse, Mécanique, Chimique...*

### ➤ Poly-esters, -amides, -uréthanes, etc :



Dégradation Chimique (*hydrolyse*)

### ➤ Polymères naturels : Polysaccharides, ADN, Protéines,...

Dégradation Chimique (*enzyme*)

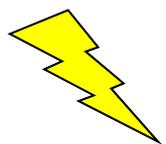
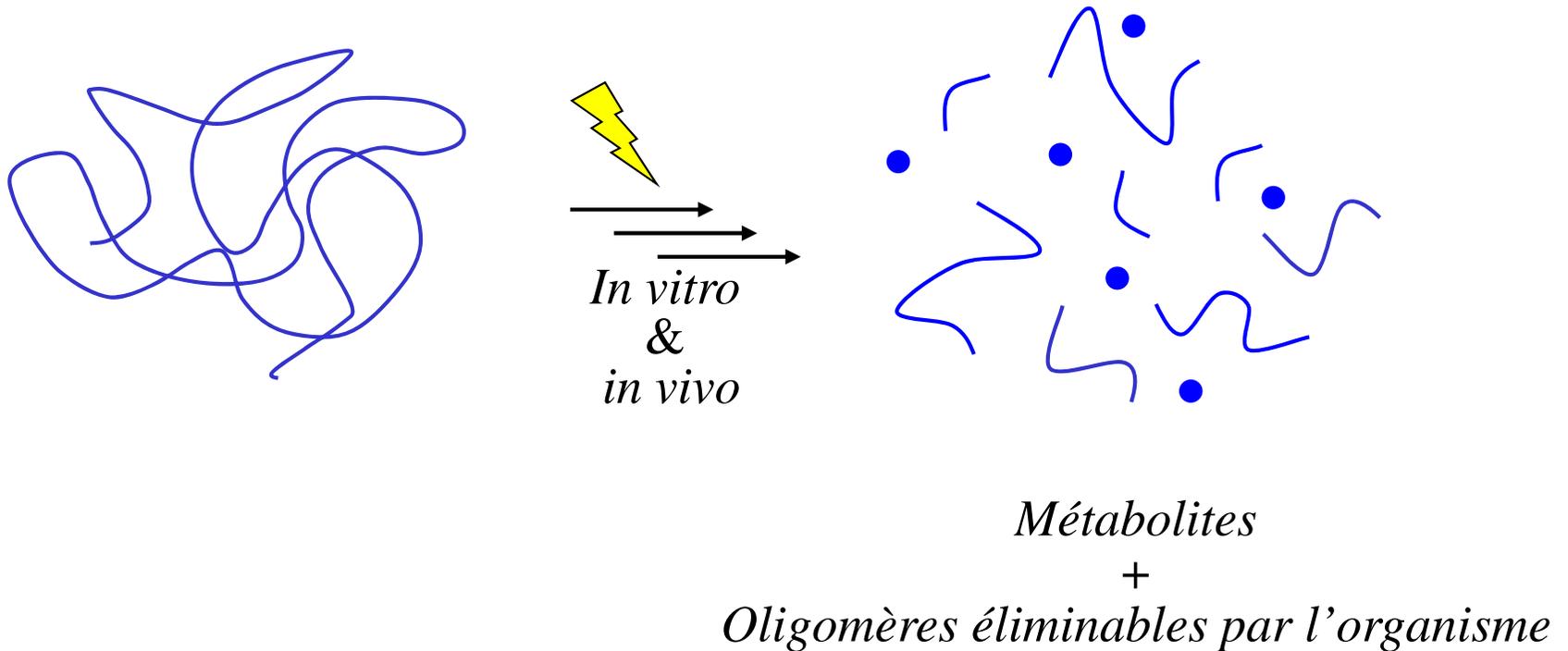
# Qu'est-ce qu'un polymère BIOdégradable ?

## Définition Européenne :

« Un matériau est dit biodégradable s'il est dégradé par des microorganismes. Le résultat de cette dégradation est la formation d'eau, de  $CO_2$  et/ou de  $CH_4$  et, éventuellement, des sous-produits (résidus, nouvelle biomasse) non toxiques pour l'environnement. »

# Qu'est-ce qu'un polymère BIodégradable ?

## Biodégradation de biomatériaux :

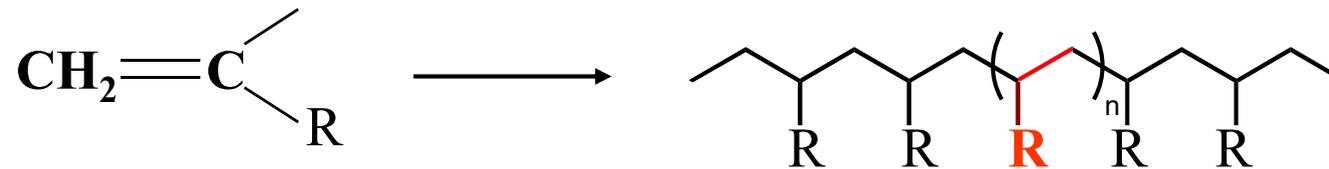


= hydrolyse chimique ou enzymatique

# Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?

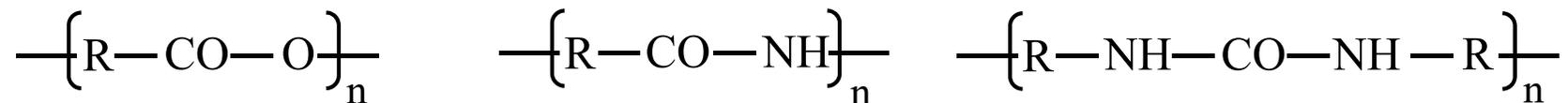
## ❖ Famille de polymères :

### ➤ Polyoléfines :



Dégradation : *Thermique, Oxydante, Lumineuse, Mécanique, Chimique...*

### ➤ Poly-esters, -amides, -uréthanes, etc :



Dégradation Chimique (*hydrolyse*)

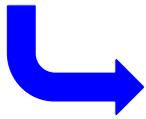
### ➤ Polymères naturels : Polysaccharides, ADN, Protéines,...

Dégradation Chimique (*enzyme*)

# Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?



Tous les polymères subissent un certain degré de dégradation

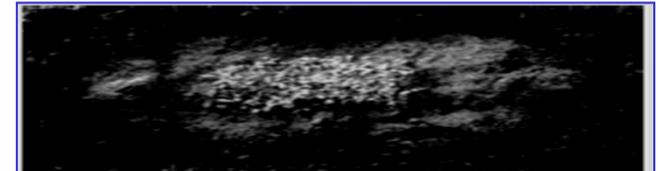


Les polymères « dégradables » sont ceux qui se dégradent dans une échelle de temps compatible avec la durée d'utilisation attendue

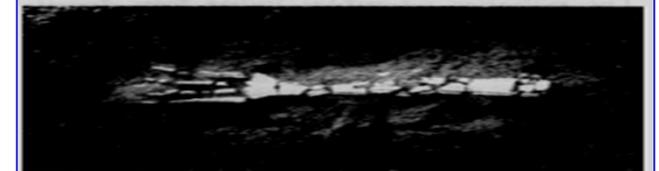
- **Polymères biodégradables :**  
**24 h à ~ 5 ans**
- **Polymères conventionnels (PE & PS) :**  
**500 – 1000 ans**

Fourchette en Poly(DL-Lactide)

**45 jours**



**33 jours**

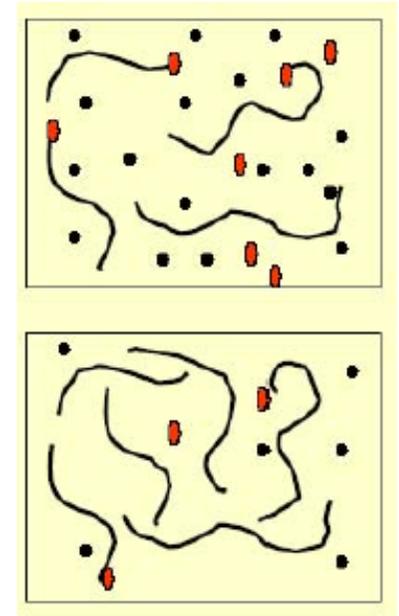
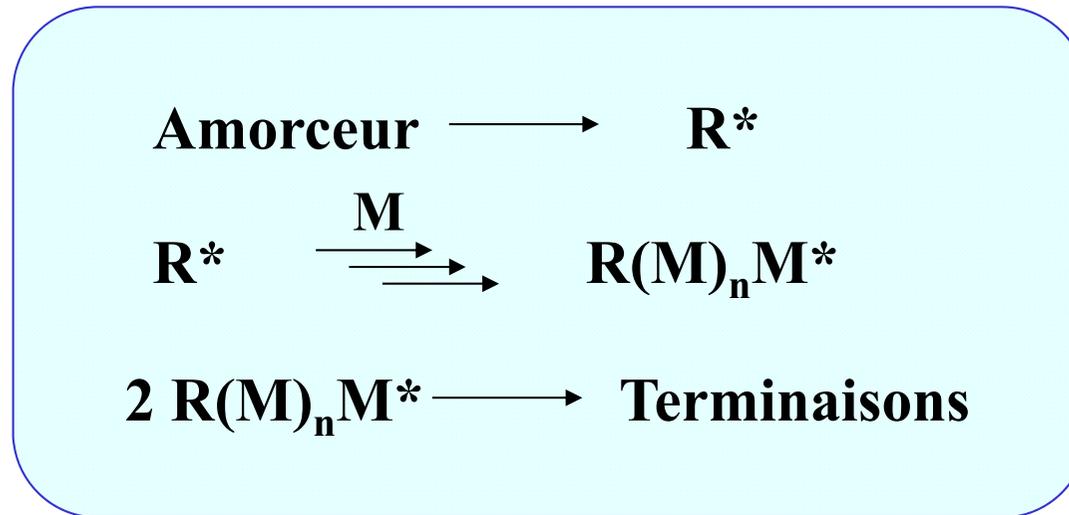


**0 jour**



# Technique de polymérisation

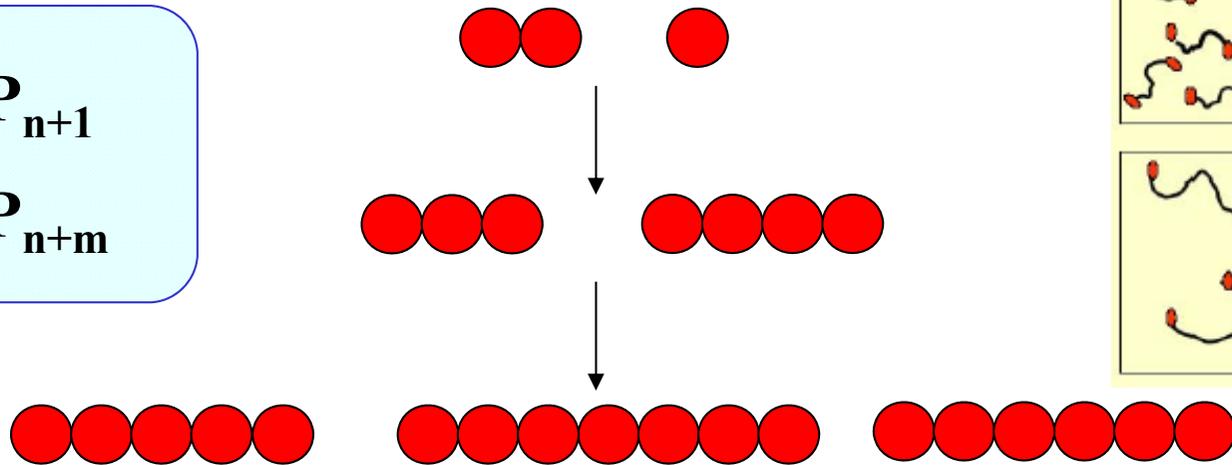
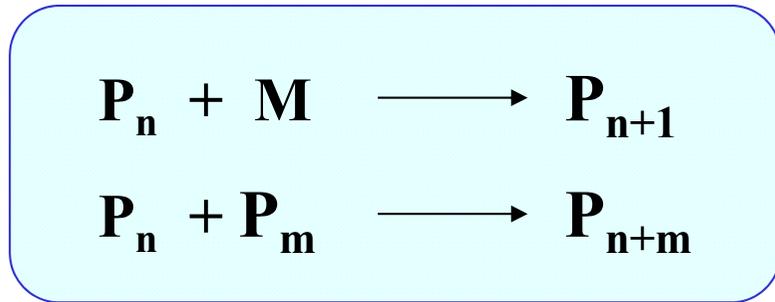
# La Polymérisation en chaîne



- *Exige présence amorceur R\**
- *R\* = radical, cation ou anion*
- *Monomère de la famille des alcènes → Polyoléfines*



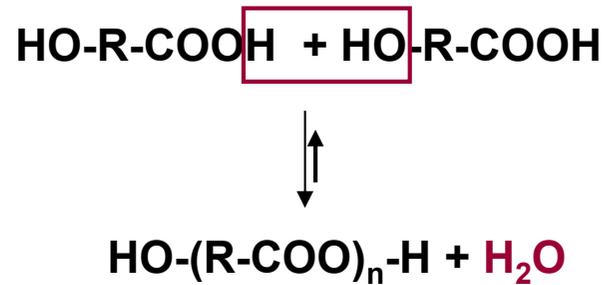
# La Polymérisation par condensation ou par étape



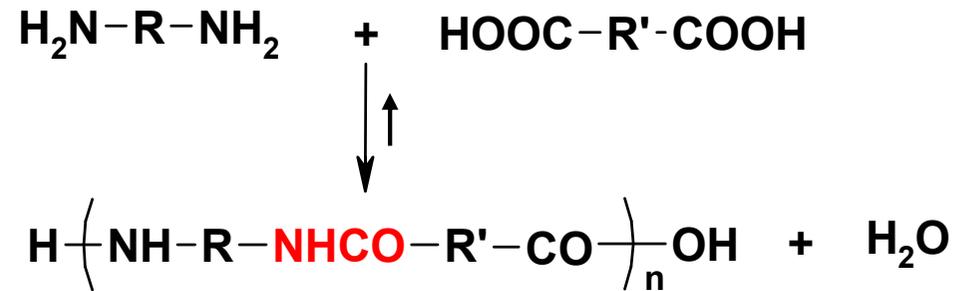
- *Toutes les molécules sont actives, **PAS** besoin d'amorceur*
- *Croissance par réaction entre un monomère avec une chaîne ou un autre monomère*
- *Temps de formation chaîne **long***

# La polycondensation

## Synthèse de polyester



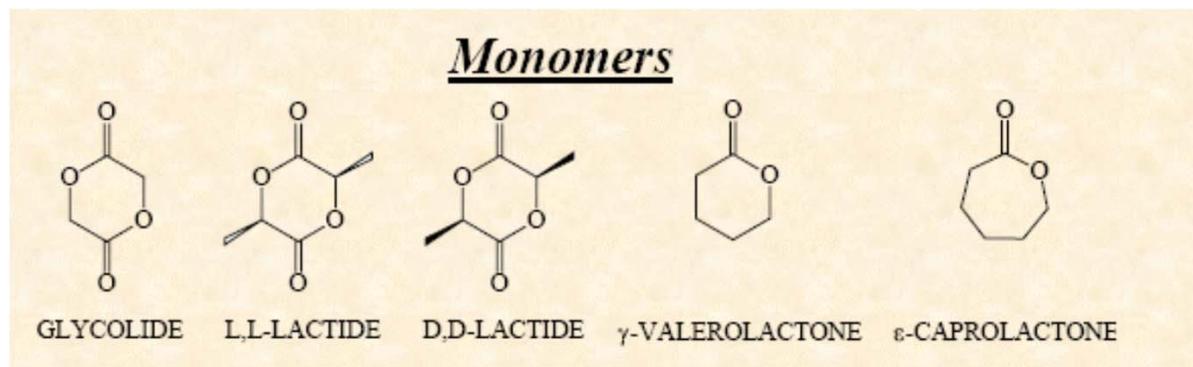
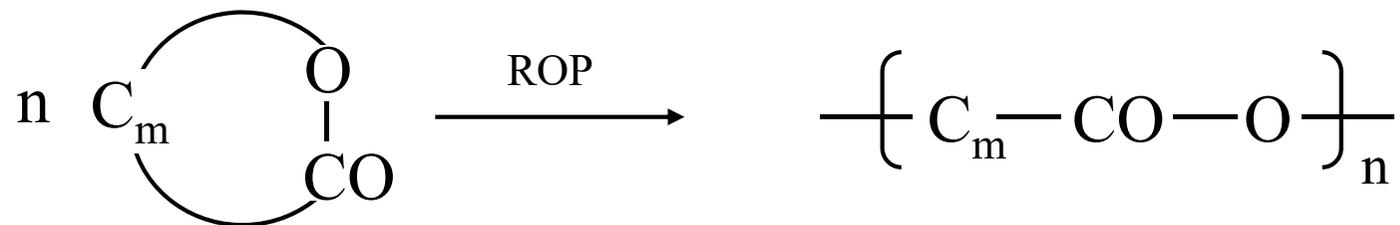
## Synthèse du nylon



Réaction équilibrée  $\longrightarrow$  Difficulté d'obtenir Mw élevée

Élimination des molécules d'H<sub>2</sub>O **MAIS conditions de réaction drastiques**

# Les Polymérisations par ouverture de cycle

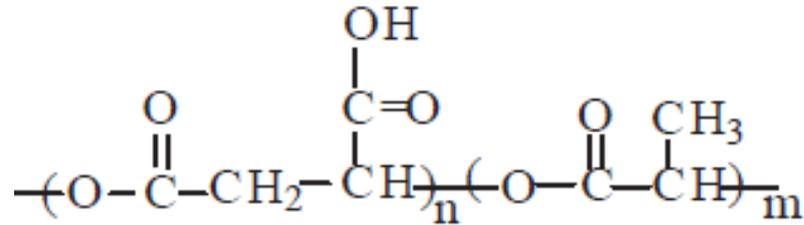


## Avantages :

- ✓ Synthèse masse molaire élevée
- ✓ Conditions douces
- ✓ Temps de réaction court
- ✓ Contrôle des masses par le rapport M/A

# Polycondensation vs ROP

## Copolymérisation de l'acide malique avec l'acide lactique



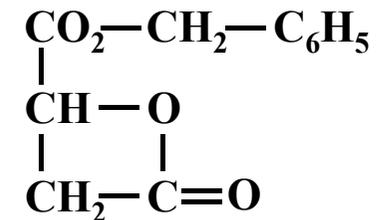
### Polycondensation

| Molar ratio in copolymer MA:LA | Mn (g/mol) |
|--------------------------------|------------|
| 1:0                            | 1070       |
| 1:0.62                         | 1170       |
| 1:1.08                         | 1400       |
| 1:2.45                         | 1700       |
| 1:3.46                         | 2140       |

### ROP

| Sample        | MA content (mol%) |                        | Yield | Copolymer <sup>b</sup> |                |                                |
|---------------|-------------------|------------------------|-------|------------------------|----------------|--------------------------------|
|               | Feeding           | Copolymer <sup>a</sup> |       | M <sub>n</sub>         | M <sub>w</sub> | M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub> |
| PLLA          | 0                 | 0                      | 97    | 221400                 | 398600         | 1.8                            |
| p-PLMA(96/4)  | 4                 | 4                      | 94    | 80010                  | 179800         | 2.2                            |
| p-PLMA(92/8)  | 8                 | 8                      | 92    | 61900                  | 117700         | 1.9                            |
| p-PLMA(86/14) | 13                | 14                     | 91    | 49500                  | 84100          | 1.7                            |

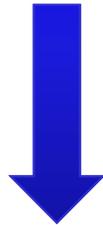
**Mais...**



# Propriétés des polymères

# Cahier des charges pour la conception d'un nouveau DM dégradable

**1<sup>ère</sup> question : pourquoi faire???**



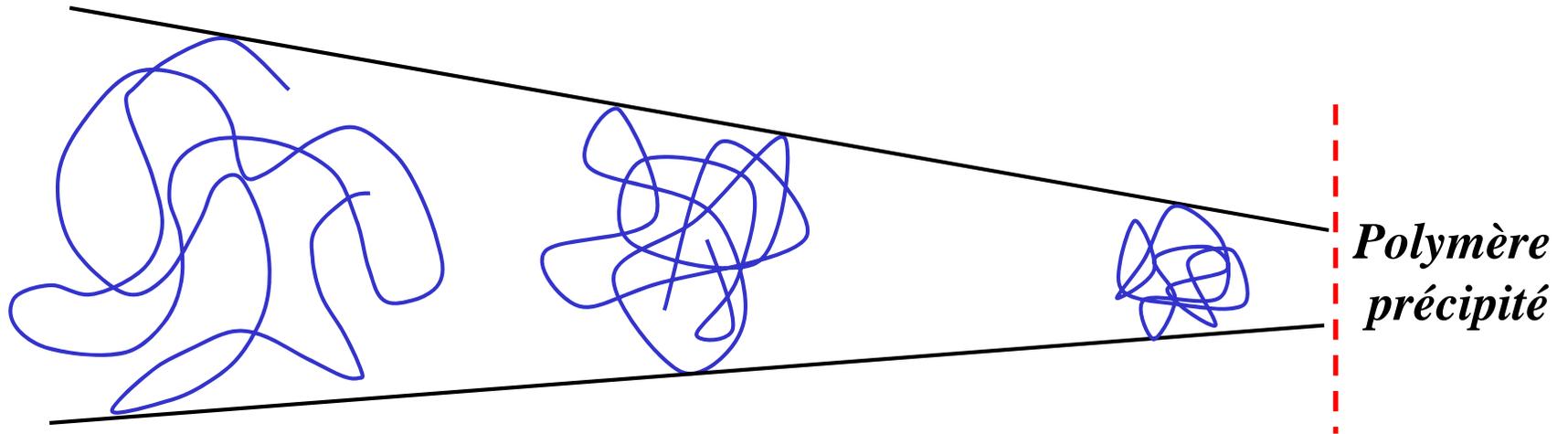
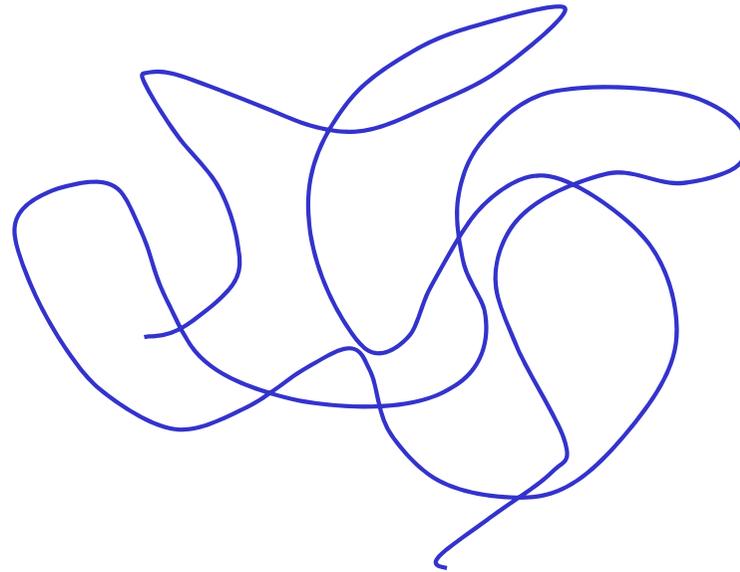
- 1. Lieu d'implantation**
- 2. Injectable vs implant**
- 3. Chargé ou chargeable en PA**
- 4. ...**



- 1. Propriétés en solution**
- 2. Propriétés thermique**
- 3. Propriétés mécaniques et...**
- 4. Temps de dégradation**
- 5. Produits de dégradation**

# Les polymères en solution

**Pelote statistique**



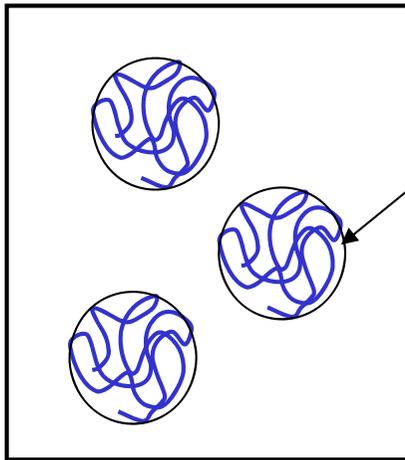
*Bon solvant*

*mauvais solvant*

*Solvant théta*

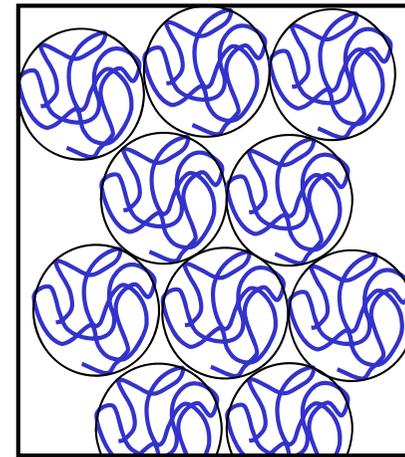
*Polymère  
précipité*

# Les polymères en solution

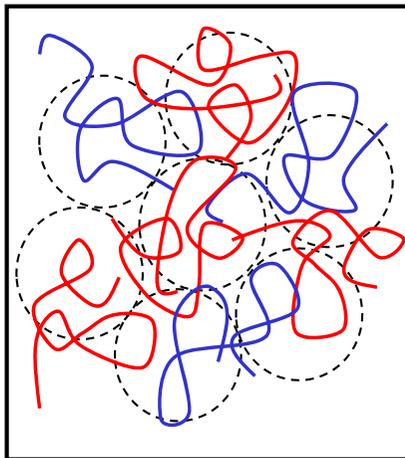


Blob

$C < C^*$   
*Solution diluée*



$C = C^*$   
*Concentration de recouvrement*

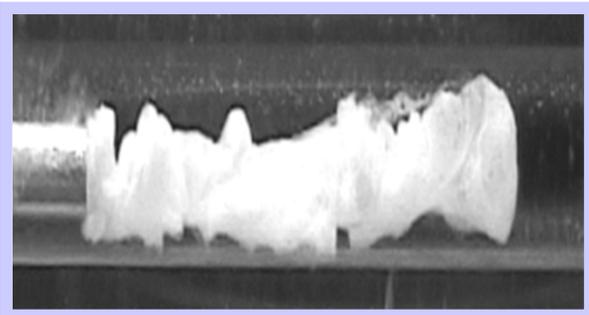
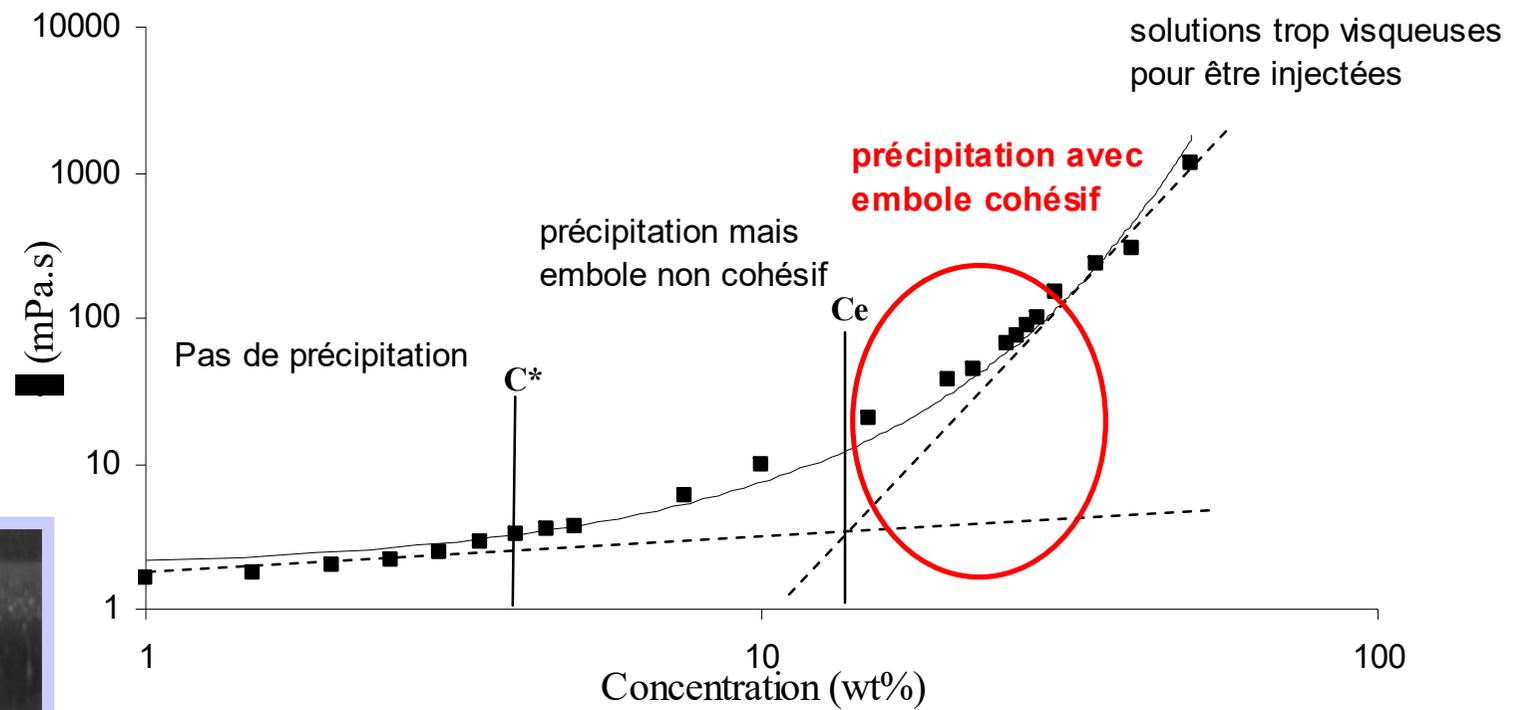
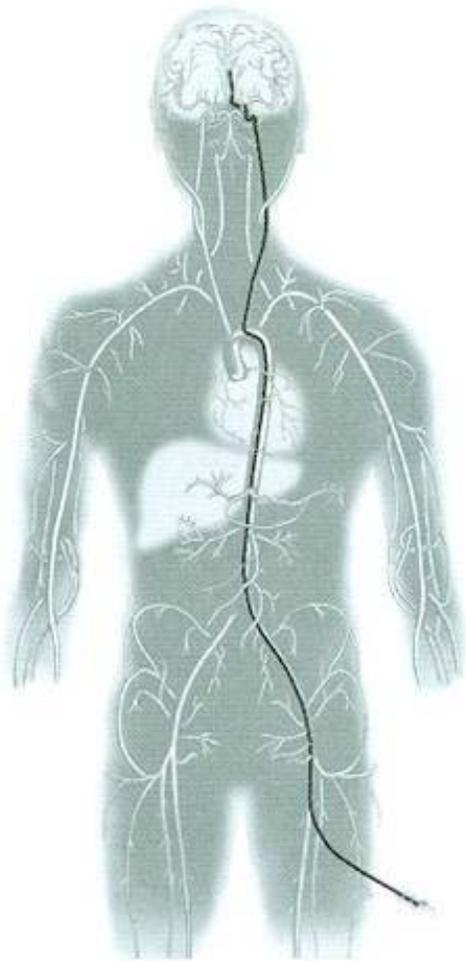


$C^* < C < C^{**}$   
*Solution semi-diluée*

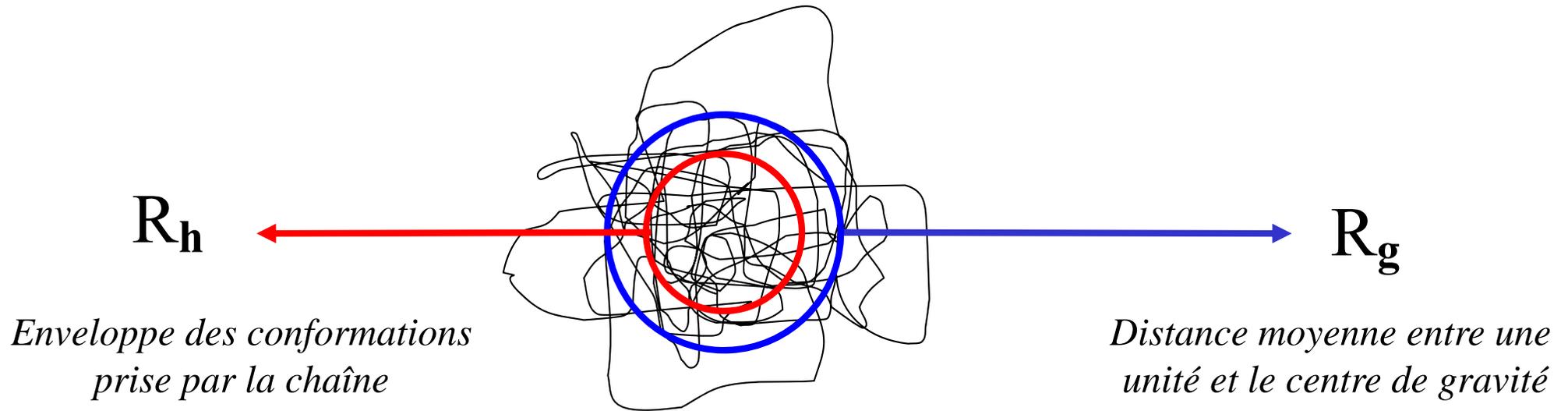


$C = C^{**}$   
*Solution concentrée*

# Les polymères en solution



# Grandeurs macromoléculaires en solution



## Conformation de la chaîne :

$$\rho = R_g / R_h \begin{cases} \rho = 0,6 \text{ sphère dure} \\ \rho = 1,5-2 \text{ Chaîne statistique} \\ \rho > 2 \text{ bâtonnet} \end{cases}$$

# Grandeurs macromoléculaires en solution

Masse molaire en nombre

Masse molaire en poids

polydispersité

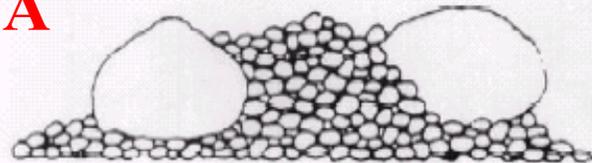
$$M_n = \frac{\sum n_i M_i}{\sum n_i}$$

$$M_p = \frac{\sum n_i M_i^2}{\sum n_i M_i}$$

$$I_p = \frac{M_p}{M_n}$$

Exemple :

**A**



500 pierres de 1 kg  
2 pierres de 250 kg  

---

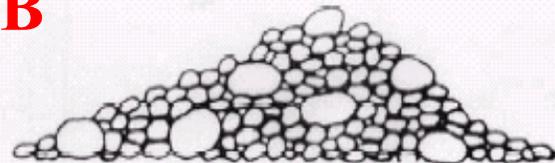
1000 kg

$$M_n = \frac{1000 \text{ kg}}{502 \text{ pierres}} = 1,99$$

$$I_p = 63$$

$$M_p = \frac{500 \times 1^2 + 2 \times 250^2}{1000} = 125,5$$

**B**



400 pierres de 1 kg  
100 pierres de 6 kg  

---

1000 kg

$$M_n = \frac{1000 \text{ kg}}{500 \text{ pierres}} = 2$$

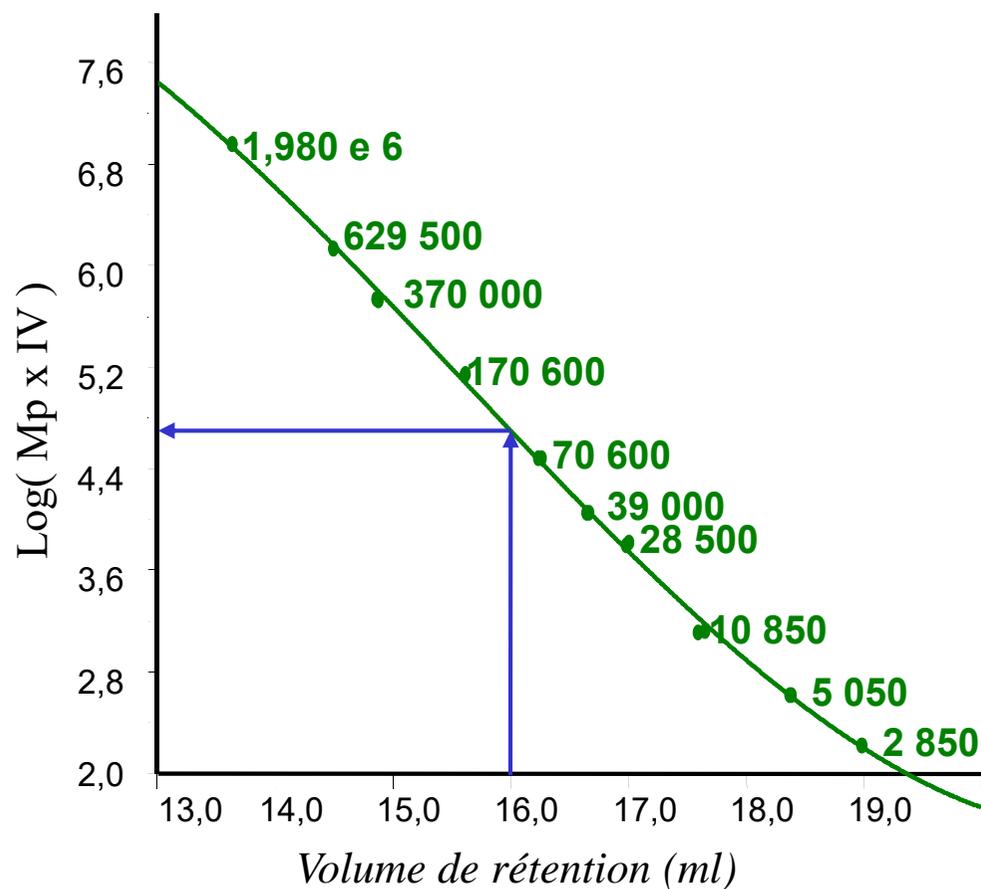
$$I_p = 2$$

$$M_p = \frac{400 \times 1^2 + 100 \times 6^2}{1000} = 4$$

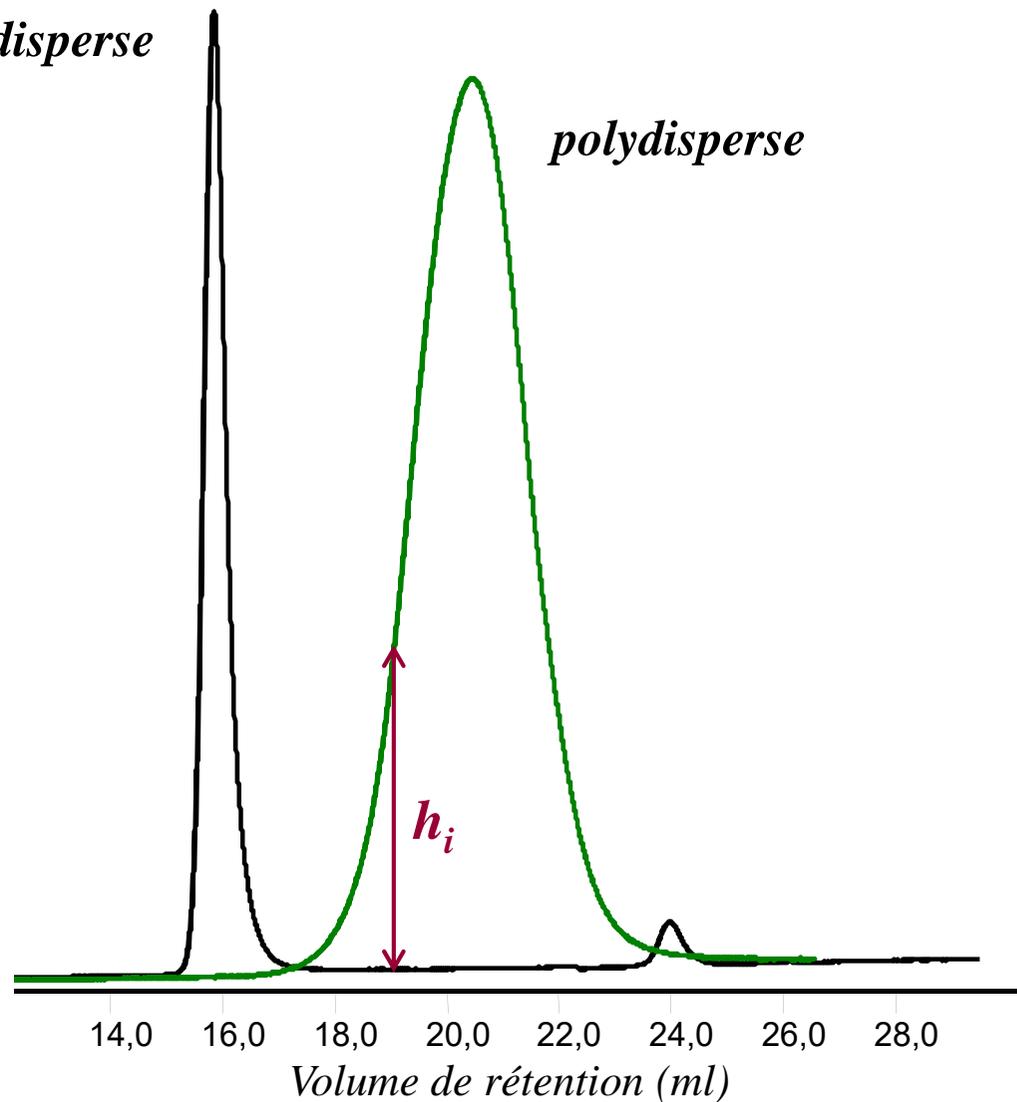
# Grandeurs macromoléculaires en solution

## SEC

### Courbe d'étalonnage

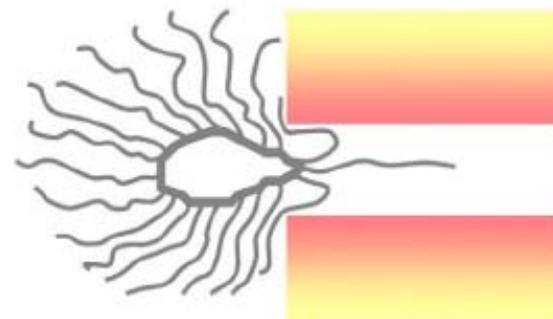
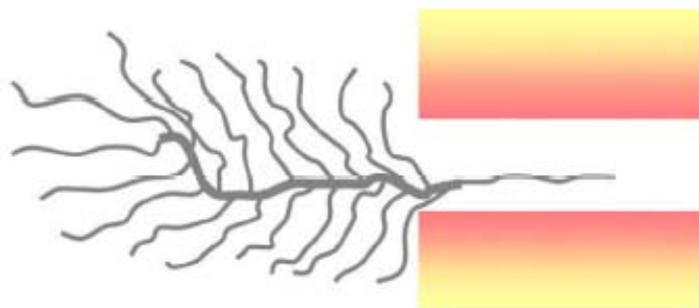
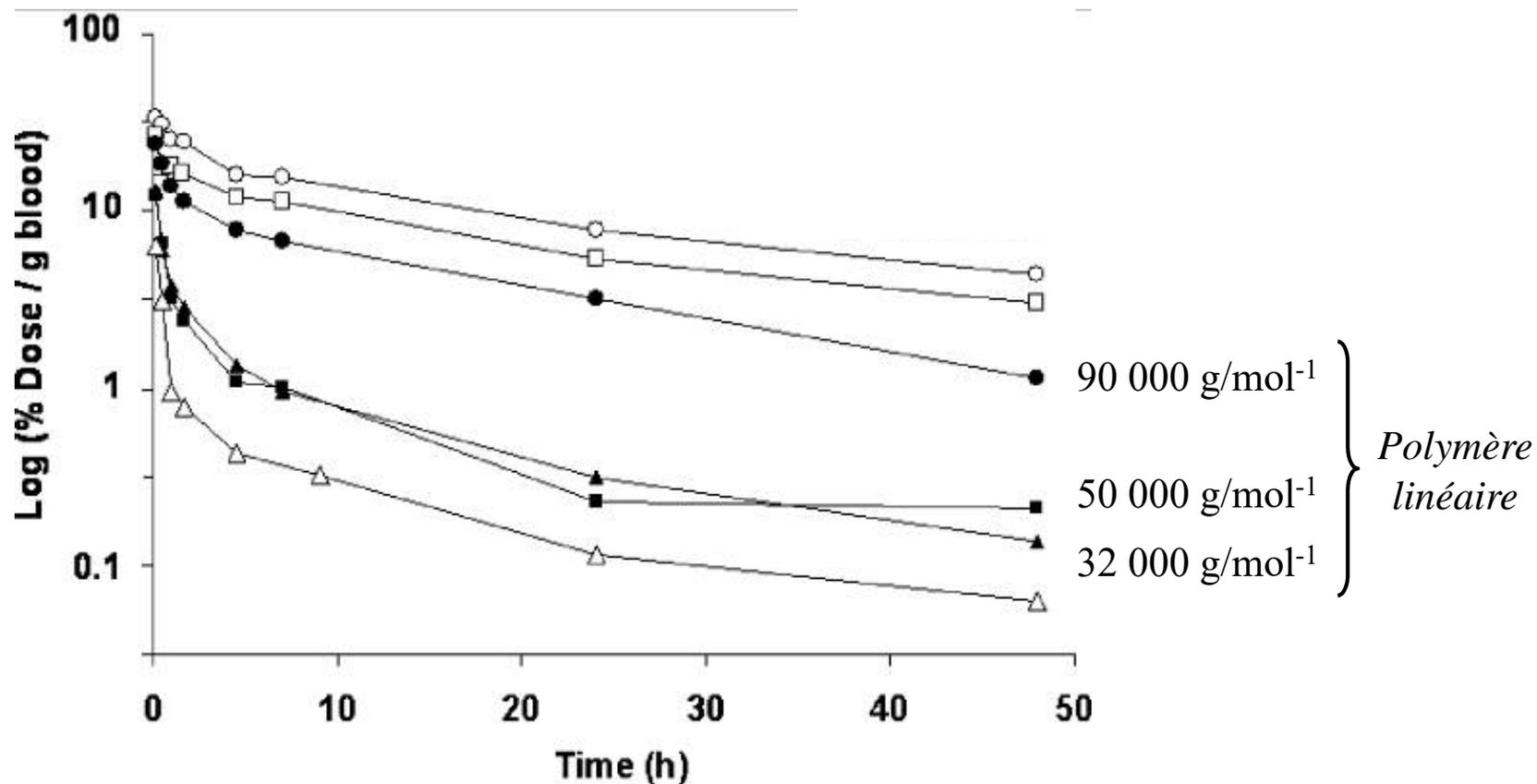


*monodisperse*



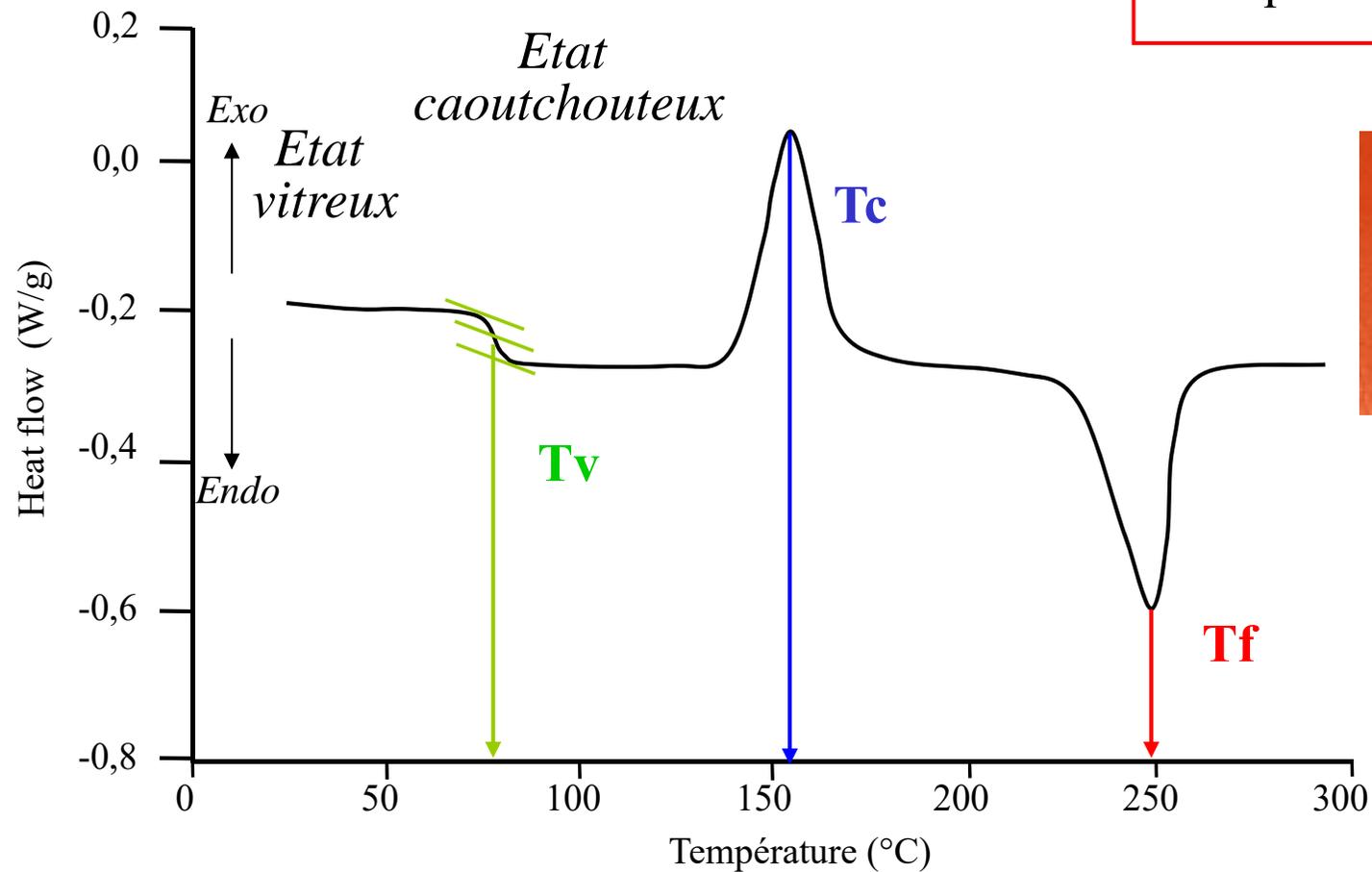
# Elimination rénale = f(Masse molaire)

Linear and cyclic polymer concentration in the blood as a function of time.



# Propriétés thermiques : Transition vitreuse

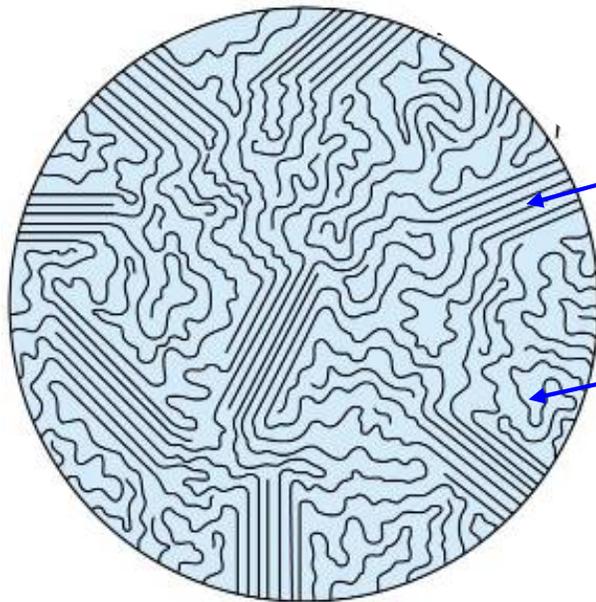
$T_v$  : point auquel le polymère passe d'un état durci à l'état de liquide visqueux



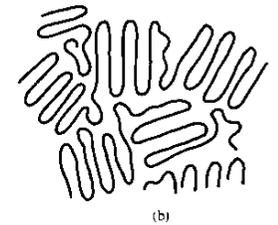
# Cristallinité

## ❖ Architecture atomique des polymères :

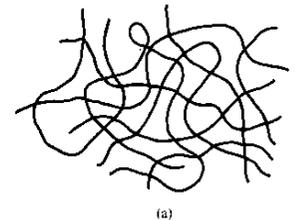
### Polymère semi-cristallin



*zones cristallisées*  
=  
*Arrangement ordonné*



*zones amorphes*  
=  
*Arrangement non ordonné*

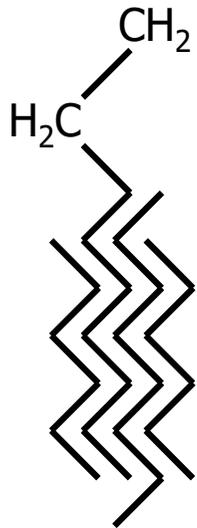


### Cristallisation :

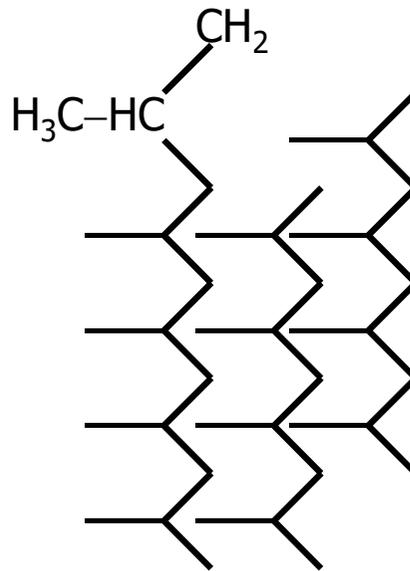
- ✓ rarement complète (à cause de l'encombrement)
- ✓ favorisée si :
  - symétrie,
  - structure simple
  - régularité des chaînes
  - absence de ramifications et de réticulations

# Cristallinité

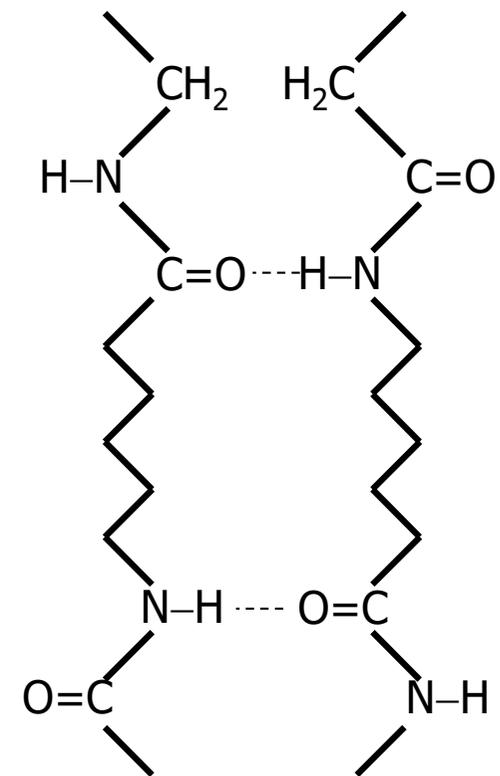
Polyéthylène



polypropylène

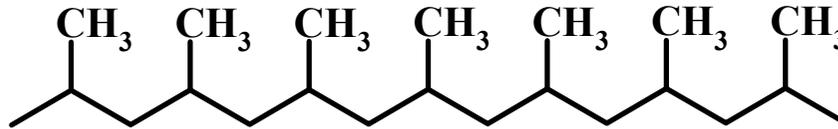
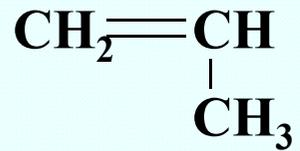


Nylon 6

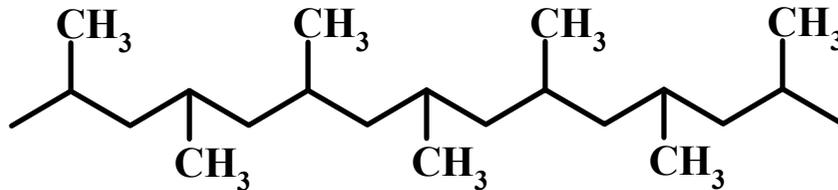


# Stéréoisomérisme

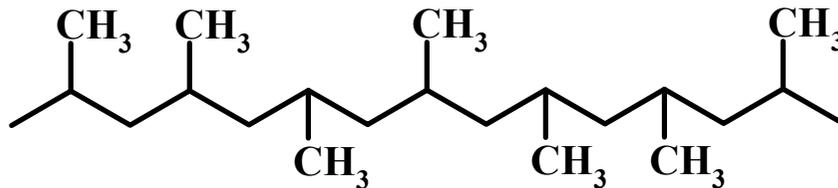
## ❖ Stéréoisomères du polypropylène :



*Isotactique*  
(groupes latéraux du même côté)



*Syndiotactique*  
(alternance des groupes latéraux)

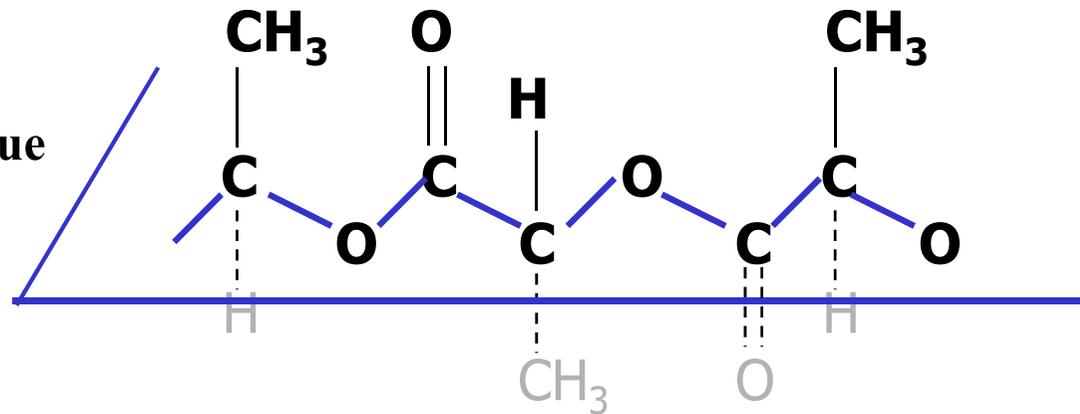


*Atactique*  
(distribution aléatoire des groupes latéraux)

**La tacticité détermine l'habilité du polymère à cristalliser**

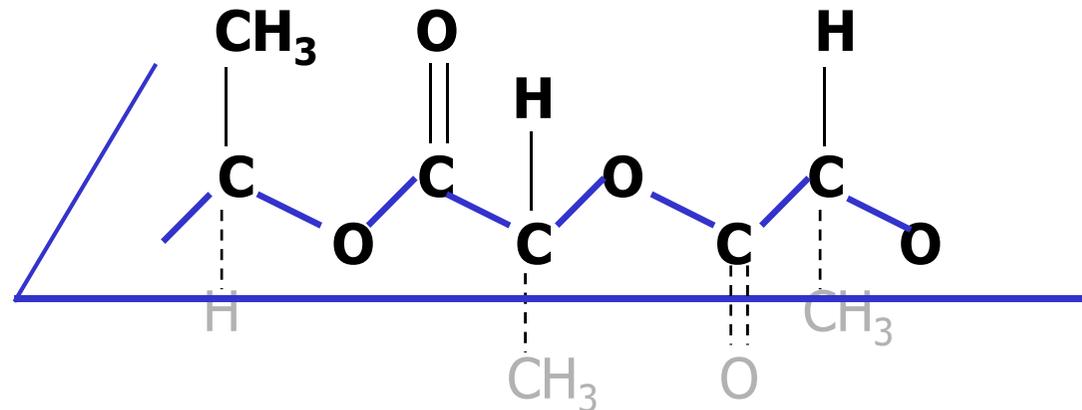
# Stéréoisomérisme

**Polylactide Syndiotactique**



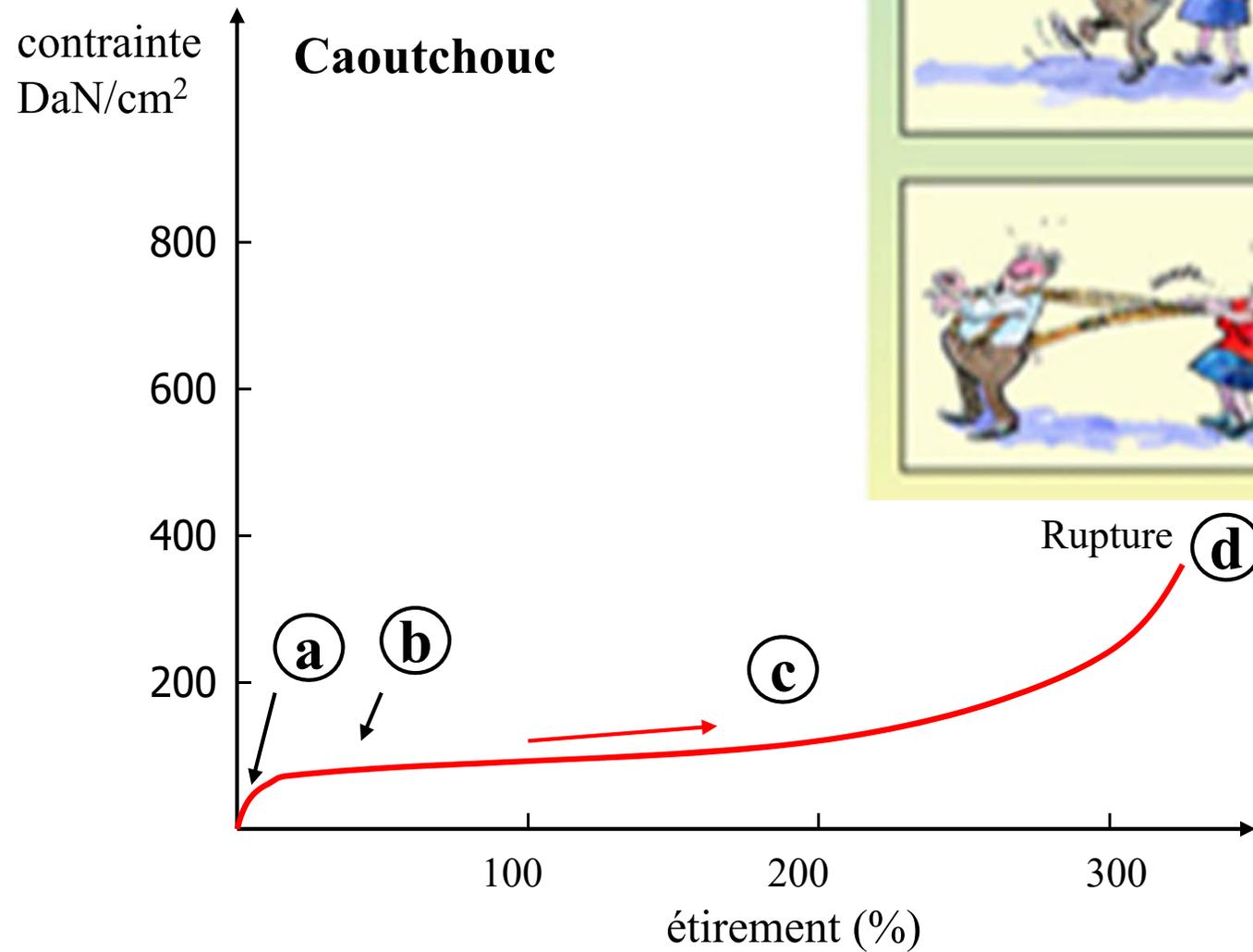
Organisation régulière  $\Rightarrow$  Matériau cristallin

**Polylactide Atactique**

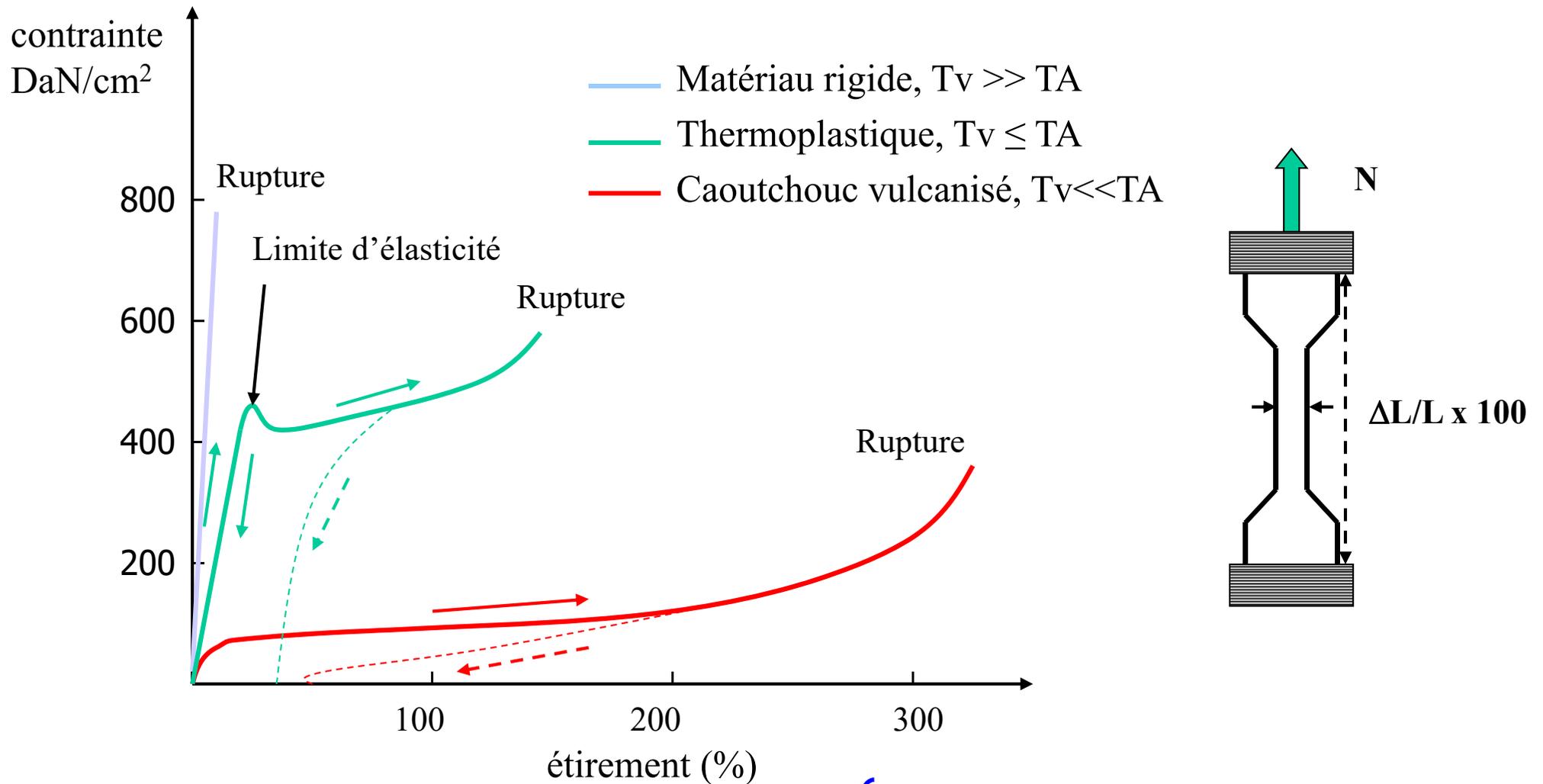


Organisation irrégulière  $\Rightarrow$  Matériau amorphe

# Propriétés mécaniques



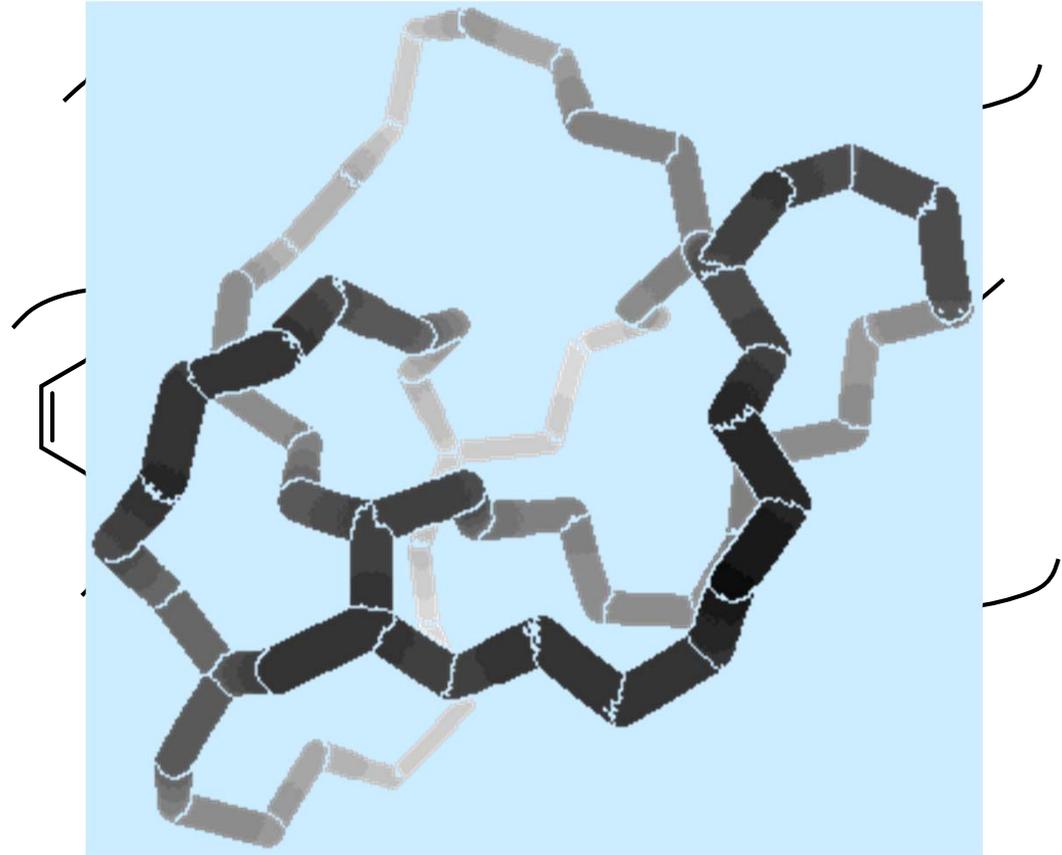
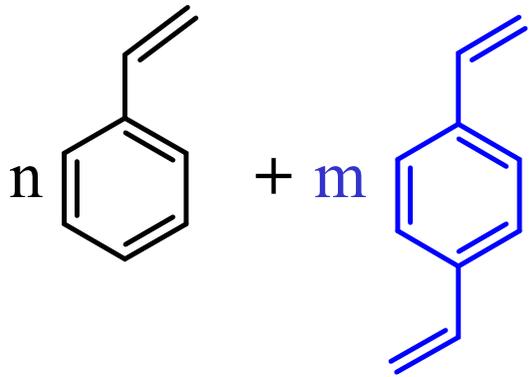
# Propriétés mécaniques



- Comportement dépend de :
- Energie de cohésion
  - $T_v$
  - Cristallinité
  - Présence de défauts

# Polymère réticulé

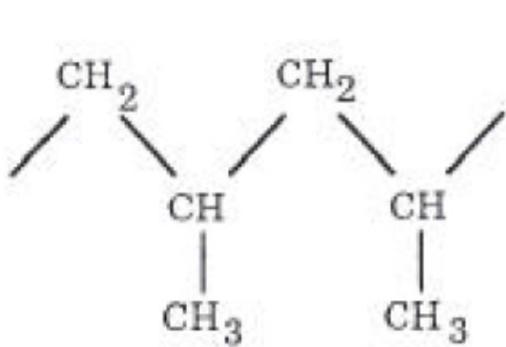
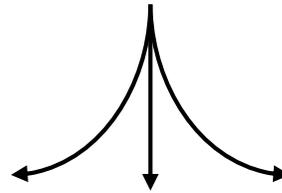
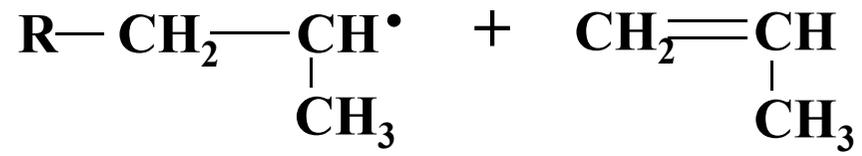
Polymère réticulé :



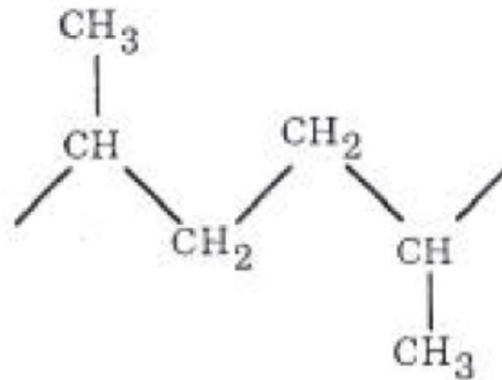
$$\% \text{ réticulation} = \left( \frac{m}{m + n} \right) \times 100$$

# Propriétés mécaniques

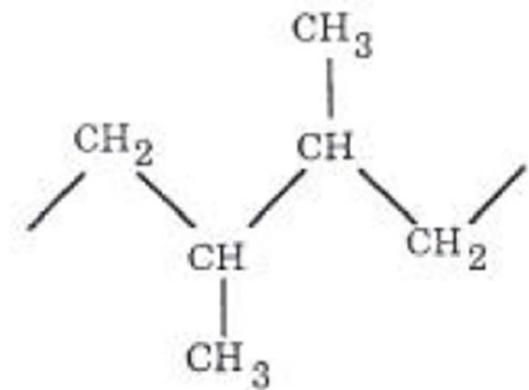
## ❖ Défauts de chaîne :



Tête à queue



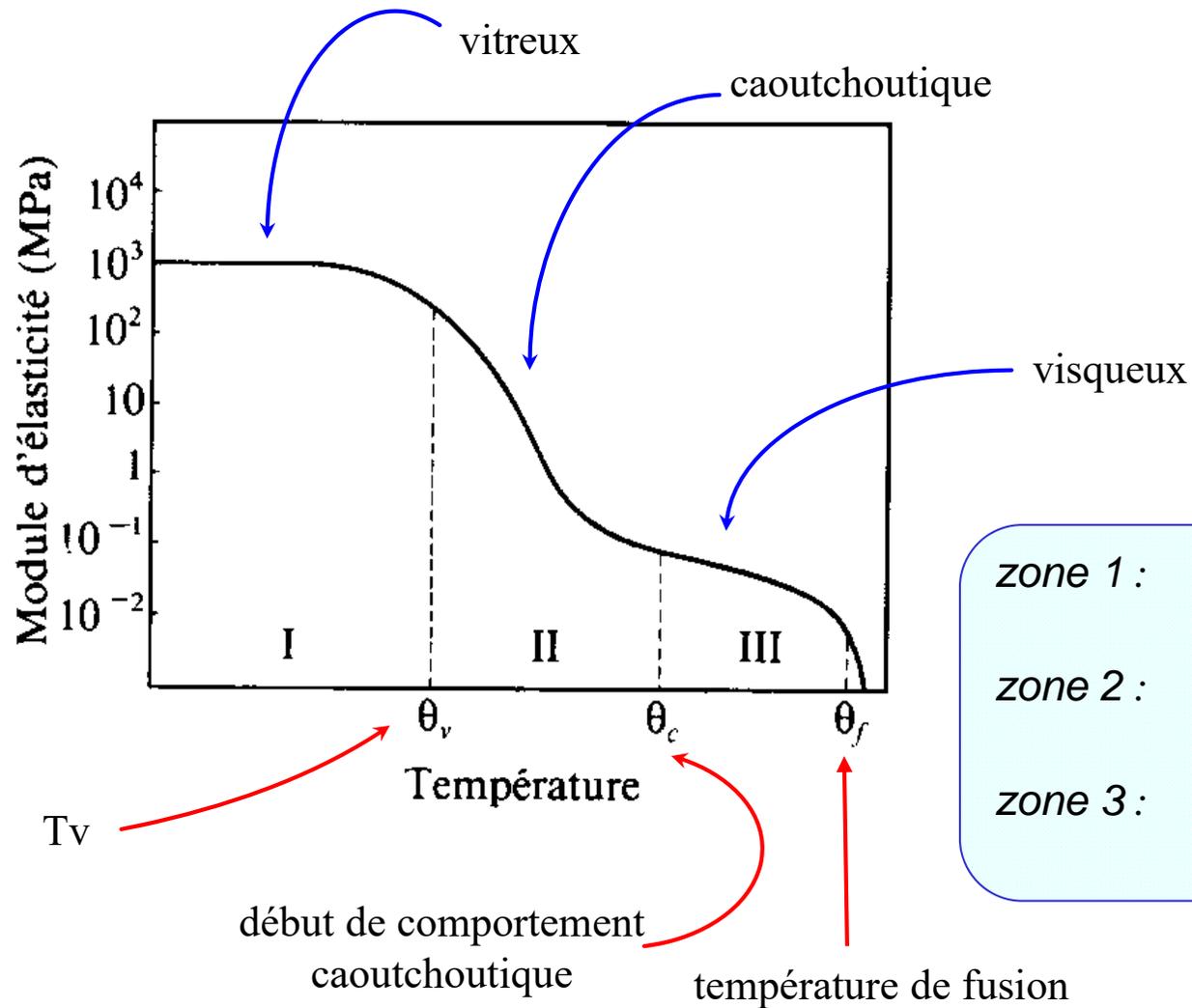
Tête à tête



Queue à queue

# Propriétés mécaniques

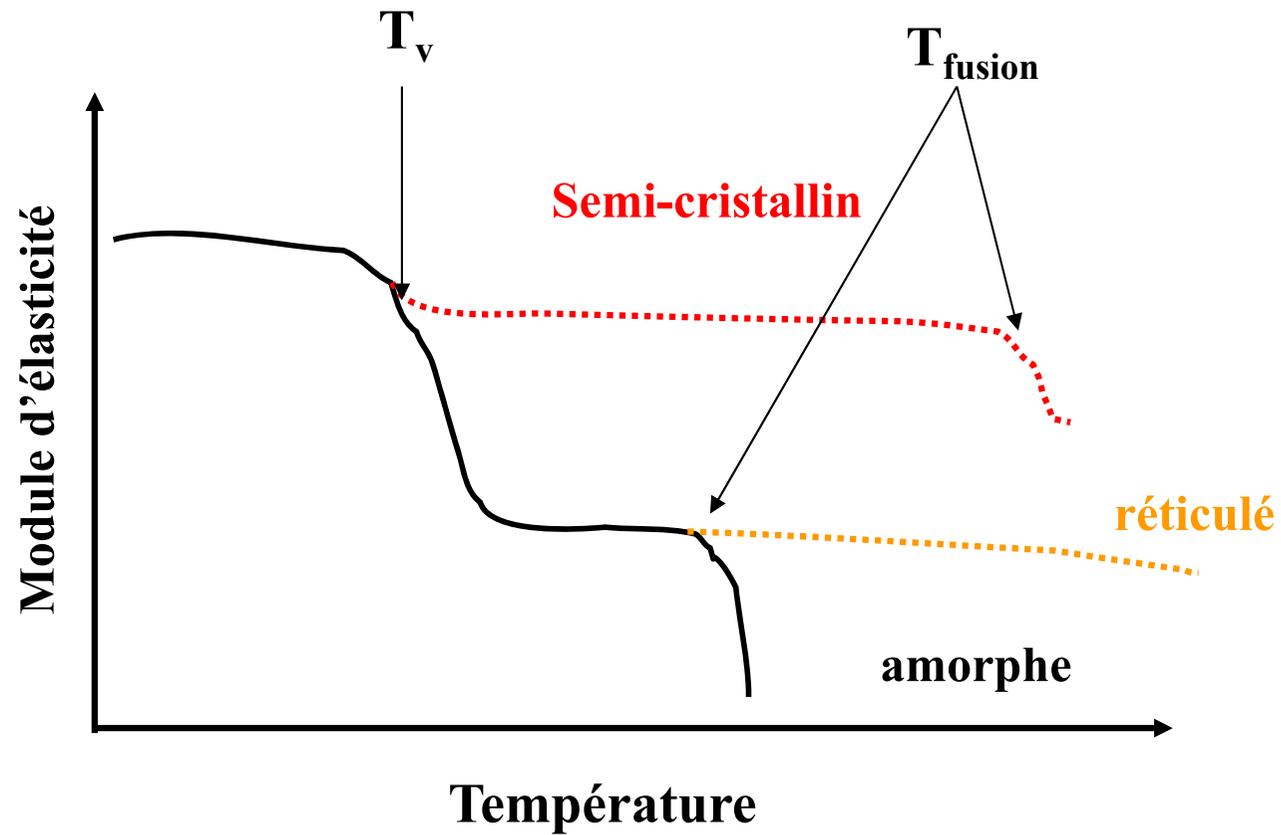
## ❖ rigidité des polymères :



- zone 1 : - état vitreux  
- polymère dans un état dur et fragile
- zone 2 : - augmentation de la souplesse  
- comportement caoutchoutique
- zone 3 : - effondrement de la rigidité  
- comportement de liquide visqueux

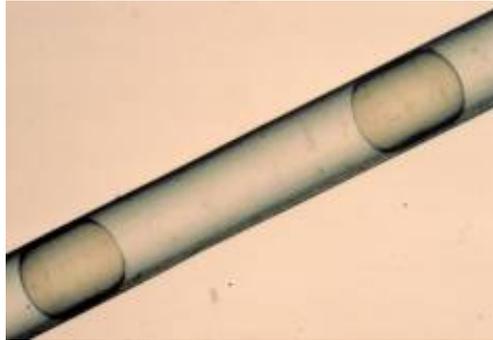
# Propriétés mécaniques

❖ rigidité des polymères :



# Propriétés mécaniques

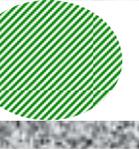
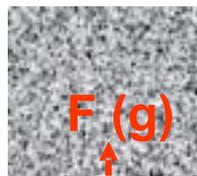
## Déformation de microsphères dans un cathéter



Compression Force

(g)

30  
25  
20  
15  
10  
5  
0



Deformation(%)

10

20

30

40

50

60

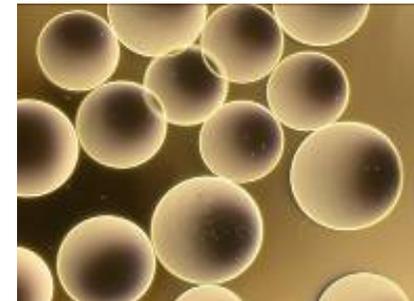
70

80

Deformation (%)

Embosphere

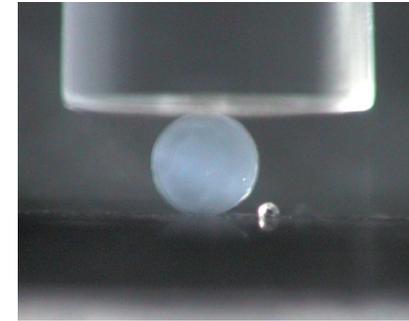
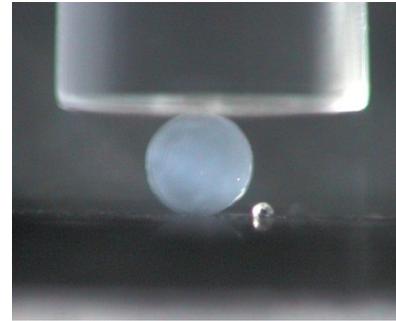
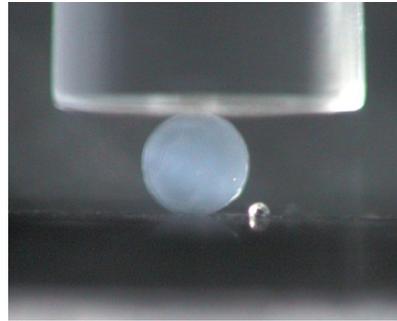
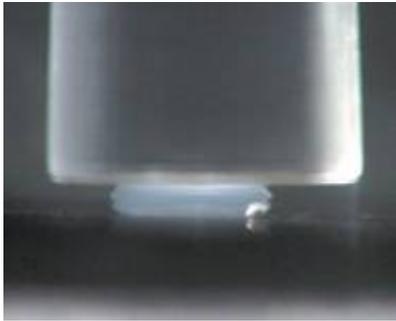
Contour SE



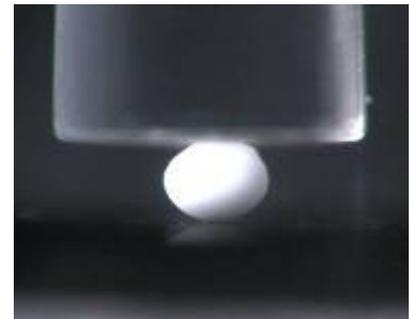
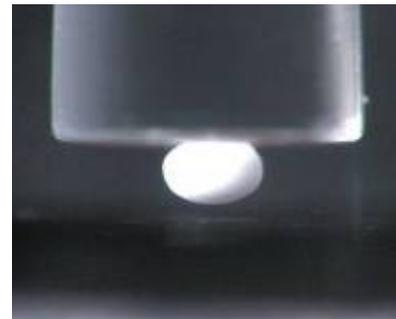
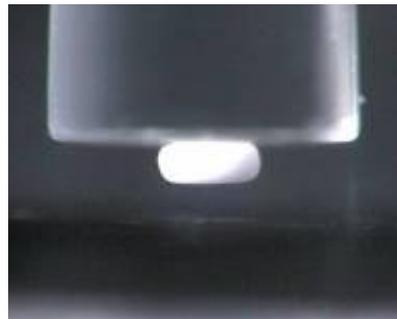
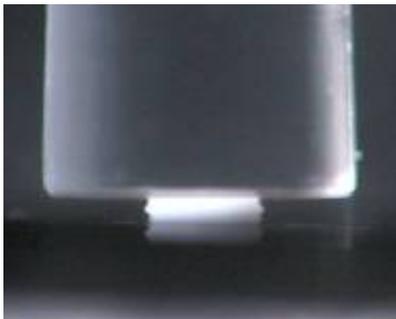
# Propriétés mécaniques

**70% compression**

**Embosphere**



**Contour Se**



# **Les polymères biodégradables**

# Les polymères biodégradables

## Intérêts :

- Ne nécessitent pas de retrait
- Idéal pour les applications temporaires
- Sont remplacés par des tissus neufs après dégradation implant

# Les polymères biodégradables

## Dégradation → Applications à court terme

- Sutures
- Libération de principe actif
- Fixation orthopédique (polymères résistants)
- Prévention des adhérences (polymères capables de former des films ou des membranes souples)
- Implant vasculaire (biocompatibilité avec le sang)

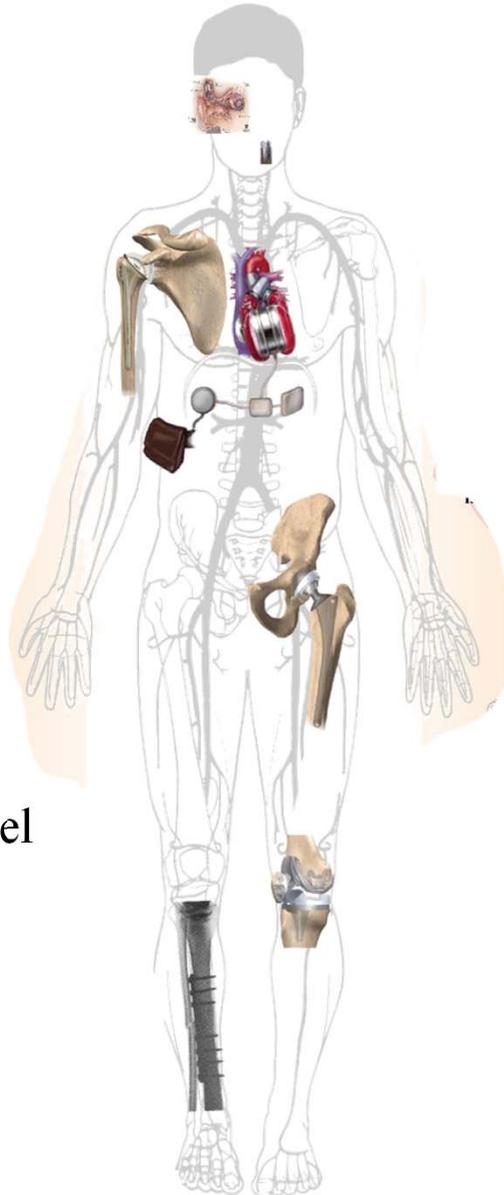
# Les polymères biodégradables

## ➤ Traitement des plaies

- sutures
- agrafes
- adhésif

## ➤ Orthopédie

- Broche
- vis
- clou
- ligament artificiel



## ➤ Dentaire

- matrice de régénération de tissus
- implant temporaire

## ➤ Applications cardio-vasculaire

- Stents

## ➤ Applications intestinal

- anneaux gastriques

## ➤ Systèmes de libération de principe actif

## ➤ peau artificiel

# Les polymères biodégradables :

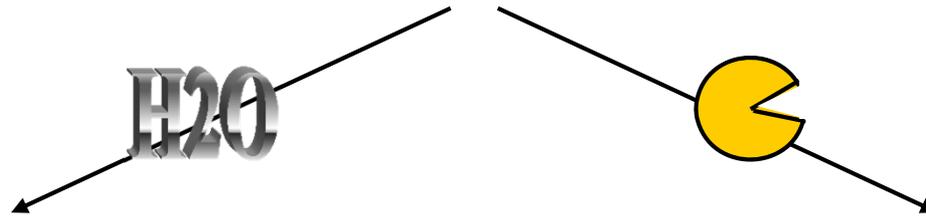
## Applications biomédicales

### Conditions nécessaires :

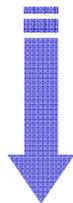
- Réponse inflammatoire minimale
- Non toxique
- Temps de vie approprié selon l'application
- Propriétés mécaniques approprié selon l'application
- **ET** variation des propriétés mécaniques lors dégradation compatible avec le processus de cicatrisation et/ou de régénération
- Produits de dégradation NON toxiques
- Produits de dégradation métabolisables et/ou éliminables par l'organisme

# Les polymères biodégradables

2 grandes familles selon mode de dégradation

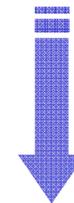


Polymères dégradables par  
hydrolyse chimique



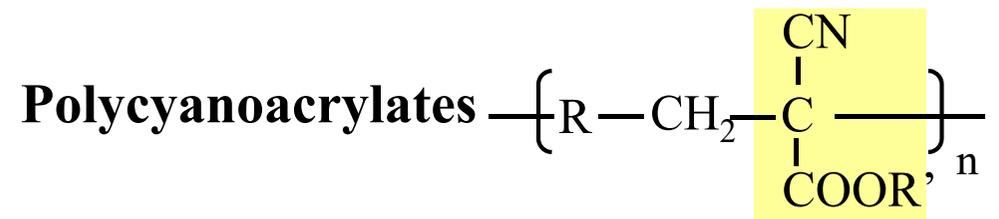
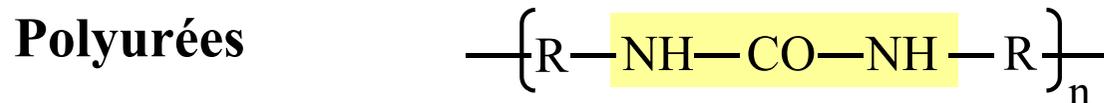
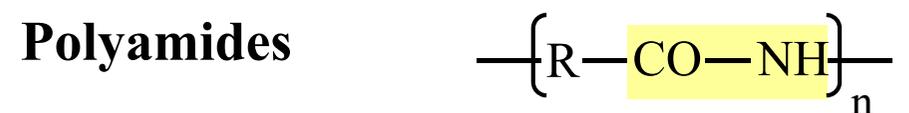
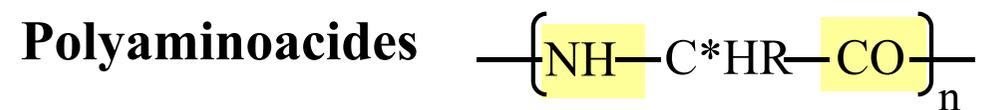
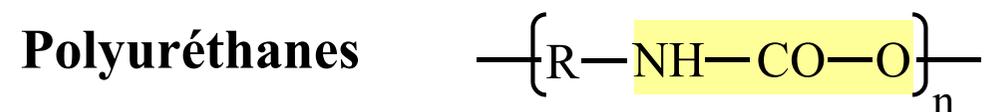
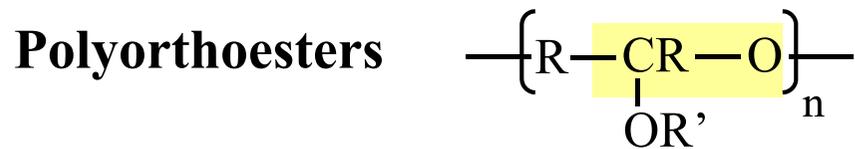
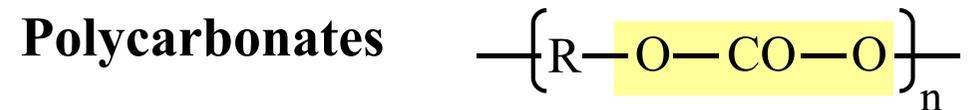
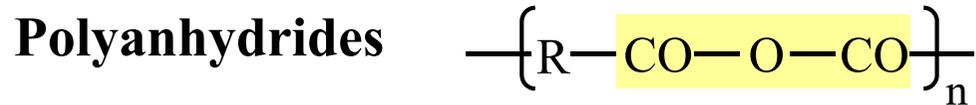
**Les polymères biodégradables  
synthétiques**

Polymères dégradables par  
voie enzymatique



**Les polymères biodégradables  
naturels**

# Les polymères biodégradables synthétiques



# Les polymères biodégradables naturels

## ❖ Les polysaccharides :

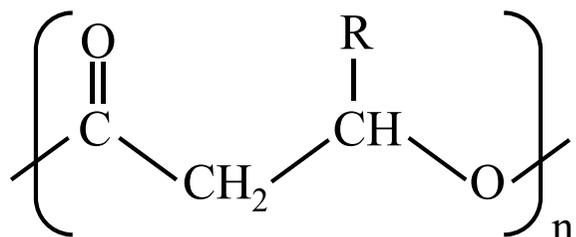
- Amidon
- Cellulose
- Chitosane
- Hyaluronane
- Alginate

## ❖ Les polyaminoacides :

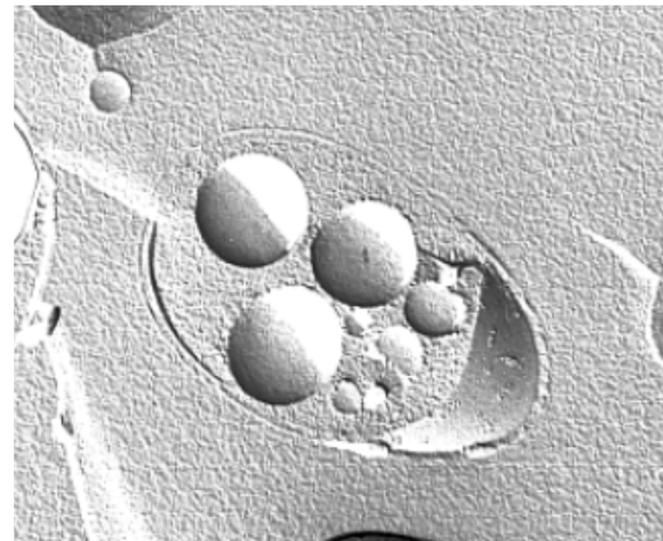
- Albumine
- Collagène
- Gélatine

## ❖ Les polyesters (*poly-β-hydroxyalcanoates*) :

*Polymère d'origine bactérienne*



Les biopolymères sont produits à l'intérieur des cellules des bactéries qui les stockent comme réserve de carbone et d'énergie (micrographie électronique obtenue par la technique de la cryofracture).



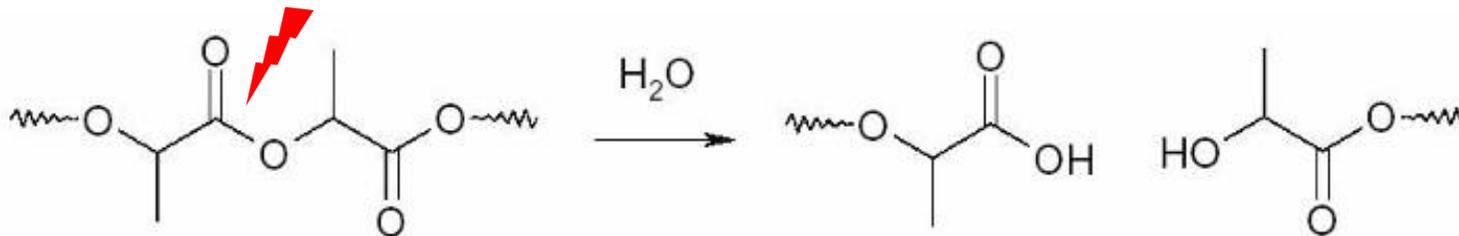
# Mécanisme de dégradation

## ❖ Dégradation enzymatique

- Mécanisme radicalaire : *oxydation (oxygénases)*
- Changement chimique : *hydrolyse (protéases)*

## ❖ Hydrolyse :

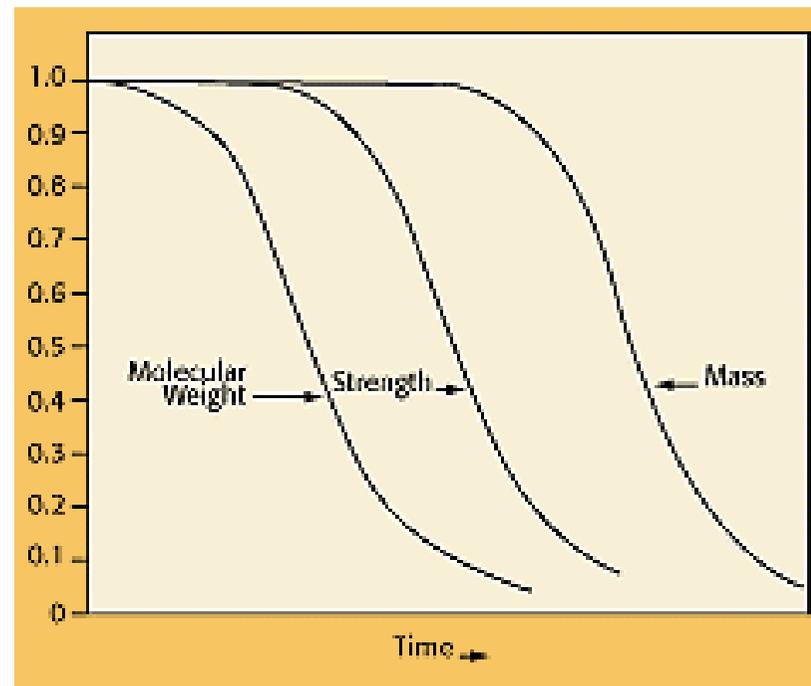
Dépend de la structure de la chaîne principale : *anhydride > ester > carbonate*



# Mécanisme de dégradation

La dégradation se décompose en 4 étapes :

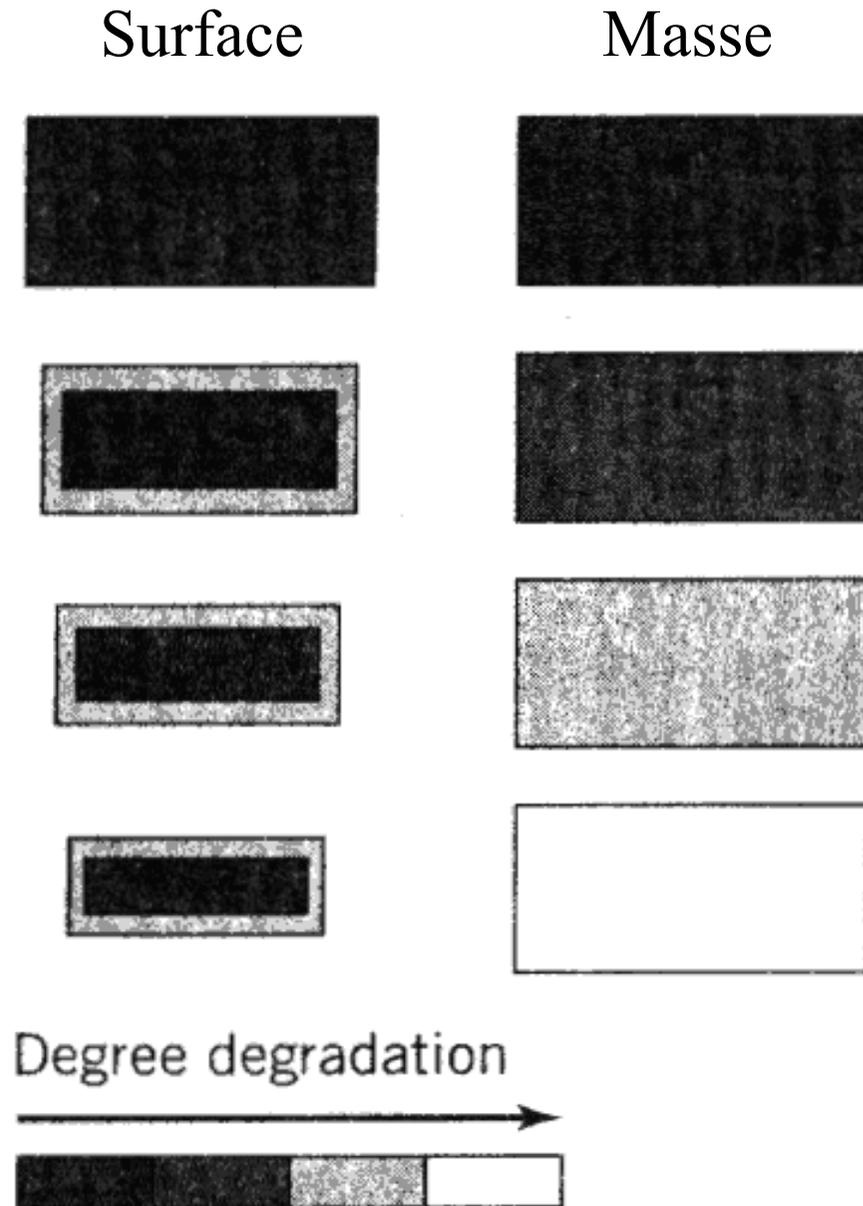
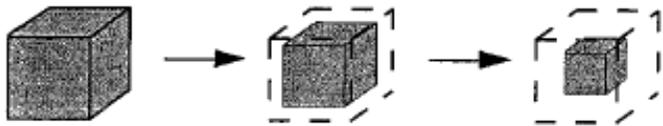
- 1 – Absorption  $H_2O$
- 2 – Diminution de la masse molaire
- 3 – Diminution des propriétés mécaniques (module et élasticité)
- 4 – Perte de poids



# Mécanisme de dégradation

## ❖ Erosion :

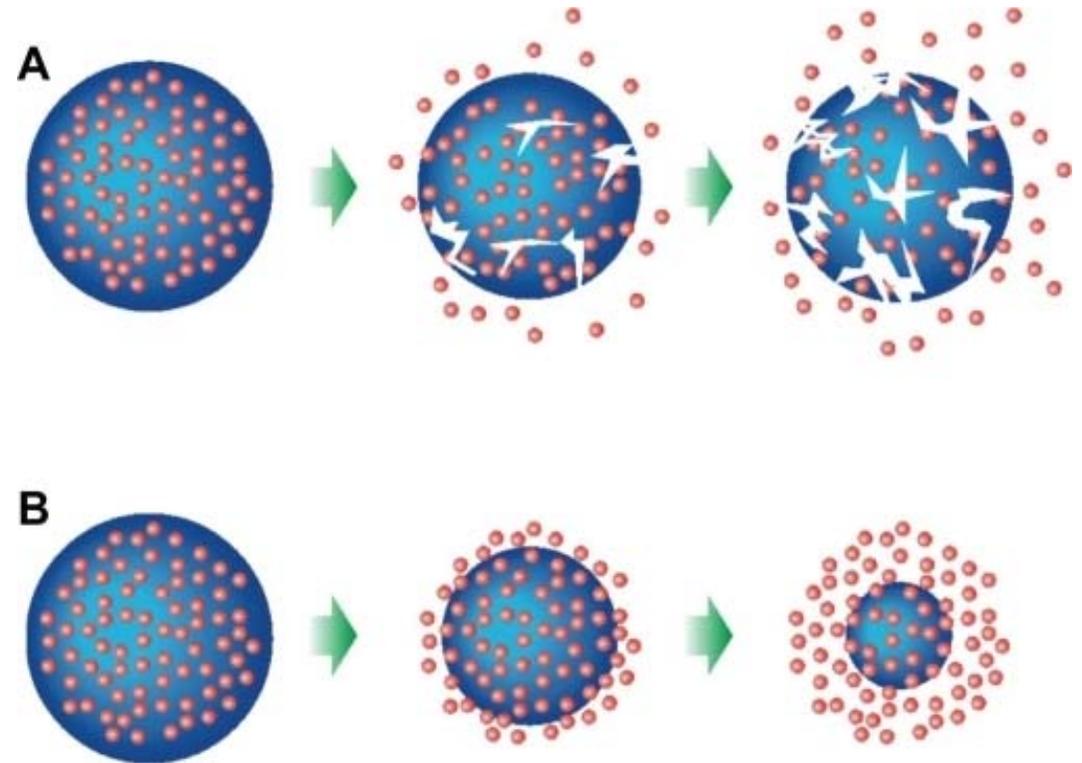
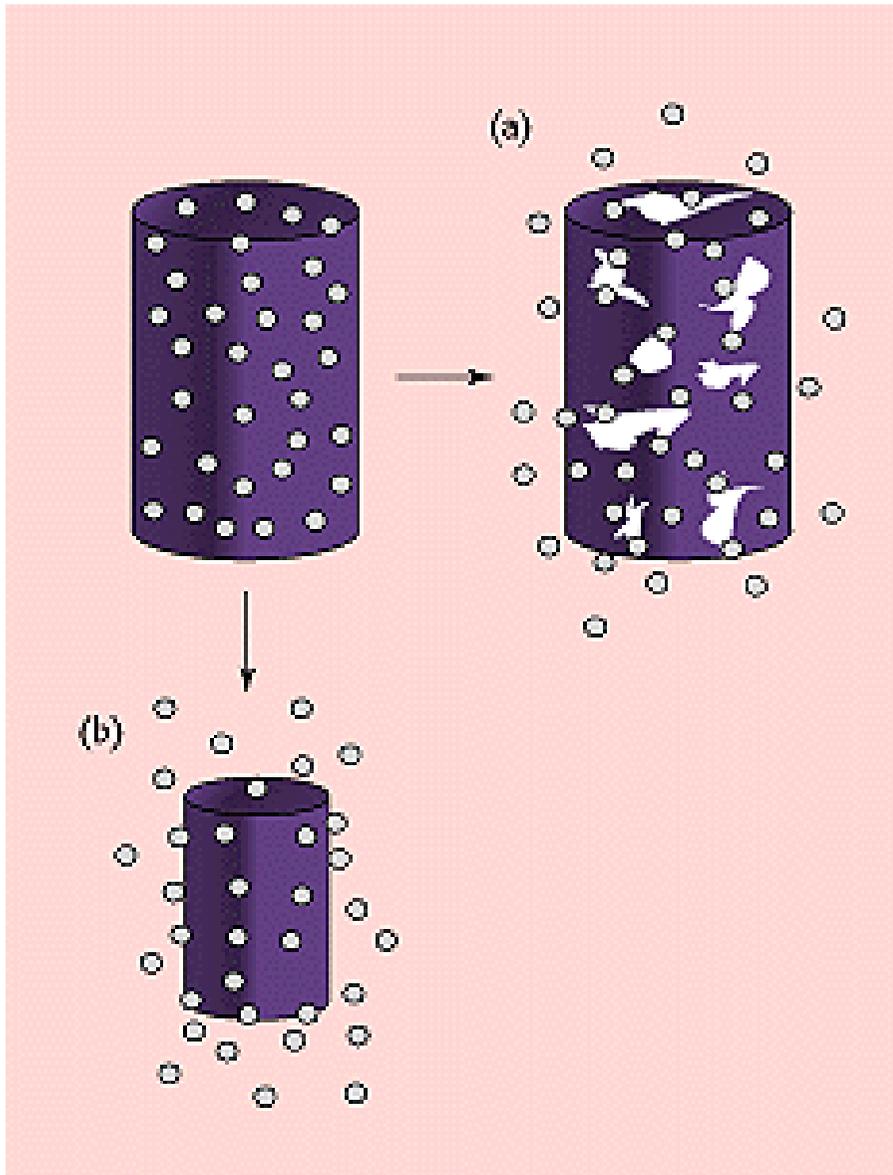
Exemples :  
(poly(ortho)esters  
polyanhydrides)



Exemples :  
PCL, PLA, PGA

*Temps*

# Mécanisme de dégradation



(a) érosion en masse

(b) érosion de surface

# Mécanisme de dégradation

## ❖ Paramètres contrôlant la vitesse de dégradation :

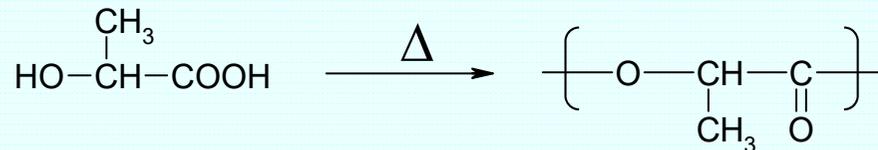
- ✓ *Structure chimique*
- ✓ *Présence de groupes ioniques*
- ✓ *Présence de défauts de chaînes*
- ✓ *Masse molaire et indice de polymolécularité*
- ✓ *Morphologie (cristallinité, microstructure)*
- ✓ *Taille (S/V)*
- ✓ *Conditions de fabrication*
- ✓ *Site d'implantation*
- ✓ *Mécanismes d'hydrolyse ( enzyme, eau)*
- ✓ ...

# **Les polymères biodégradables synthétiques**

## **Le polylactide**

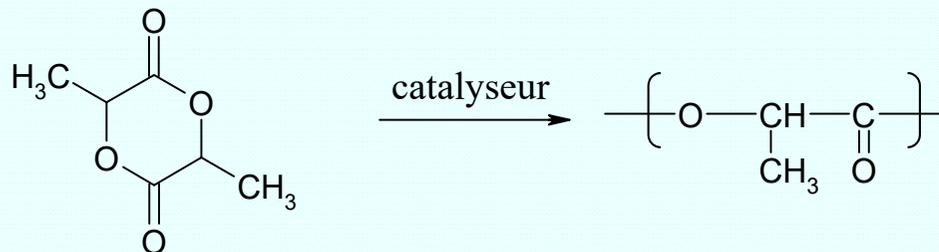
# Les polylactides

- ❖ **Synthèse :** • Polycondensation de l'acide mais faible Mw



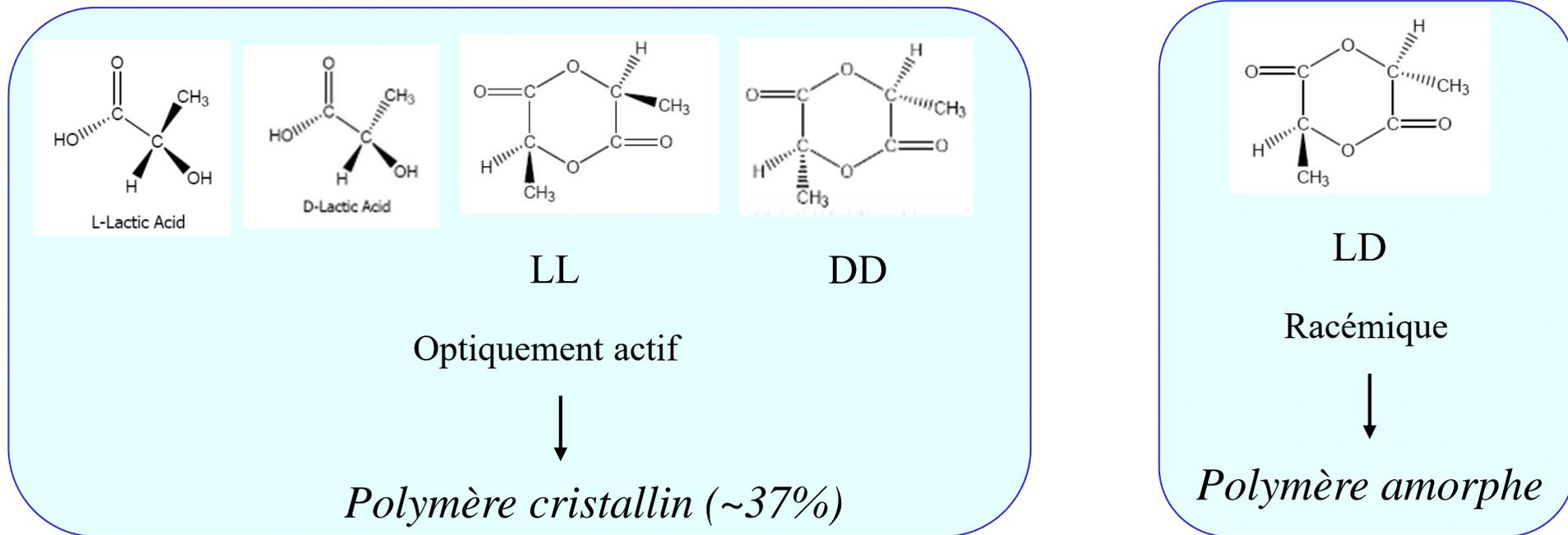
*Poly(acide lactique)*

- ROP du dimère cyclique



*Poly(lactide)*

# Les polylactides



| Polymère               | synthèse         | Tg (°C) | Temps de dégradation | application   |
|------------------------|------------------|---------|----------------------|---------------|
| Poly(acide L lactique) | Polycondensation |         | qq semaines          | antibiotiques |
| Poly(L-lactide)        | ROP              | 60-65   | > 24 mois            | vaccins       |
| Poly(DL-lactide)       | ROP              | 57-59   | 12-16 mois           | contraceptif  |

# Les polylactides

## ❖ Propriétés :

- Chimiques : *dégradable par hydrolyse des liaisons esters*
- Biologiques :
  - *biocompatible*
  - *biorésorbable*
  - *non toxique (produits de dégradation)*
- Mise en œuvre :
  - *à chaud : moulage (implants)*  
*extrusion (fils, films, ...)*
  - *solvant : microsphères, mousses, films, ...*

# Les polylactides

## ❖ Propriétés mécaniques :

### Poly(L-lactide)

- ✓ *semi-cristallin*
- ✓ *bonne  $R^*$  à la rupture (50-70 MPa)*
- ✓ *module élevé (~5 GPa)*
- ✓ *faible déformation (4%)*

Idéal pour faire  
des fibres

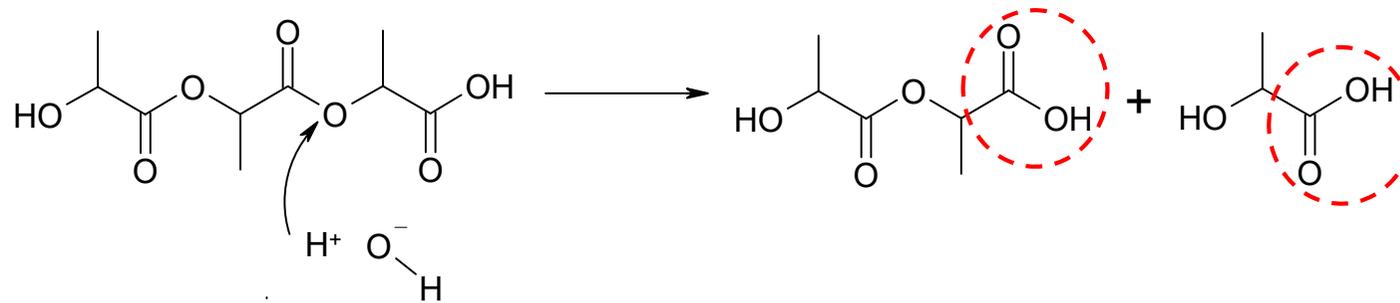
### Poly(DL-lactide)

- ✓ *amorphe*
- ✓  *$R^*$  à la rupture (28-35 MPa)*
- ✓ *module moyen (~2 GPa)*
- ✓ *faible déformation*

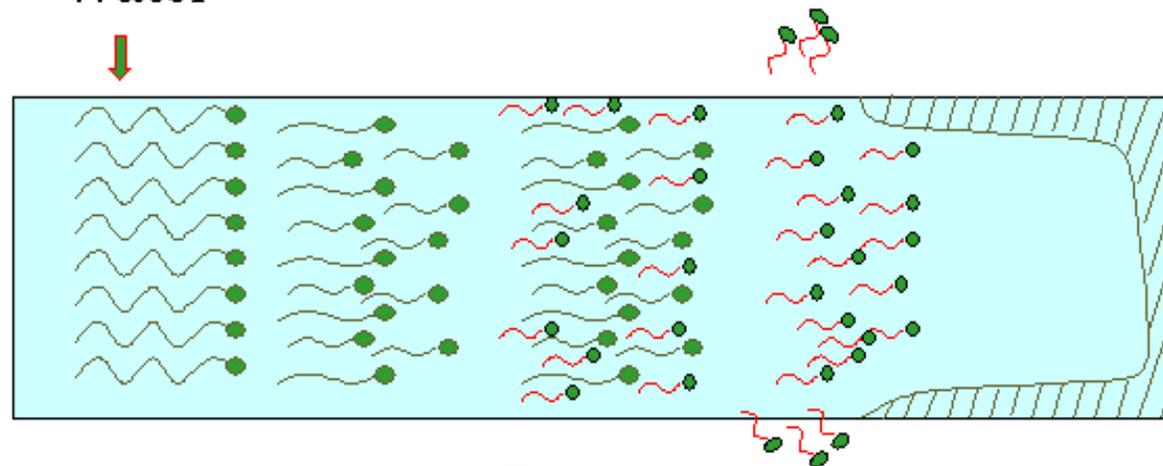
Drug delivery  
Tissue engineering

# Les polylactides

## ❖ dégradation hétérogène :



**Water**



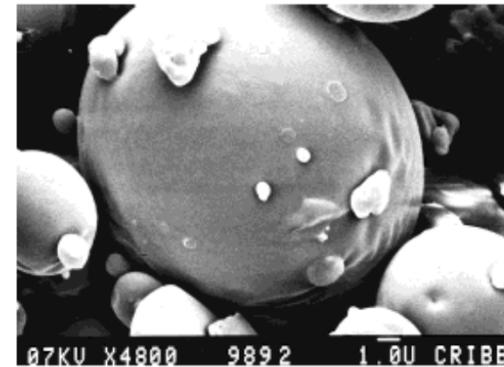
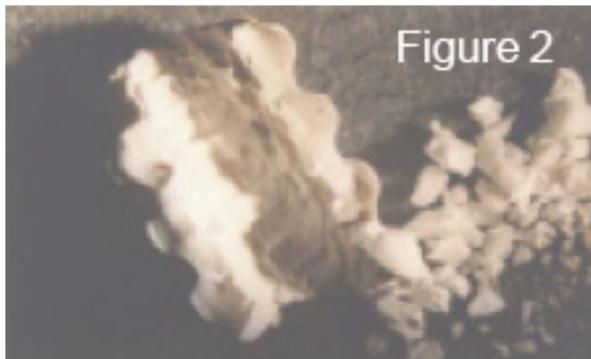
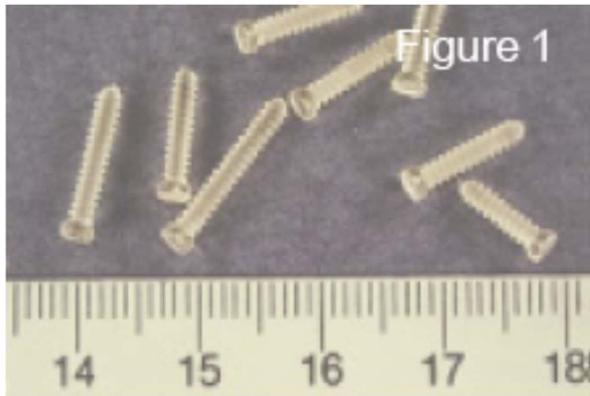
**Temps**



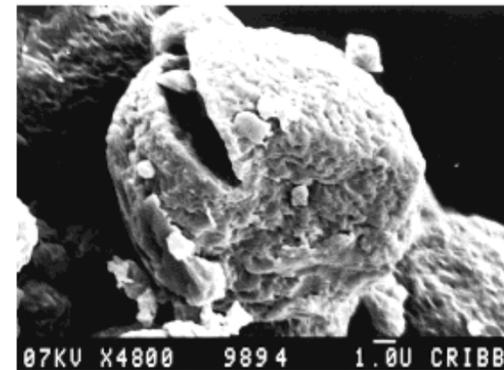
**Pas de perte de poids,  
Masse molaire  $\searrow$**

**Perte de poids,  
Dégradation  
intérieure + rapide**

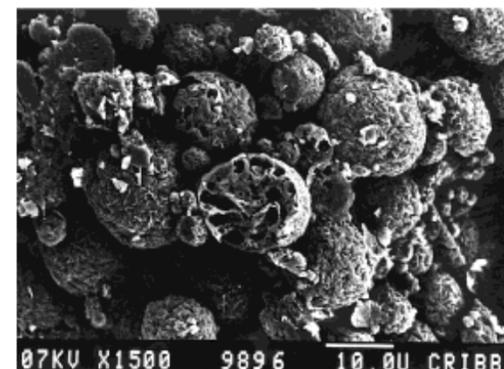
# Les polylactides



original

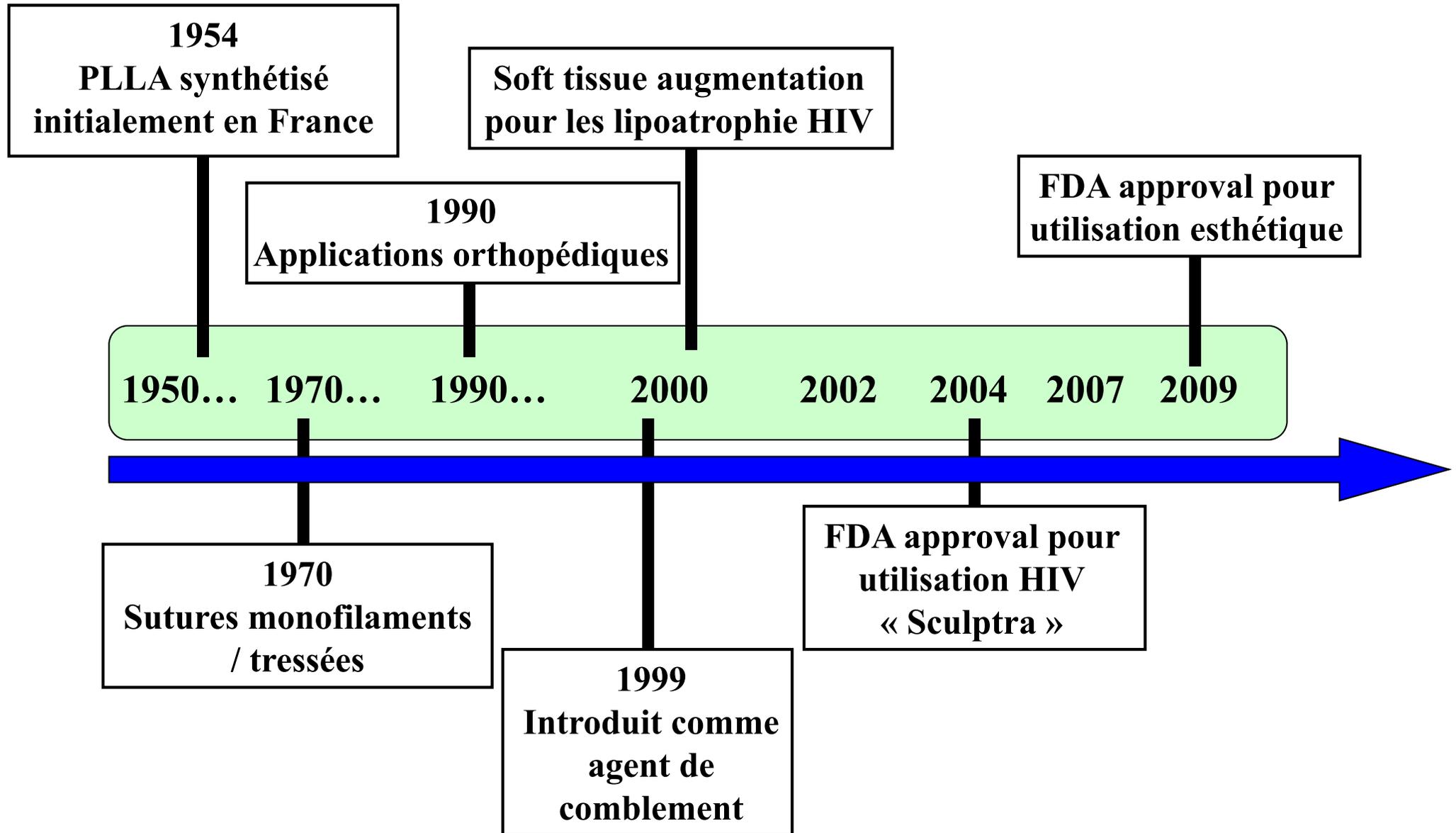


9 days



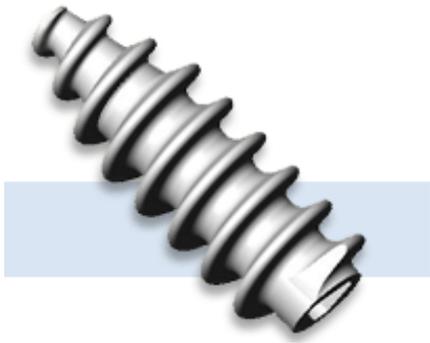
143 days

# Le poly-L-lactide



# Les polylactides

Vis d'interférence PHUSILINE®



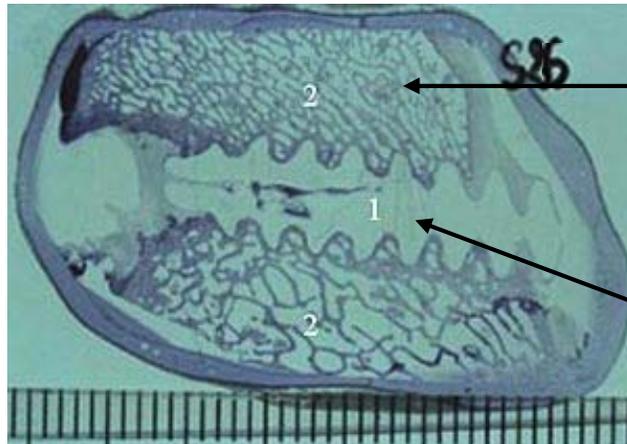
*Dégradation in vitro*



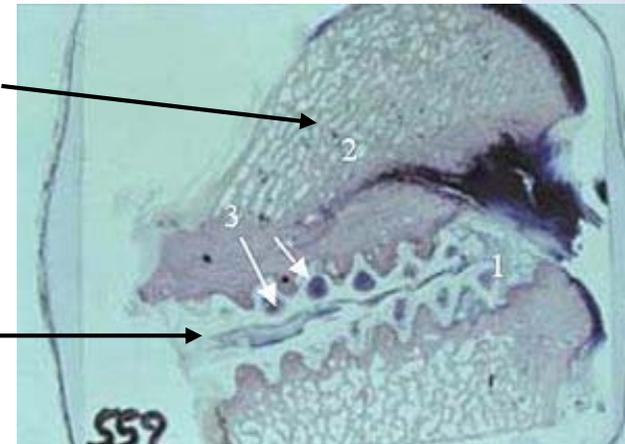
20 mois

# Les polylactides

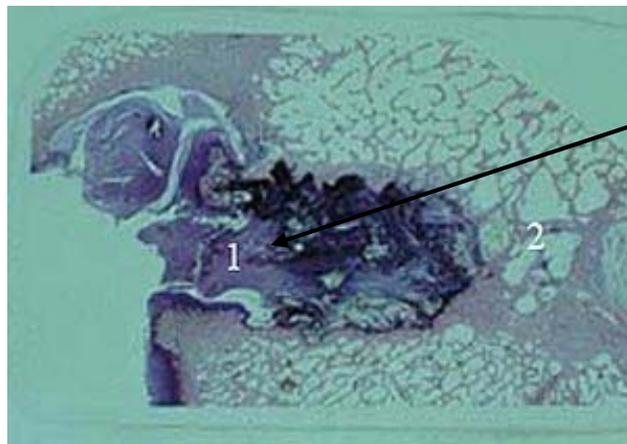
## Vis d'interférence PHUSILINE®



3 mois



12 mois



5 ans

Os spongieux

Vis

Structure ligamentaire

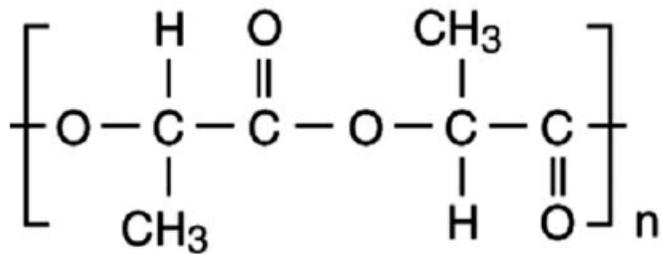
On retrouve en lieu et place de l'implant une structure ligamentaire et un tissu osseux néoformé.

# Les polylactides

## Sculptra® : Agent de comblement

PLLA particules 40-63µm  
+  
sodium carboxy methylcellulose

3-5ml  
H<sub>2</sub>O stérile



Suspension injectable

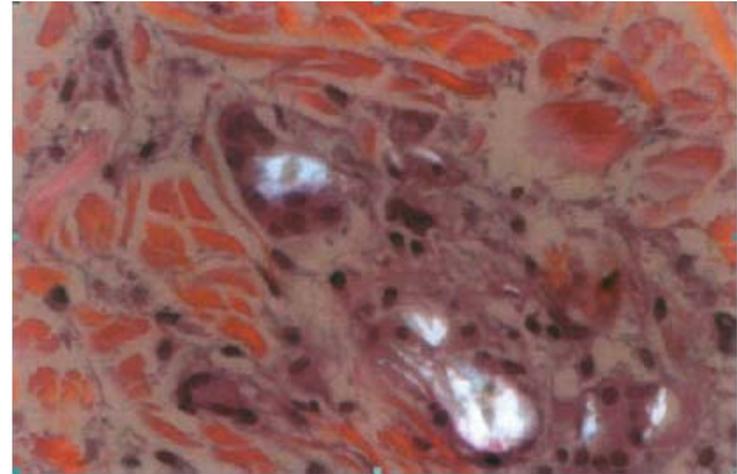


Figure 3. Histologic examination (hematoxylin-eosin stain; ×400 original magnification) exhibiting microparticles of poly-L-lactic acid injected at 6, 12, and 18 months, with adjacent aggregation of giant cells, histiocytes, and collagen fibers.

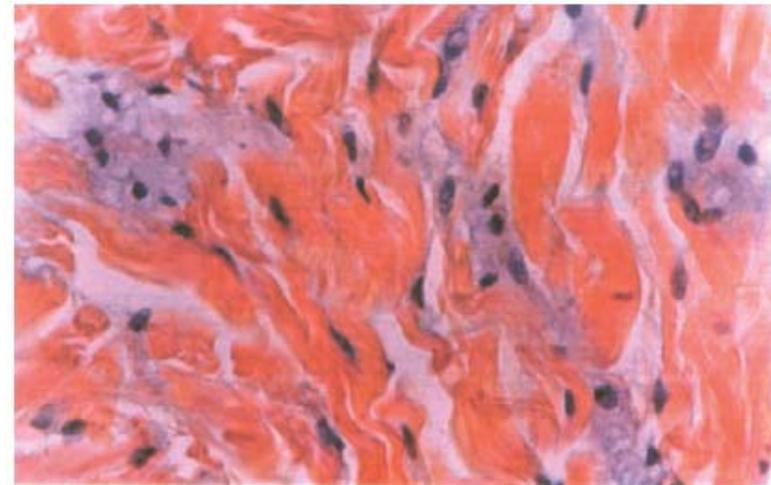


Figure 4. Histologic examination (hematoxylin-eosin stain; ×400 original magnification) of injected poly-L-lactic acid at 30 months showing the lack of poly-L-lactic acid microparticles and the abundance of collagen fibers.

# Les polylactides

## Sculptra® : Agent de comblement

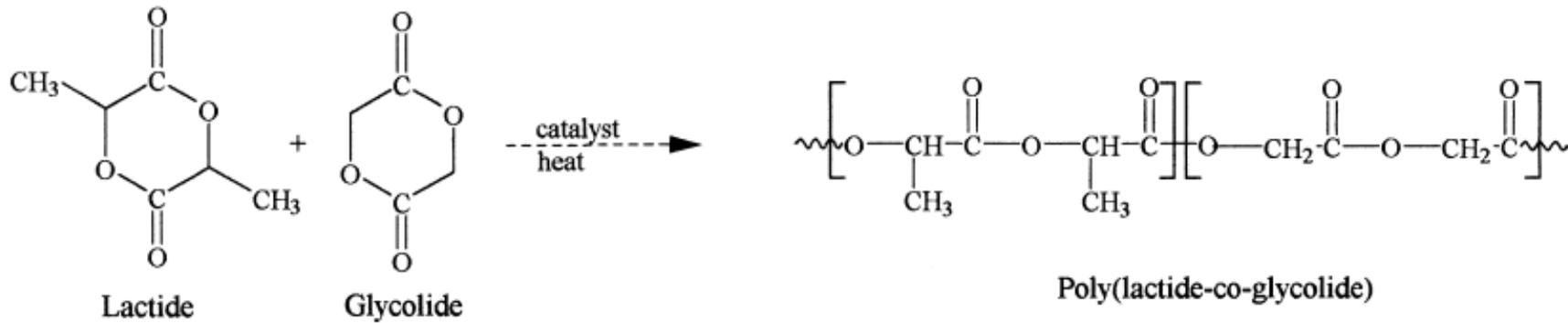


A- 61-year-old man demonstrates **HIV lipodystrophy** of malar areas.

B- Full correction was achieved after 7 treatment sessions with 12 vials of poly-L-lactic acid (PLLA).

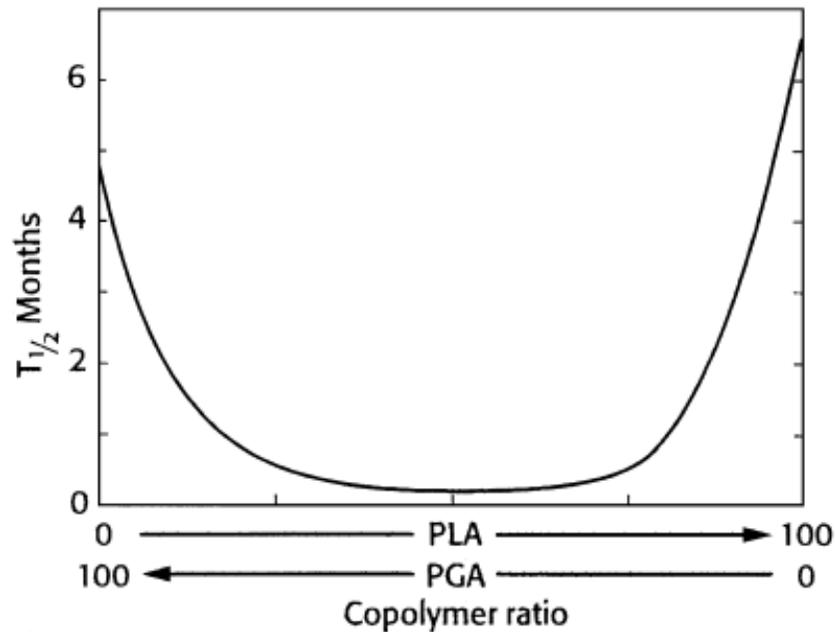
**Twelve months** later full correction was maintained with one additional treatment session of half vial of PLLA per cheek.

# Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA



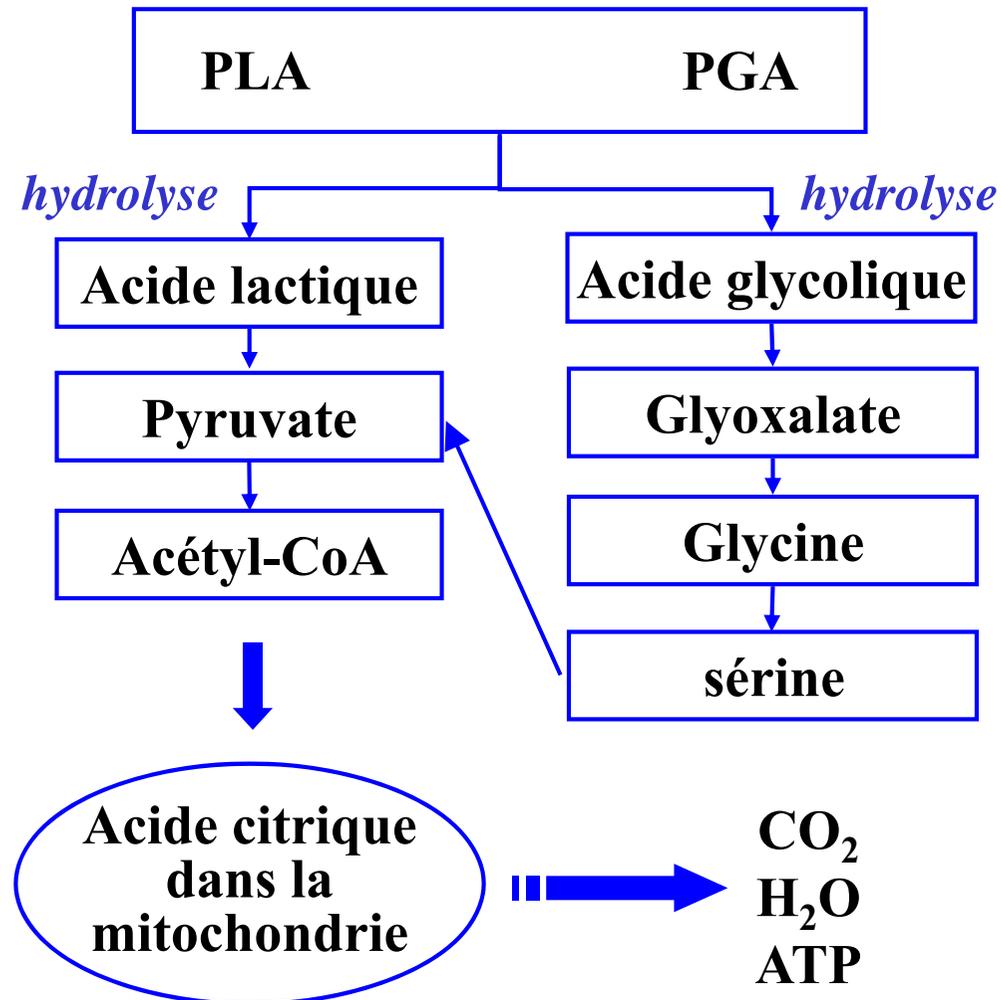
Copolymérisation ➡ augmente le champs des propriétés

❖ dégradation in vitro :



# Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA

❖ dégradation in vivo :



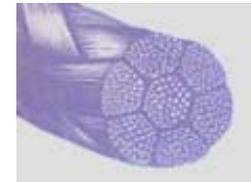
# Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA

## ❖ Suture :

- *Les fils tressés résorbables (VICRYL®) :*

Copolymère = 90% Glycolide + 10% L-Lactide

**Résorption** : entre 60 et 75 jours avec une résistance satisfaisante durant 12 à 30 jours.



- VICRYL Rapid® = Copolymère irradié ➡ ↗ vitesse de dégradation

**Résorption** : 12 jours.

- PANACRYL® :

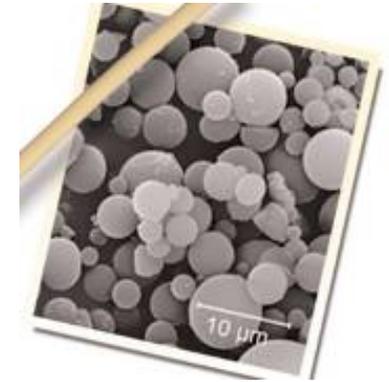
Poly (L-lactide/glycolide) avec un revêtement caprolactone/glycolide (90/10)

**Résorption** : entre 1,5 et 2,5 ans avec une résistance satisfaisante durant 60 jours.

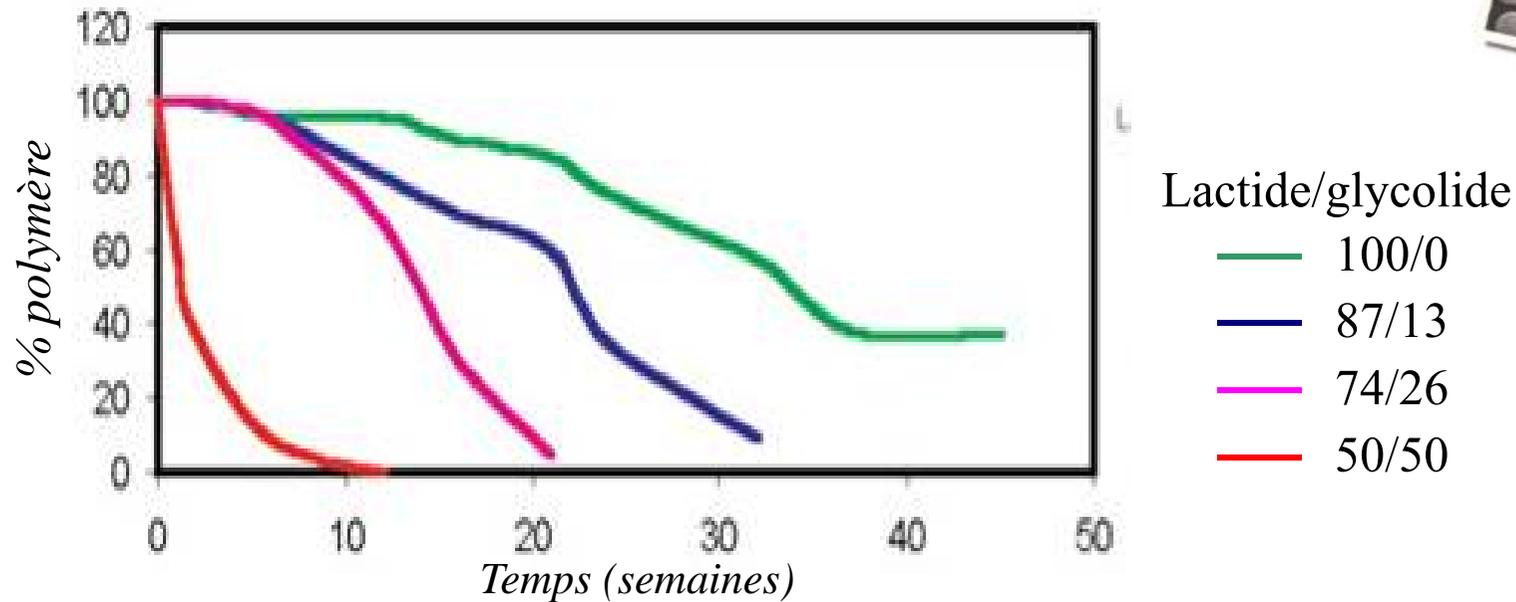


# Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA

## ❖ Microsphères pour la délivrance de PA :



*Copolymères de PLGA de même masse molaire*



↗ % Glycolide → Temps de dégradation ↘

# Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA

## ❖ Implant dentaire temporaire :

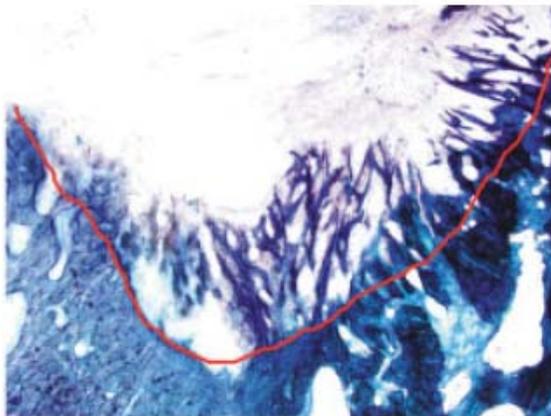


*Extraction  
de la dent*

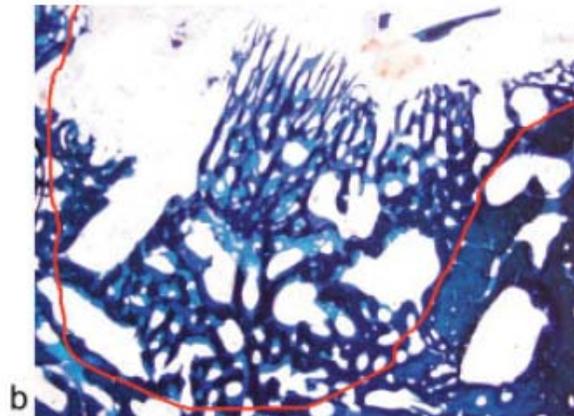
*Comblement avec un copolymère  
de PLGA (Fisiograft®)*



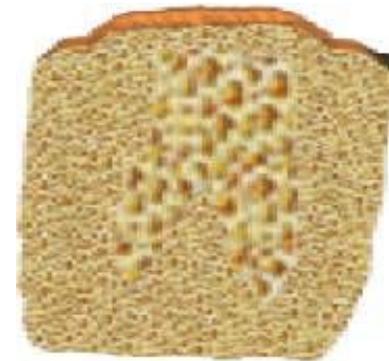
*Dégradation de  
l'implant en 30j &  
croissance du tissu osseux*



**15j**

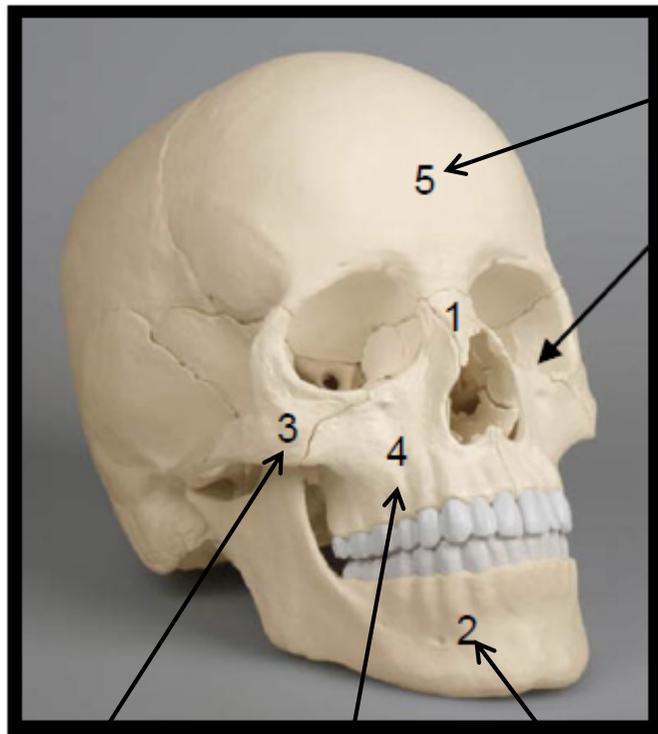


**30j**



# Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA

## ❖ Dispositifs de consolidation osseuse en chirurgie maxillo-faciale :



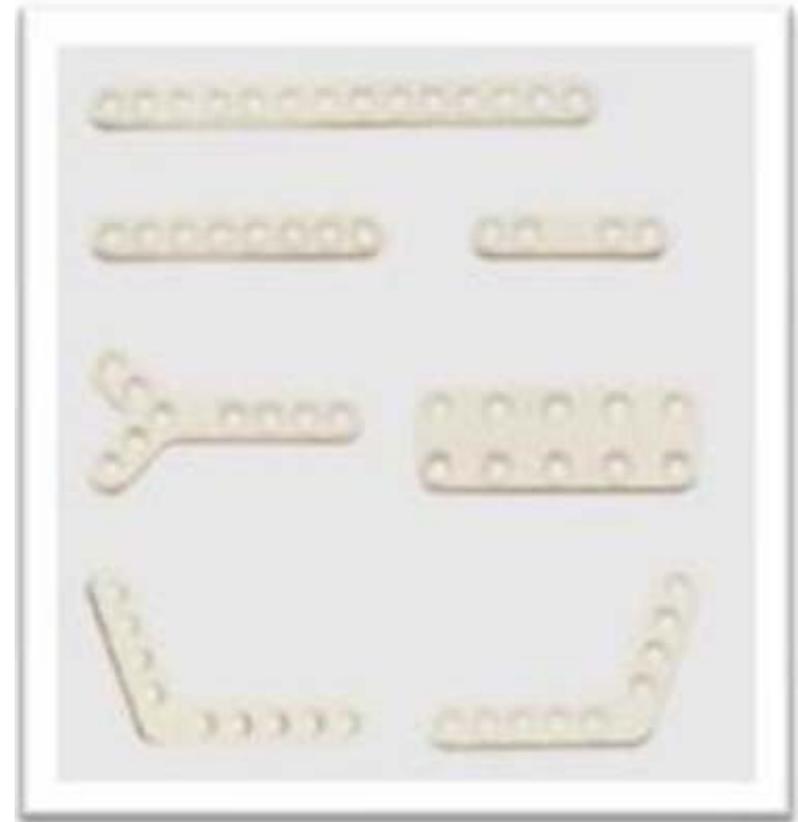
*Sinus frontal*

*Os nasal*

*Os zygomatique*

*Os maxillaire*

*Mandibule*



*Plaques pour la chirurgie cranio-maxillo-faciale,  
poly L-Lactide/D-Lactide/Glycolide :  
85/5/10, Stryker, France*

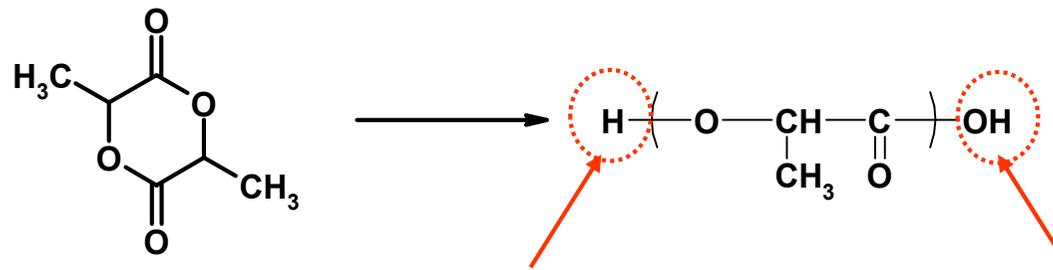
# Polyactides - Polyglycolides - Copolymères

## ❖ Avantages :

- ✓ Monomères commerciaux
- ✓ Synthèse aisée des polymères
- ✓ Non toxique
- ✓ Sous-produits de dégradation métabolisables
- ✓ Contrôle vitesse de dégradation

## ❖ Désavantage :

- ✓ **Hydrophobe**
- ✓ **Fonctionnalisation limitée**



*Seules les extrémités sont fonctionnalisables*

# Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA

## ❖ Microsphère d'embolisation – Occlusin 500®:



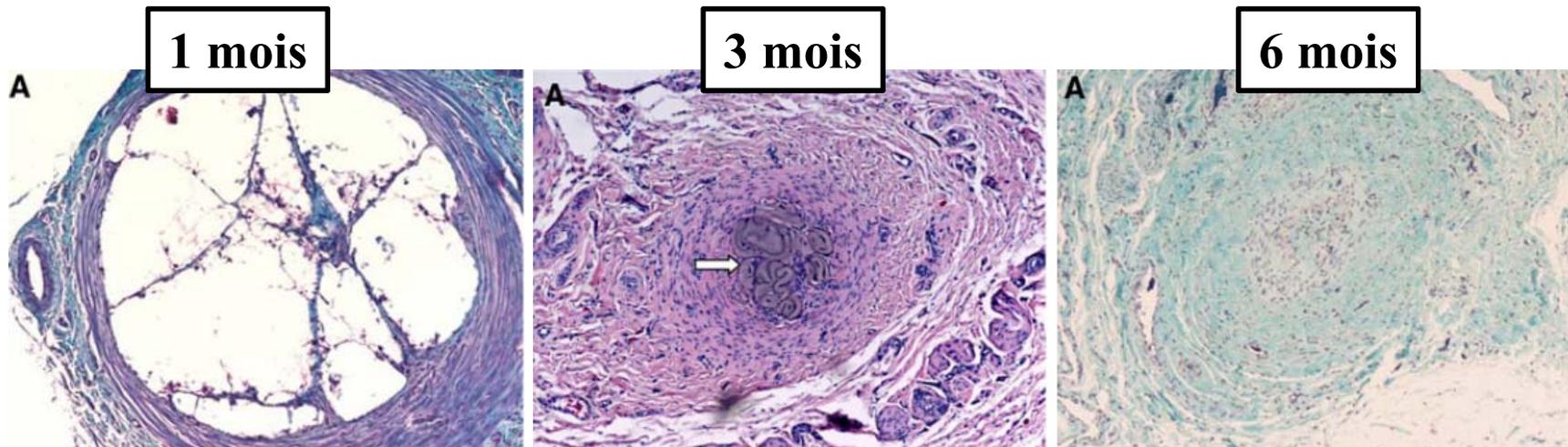
OCL 500 AED Microspheres

= MS PLGA

➤ *Rigide*

➤ *Petite taille (100- 300 μm)*

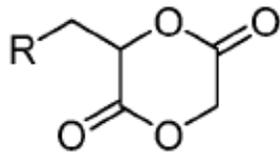
➤ *Dégradation 3-6 mois*



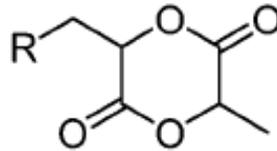
# Fonctionnalisation

## ❖ Intérêts :

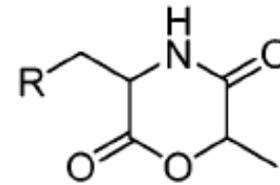
- Contrôle balance hydrophile/hydrophobe
- Contrôle vitesse de dégradation
- Contrôle des propriétés mécaniques
- **Fonctionnalisation** → Introduction de molécules bioactives



*Func-Glycolide*



*Func-lactide*



*Func-Esteramide*

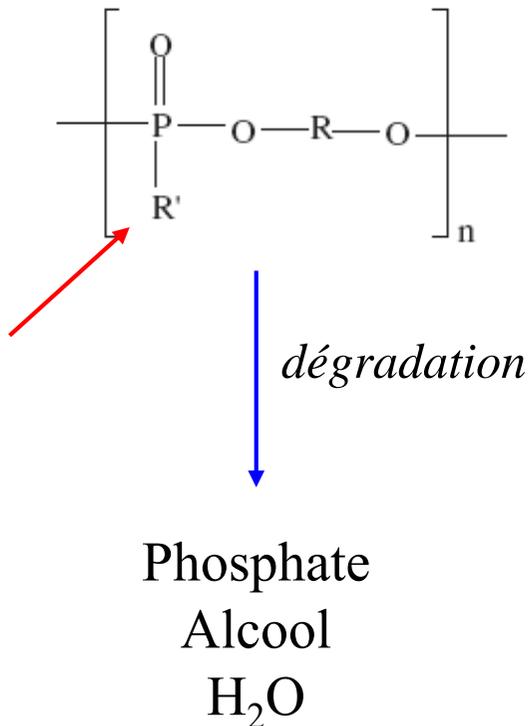
**Problèmes :** - Synthèses monomères difficiles  
- Polymérisations délicates et lentes

# Développement de nouvelles structures chimiques



## Polyesters de seconde génération

### Polyphosphoesters :



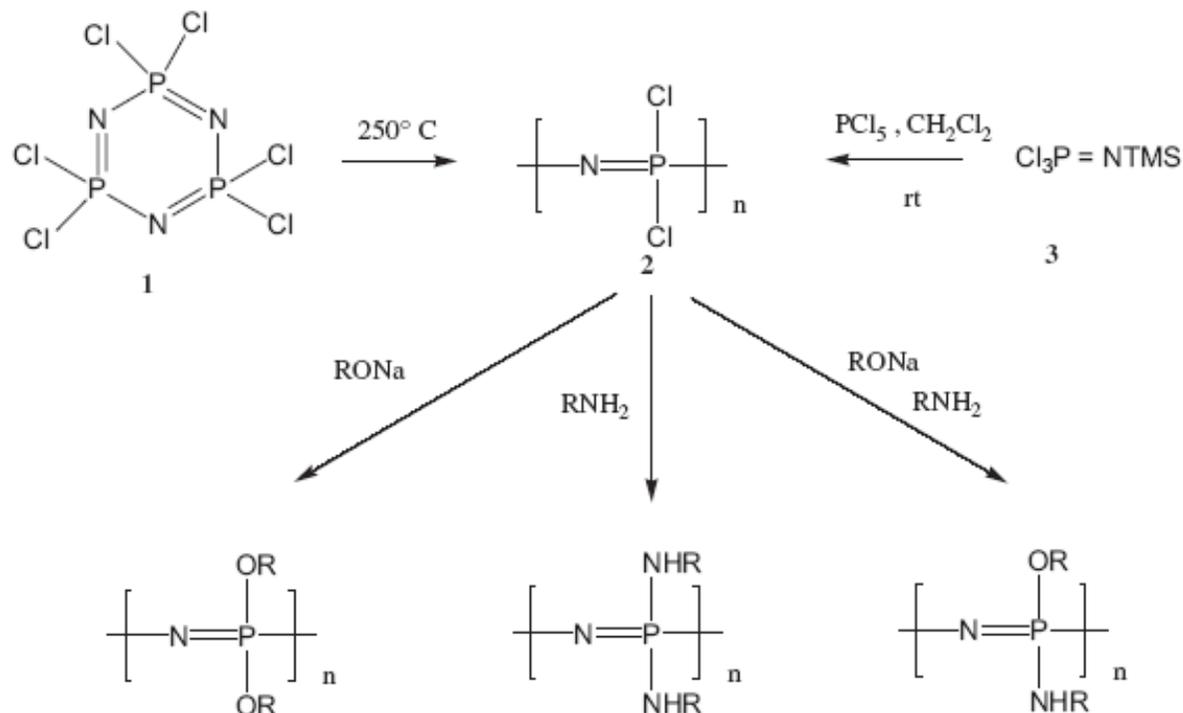
- ✓ Polymérisation par ROP
- ✓ Flexible
- ✓ Dégradation de surface
- ✓ Biocompatible

**Utilisé en copolymérisation  
avec le lactide**

**Applications : - drug delivery (Paclimer®)**

# Polyesters de seconde génération

## Polyphosphazène :



- ✓ Flexible
- ✓ Dégradation de surface
- ✓ Biocompatible

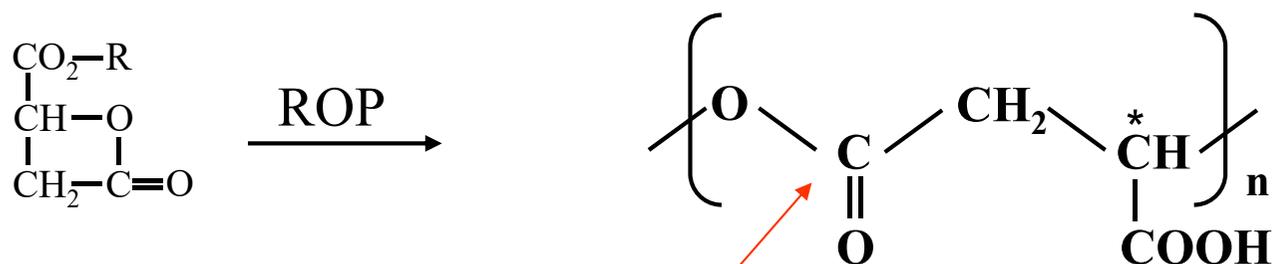
Plus de **500** polyphosphazènes  
de structures chimiques variées

## ➔ Contrôle propriétés

- Solubilité, Cristallinité, Hydrophilie,  $T_v$ , Mécaniques
- Vitesse de dégradation de qq heures à plusieurs années

# Polyesters de seconde génération

## Poly(acide malique) :



- ✓ Flexible
- ✓ Dégradation de surface
- ✓ Biocompatible

### Fonction ester hydrolysable

Contrôle vitesse dégradation par :

- *Masse molaire*
- *Stéréochimie*
- *Insertion comonomère*



1 journée à plusieurs mois

### Fonction acide carboxylique

- *Solubilité H<sub>2</sub>O*
- *polyélectrolyte*
- *modification chimique*

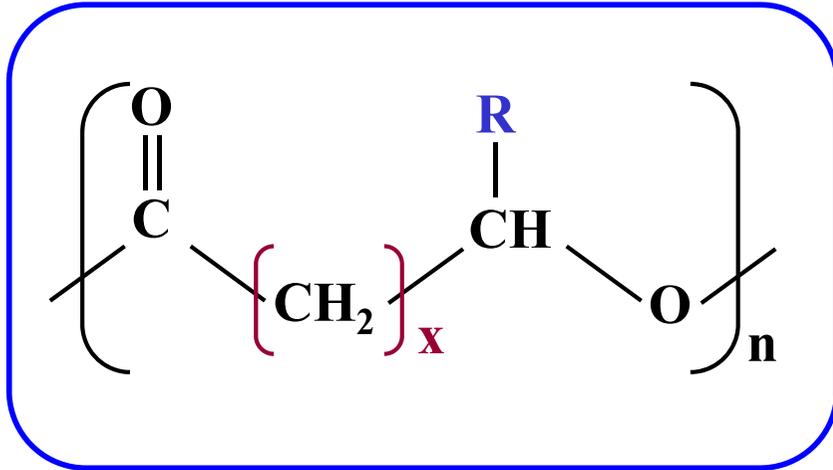


Introduction de ligand, PA, ...

# **Les polymères biodégradables bactériens**

## **Le polyhydroxyalcanoate**

# Les poly(hydroxyalcanoates)



$x = 1 \text{ à } 4$

$n = 1\ 000 \text{ à } 10\ 000$

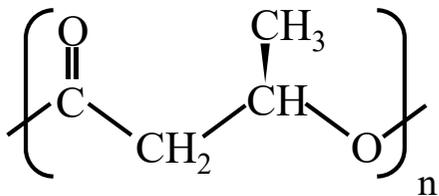
$R = H$  ou groupe alkyl ( $C_mH_{2m+1}$ )  
groupe alkyl fonctionnalisé



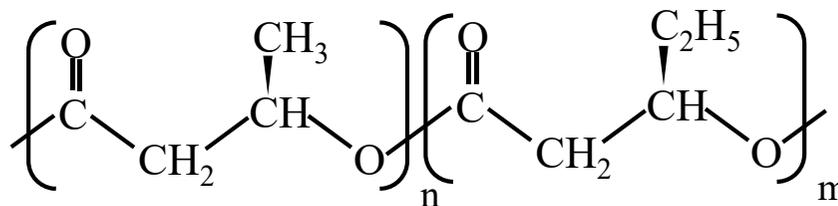
**Contrôle des propriétés :**

- ✓ *Vitesse de dégradation*
- ✓ *Rigide à souple*
- ✓ *Thermique*

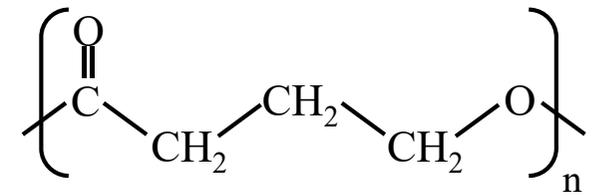
## Les plus fréquents :



*Poly(-R-3-hydroxybutyrate)*  
*P(3HB)*



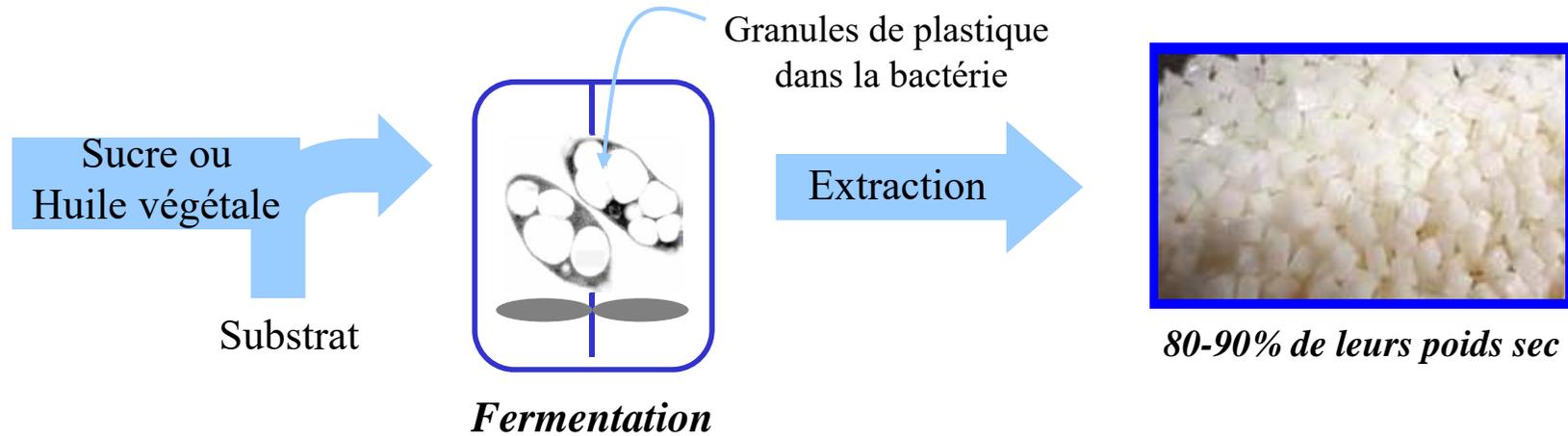
*Poly(-R-3-hydroxybutyrate-co-R-3-hydroxyvalérate)*  
*P(3HB-co-3HV)*



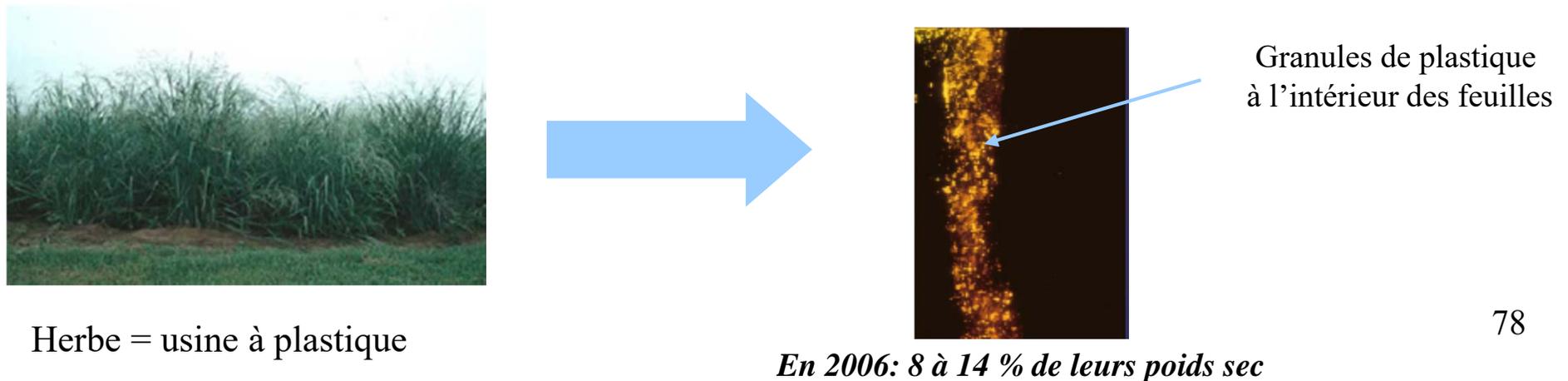
*Poly(-4-hydroxybutyrate)*  
*P(4HB)*

# Les poly(hydroxyalcanoates)

## ❖ Synthèse par des microorganismes :



## ❖ Production transgénique :



# Les poly(hydroxyalcanoates)

**Monsanto, and now Metabolix have transferred the PHA synthase gene from bacteria into a variety of plants, such as switchgrass (perennial, grows in poor soil conditions).**



*En 2014:*

**Following harvesting and drying up to 90% of the dry mass = PHAs.**

# Les poly(hydroxyalcanoates)

## ❖ Propriétés :

### ➤ Thermiques et Mécaniques :

|                                | P(3HB)                             | P(3HB-co-3HV)<br>80/20   | P(4HB)                      | P(3HB-co-4HB)<br>84/16 |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|
|                                | Cristallin,<br>raide et<br>cassant | Faiblement<br>cristallin | Malléable et<br>non-cassant | intermédiaire          |
| Tf (°C)                        | 177                                | 145                      | 60                          | 152                    |
| Tg (°C)                        | 4                                  | -1                       | -50                         | -8                     |
| Élongation à la<br>rupture (%) | 6                                  | 50                       | 1000                        | 444                    |
| R* à la rupture<br>(MPa)       | 40                                 | 32                       | 104                         | 26                     |

- Biologiques : - *biocompatible problème de résidus bactériens*  
- *non toxique (produits de dégradation)*

# Les poly(hydroxyalcanoates)

## ❖ dégradation in vitro :

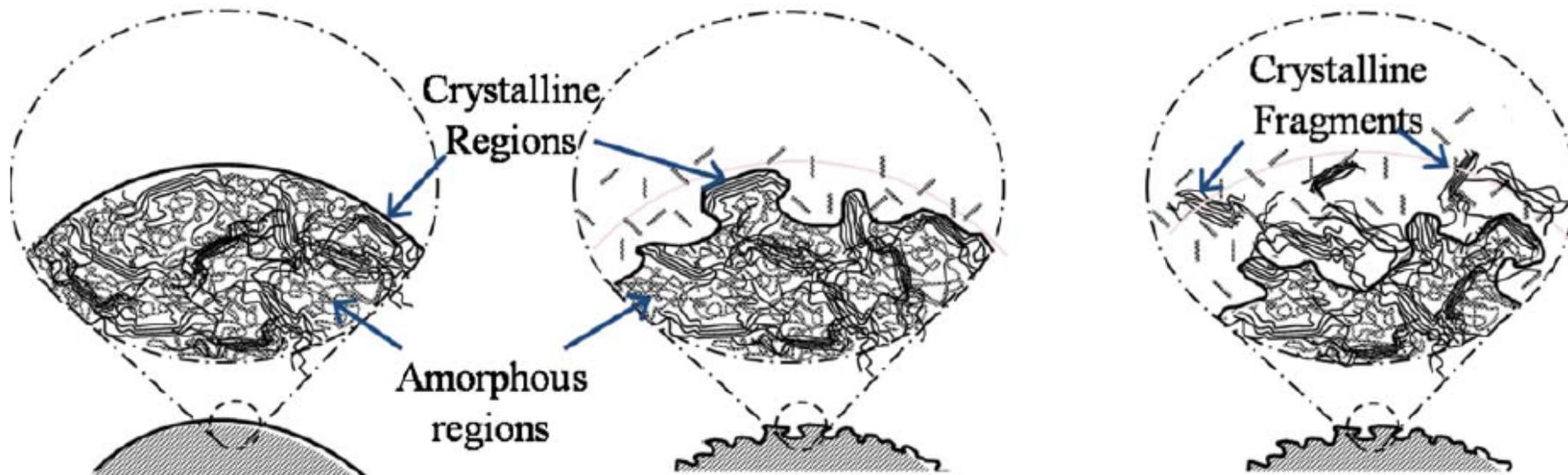
Pas de changement visible de l'aspect

1 an

Apparition d'une rugosité de surface

- Diffusion H<sub>2</sub>O
- Porosité ↗
- Cristallinité ↗
- Mw ↘
- Elasticité ~ constant

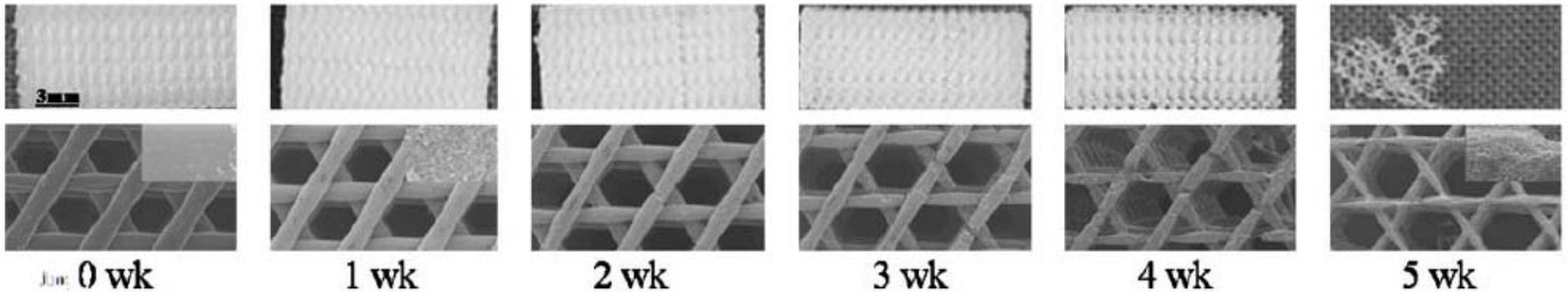
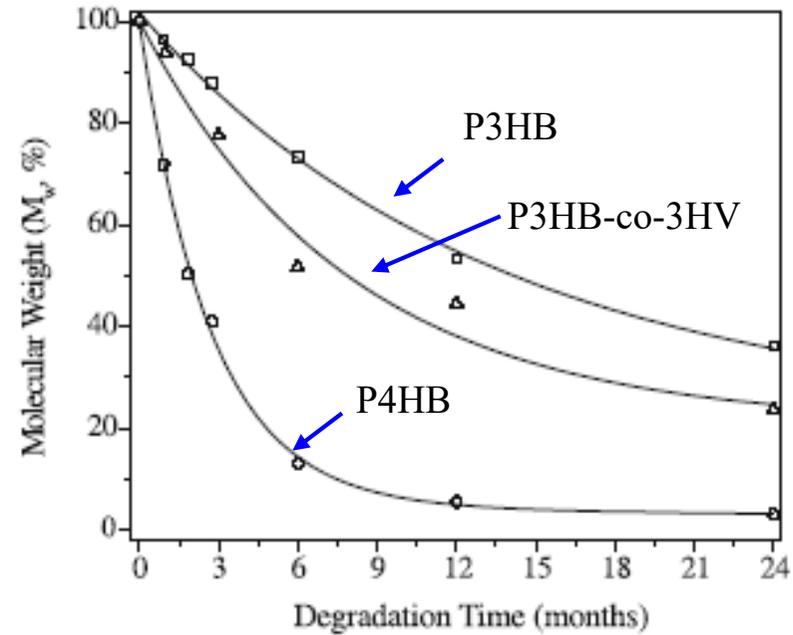
- Porosité ↗
- Libération de produits de faible Mw
- Mw ↘
- Erosion ↗
- Elasticité ↘



# Les poly(hydroxyalcanoates)

## ❖ dégradation in vitro :

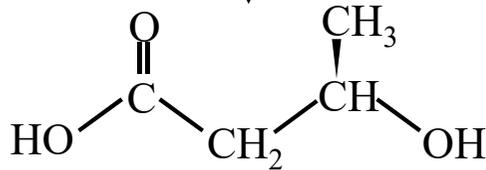
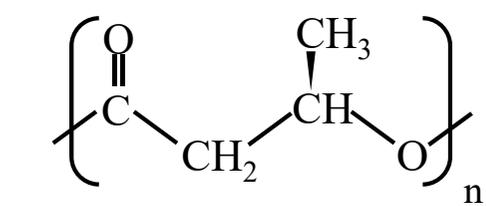
dégradation in vitro (pH 7,4 à 37 °C) :



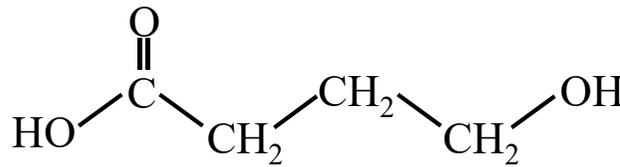
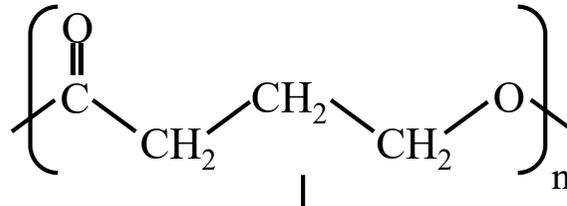
Dégradation accélérée

# Les poly(hydroxyalcanoates)

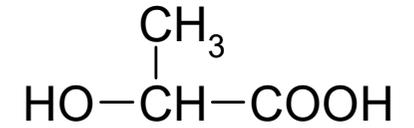
## ❖ dégradation in vivo :



**pKa = 4,7**

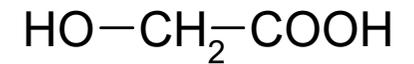


**pKa = 4,72**



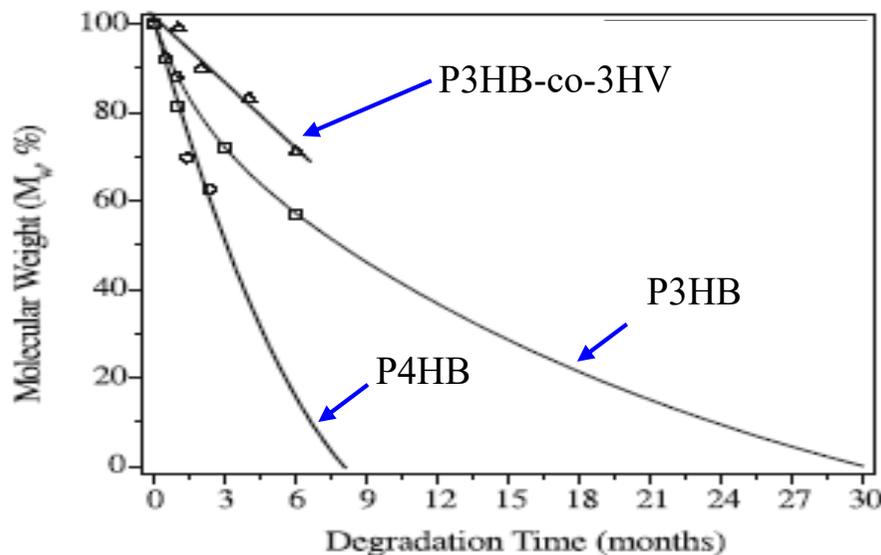
*Acide lactique*

**pKa = 3,08**



*Acide glycolique*

**pKa = 3,83**



Moins acides  
 ↓  
 ↘ réponse inflammatoire

# Les poly(hydroxyalcanoates)

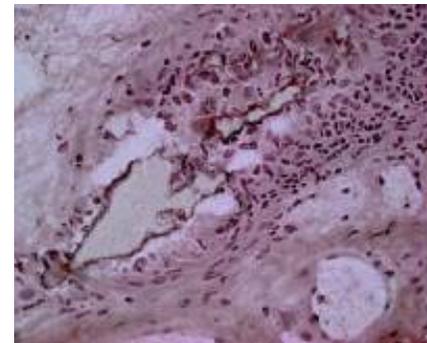
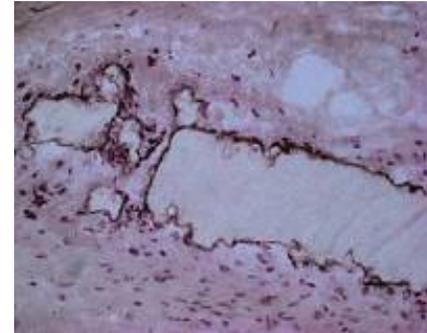
## ❖ applications :

- Produits cardiovasculaires
  - Patch en essai clinique
  - stent
  - valve
- Libération de principes actifs
  - implants
  - microsphères
- Orthopédie
- Urologie
- Sutures

**Valve cardiaque à  
Triple ailettes**



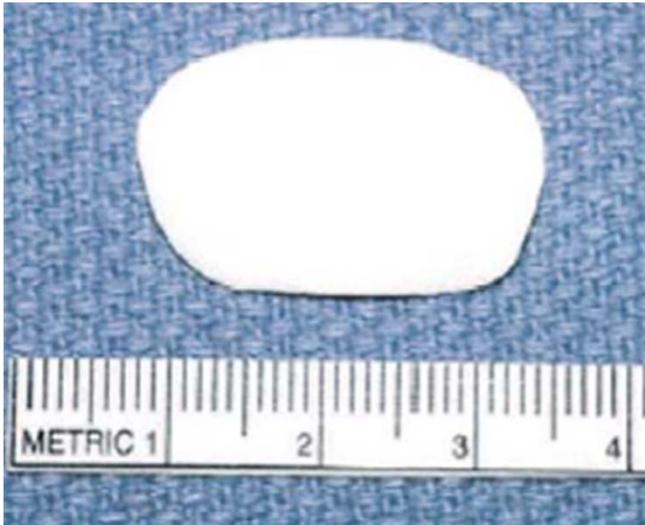
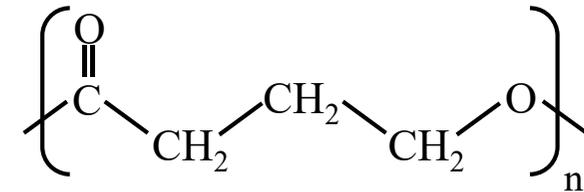
**Patch aortique de P4HB**



# Les poly(hydroxyalcanoates)

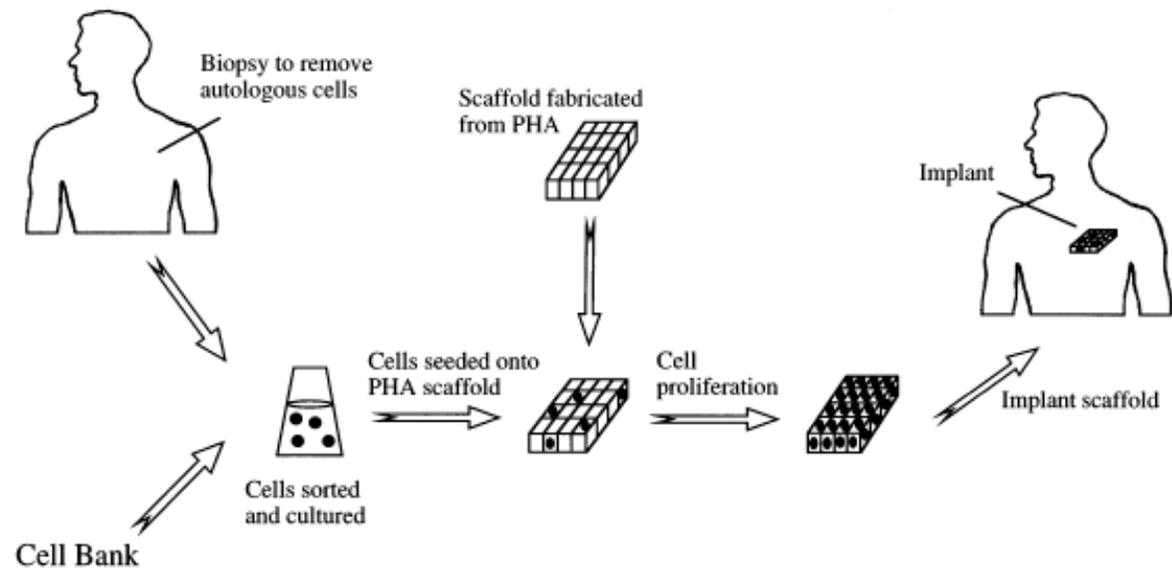
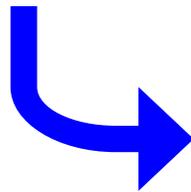
❖ patch cardiovasculaire :

Patch de P4HB



*Porosité = 95 %*  
*Taille pores = 180-240 μm*

Cellules



# Les poly(hydroxyalcanoates)

## ❖ patch cardiovasculaire :

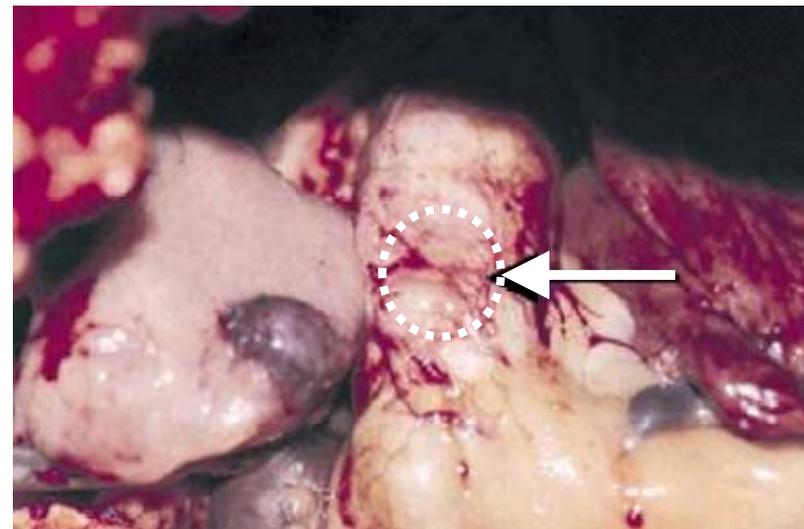
*Etude après implantation sur 4, 7 et 24 semaines :*



Régénération progressive des tissus



t = 0 jour



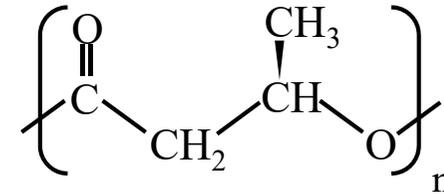
t = 24 semaines

Patch non inséminé à 24 semaines = présence d'une protubérance & régénération très ralentie

# Les poly(hydroxyalcanoates)

## ❖ patch gastrointestinal :

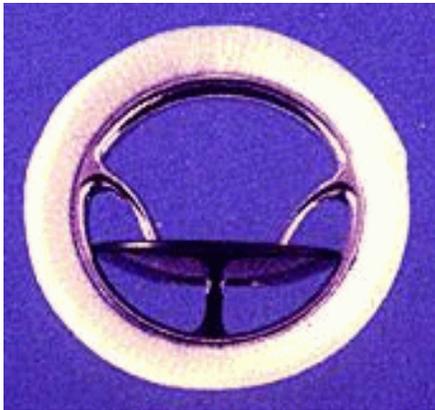
Patch de P3HB



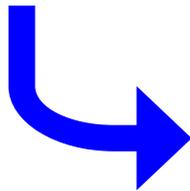
- Patch asymétrique :
- Surface poreuse pour faciliter la régénération des tissus
  - Surface lisse pour éviter les adhérences

# Les poly(hydroxyalcanoates)

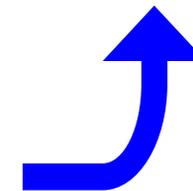
## ❖ valve cardiaque :



Valve en PGA  
recouverte de P4HB



Incubation dans un bioréacteur  
en présence de cellules vasculaires



# Les poly(hydroxyalcanoates)

## ❖ valve cardiaque :



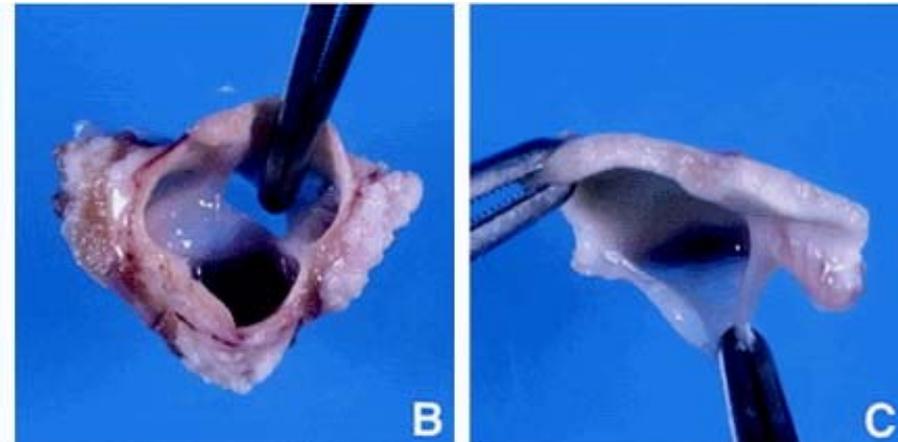
Implantation



- Bon fonctionnement de la valve
- Pas de sténose ni de thrombus
- Pas d'anévrisme



8 semaines:  
Composite complètement  
dégradé



20 semaines:  
Valve composite remplacé par nouveaux tissus  
ressemblant à la valve initiale

# **Les polymères biodégradables naturels**

# Les polymères biodégradables naturels

## polysaccharides & polyaminoacides

### ❖ Obtention :

- ✓ Extraction à partir de la source (*végétale, animale ou bactérienne*)
- ✓ Solubilisation
- ✓ Purification

### ❖ Avantages :

- ✓ Similaire ou identique aux tissus hôtes
- ✓ Non toxique et faible réaction inflammatoire
- ✓ Dégradation par enzyme naturelle
- ✓ Sous-produits de dégradation reconnus & métabolisables
- ✓ Contrôle vitesse de dégradation par réticulation

# Les polymères biodégradables naturels

## polysaccharides & polyaminoacides

### ❖ Désavantages :

- ✓ Immunogène : Réaction immunologique induite par
  - *molécules dans le fluide corporel (immunoglobuline)*
  - *molécules à la surface des cellules (lymphocytes)*
- ✓ Sensible à la température
  - *décomposition ou modification à  $T < T_f$*
  - *problème de procédé ( développement nouveau procédé basse  $T$ )*

**Rejet  
allergie**

# Les polysaccharides

- Polymères formés d'unités monosaccharidiques
- En général ~ 1000 monomères

❖ plantes / algues :

- *Amidon*
- *Cellulose*
- *Alginate*
- *pectine ...*

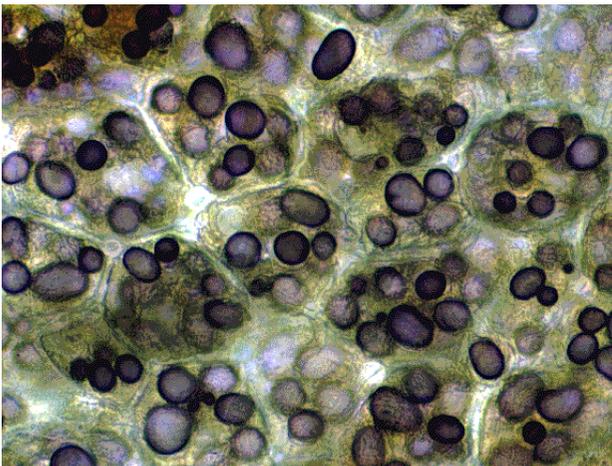
❖ fermentation bactérienne :

- *xanthane*
- *Dextrane*
- *Pullulane*

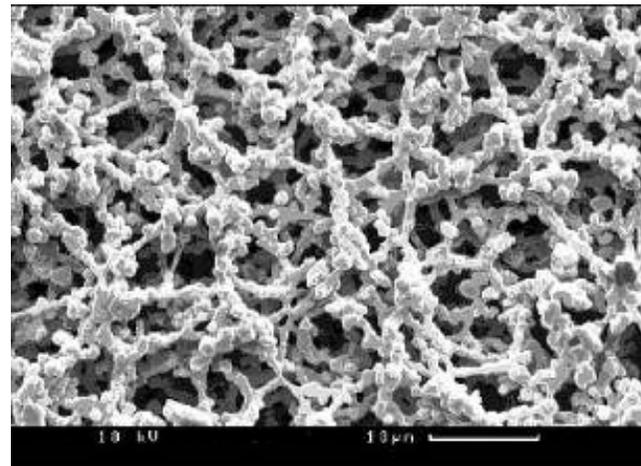
❖ origine animale :

- *Chitosane*
- *Acide Hyaluronique*
- *Glycogène...*

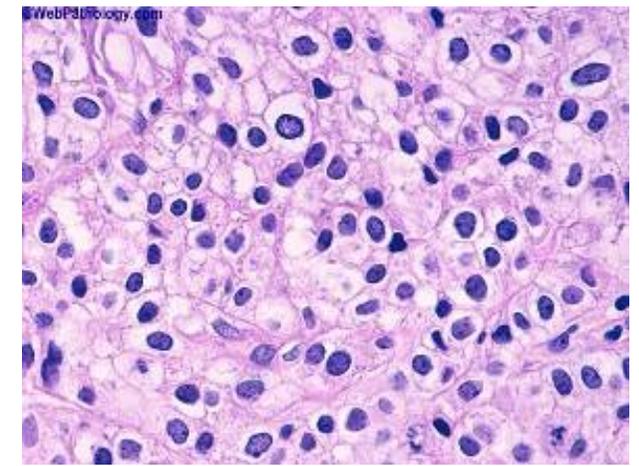
**Amidon**



**Cellulose**



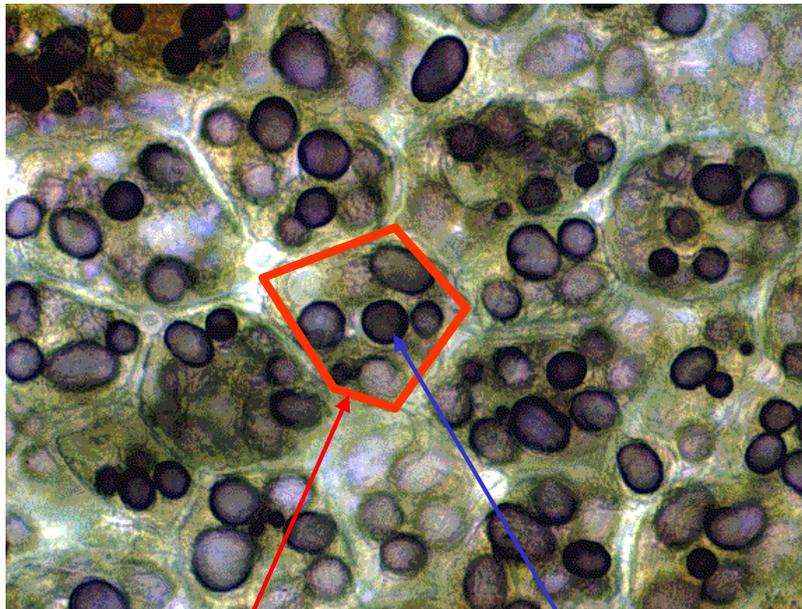
**Glycogène**



# L'amidon

Mais, pomme de terre, blé, ...

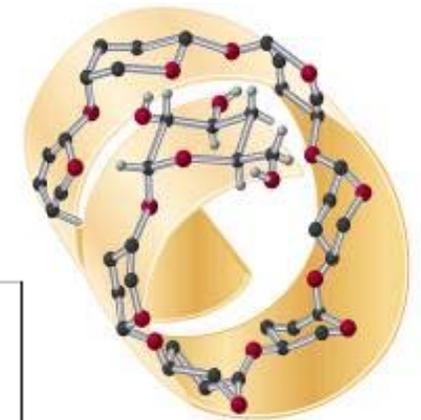
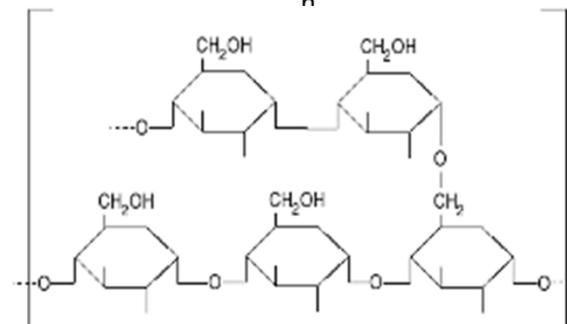
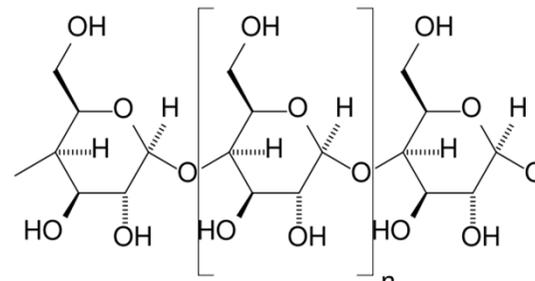
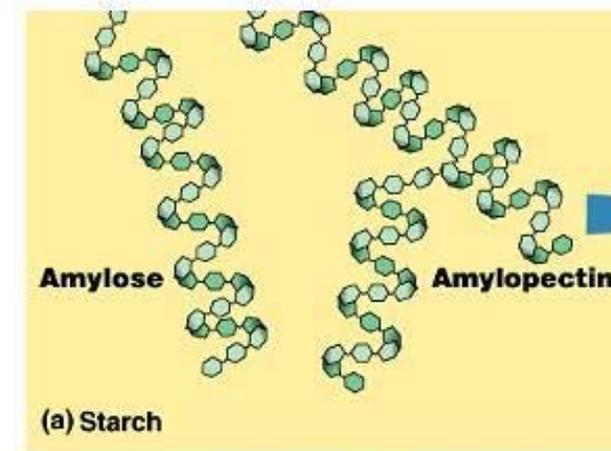
Extraction



Grain d'amidon

Cellule de pomme de terre

Composé de 2 polymères :



# L'amidon

## ❖ propriétés :

- Biodégradable
- Non toxique
- Insoluble dans l'eau
- Capable de se gélifier → **Hydrogel**

Propriétés intéressantes  
pour le drug delivery

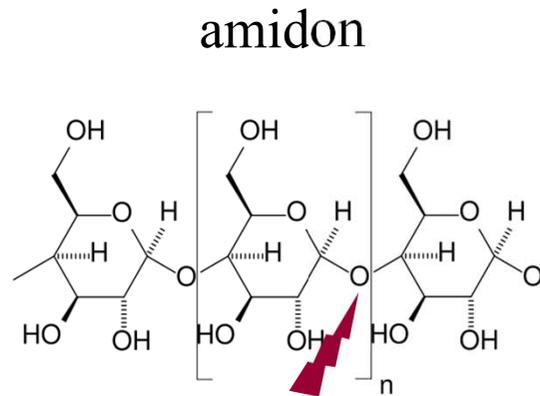
**Sec**



**Gonflé dans l'eau**

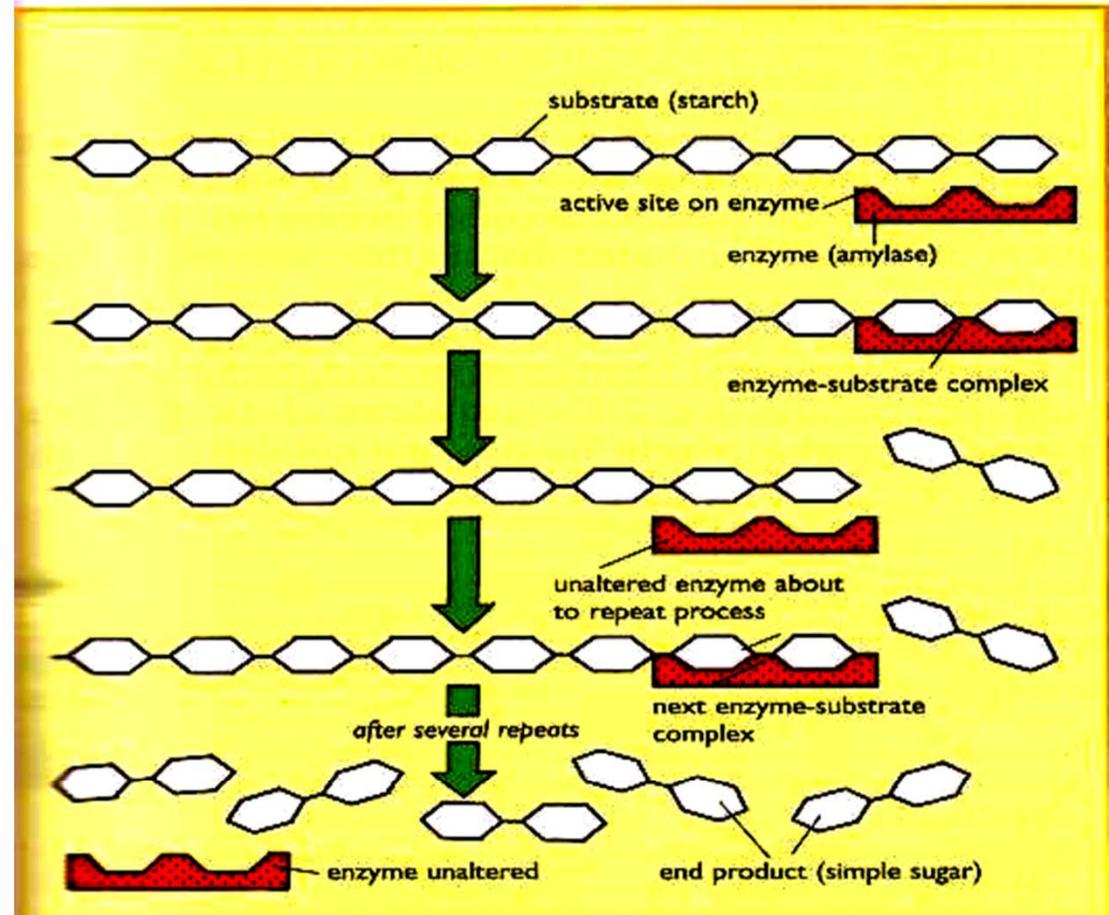
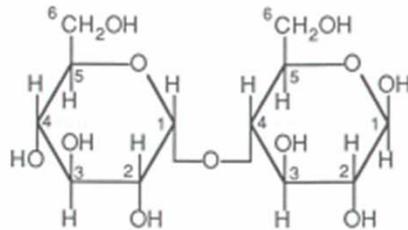
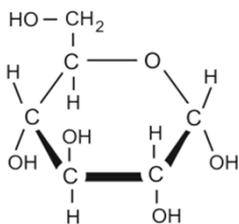
# L'amidon

## ❖ dégradation enzymatique :



*amylase*

Glucose + maltose



# L'amidon

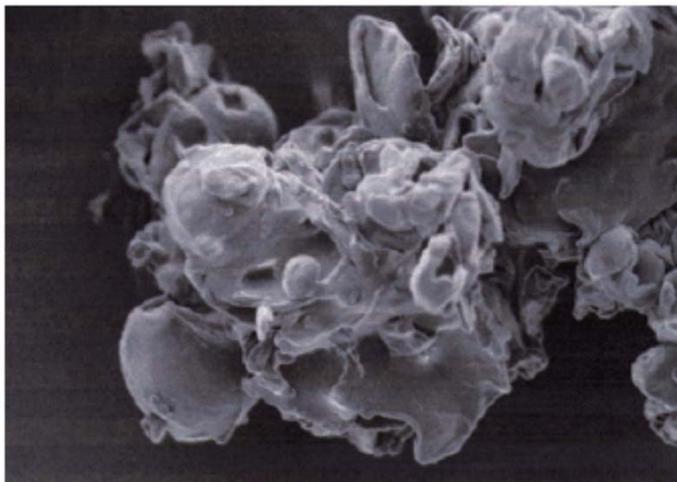
## ❖ Hydroxyéthyl amidon :

Substitut au plasma

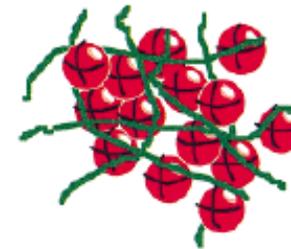


## ❖ Microsphère d'amidon :

*Figure 5: Electron Microscope Picture of a Starch Microsphere*



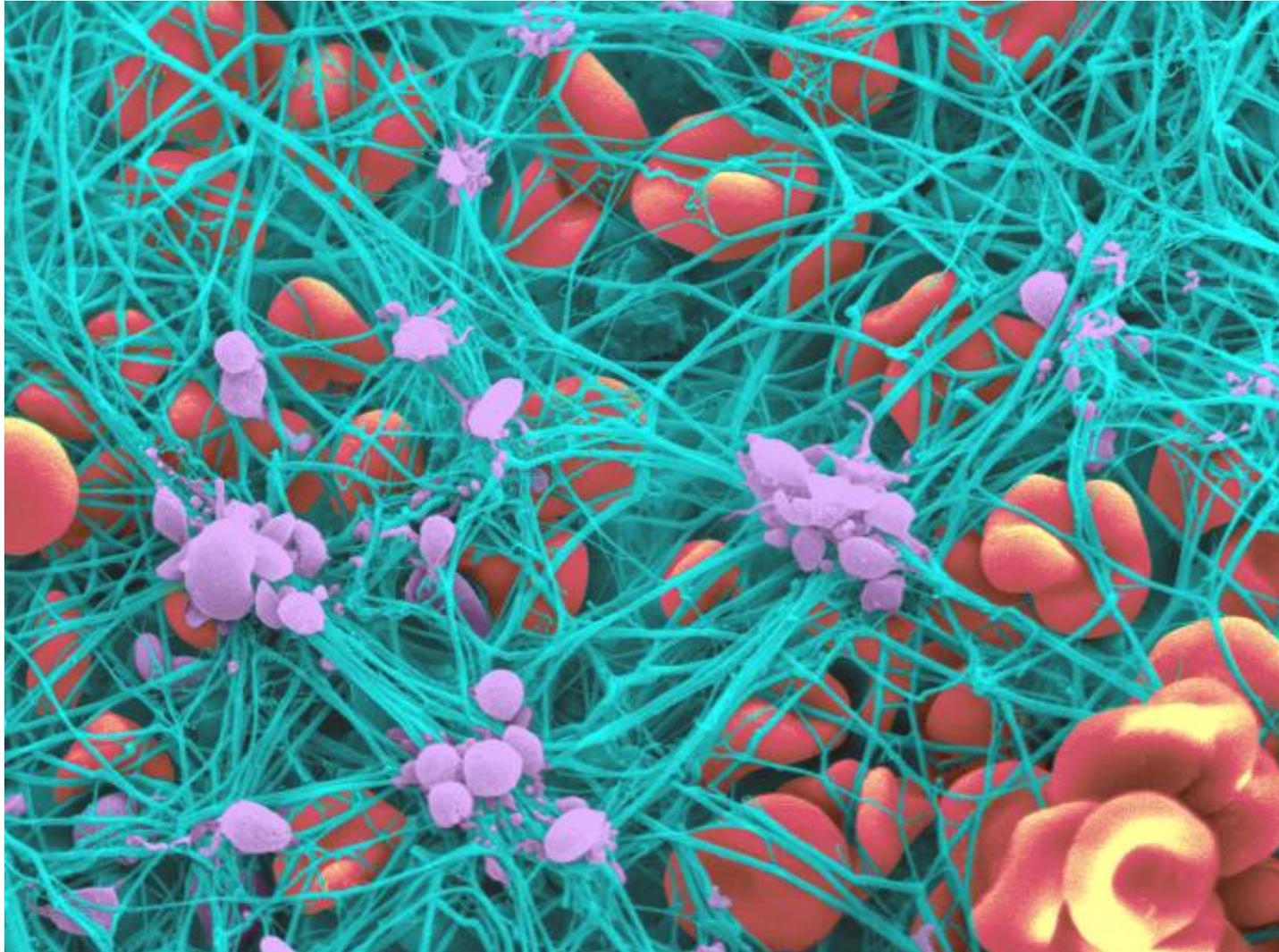
## ❖ Hydrogel d'amidon :



Hémoglobines piégée dans l'hydrogel:  
Transport O<sub>2</sub> (substitut du sang) 97

# L'amidon

## ❖ Hydrogel d'amidon :



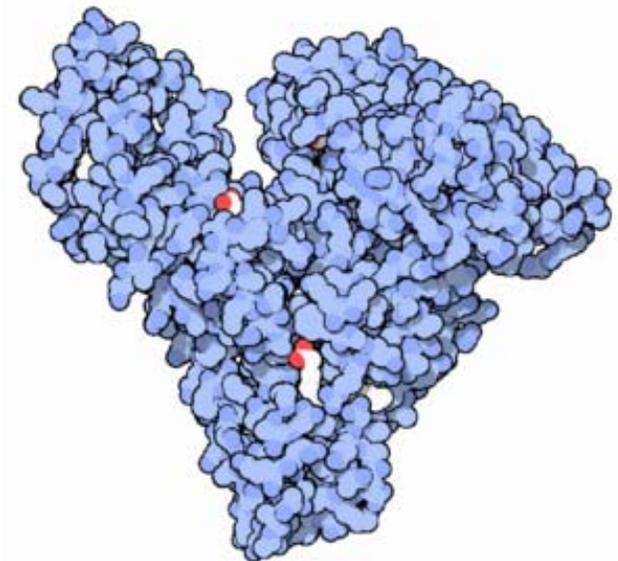
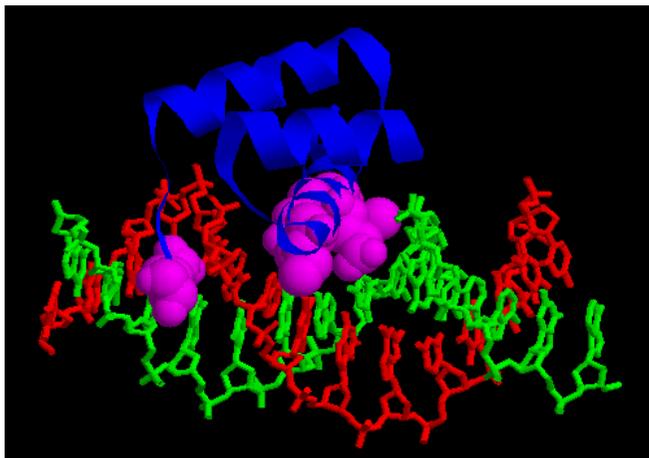
Hémoglobines piégée dans l'hydrogel

# Les polyaminoacides ou polypeptides

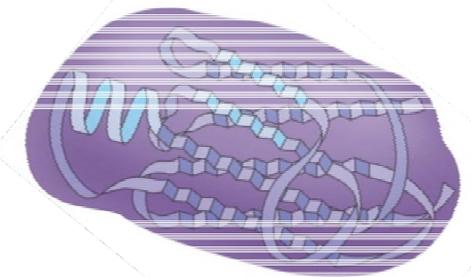
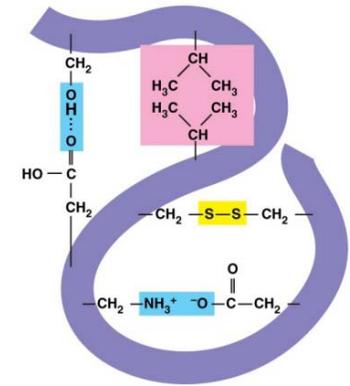
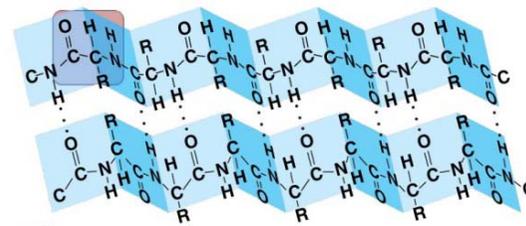
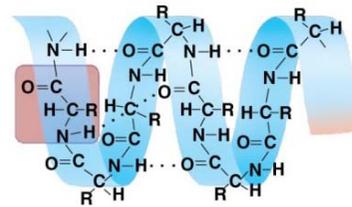
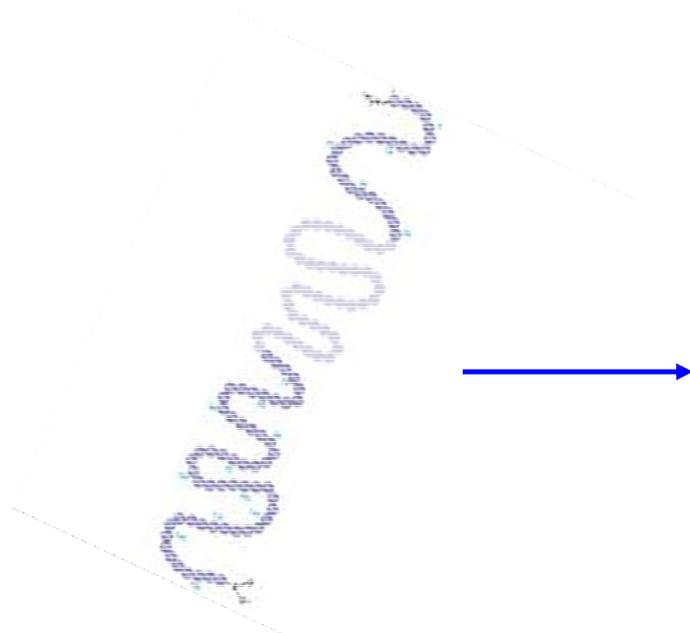
- Protéines = polymères formés à partir d'acides-amino
- une protéine = un ou plusieurs polyaminoacides
- acides-amino liés entre-eux par liaison peptidique
- la cellule utilise 20 acides-amino pour fabriquer des centaines de protéines
- Protéines possèdent 4 niveaux d'organisation structurale

## ❖ Les polyaminoacides :

- *Albumine*
- *Collagène*
- *Gélatine...*



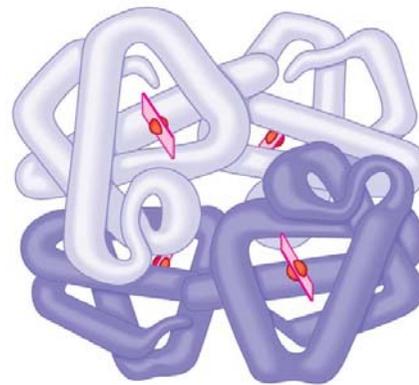
# Les polyaminoacides



*Structure primaire =  
séquence d'acide aminé*

*Structure secondaire =  
Hélice  $\alpha$  + feuillet  $\beta$*

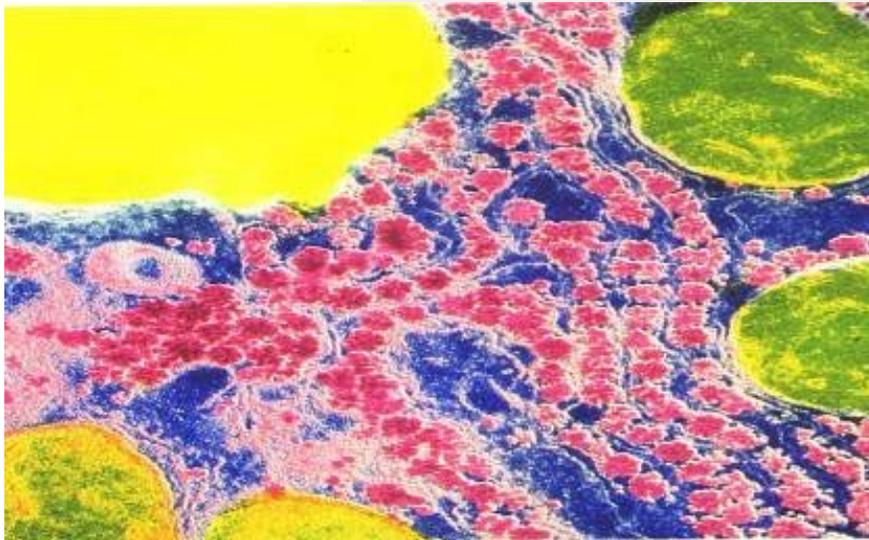
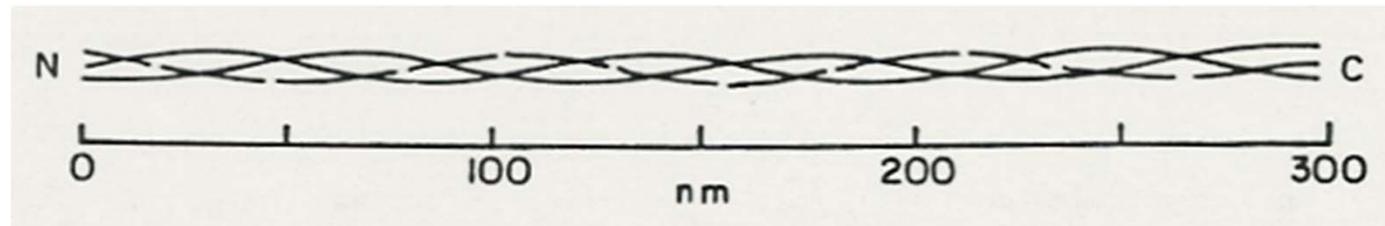
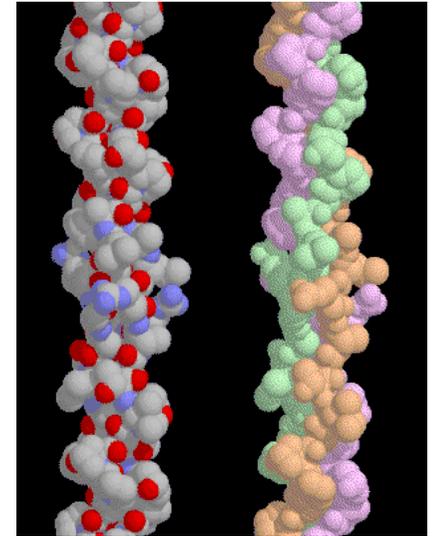
*Structure tertiaire =  
Interactions (liaison H,  
Van der Waals, ionique, hydrophobe)*



*Structure quaternaire =  
Assemblage de plusieurs polypeptides*

# Le collagène

- Protéine la plus présente dans le corps
- 25 types différents sont connus
- 90 % = collagènes type I, II et III
- type I = bâtonnet de 300nm de long et 1,5nm de diamètre
  - *une molécule = 3 chaînes enroulées (conformation triple hélice)*
  - *chaque chaîne = 1000 amino-acides*

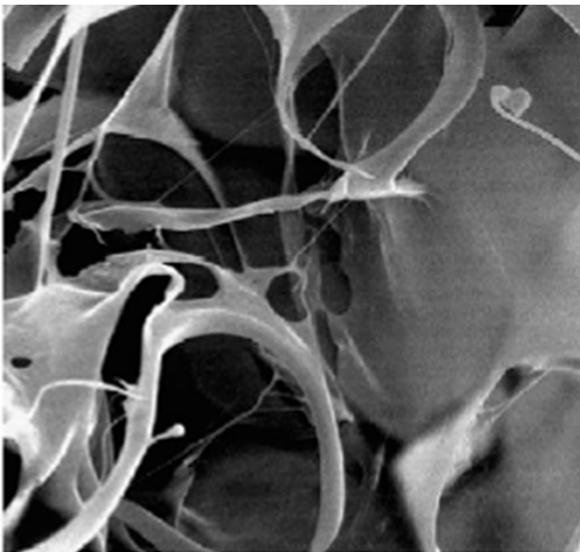
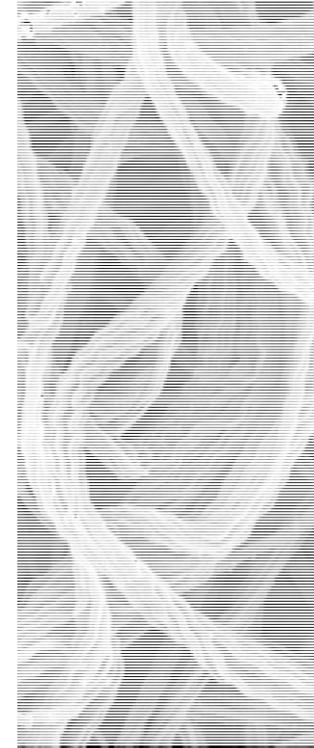


*Granules de collagène  
dans le cytoplasme du foie*

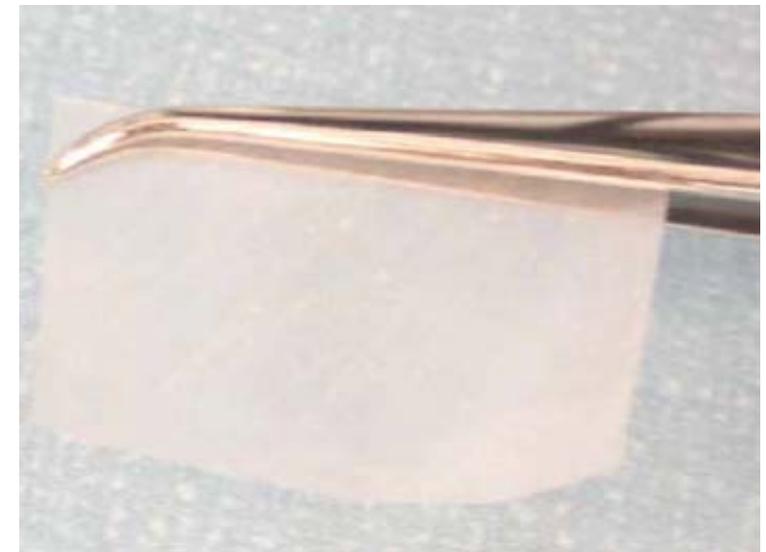
# Le collagène

## ❖ Applications :

- Suture
- Eponge hémostatique (Sulzer-Spine® Tech, CoStasis®)
- Tissue engineering (Duragen®)
- Pansement (Promogran®, Biobrane®, Alloderm®)
- Substitut de la peau (Integra®)
- Drug delivery (Sulmycin®-Implant, Collatamp®-G)



*Eponge hémostatique  
= collagène réticulé poreux*



*Membrane pour le  
tissue engineering*

# Le collagène

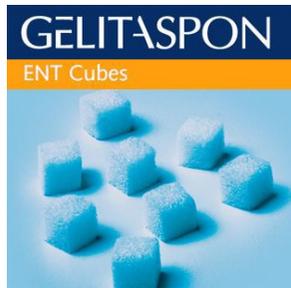
## ❖ propriétés :

- Biodégradable
- Non toxique
- Faible réponse inflammatoire
- Modification chimique :
  - *contrôle vitesse de dégradation*
  - *réduit immunogénéité*
- Structure tertiaire détruite par chauffage ( $\sim 50^{\circ}\text{C}$ )

**Collagène**  **Gélatine**

- *Collagène plus soluble à l'état de gélatine*
- *Triple hélice → chaîne aléatoire*
- *Gélatine plus dégradable que collagène*
- *Absence d'immunogénéité → alternative au collagène*

# Eponges de gélatine - Gelpart®



= Particules de gélatine

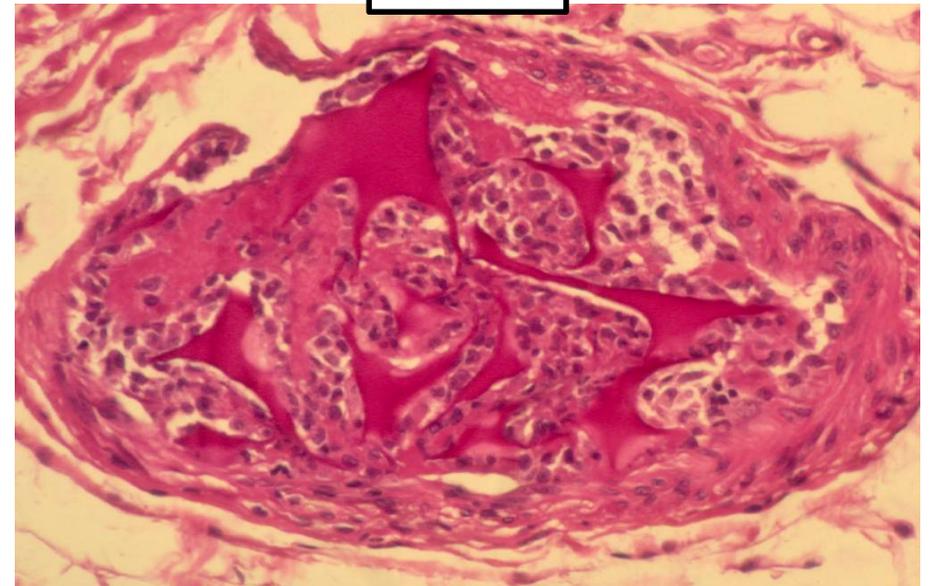
1 mois

Dégradation dépendante de:

- *Nature de la gélatine*
- *Opérateur*
- *Homogénéité*
- *Réponse inflammatoire*



**de 3-4 semaines à  
plusieurs mois !!**



# Microsphères de gélatine

**GEL-Bead™**  
embolization spheres

**Bead Spheres Help Occlude Hypervascular Tumors**

*By Hospimedia International staff writers*

*Posted on 01 Jul 2014*

## Bioresorbable Gelatin Spheres

Sized for targeted occlusion  
Smooth embolic delivery  
Predictable distribution



The spheres eventually undergo complete degradation, beginning at 4 weeks, with some spheres still present at 12 weeks. Studies showed that the majority of treated vessels showed no signs of recanalization at 12 weeks.

# Terminology

- Confusion between *biodegradation*, *bioerosion*, *bioabsorption* and *bioresorption*!
- *Biodegradation*: A biological agent (an enzyme, microbe or cell) responsible for degradation
- *Bioerosion*: A water-insoluble polymer that turns water soluble under physiological conditions without regard to the mechanism involved during erosion.