



Les polymères « bio » dégradables

Laurence Moine

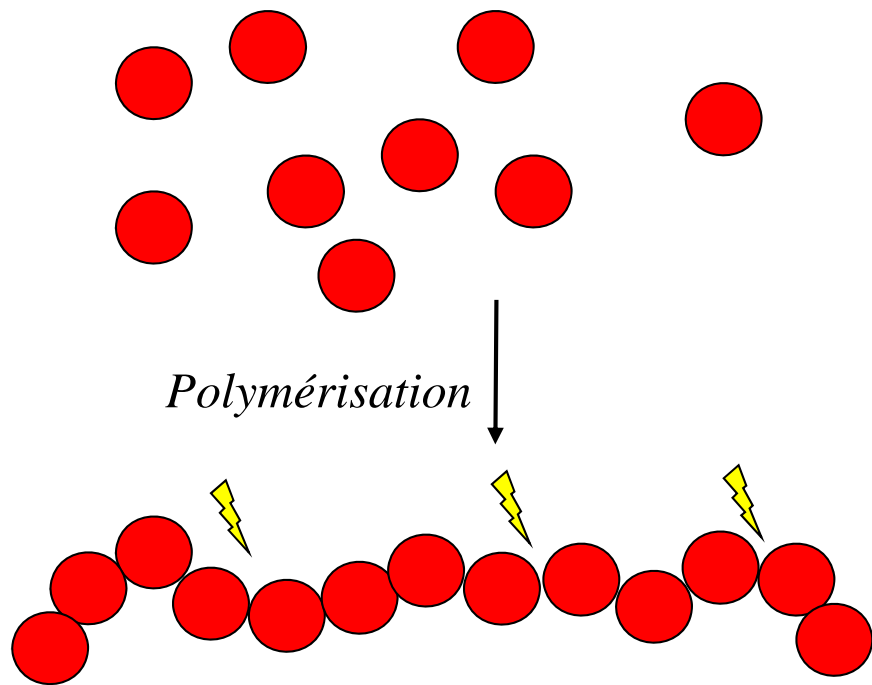
Tour D5 1^{er} étage



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 ?

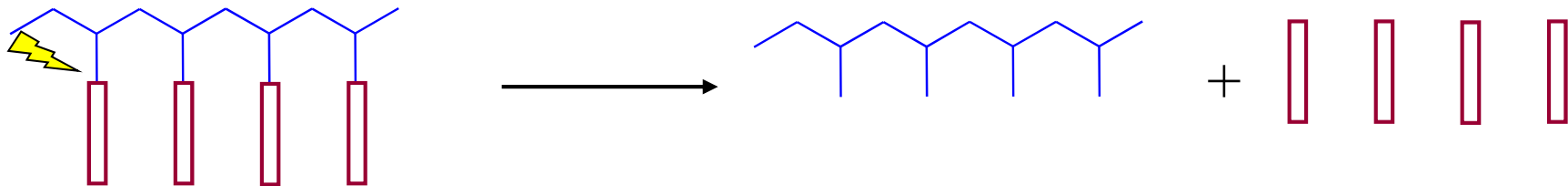


Dégradation

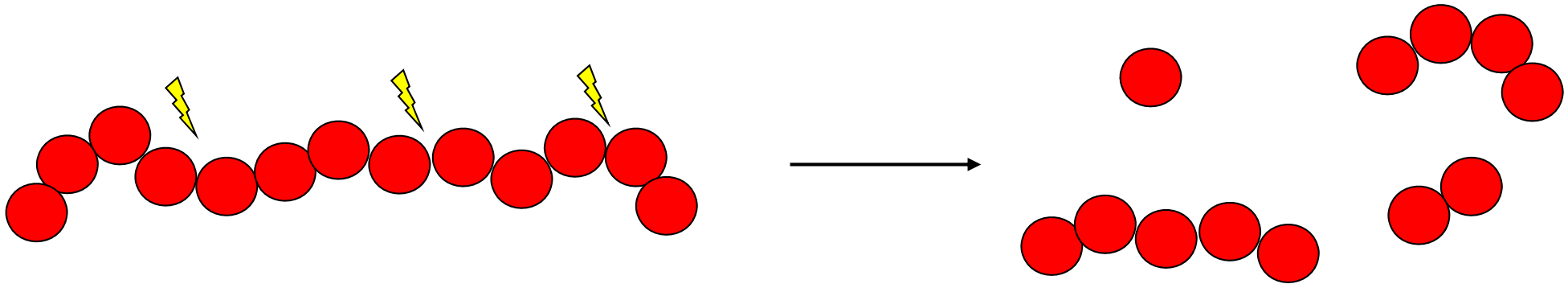
=

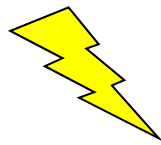
*Rupture des liaisons covalentes
de la chaîne principale*

! *Pas de la chaîne latérale*



Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?



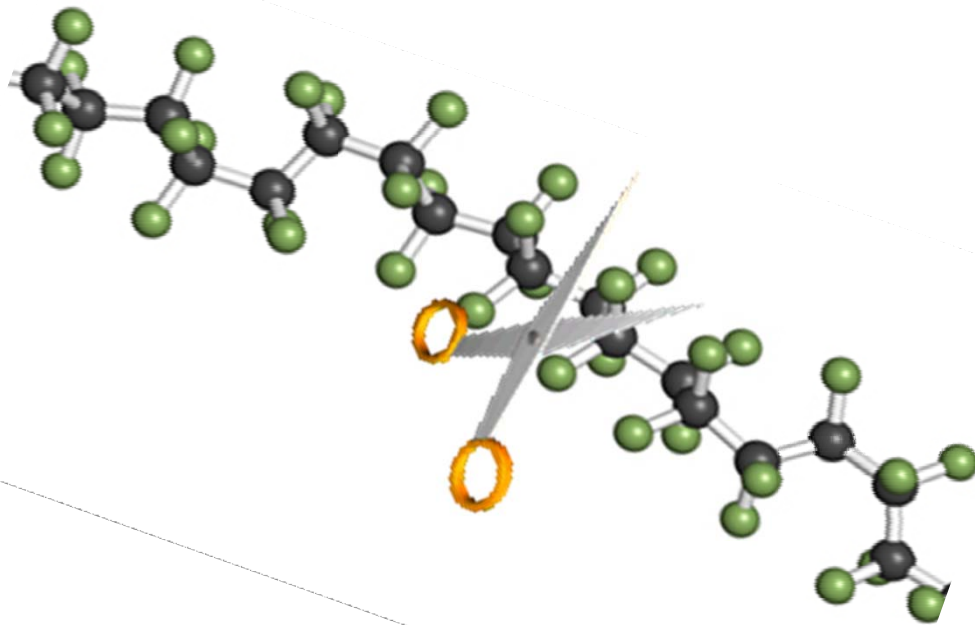
- 
- *Thermique*
 - *Oxydante (fixation O_2)*
 - *Lumineuse*
 - *Mécanique*
 - *Chimique...*

Dégradation vs érosion

Dégradation

=

Rupture d'une liaison covalente



Erosion

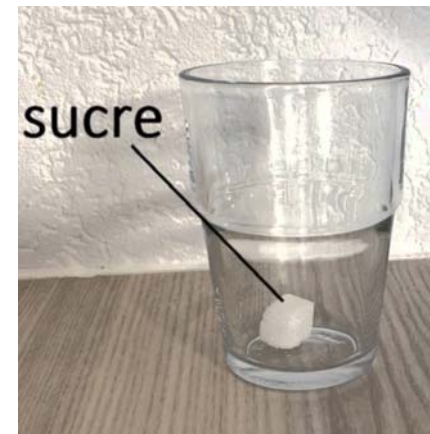
=

**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

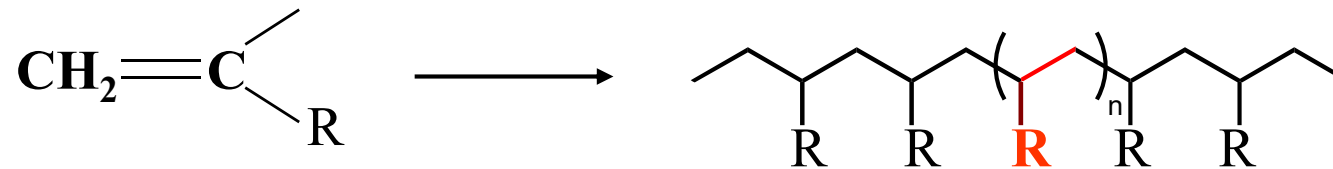
**On peut avoir de l'érosion sans
dégradation**



Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?

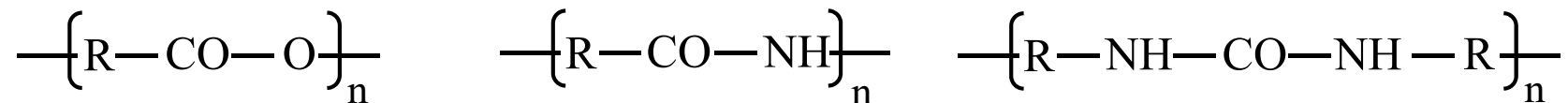
❖ Famille de polymères :

➤ Polyoléfines :



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

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



Dégradation Chimique (*hydrolyse*)

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

Dégradation Chimique (*enzyme*)

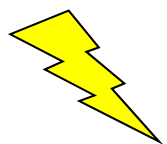
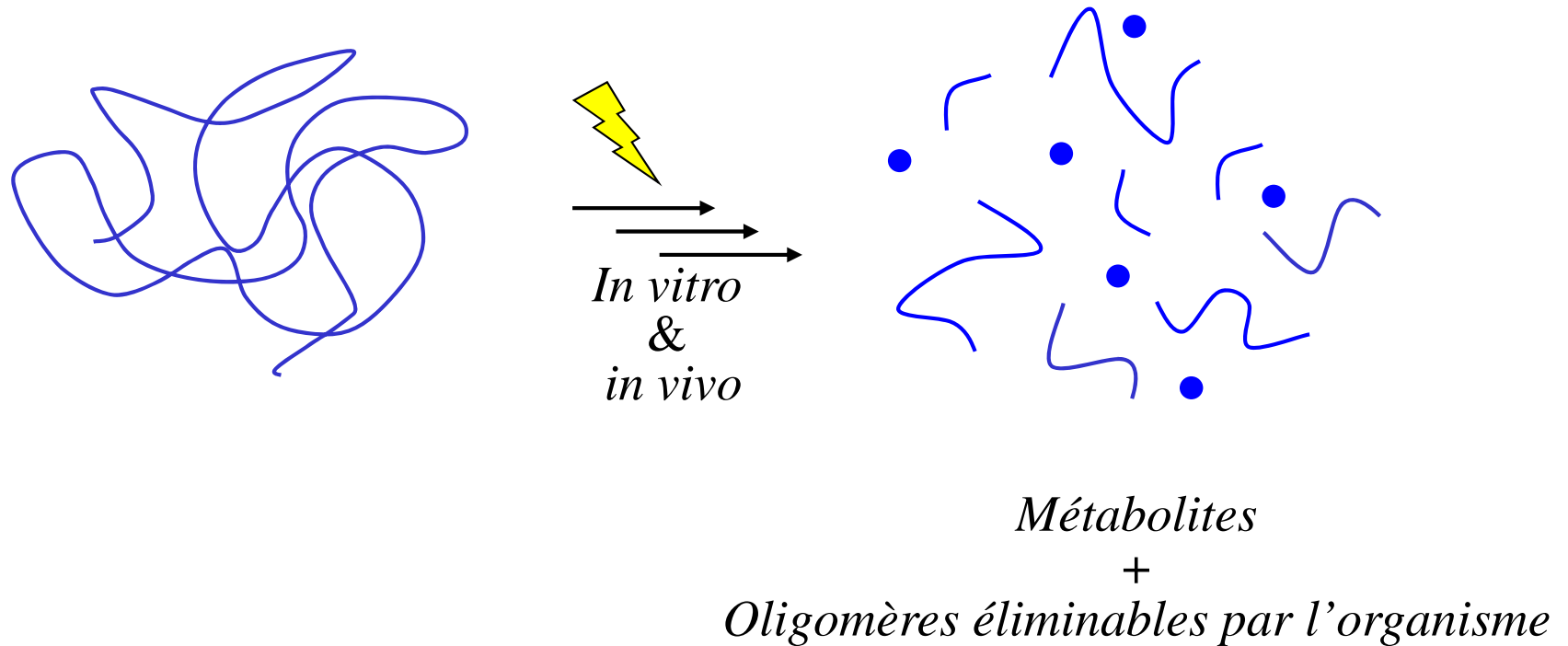
Qu'est-ce qu'un polymère BIOdégradable ?

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 :

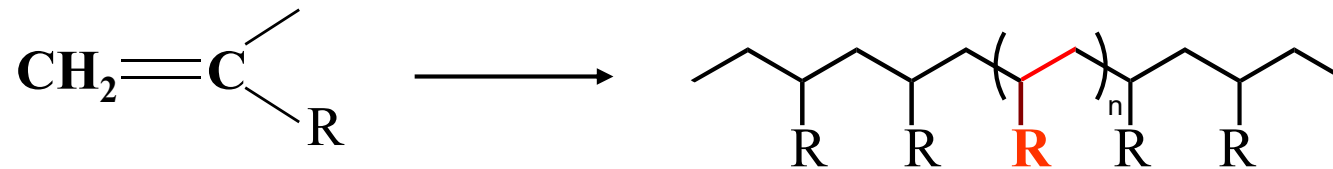


= hydrolyse chimique ou enzymatique

Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?

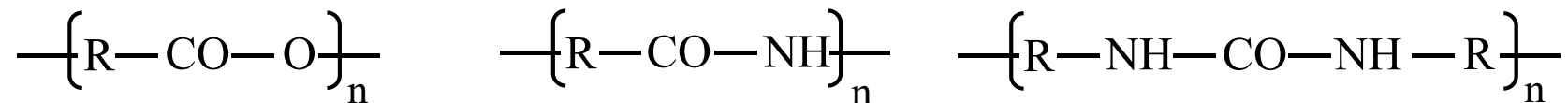
❖ Famille de polymères :

➤ Polyoléfines :



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

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



Dégradation Chimique (*hydrolyse*)

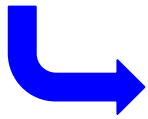
➤ Polymères naturels : Polysaccharides, ADN, Protéines,...

Dégradation Chimique (*enzyme*)

Qu'est-ce qu'un polymère dégradable ?



Tous les polymères subissent un certain degré de dégradation

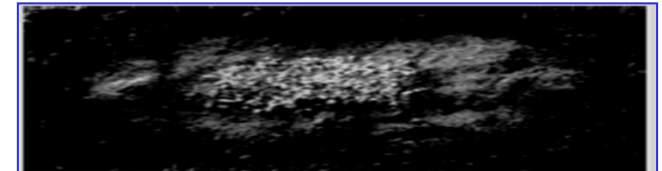


Les polymères « dégradables » sont ceux qui se dégradent dans une échelle de temps compatible avec la durée d'utilisation attendue

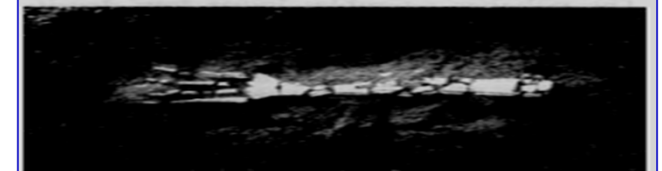
- **Polymères biodégradables :**
24 h à ~ 5 ans
- **Polymères conventionnels (PE & PS) :**
500 – 1000 ans

Fourchette en Poly(DL-Lactide)

45 jours



33 jours

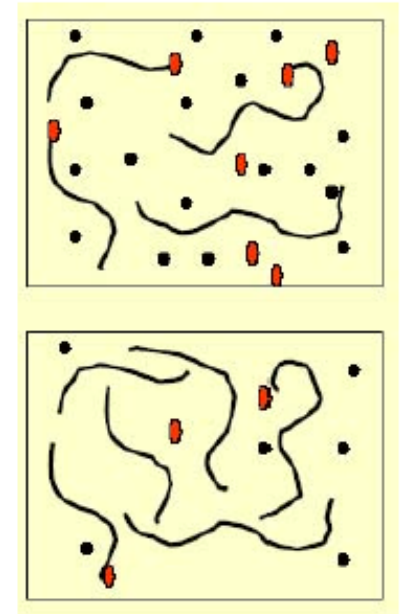
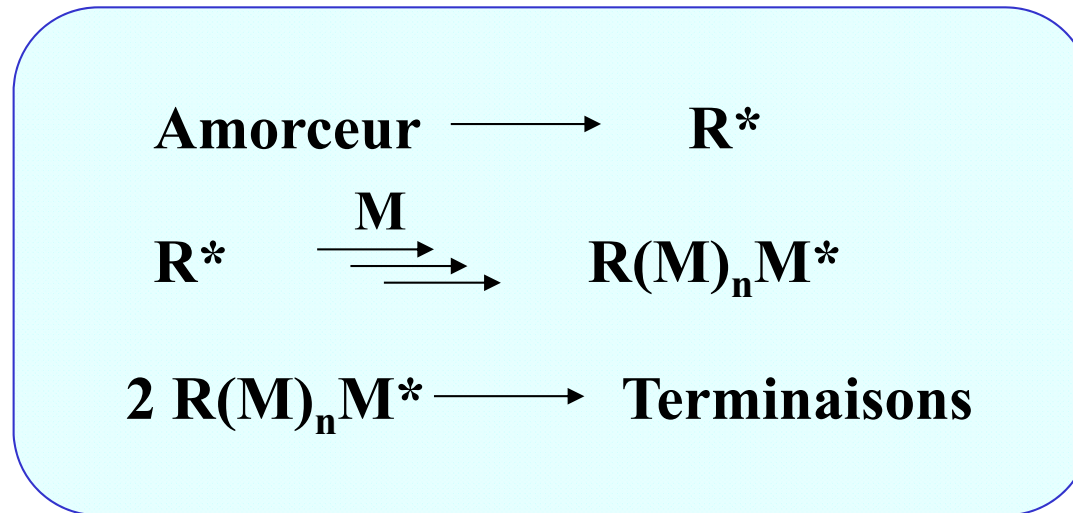


0 jour



Technique de polymérisation

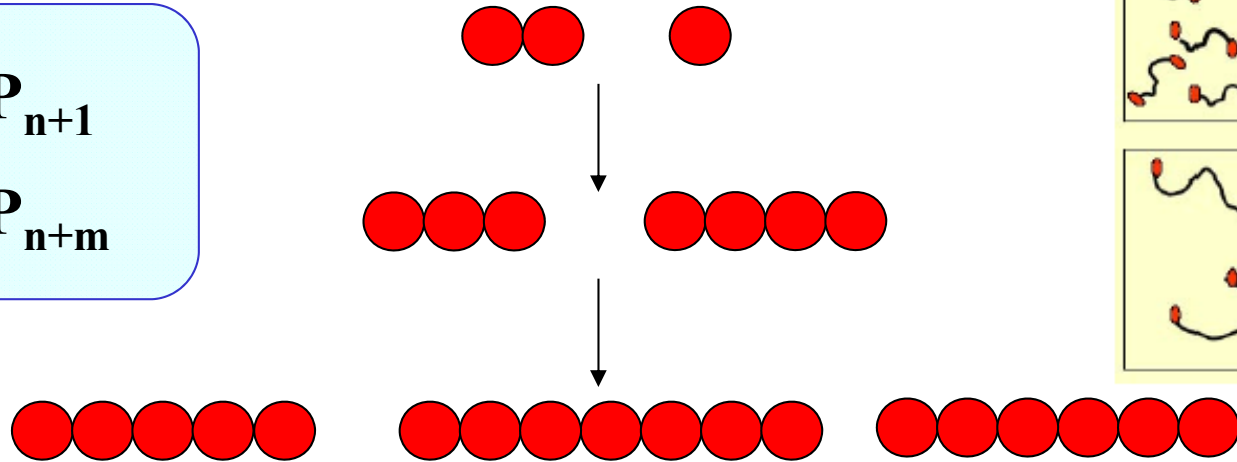
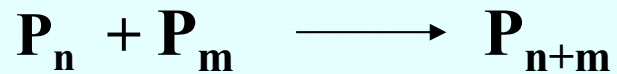
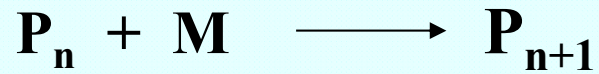
La Polymérisation en chaîne



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



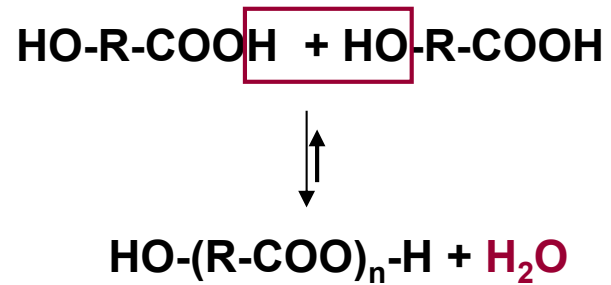
La Polymérisation par condensation ou par étape



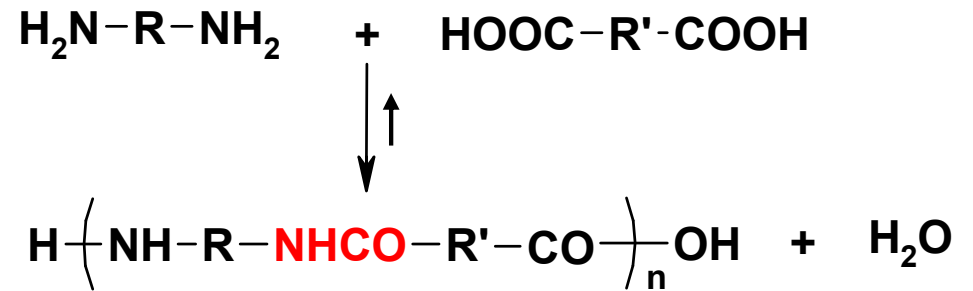
- *Toutes les molécules sont actives, **PAS** besoin d'amorceur*
- *Croissance par réaction entre un monomère avec une chaîne ou un autre monomère*
- *Temps de formation chaîne **long***

La polycondensation

Synthèse de polyester



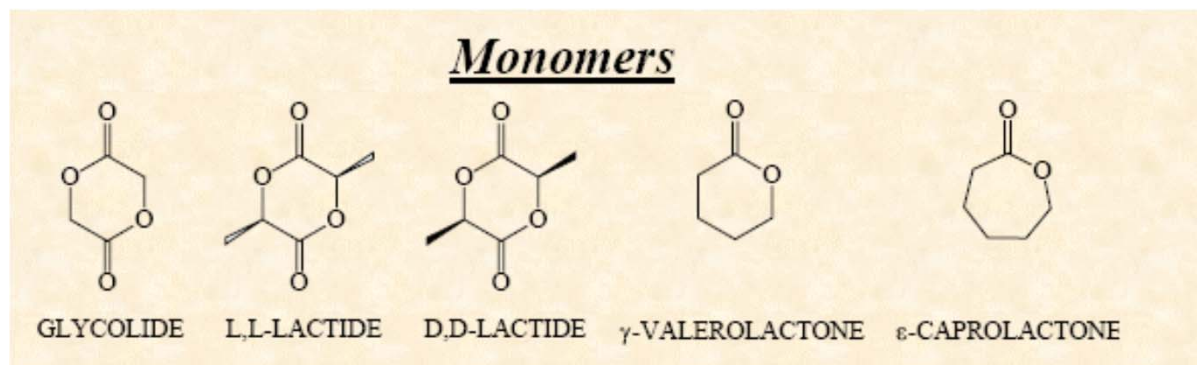
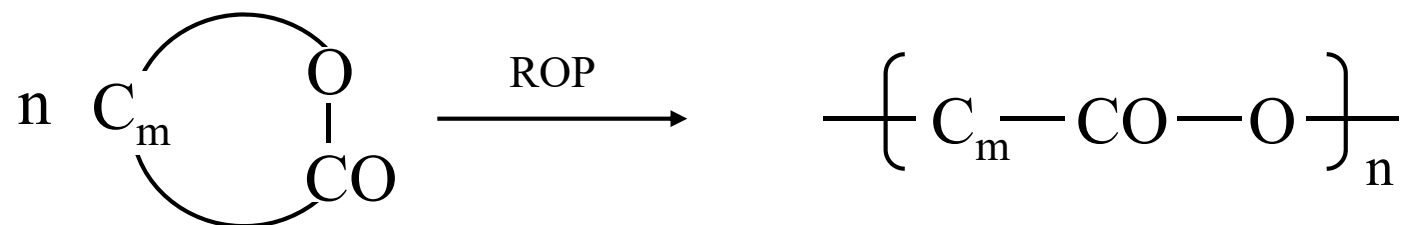
Synthèse du nylon



Réaction équilibrée \longrightarrow Difficulté d'obtenir Mw élevée

Élimination des molécules d'H₂O **MAIS conditions de réaction drastiques**

Les Polymérisations par ouverture de cycle

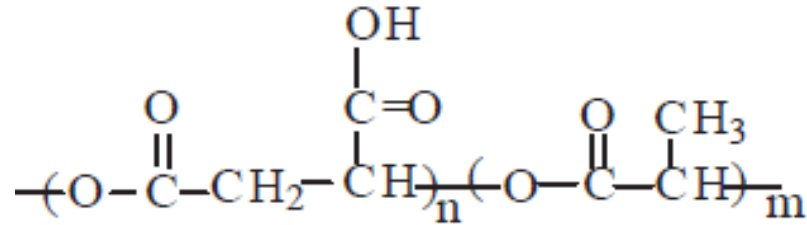


Avantages :

- ✓ 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



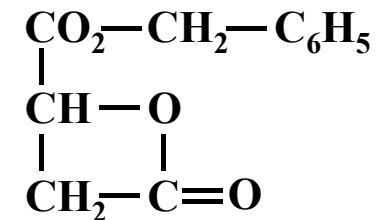
Polycondensation

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 ^b		
	Feeding	Copolymer ^a		M _n	M _w	M _w /M _n
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^{ère} question : pourquoi faire???



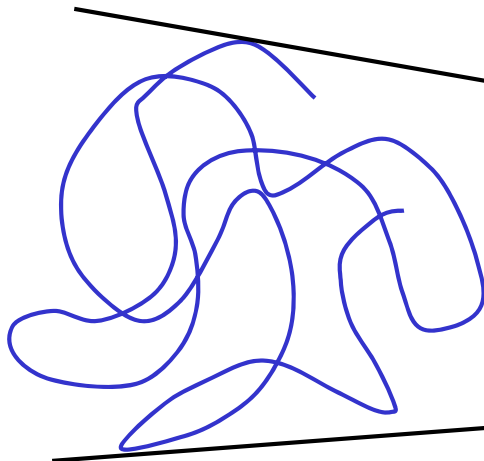
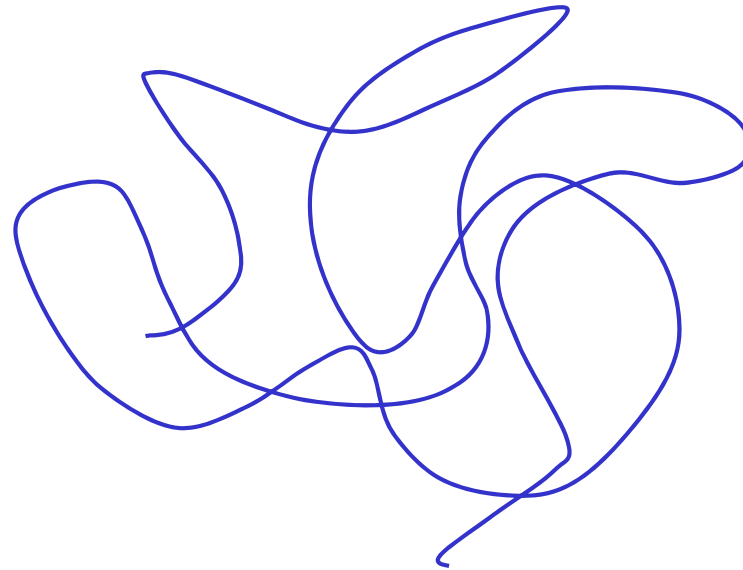
- 1. Lieu d'implantation**
- 2. Injectable vs implant**
- 3. Chargé ou chargeable en PA**
- 4. ...**



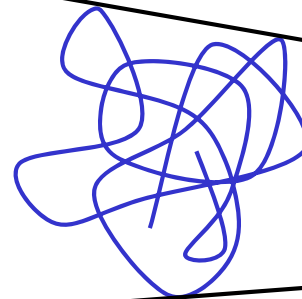
- 1. Propriétés en solution**
- 2. Propriétés thermique**
- 3. Propriétés mécaniques et...**
- 4. Temps de dégradation**
- 5. Produits de dégradation**

Les polymères en solution

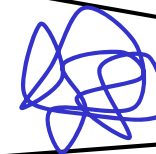
Pelote statistique



Bon solvant



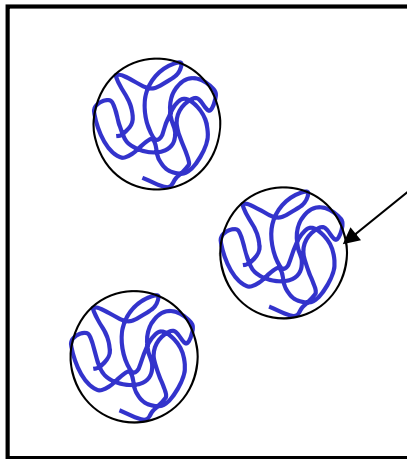
mauvais solvant



Solvant théta

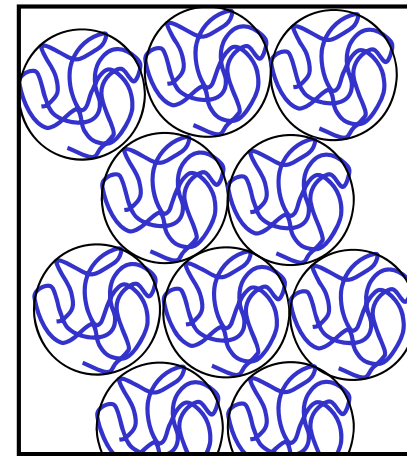
*Polymère
précipité*

Les polymères en solution

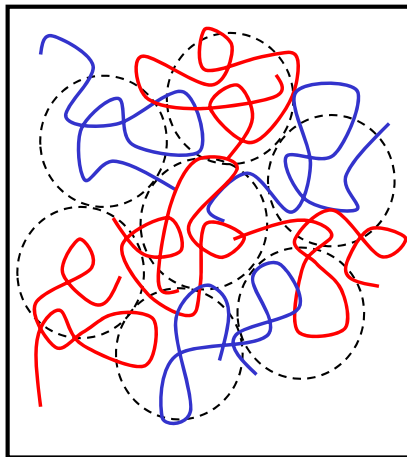


Blob

$C < C^*$
Solution diluée



$C = C^*$
Concentration de recouvrement

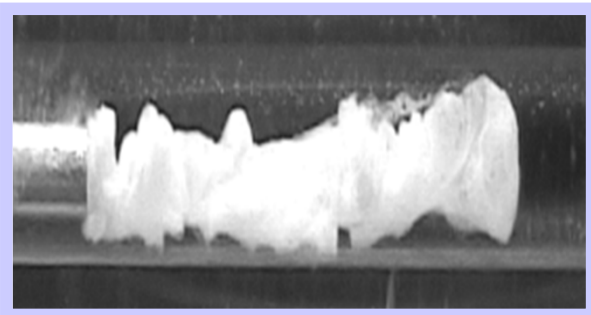
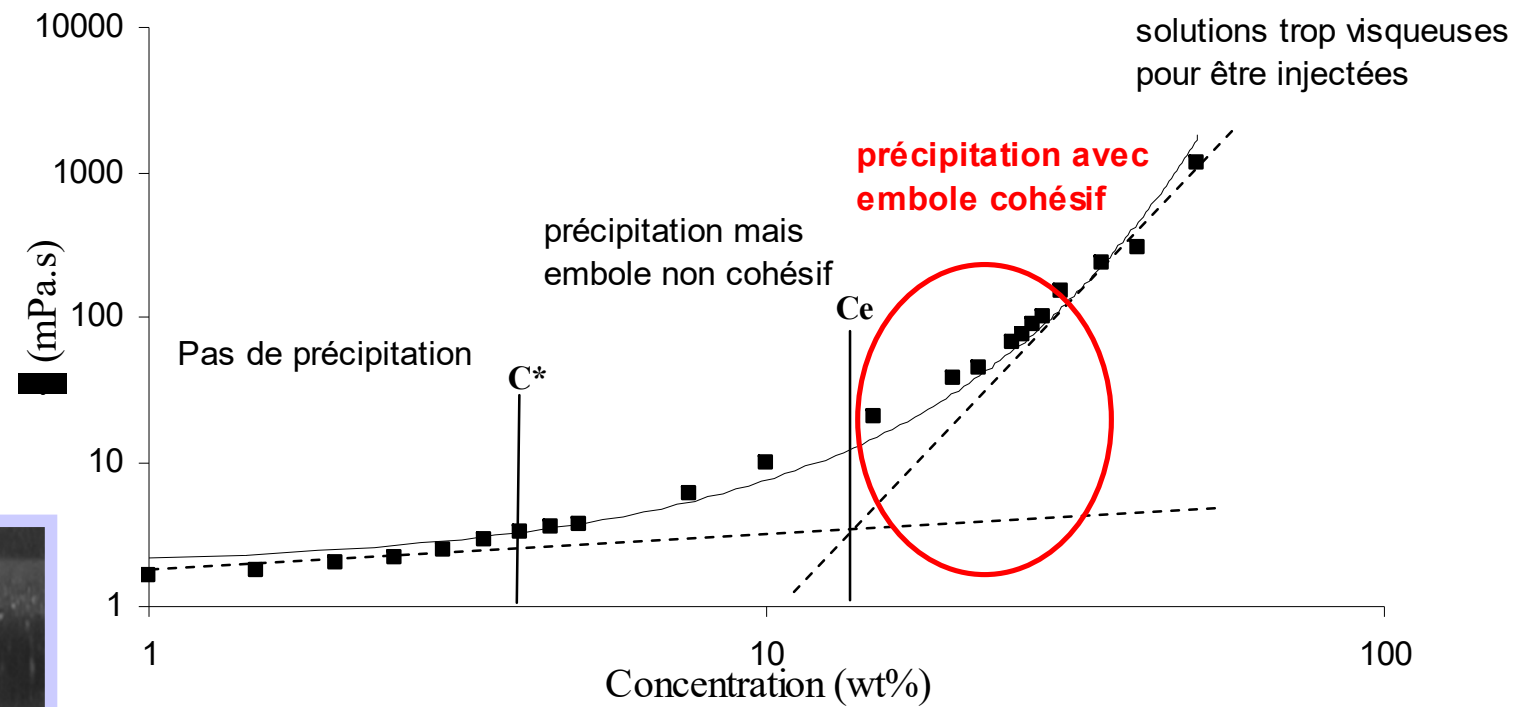
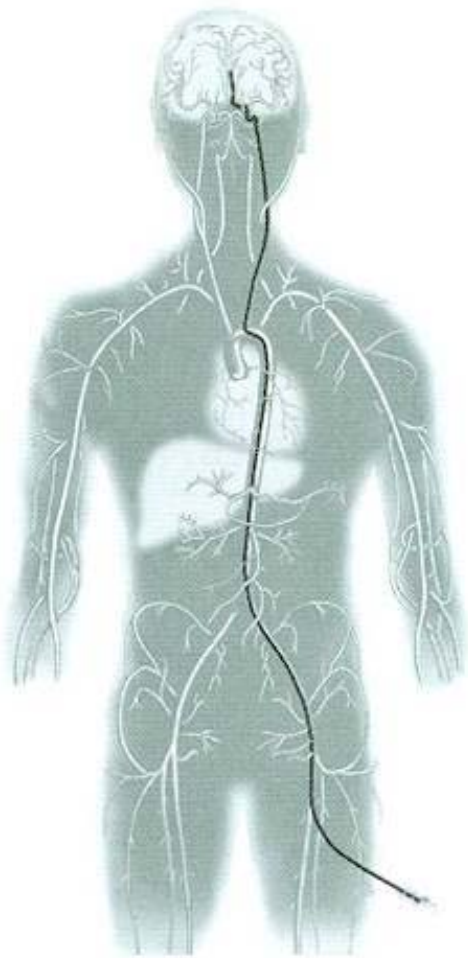


$C^* < C < C^{**}$
Solution semi-diluée

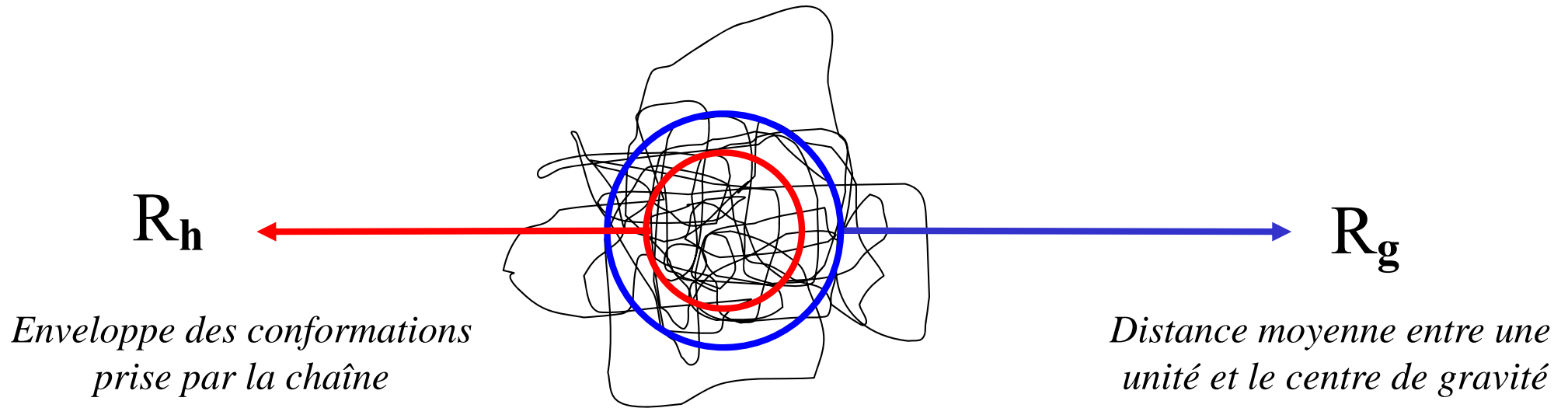


$C = C^{**}$
Solution concentrée

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

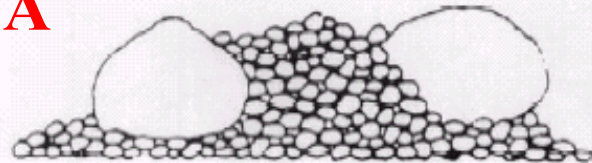
$$M_n = \frac{\sum n_i M_i}{\sum n_i}$$

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

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

Exemple :

A



500 pierres de 1 kg
2 pierres de 250 kg

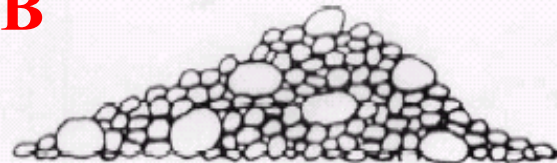
1000 kg

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

$$I_p = 63$$

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

B



400 pierres de 1 kg
100 pierres de 6 kg

1000 kg

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

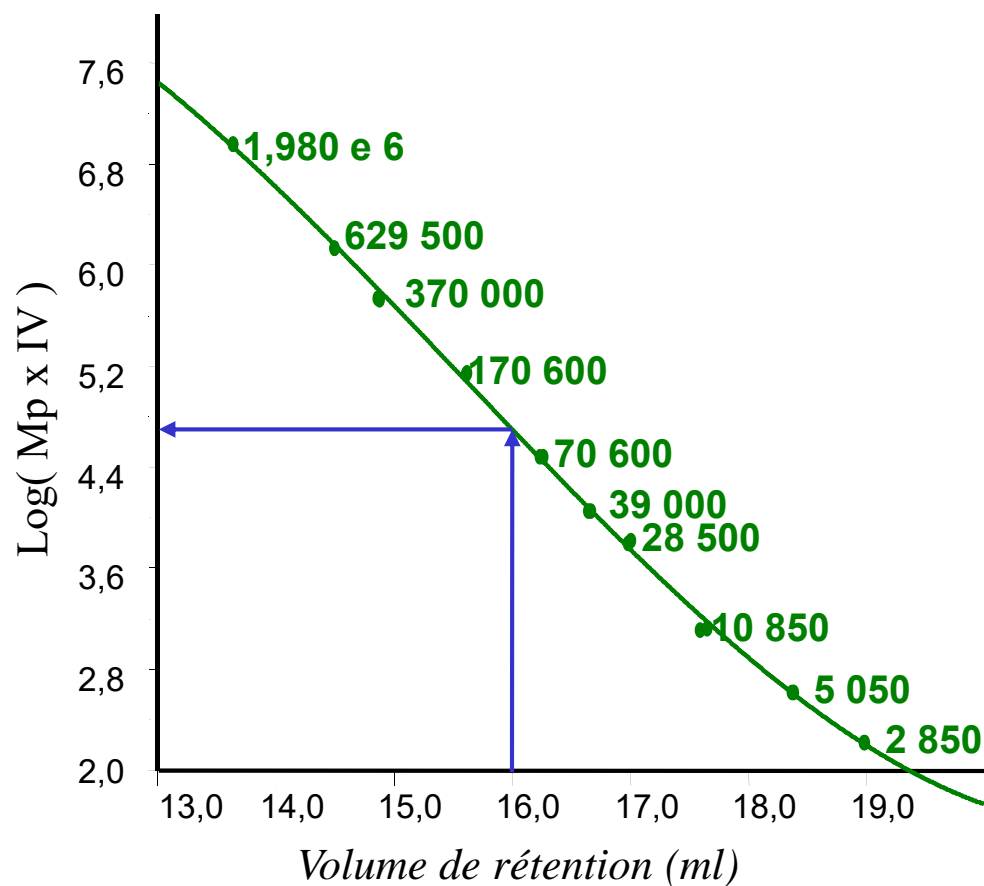
$$I_p = 2$$

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

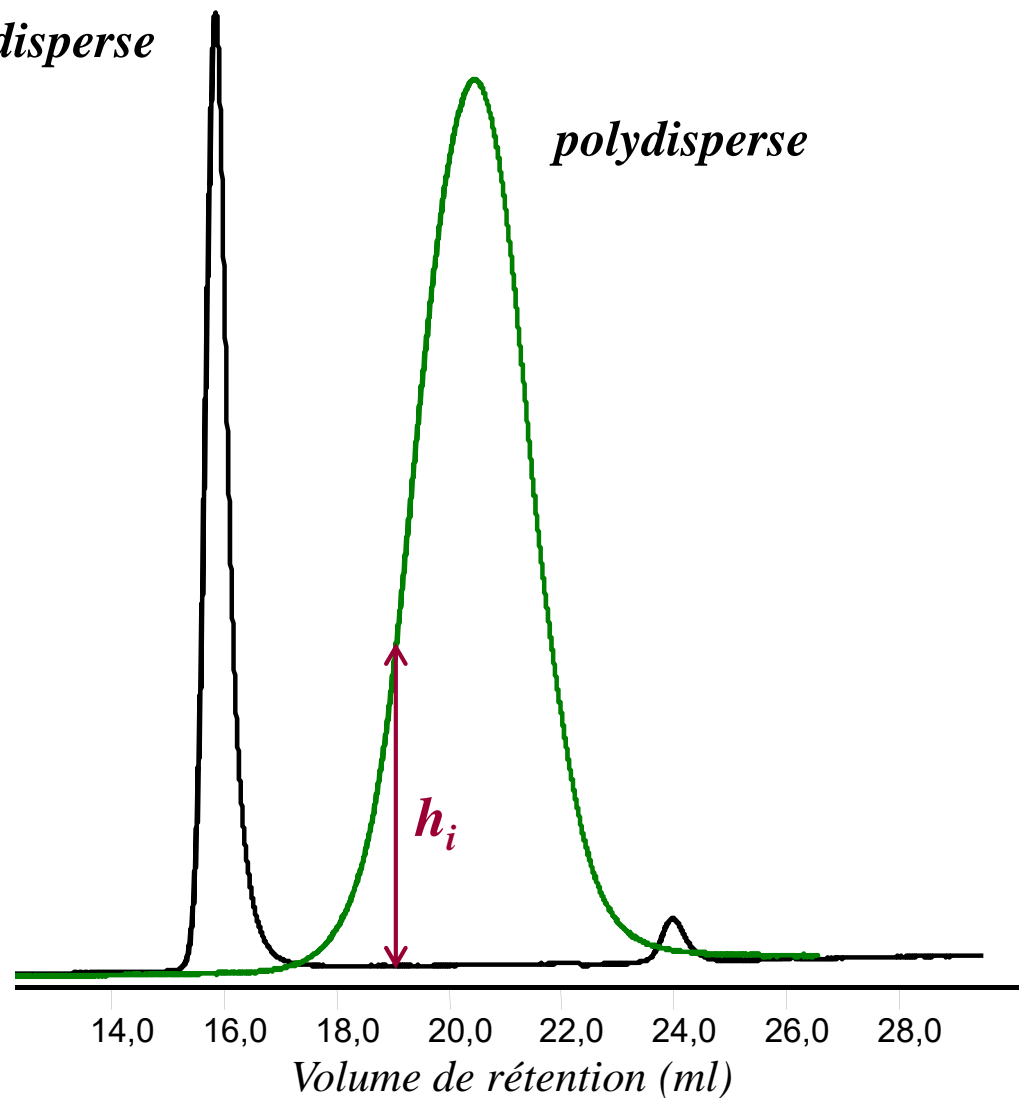
Grandeurs macromoléculaires en solution

SEC

Courbe d'étalonnage

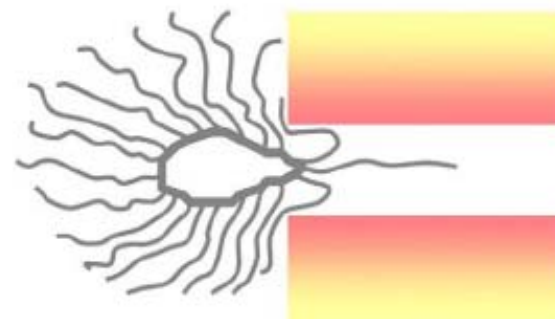
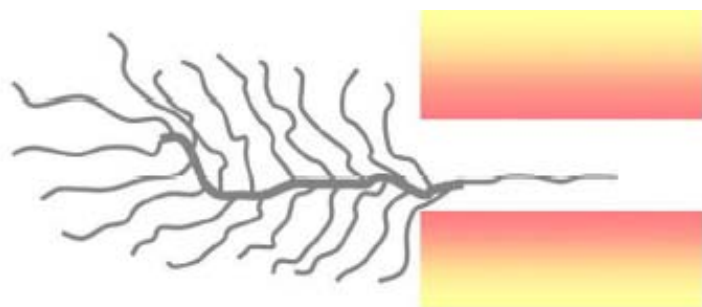
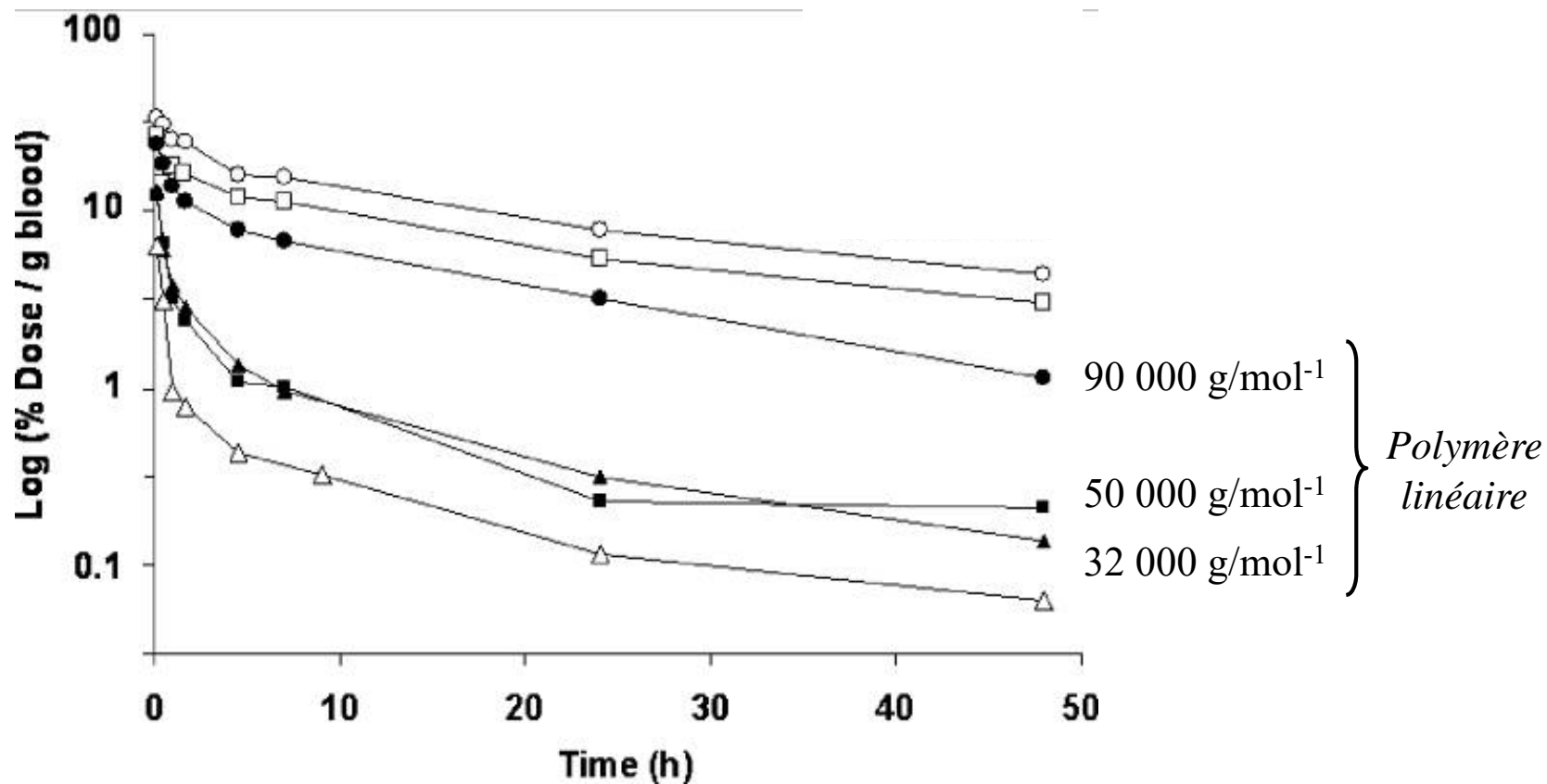


monodisperse



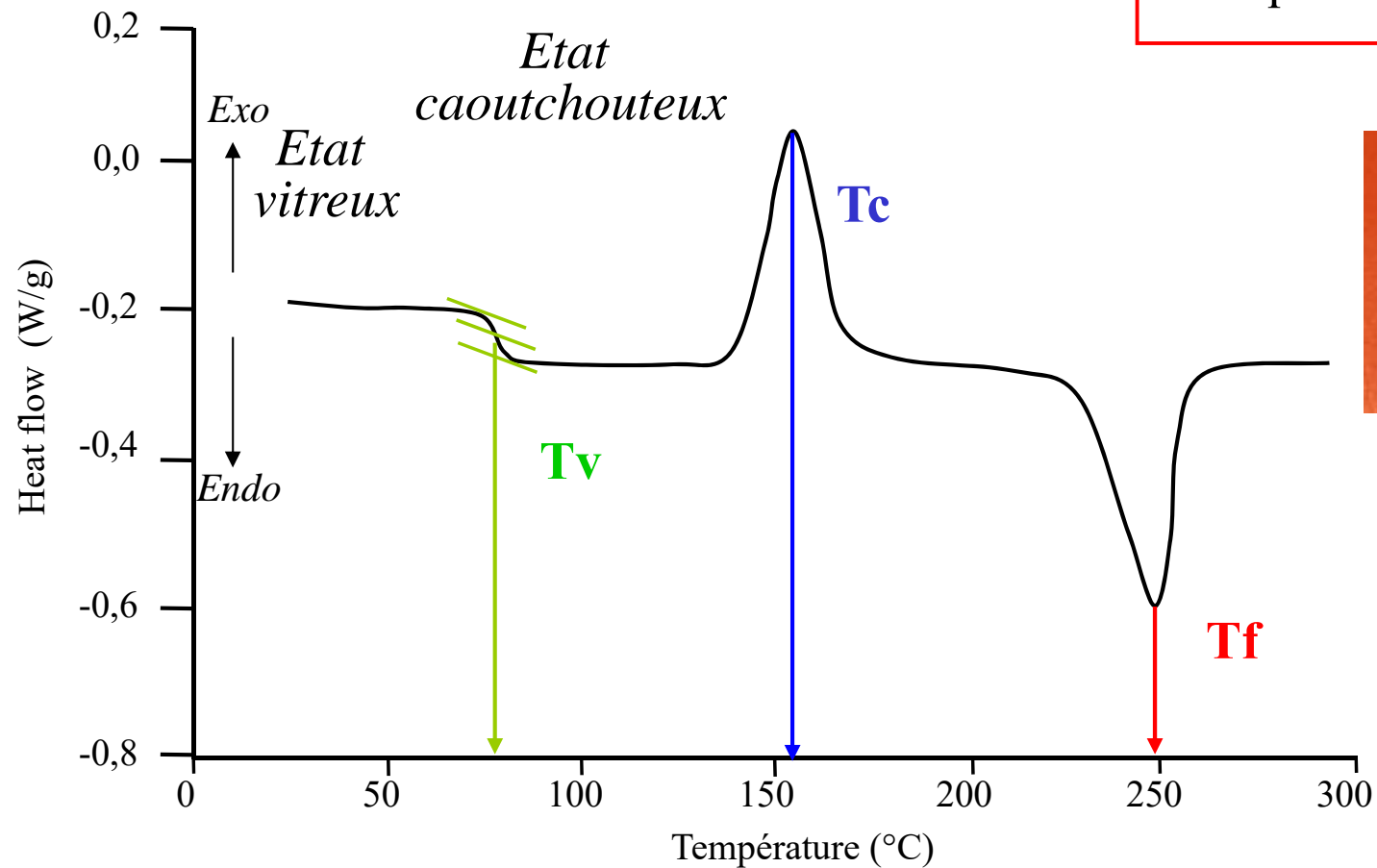
Elimination rénale = f(Masse molaire)

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



Propriétés thermiques : Transition vitreuse

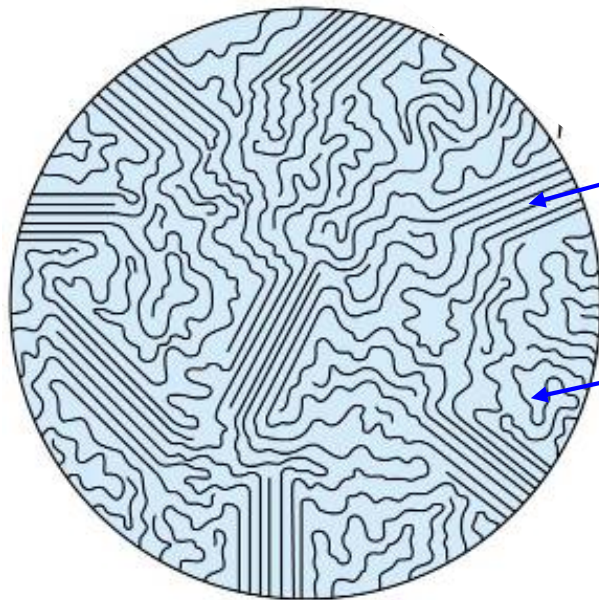
T_v : point auquel le polymère passe d'un état durci à l'état de liquide visqueux



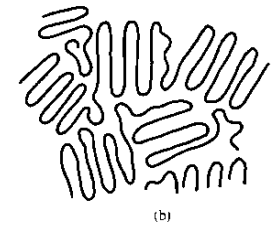
Cristallinité

❖ Architecture atomique des polymères :

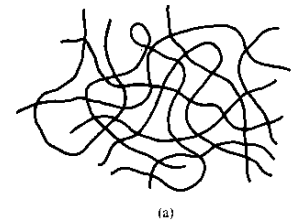
Polymère semi-cristallin



zones cristallisées
=
Arrangement ordonné



zones amorphes
=
Arrangement non ordonné

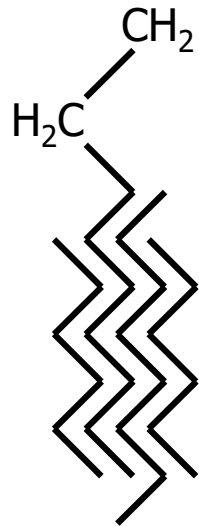


Cristallisation :

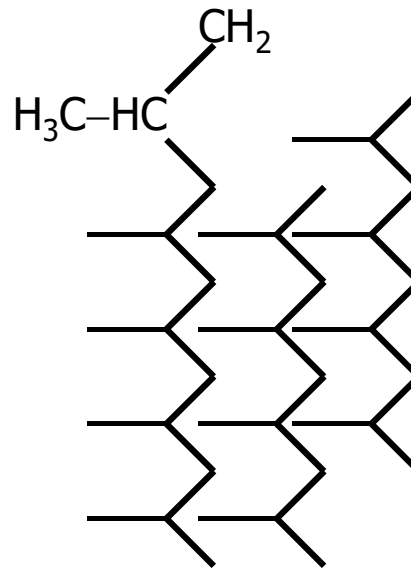
- ✓ rarement complète (à cause de l'encombrement)
- ✓ favorisée si :
 - symétrie,
 - structure simple
 - régularité des chaînes
 - absence de ramifications et de réticulations

Cristallinité

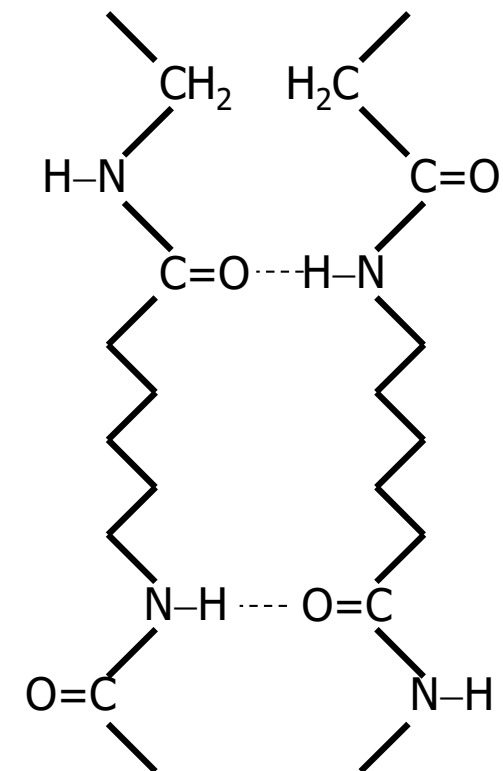
Polyéthylène



polypropylène

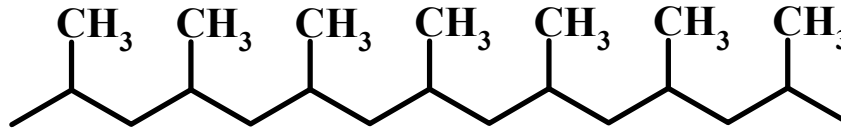
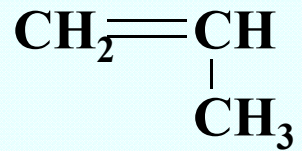


Nylon 6

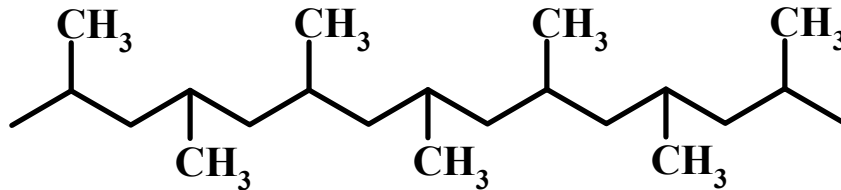


Stéréoisomérisme

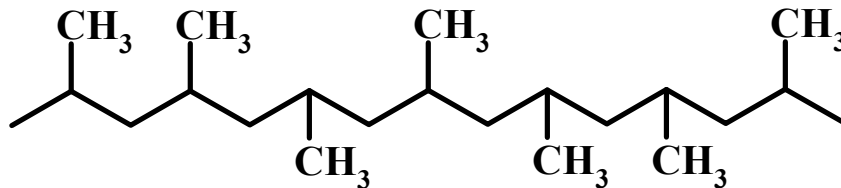
❖ Stéréoisomères du polypropylène :



Isotactique
(groupes latéraux du même côté)



Syndiotactique
(alternance des groupes latéraux)

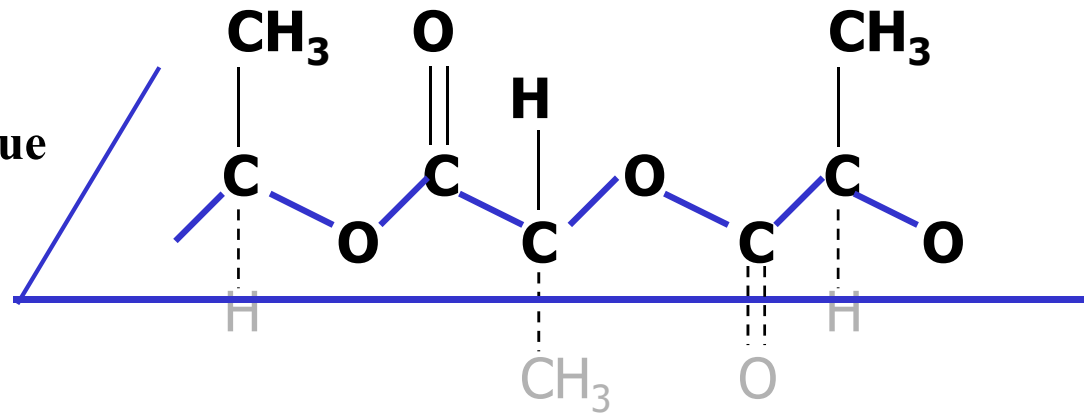


Atactique
(distribution aléatoire des groupes latéraux)

La tacticité détermine l'habilité du polymère à cristalliser

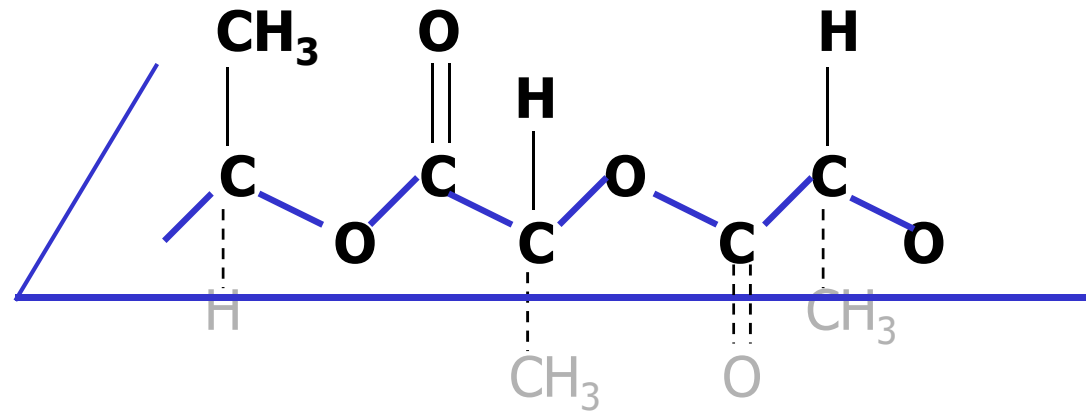
Stéréoisomérisme

Polylactide Syndiotactique



Organisation régulière \Rightarrow Matériau cristallin

Polylactide Atactique



Organisation irrégulière \Rightarrow Matériau amorphe

Propriétés mécaniques

contrainte
DaN/cm²

Caoutchouc

800

600

400

200

100

200

300

étirement (%)

a

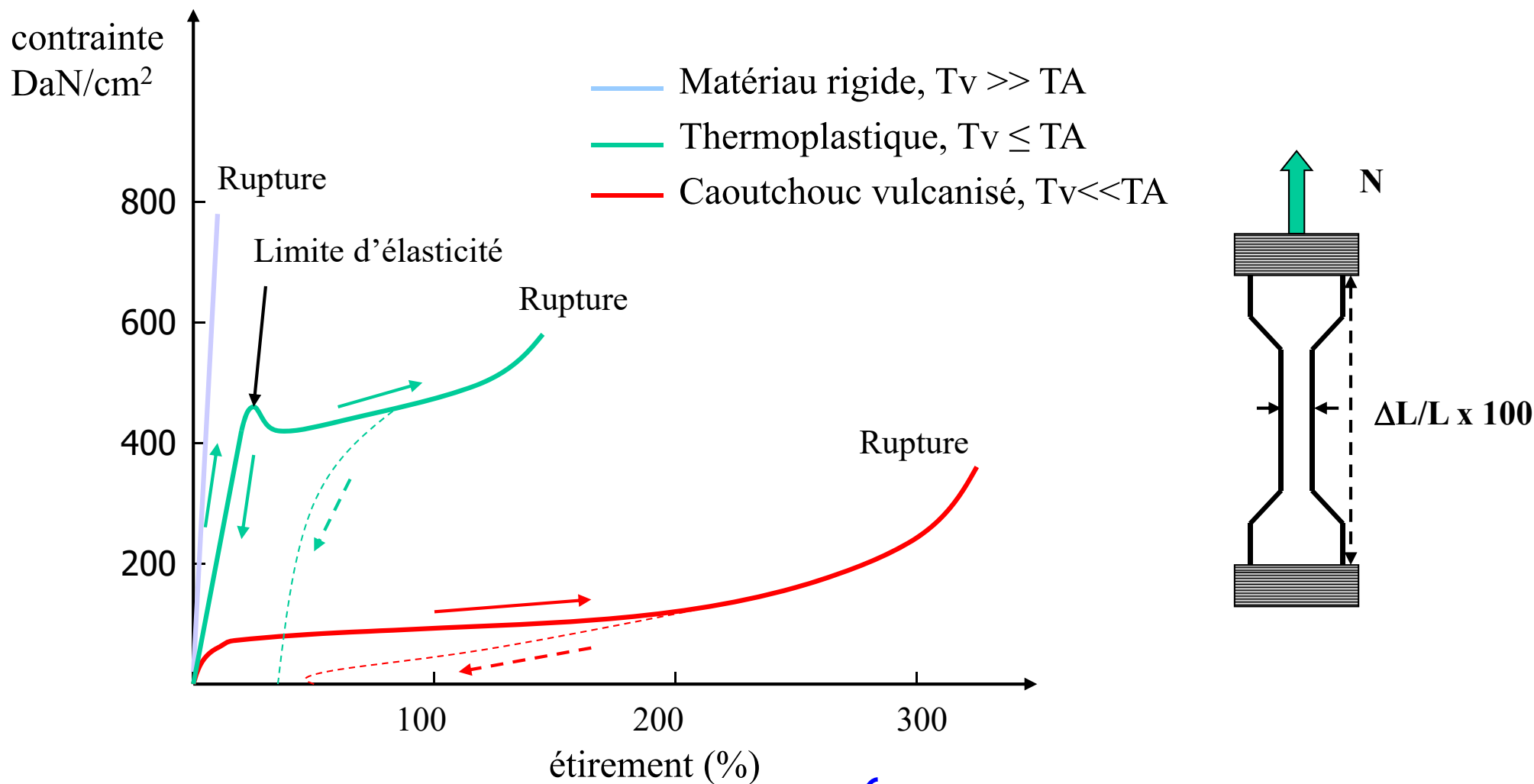
b

c

Rupture **d**



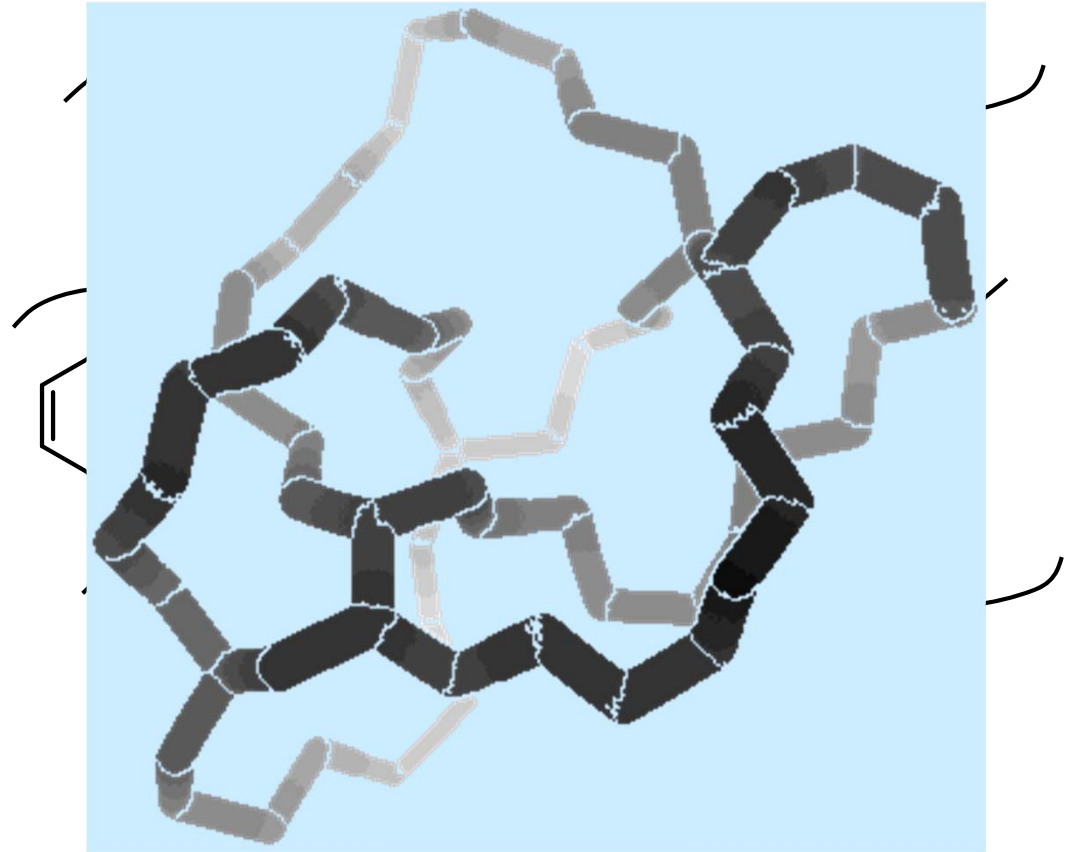
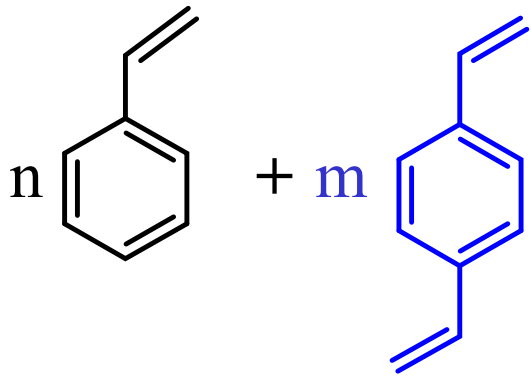
Propriétés mécaniques



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

Polymère réticulé

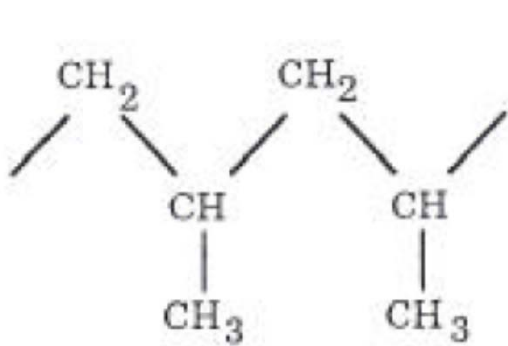
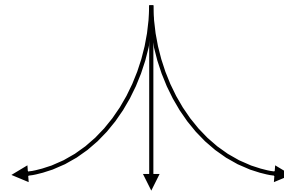
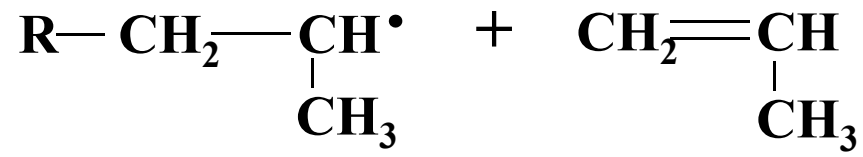
Polymère réticulé :



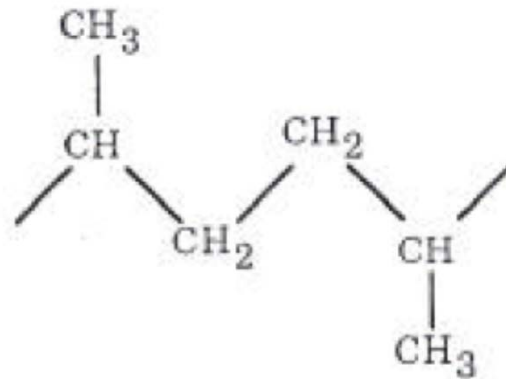
$$\% \text{ réticulation} = \left(\frac{m}{m + n} \right) \times 100$$

Propriétés mécaniques

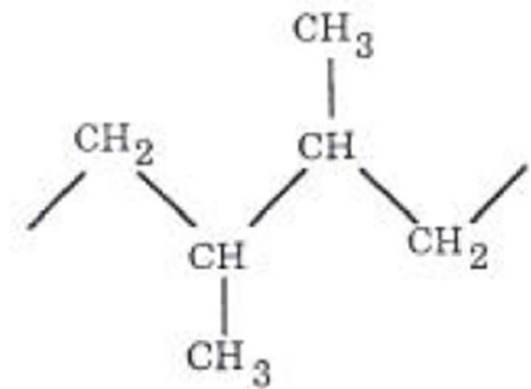
❖ Défauts de chaîne :



Tête à queue



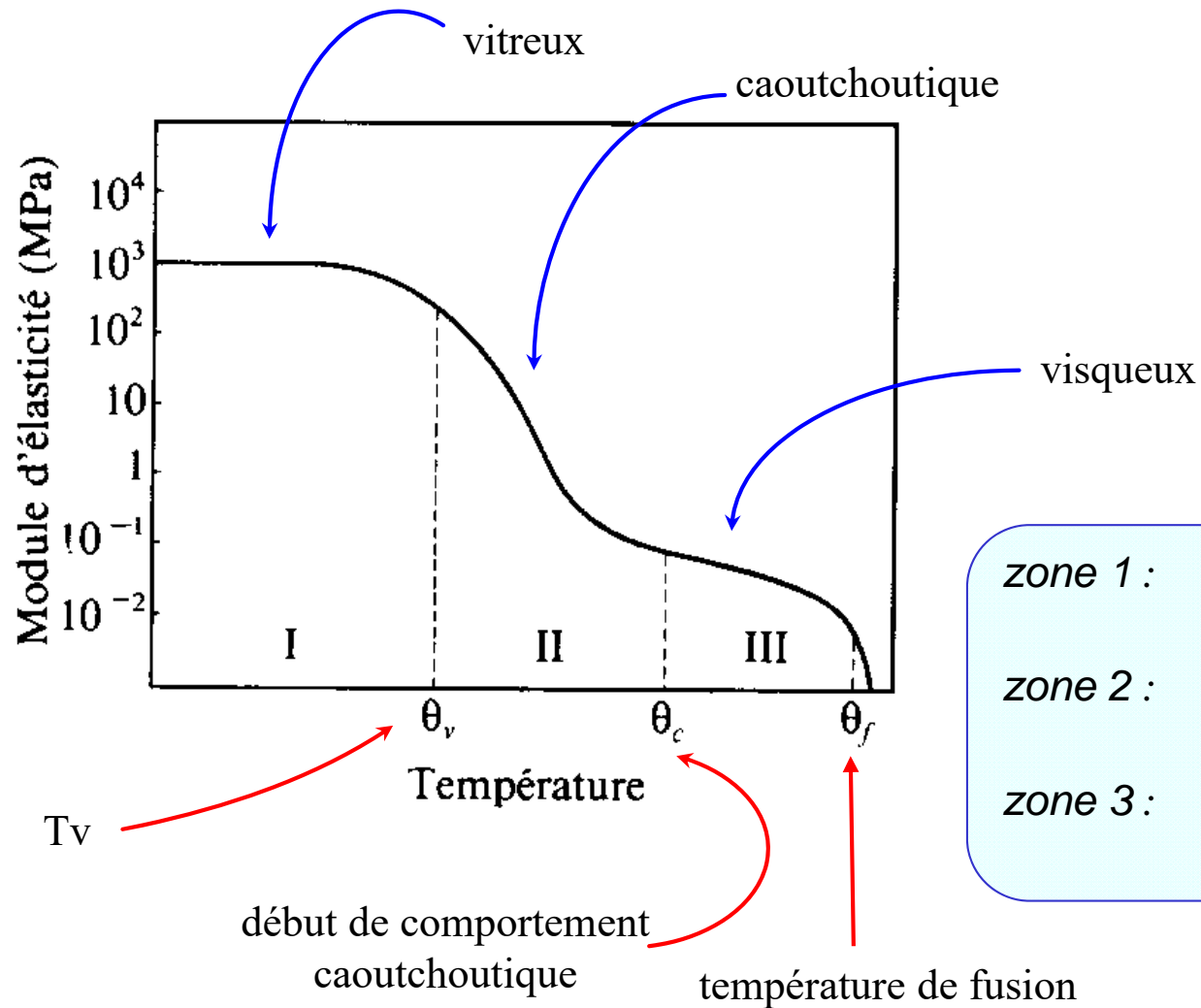
Tête à tête



Queue à queue

Propriétés mécaniques

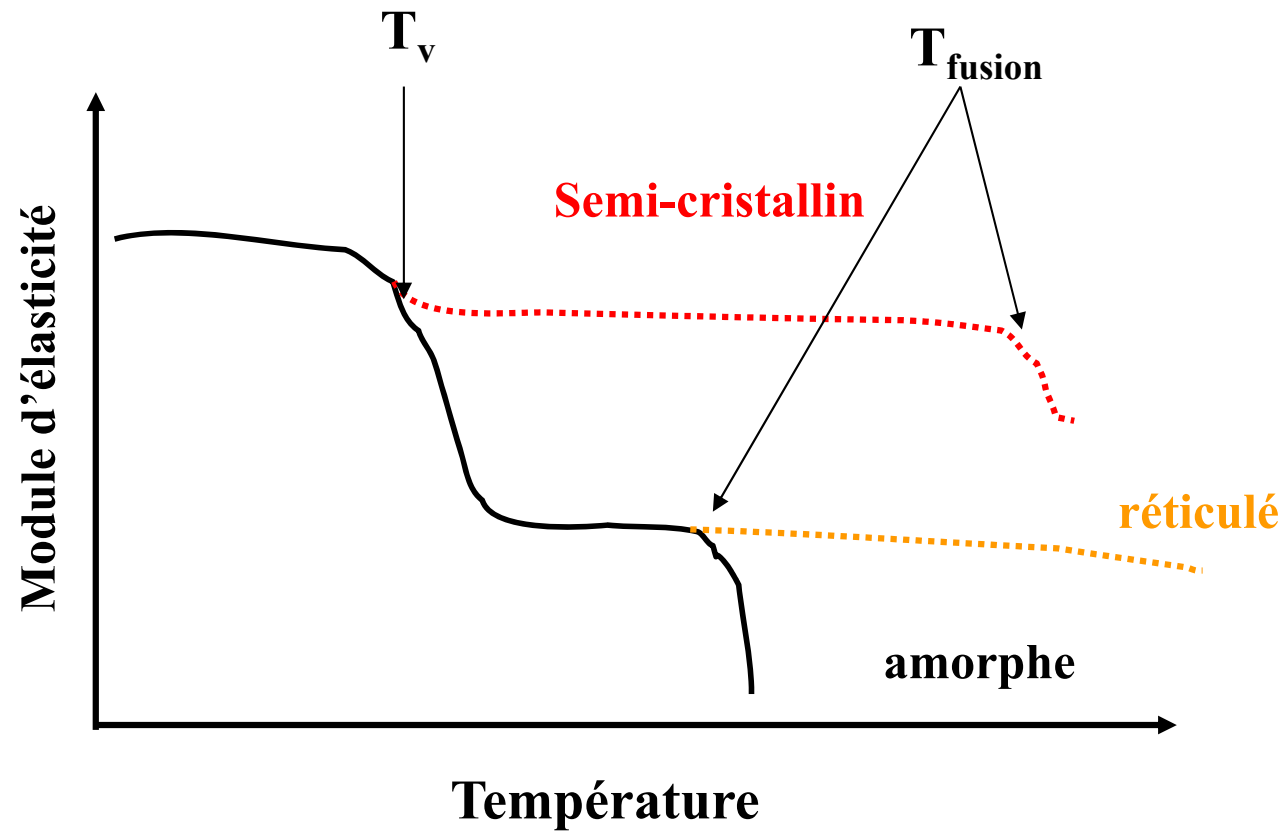
❖ rigidité des polymères :



- 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

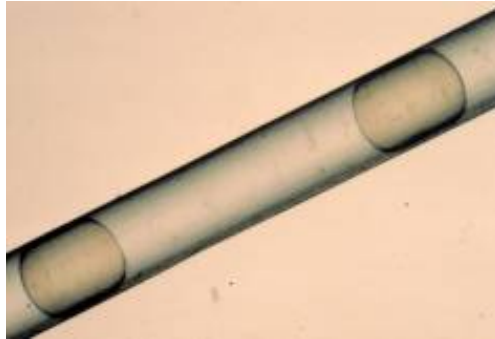
Propriétés mécaniques

❖ rigidité des polymères :

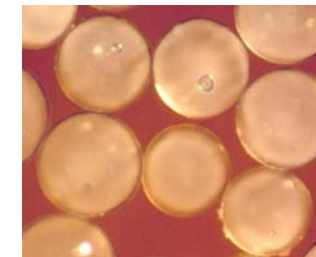
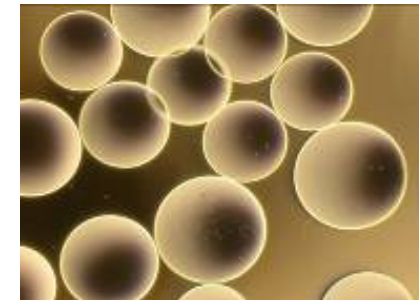
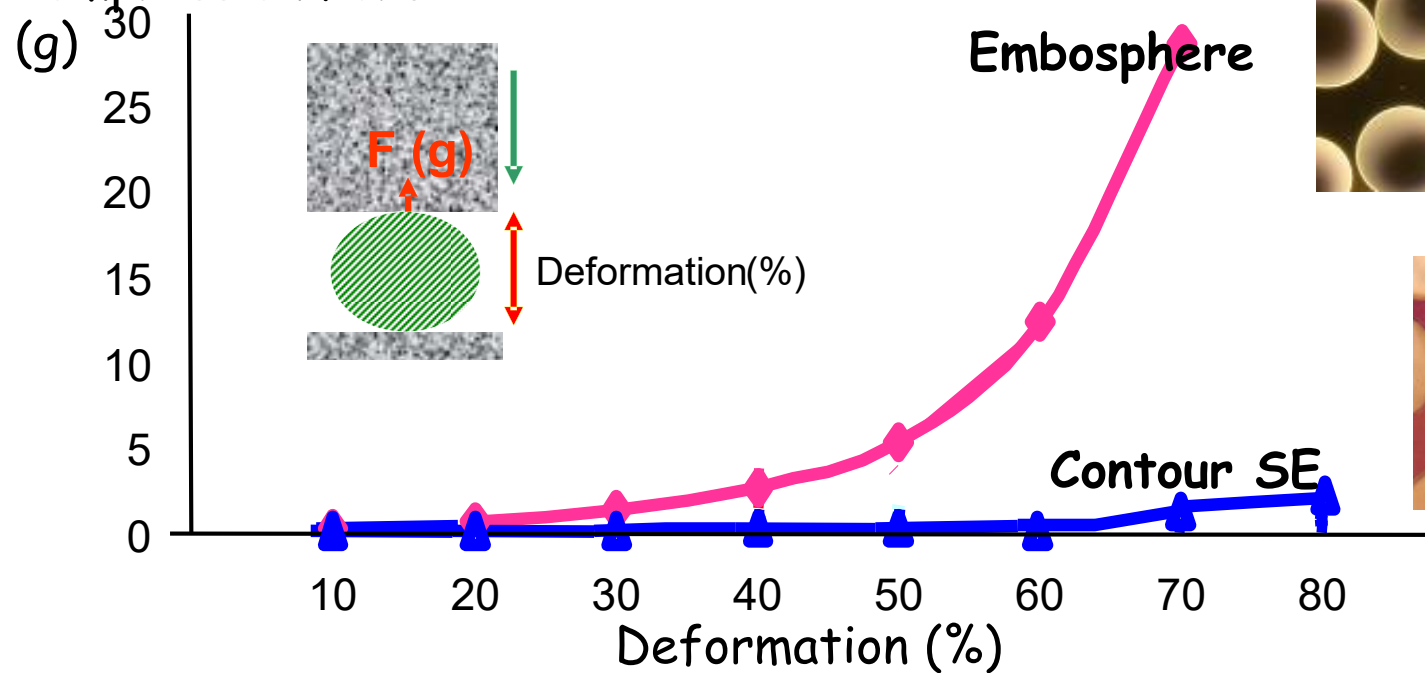


Propriétés mécaniques

Déformation de microsphères dans un cathéter



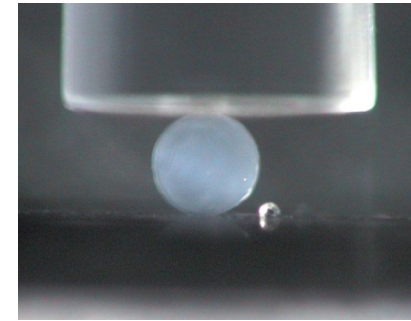
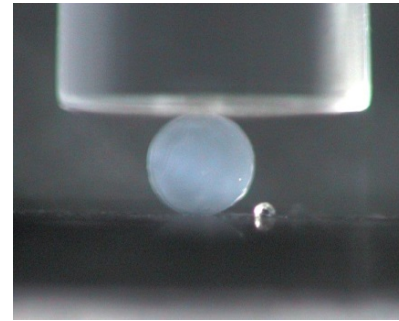
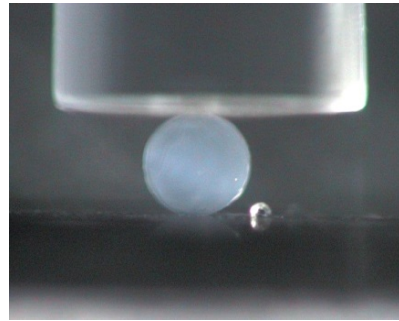
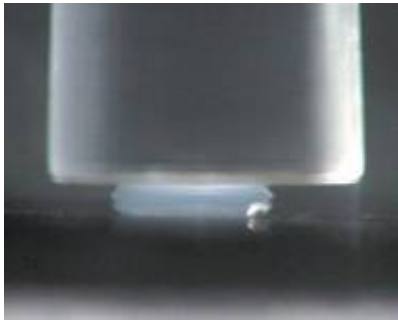
Compression Force



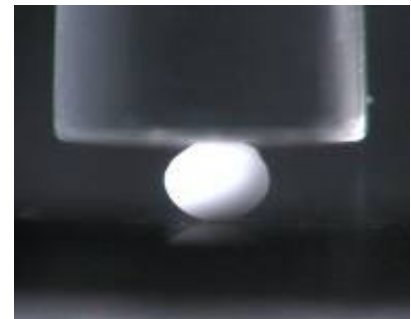
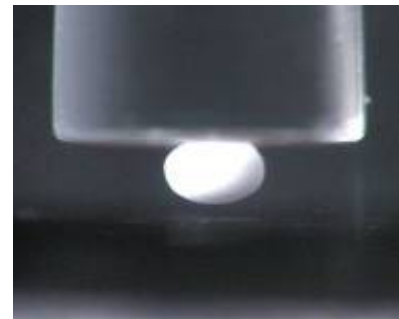
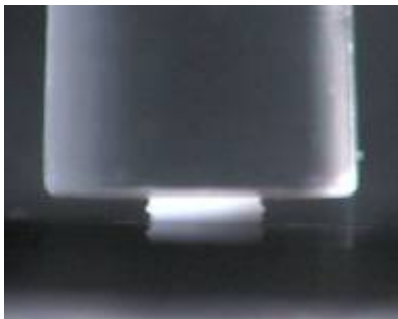
Propriétés mécaniques

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)

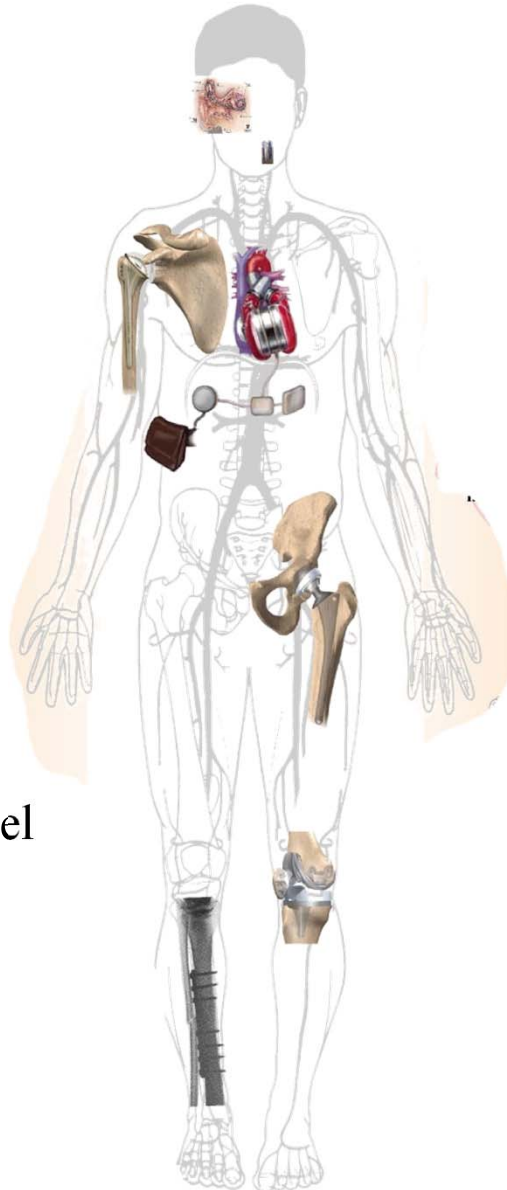
Les polymères biodégradables

➤ 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 :

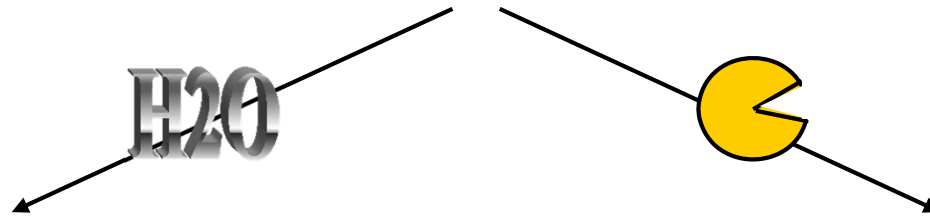
Applications biomédicales

Conditions nécessaires :

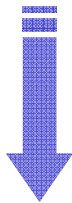
- Réponse inflammatoire minimale
- Non toxique
- Temps de vie approprié selon l'application
- Propriétés mécaniques approprié selon l'application
- **ET** variation des propriétés mécaniques lors dégradation compatible avec le processus de cicatrisation et/ou de régénération
- Produits de dégradation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

Les polymères biodégradables

2 grandes familles selon mode de dégradation

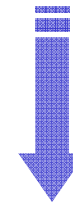


Polymères dégradables par
hydrolyse chimique



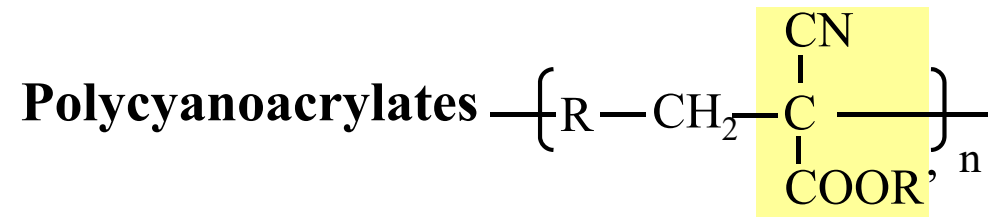
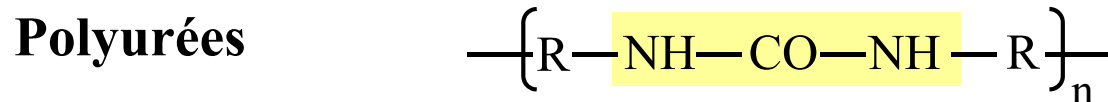
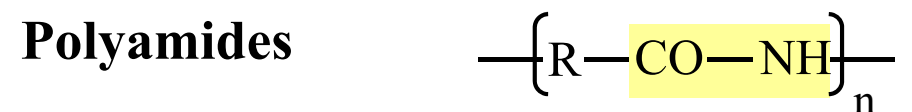
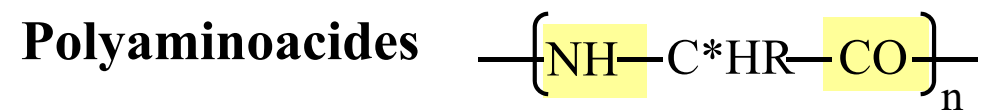
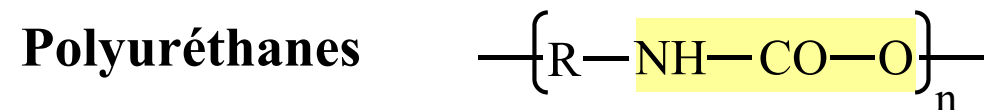
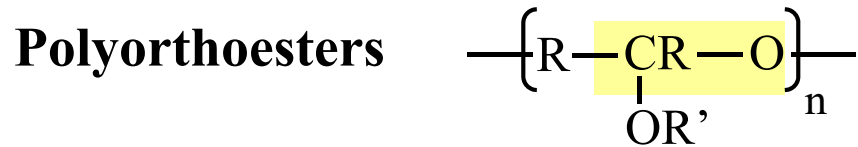
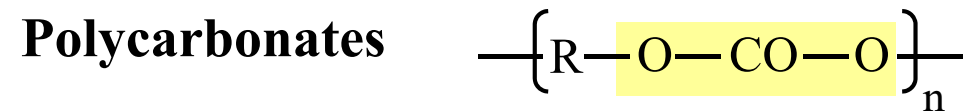
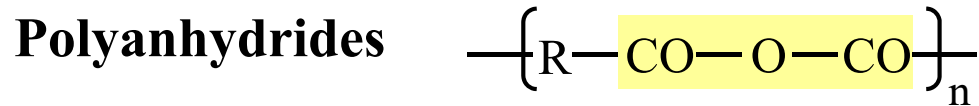
**Les polymères biodégradables
synthétiques**

Polymères dégradables par
voie enzymatique



**Les polymères biodégradables
naturels**

Les polymères biodégradables synthétiques



Les polymères biodégradables naturels

❖ Les polysaccharides :

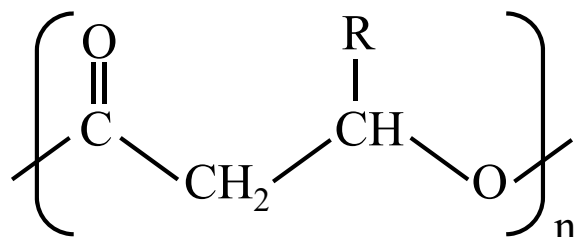
- Amidon
- Cellulose
- Chitosane
- Hyaluronane
- Alginate

❖ Les polyaminoacides :

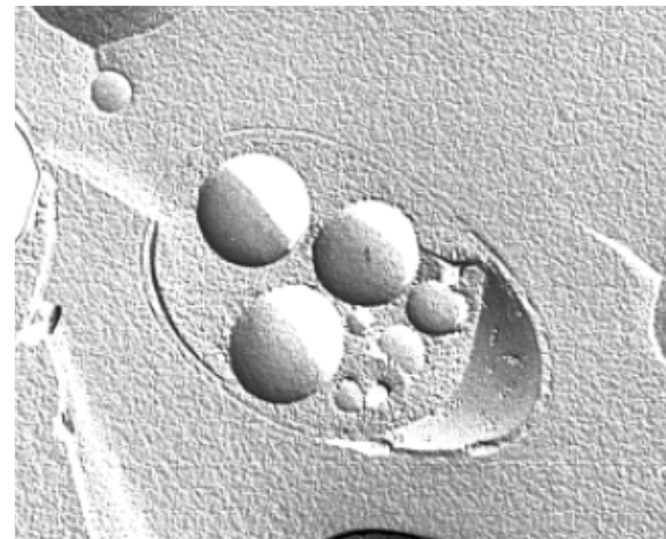
- Albumine
- Collagène
- Gélatine

❖ 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).



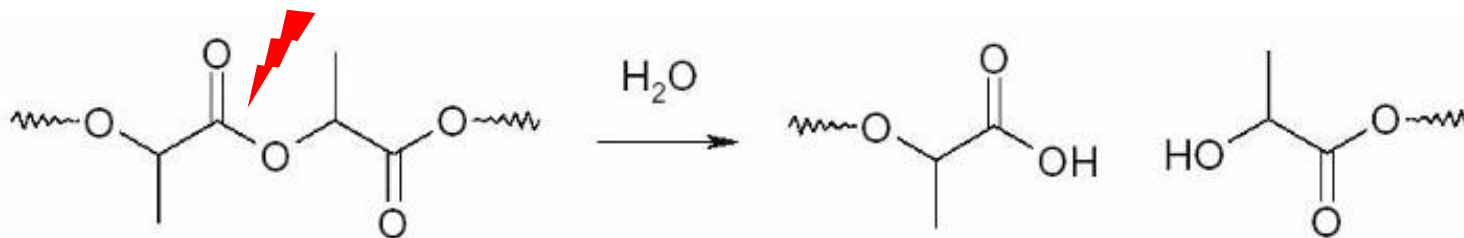
Mécanisme de dégradation

❖ Dégradation enzymatique

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

❖ Hydrolyse :

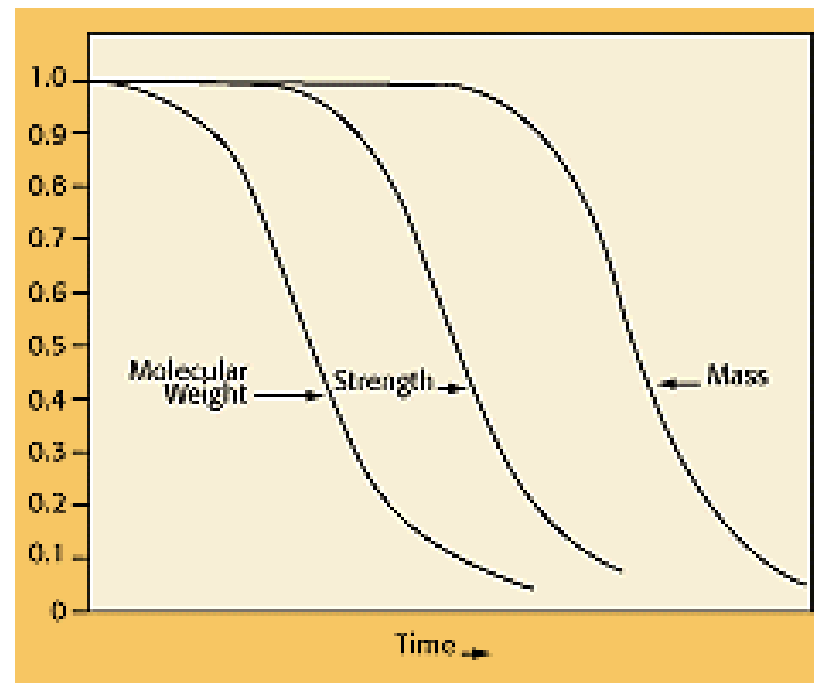
Dépend de la structure de la chaîne principale : *anhydride > ester > carbonate*



Mécanisme de dégradation

La dégradation se décompose en 4 étapes :

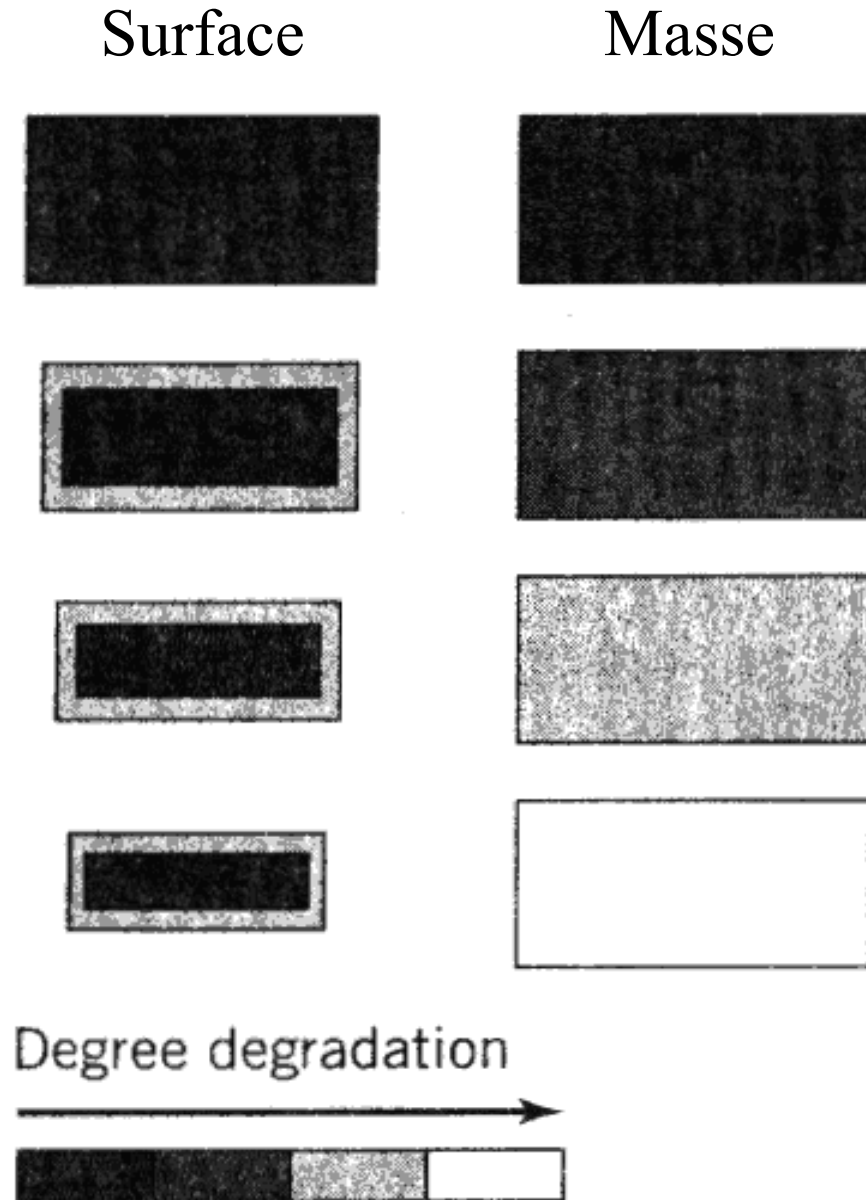
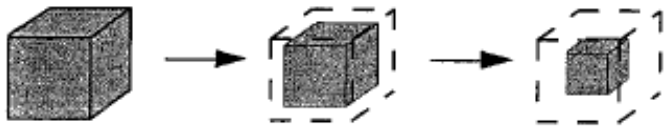
- 1 – Absorption H_2O
- 2 – Diminution de la masse molaire
- 3 – Diminution des propriétés mécaniques (module et élasticité)
- 4 – Perte de poids



Mécanisme de dégradation

❖ Erosion :

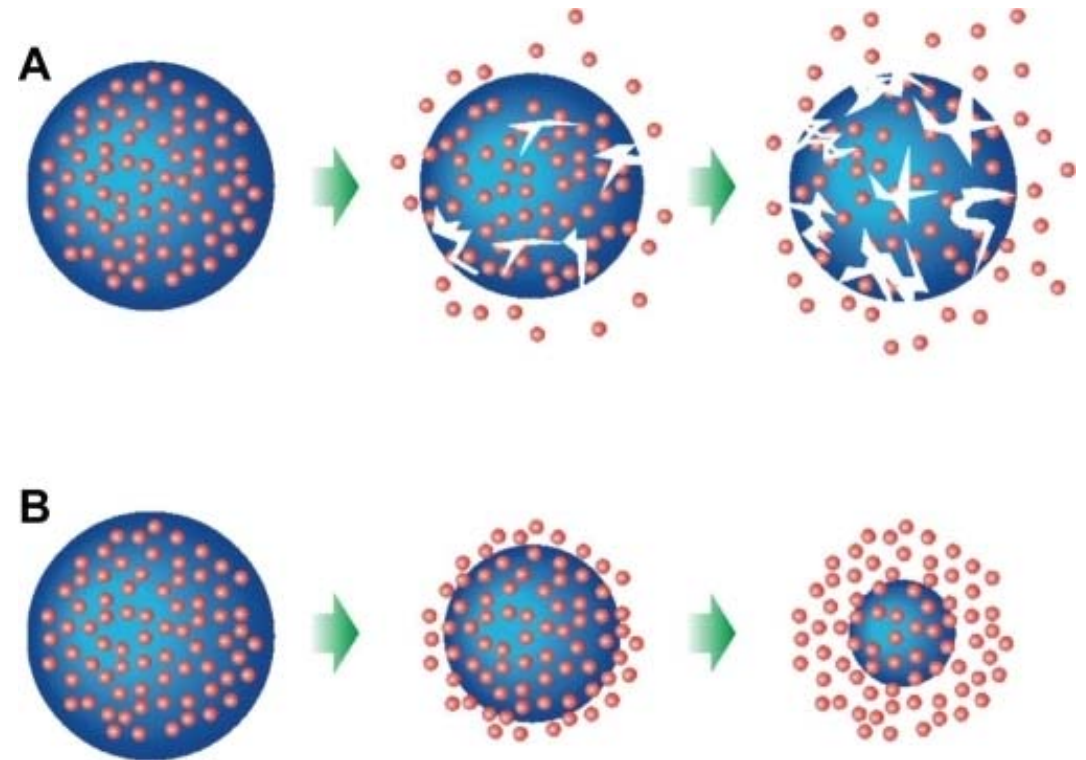
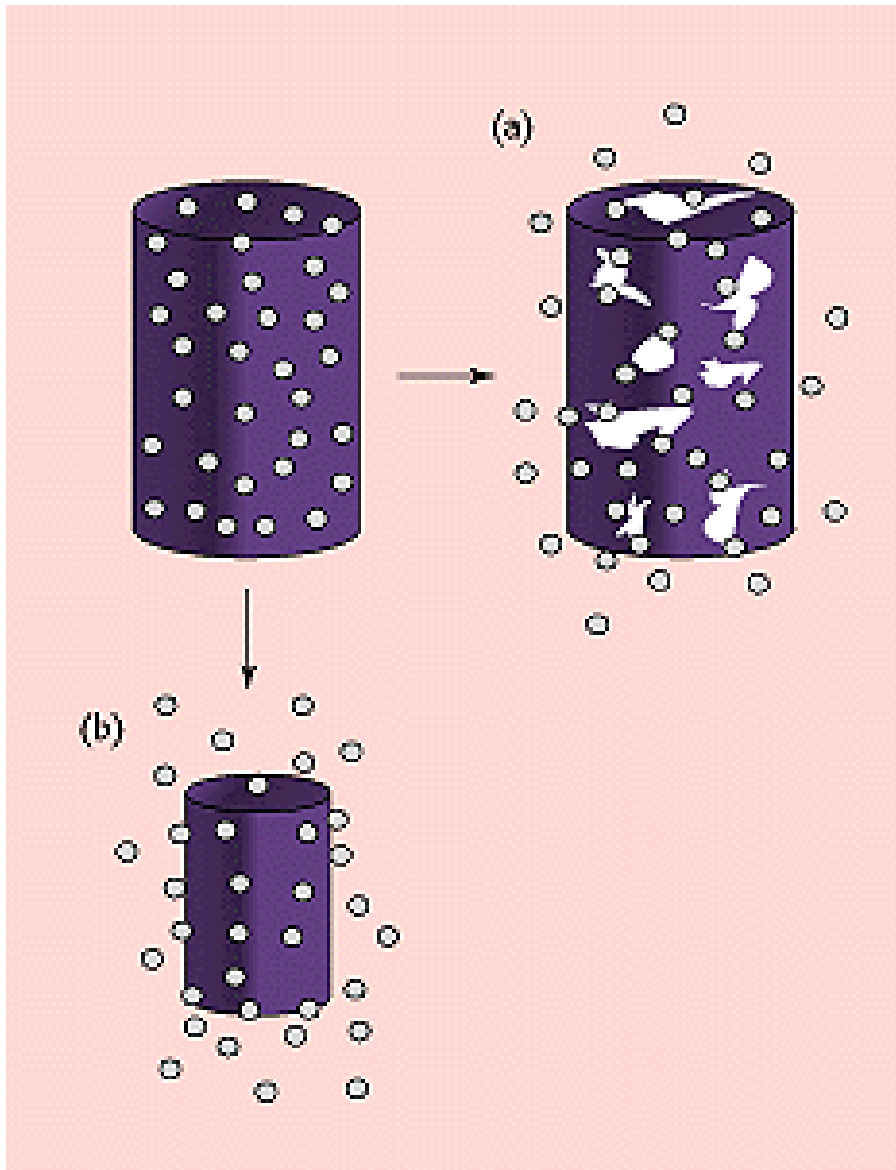
Exemples :
(poly(ortho)esters
polyanhydrides)



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 :

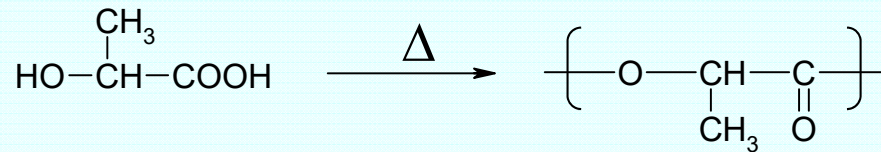
- ✓ *Structure chimique*
- ✓ *Présence de groupes ioniques*
- ✓ *Présence de défauts de chaînes*
- ✓ *Masse molaire et indice de polymolécularité*
- ✓ *Morphologie (cristallinité, microstructure)*
- ✓ *Taille (S/V)*
- ✓ *Conditions de fabrication*
- ✓ *Site d'implantation*
- ✓ *Mécanismes d'hydrolyse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

Les polymères biodégradables synthétiques

Le polylactide

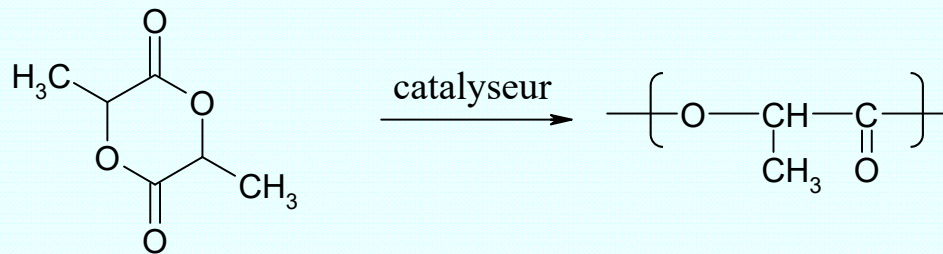
Les polylactides

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



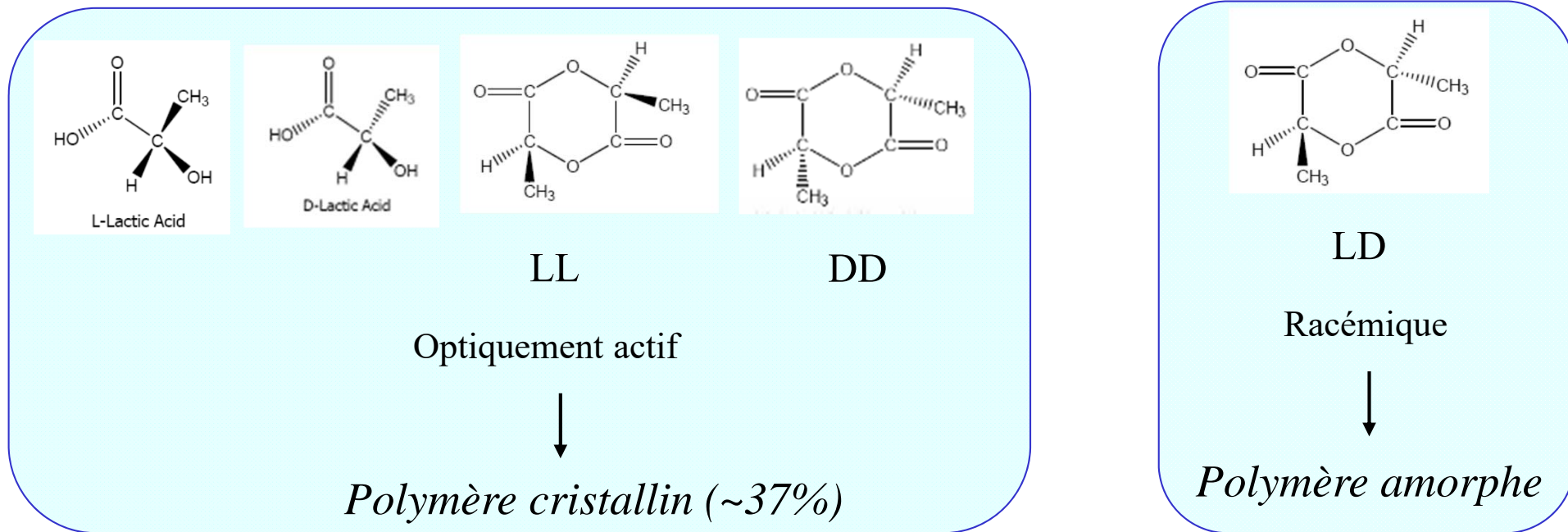
Poly(acide lactique)

- 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

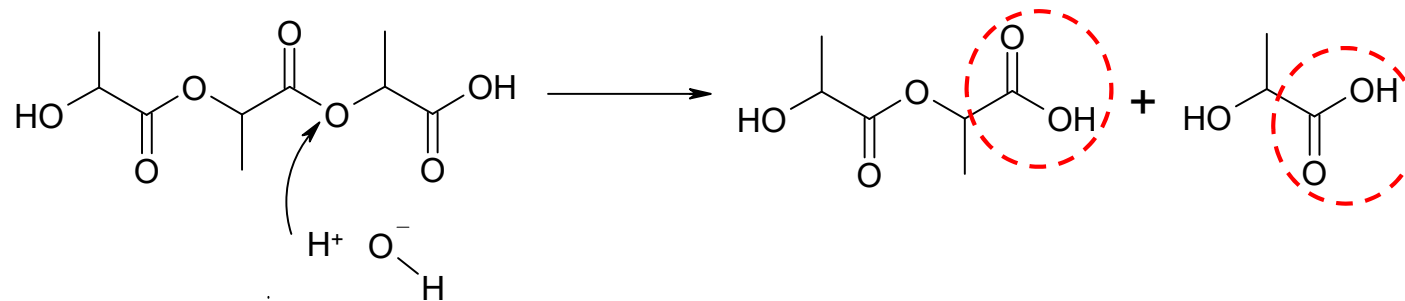
Poly(DL-lactide)

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

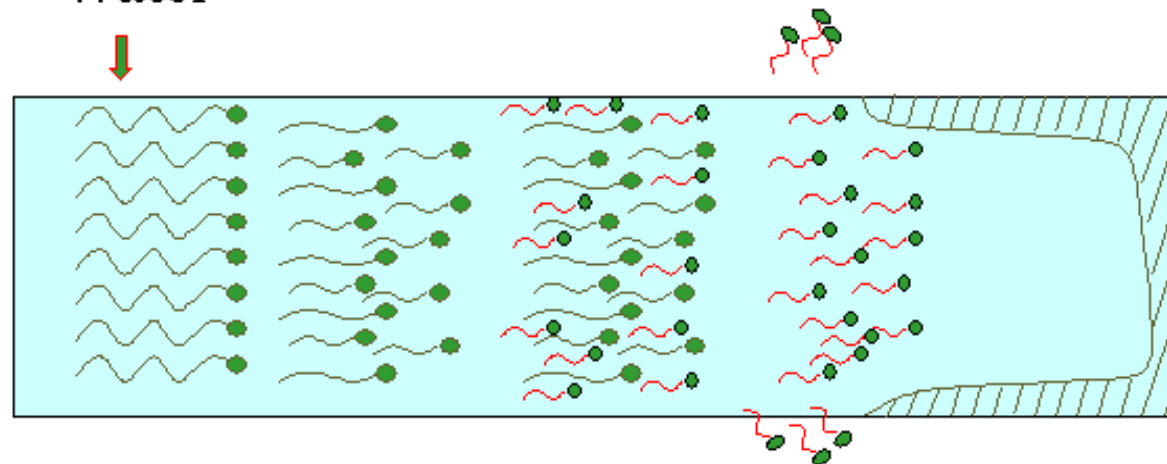
Drug delivery
Tissue engineering

Les polylactides

❖ dégradation hétérogène :



Water

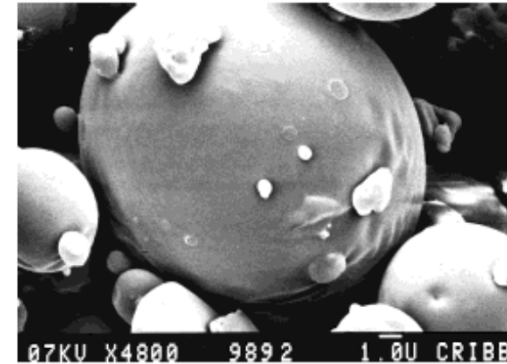
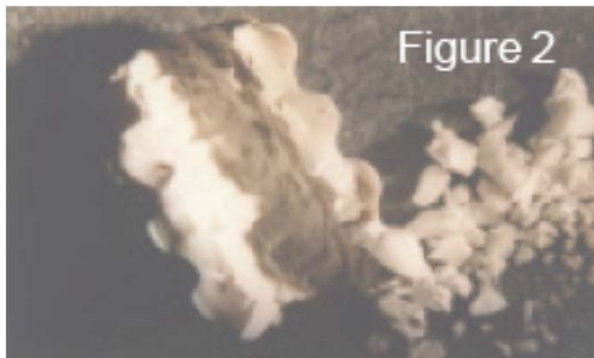
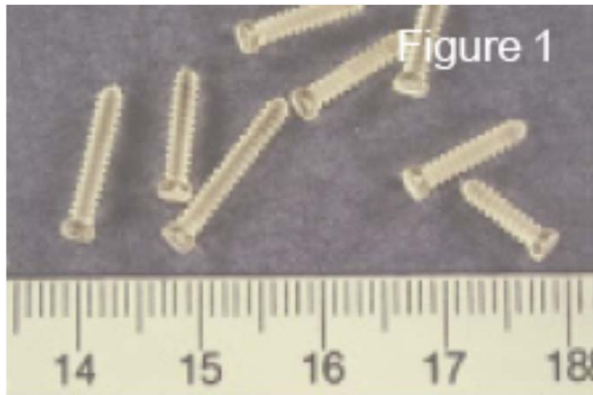


Temps

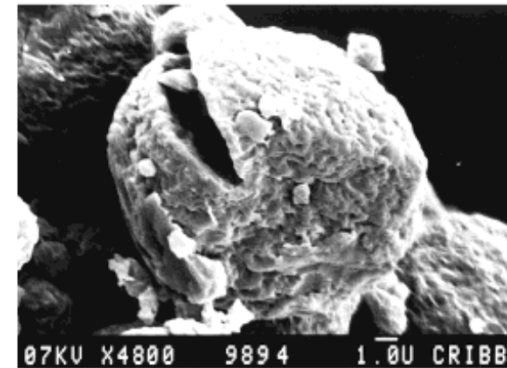
**Pas de perte de poids,
Masse molaire \searrow**

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

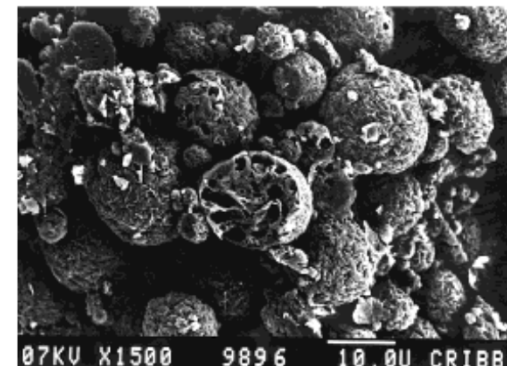
Les polylactides



original

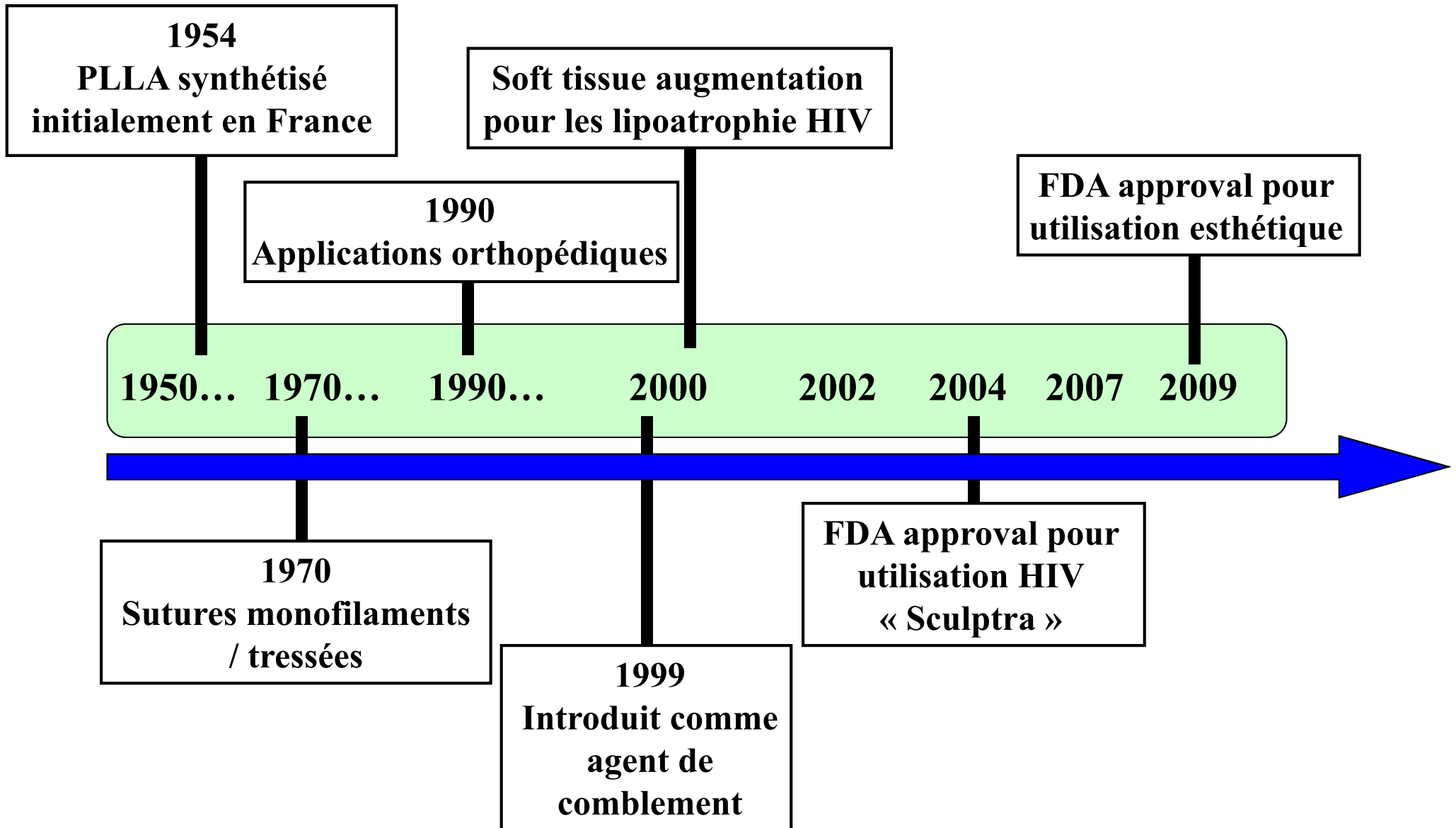


9 days



143 days

Le poly-L-lactide



Les polylactides

Vis d'interférence PHUSILINE®



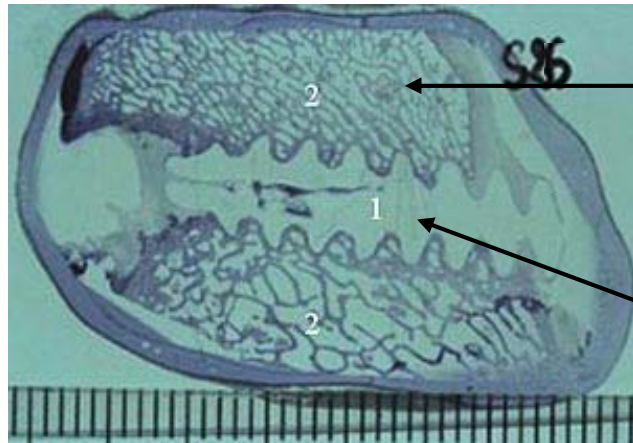
Dégradation in vitro



20 mois

Les polylactides

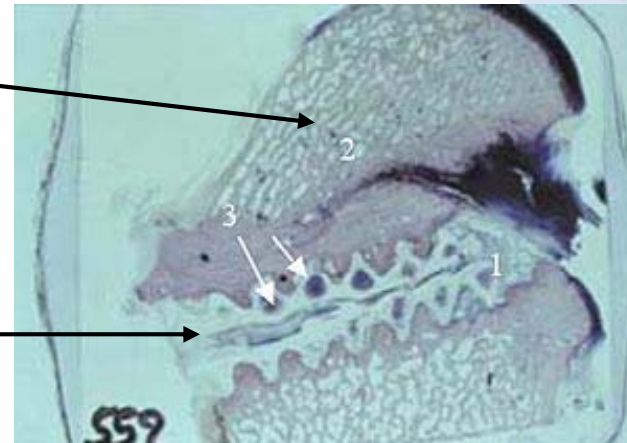
Vis d'interférence PHUSILINE®



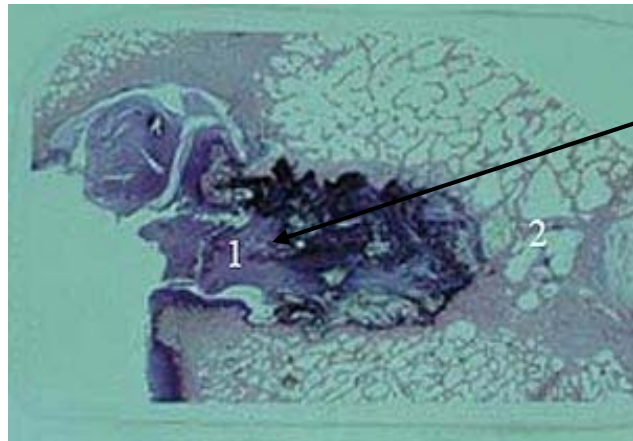
3 mois

Os spongieux

Vis



12 mois



5 ans

Structure ligamentaire

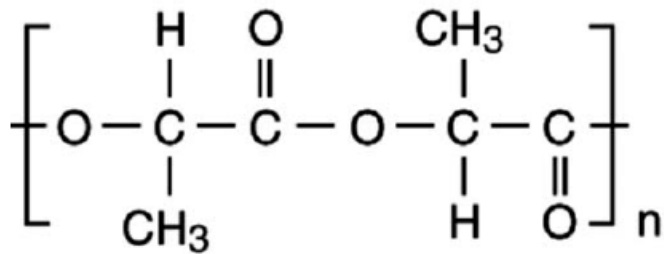
On retrouve en lieu et place de l'implant une structure ligamentaire et un tissu osseux néoformé.

Les polylactides

Sculptra® : Agent de comblement

PLLA particules 40-63µm
+
sodium carboxy methylcellulose

3-5ml
H₂O stérile



Suspension injectable

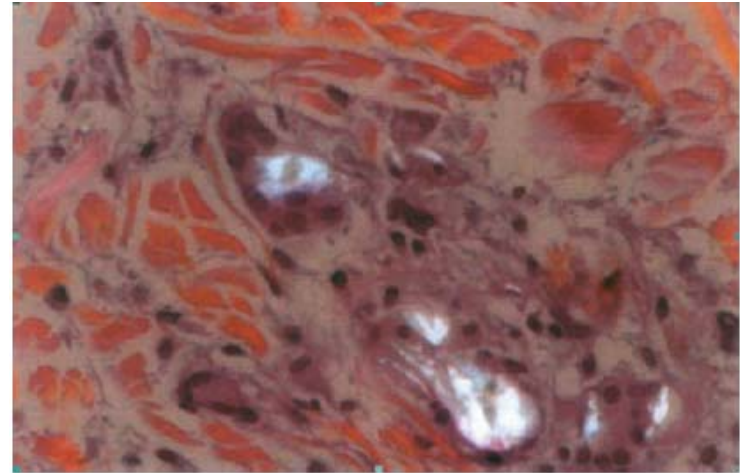


Figure 3. Histologic examination (hematoxylin-eosin stain; ×400 original magnification) exhibiting microparticles of poly-L-lactic acid injected at 6, 12, and 18 months, with adjacent aggregation of giant cells, histiocytes, and collagen fibers.

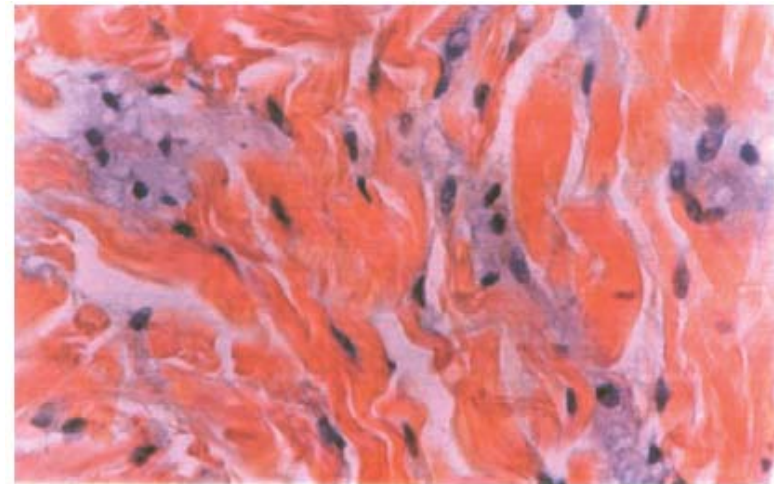


Figure 4. Histologic examination (hematoxylin-eosin stain; ×400 original magnification) of injected poly-L-lactic acid at 30 months showing the lack of poly-L-lactic acid microparticles and the abundance of collagen fibers.

Les polylactides

Sculptra® : Agent de comblement

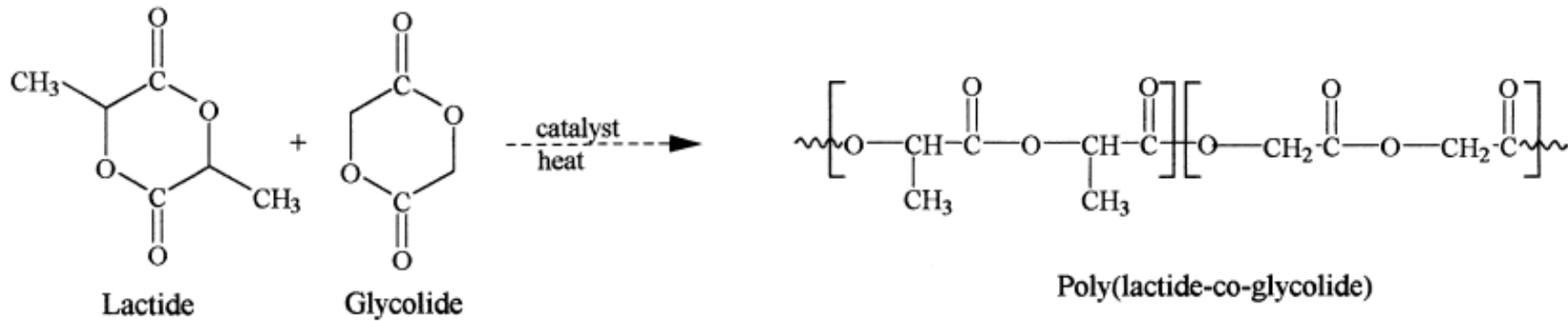


A- 61-year-old man demonstrates **HIV lipodystrophy** of malar areas.

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

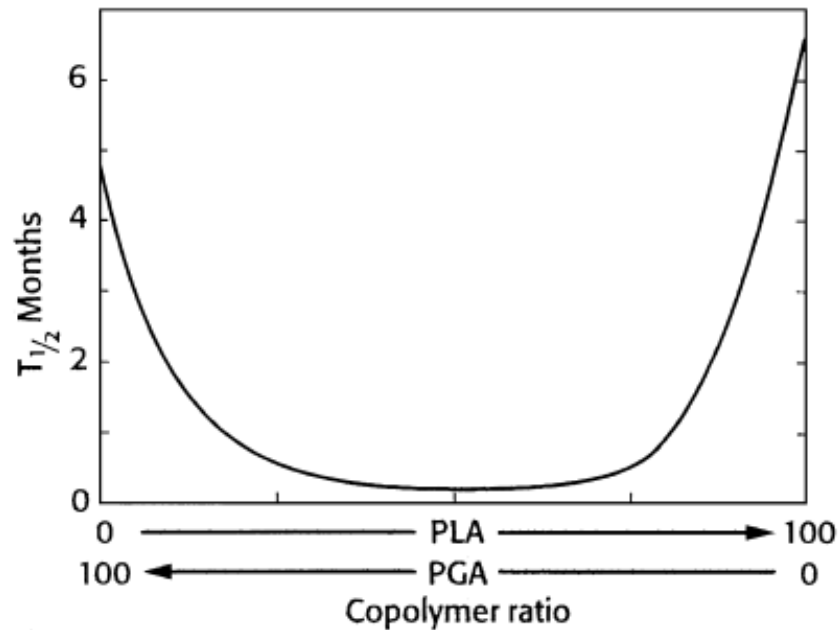
Twelve months later full correction was maintained with one additional treatment session of half vial of PLLA per cheek.

Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA



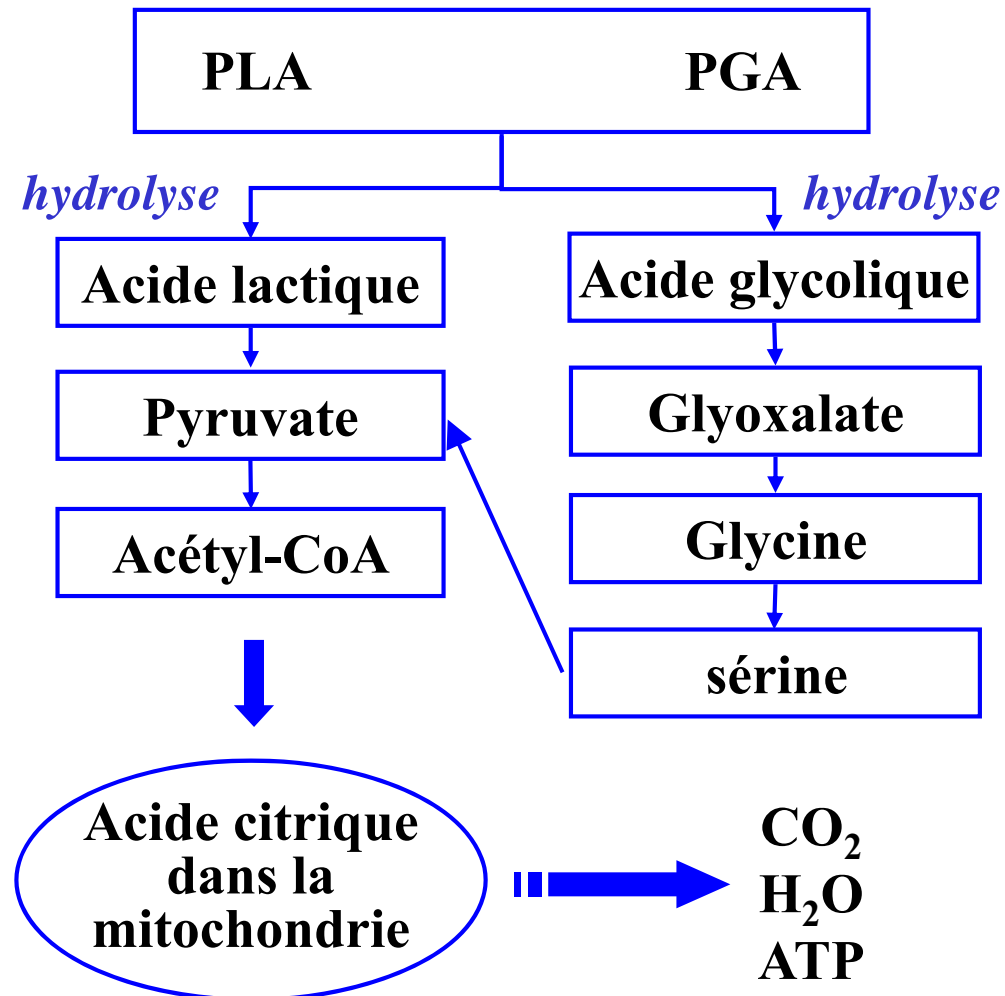
Copolymérisation ➡ augmente le champs des propriétés

❖ 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® :

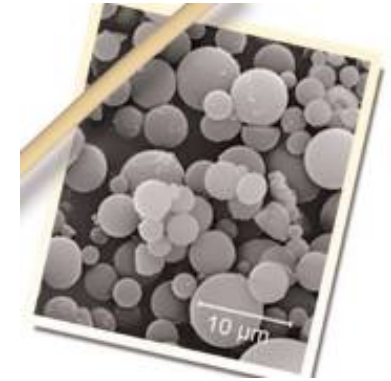
Poly (L-lactide/glycolide) avec un revêtement caprolactone/glycolide (90/10)

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

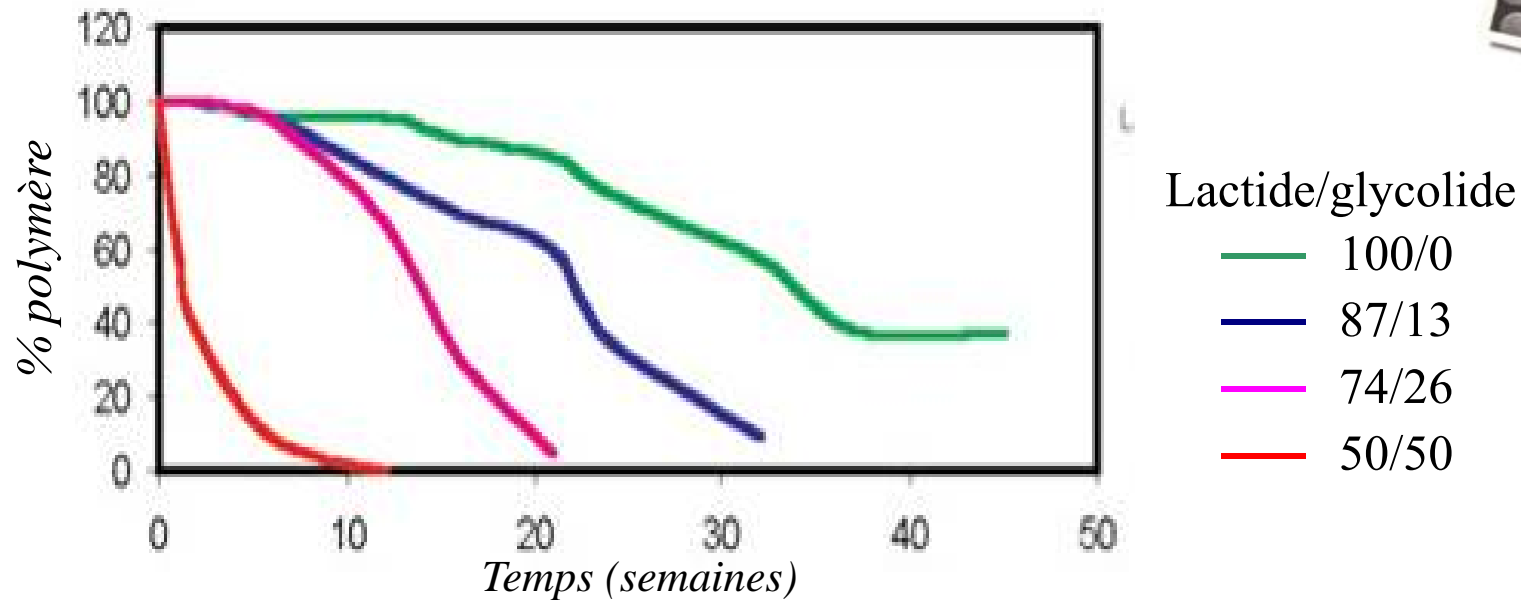


Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA

❖ 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 :

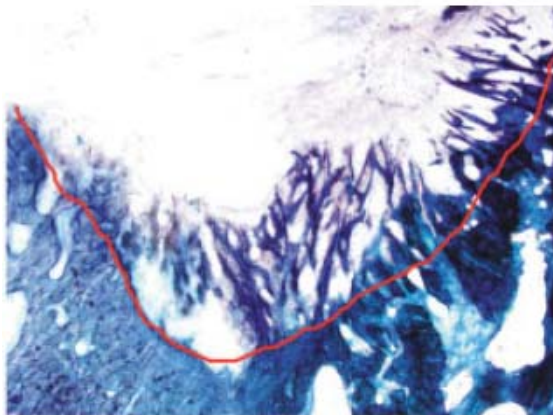


*Extraction
de la dent*

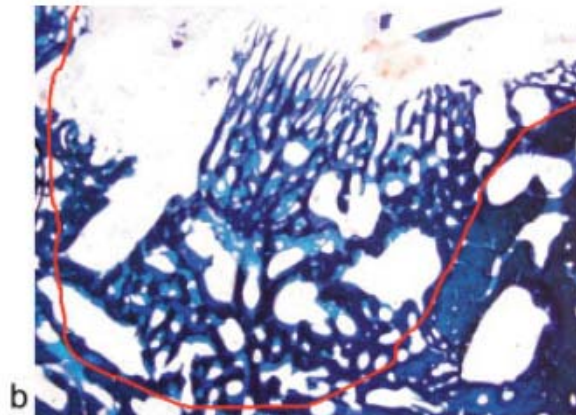
*Comblement avec un copolymère
de PLGA (Fisiograft®)*



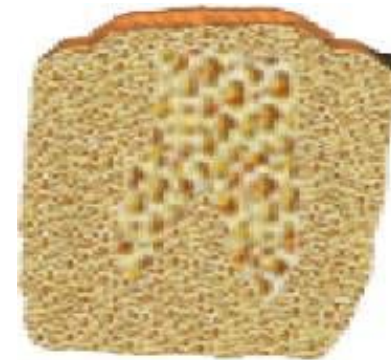
*Dégradation de
l'implant en 30j &
croissance du tissu osseux*



15j

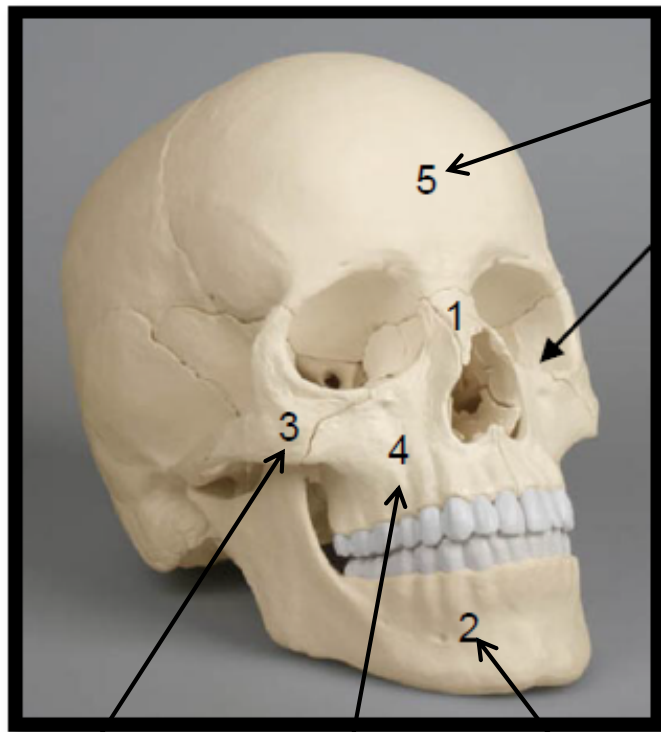


30j



Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA

❖ Dispositifs de consolidation osseuse en chirurgie maxillo-faciale :



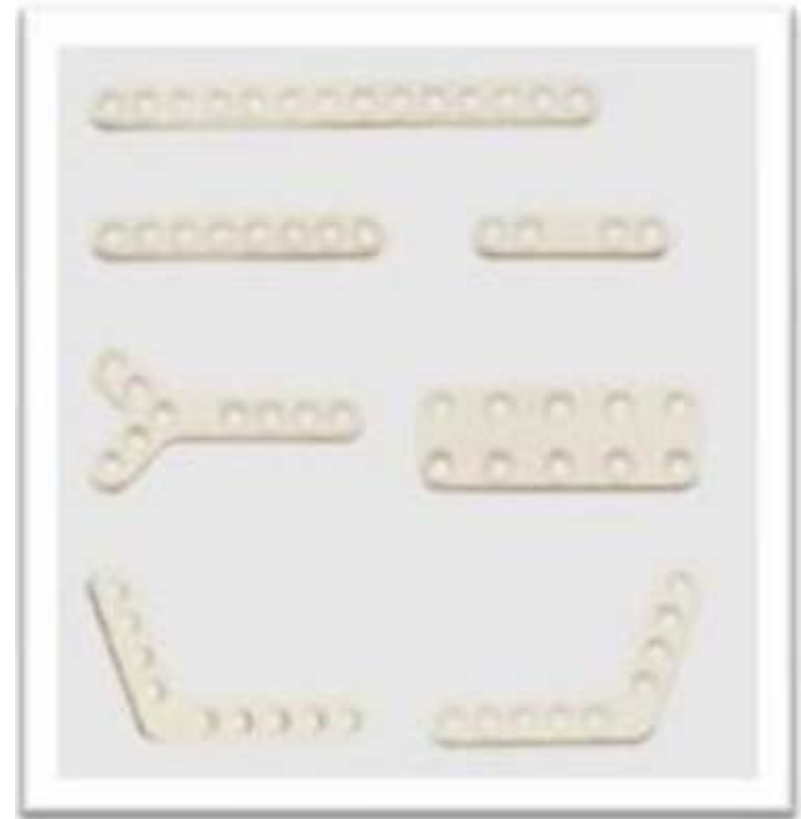
Sinus frontal

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*

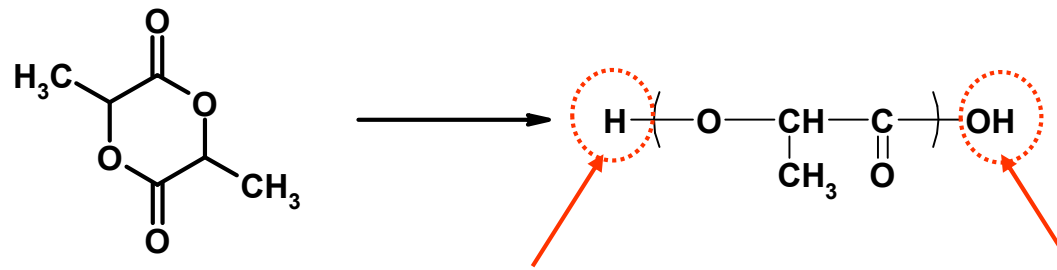
Polyactides - Polyglycolides - Copolymères

❖ Avantages :

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

❖ Désavantage :

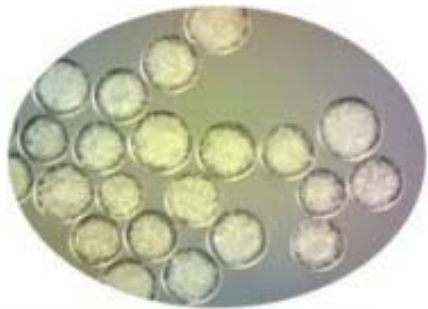
- ✓ **Hydrophobe**
- ✓ **Fonctionnalisation limitée**



Seules les extrémités sont fonctionnalisables

Copolymère poly(lactide-co-glycolide) PLGA

❖ Microsphère d'embolisation – Occlusin 500®:



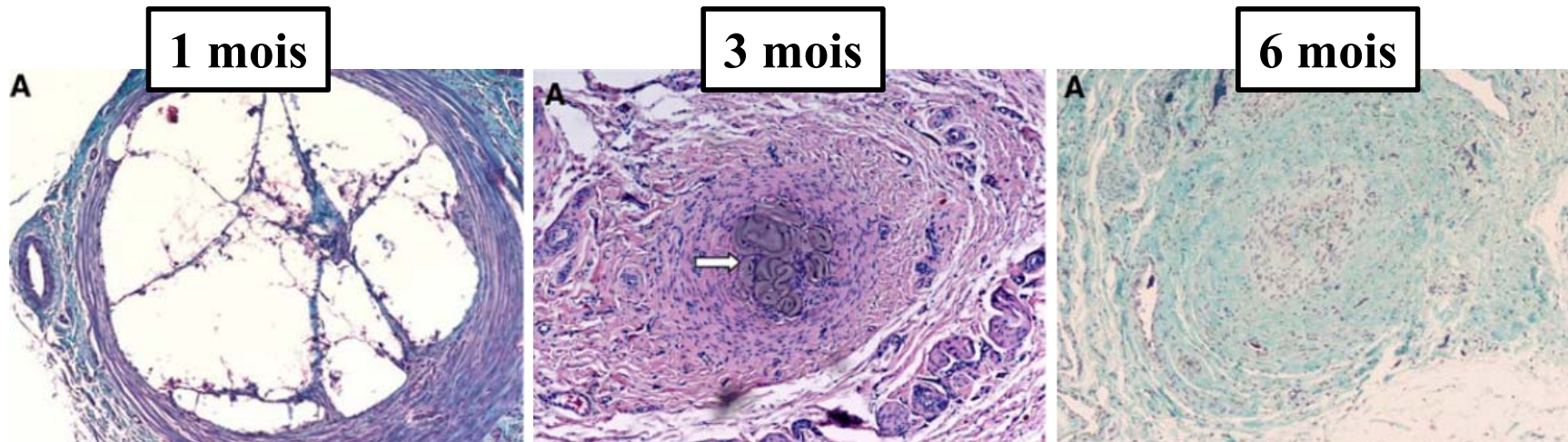
OCL 500 AED Microspheres

= MS PLGA

➤ *Rigide*

➤ *Petite taille (100- 300 μm)*

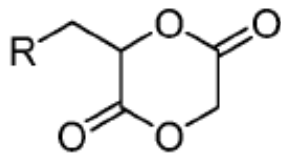
➤ *Dégradation 3-6 mois*



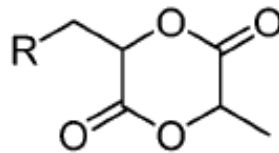
Fonctionnalisation

❖ Intérêts :

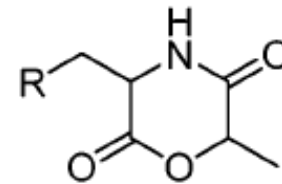
- Contrôle balance hydrophile/hydrophobe
- Contrôle vitesse de dégradation
- Contrôle des propriétés mécaniques
- **Fonctionnalisation** → Introduction de molécules bioactives



Func-Glycolide



Func-lactide



Func-Esteramide

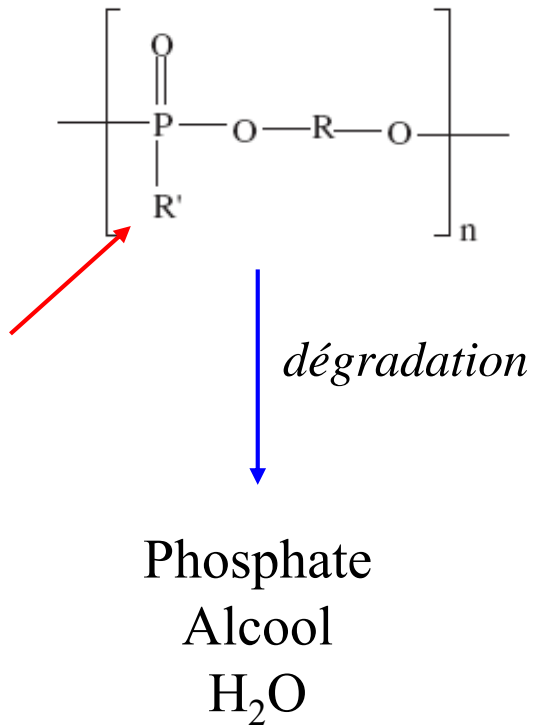
Problèmes : - Synthèses monomères difficiles
- Polymérisations délicates et lentes

Développement de nouvelles structures chimiques



Polyesters de seconde génération

Polyphosphoesters :



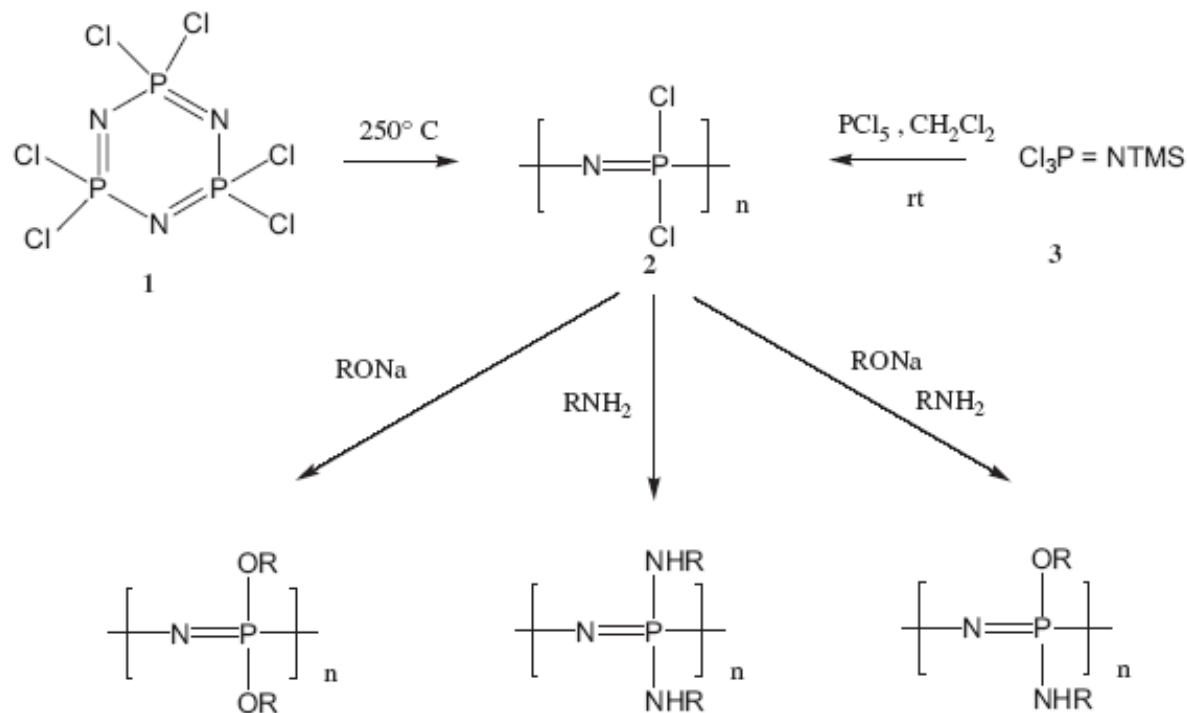
- ✓ Polymérisation par ROP
- ✓ Flexible
- ✓ Dégradation de surface
- ✓ Biocompatible

**Utilisé en copolymérisation
avec le lactide**

Applications : - drug delivery (Paclimer®)

Polyesters de seconde génération

Polyphosphazène :



- ✓ Flexible
- ✓ Dégradation de surface
- ✓ Biocompatible

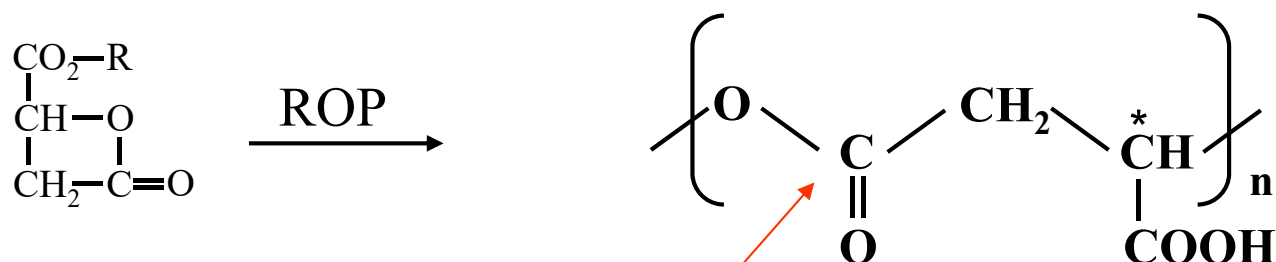
Plus de **500** polyphosphazènes
de structures chimiques variées

➔ Contrôle propriétés

- Solubilité, Cristallinité, Hydrophilie, T_g , 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 H₂O*
- *polyélectrolyte*
- *modification chimique*

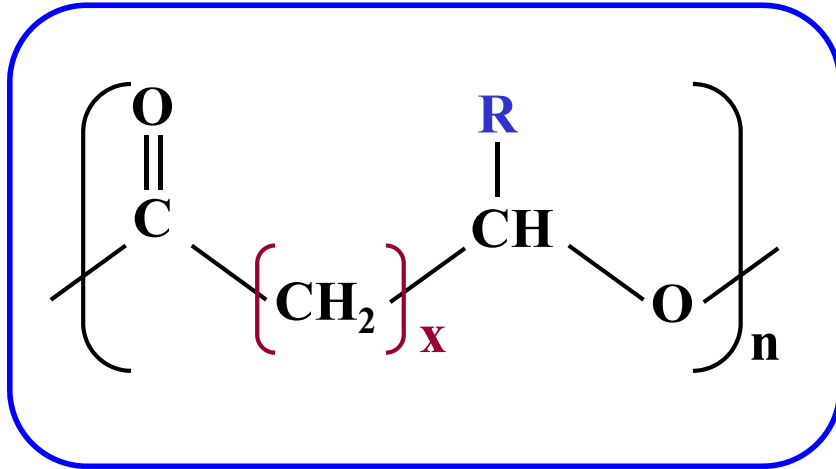


Introduction de ligand, PA, ...

Les polymères biodégradables bactériens

Le polyhydroxyalcanoate

Les poly(hydroxyalcanoates)



$x = 1 \text{ à } 4$

$n = 1\ 000 \text{ à } 10\ 000$

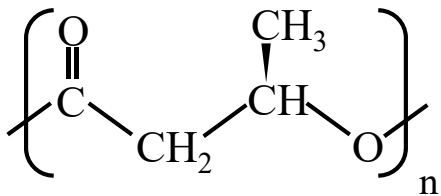
$R = H$ ou groupe alkyl (C_mH_{2m+1})
groupe alkyl fonctionnalisé



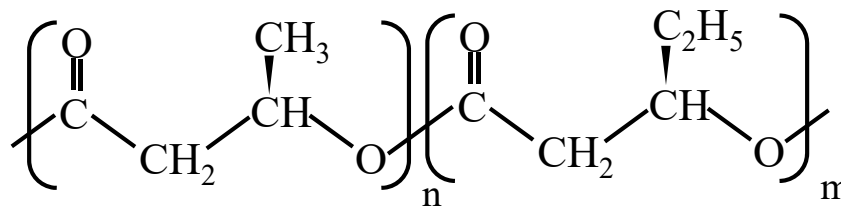
Contrôle des propriétés :

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

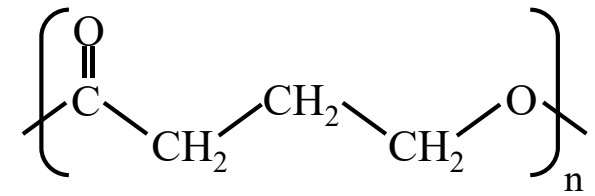
Les plus fréquents :



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



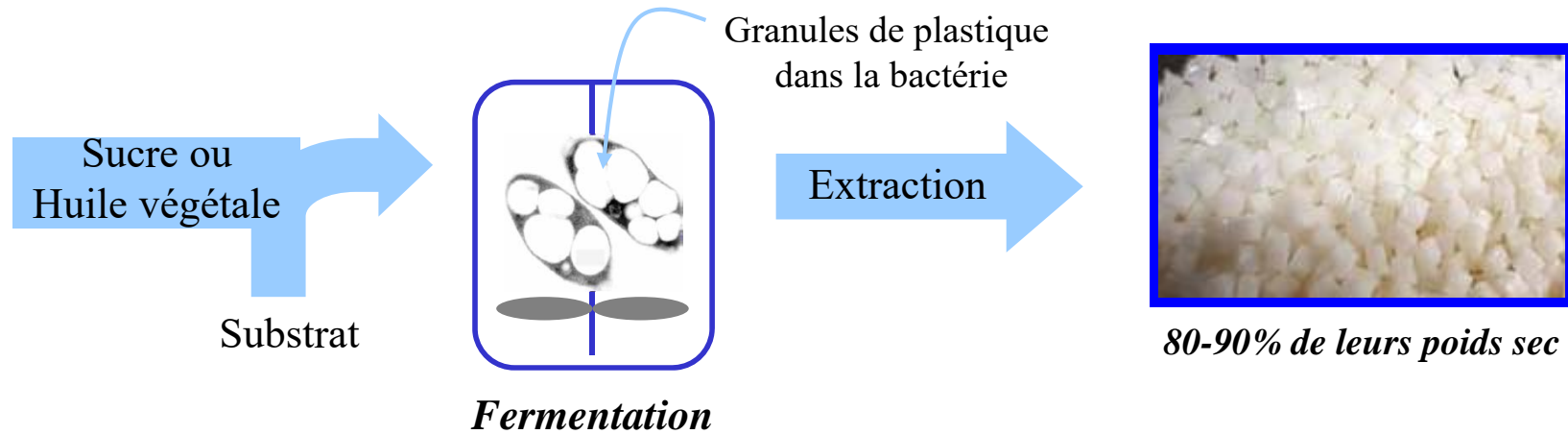
Poly(-R-3-hydroxybutyrate-co-R-3-hydroxyvalérate)
P(3HB-co-3HV)



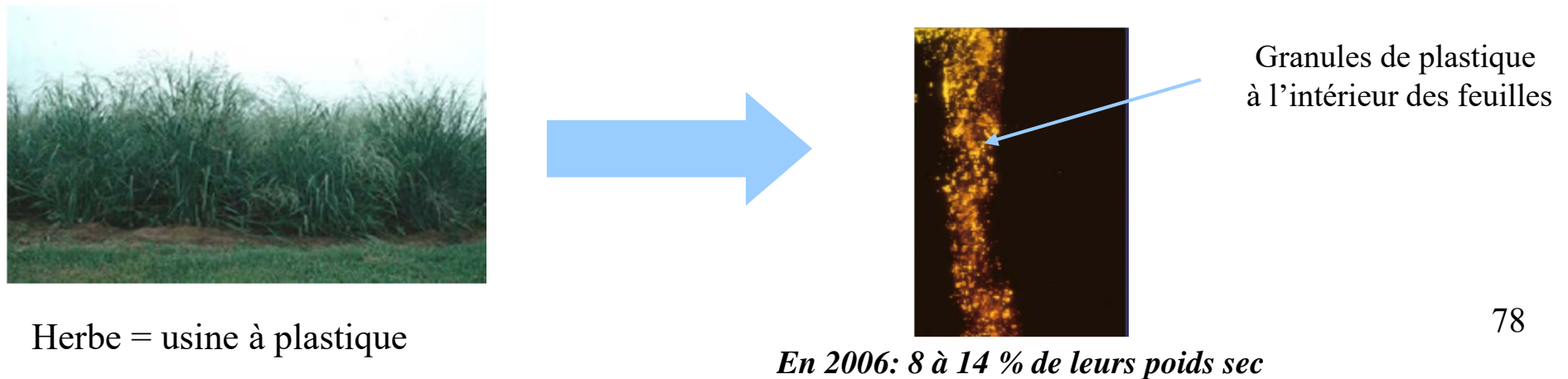
Poly(-4-hydroxybutyrate)
P(4HB)

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

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

Les poly(hydroxyalcanoates)

❖ dégradation in vitro :

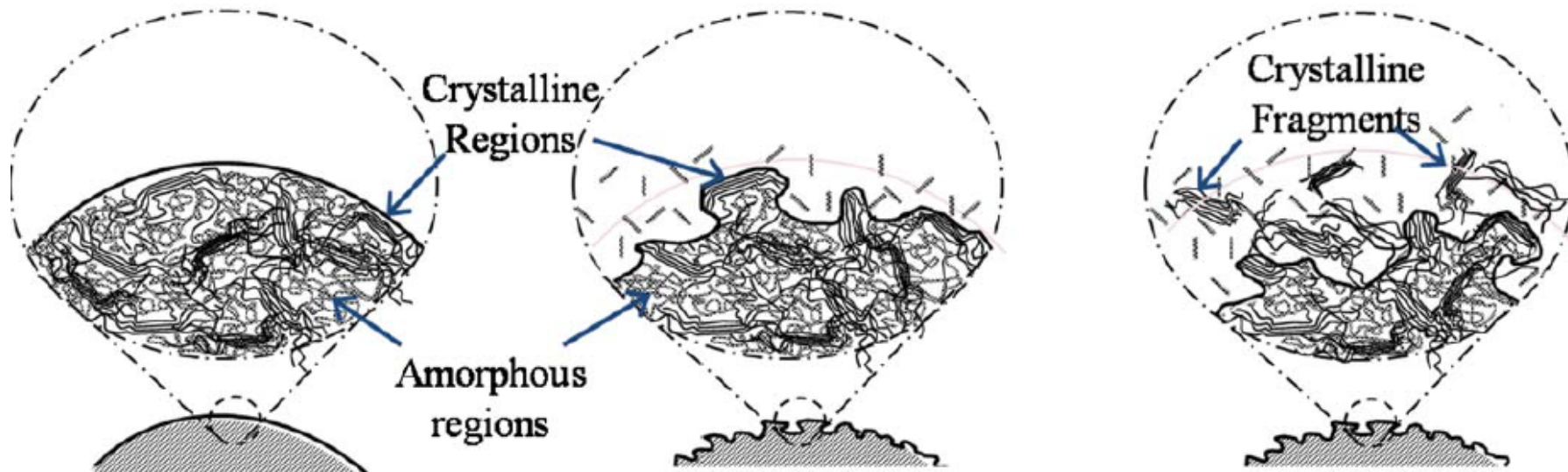
Pas de changement visible de l'aspect

1 an

Apparition d'une rugosité de surface

- Diffusion H₂O
- Porosité ↗
- Cristallinité ↗
- Mw ↘
- Elasticité ~ constant

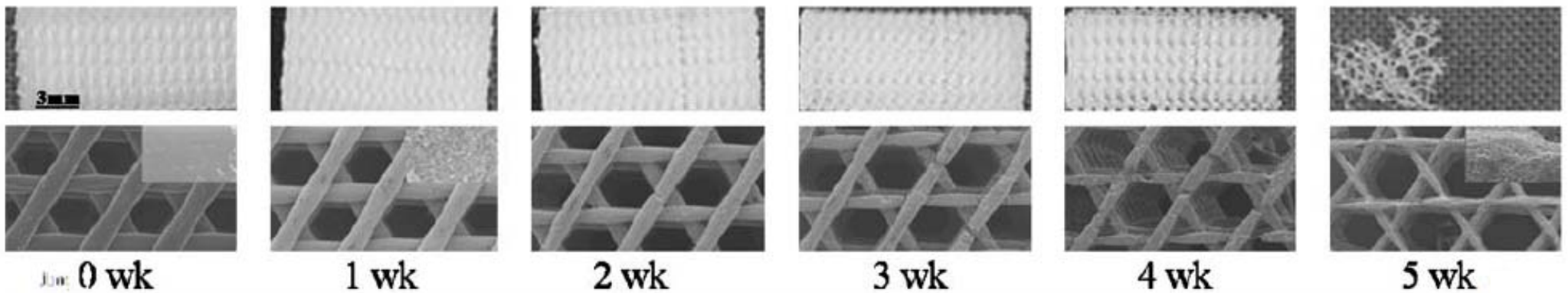
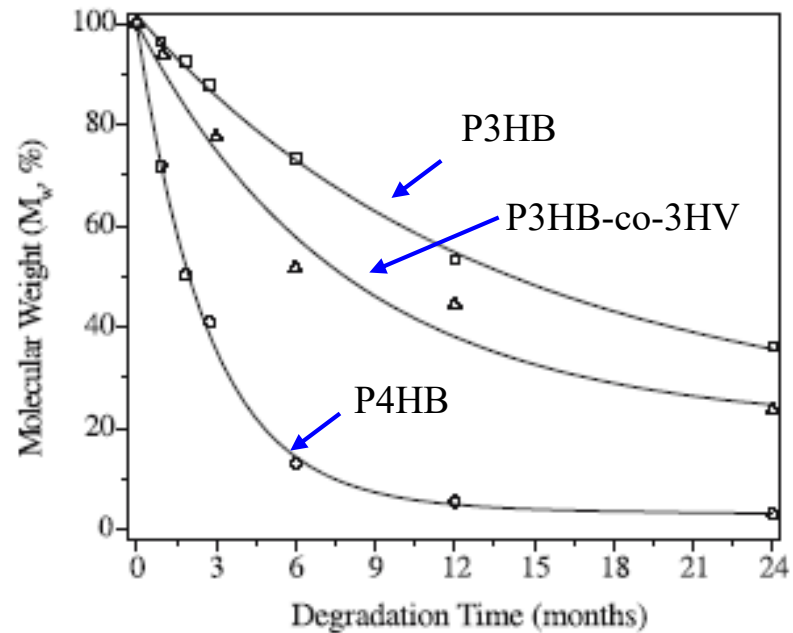
- Porosité ↗
- Libération de produits de faible Mw
- Mw ↘
- Erosion ↗
- Elasticité ↘



Les poly(hydroxyalcanoates)

❖ dégradation in vitro :

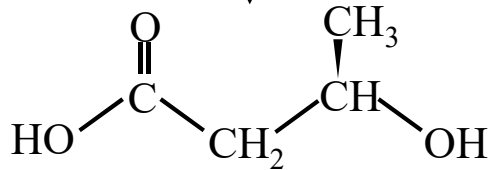
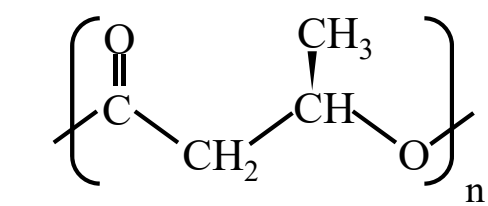
dégradation in vitro (pH 7,4 à 37 °C) :



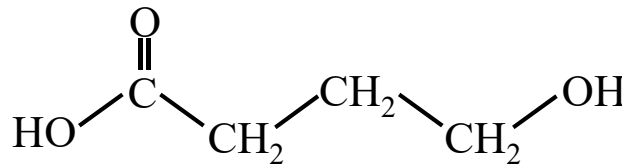
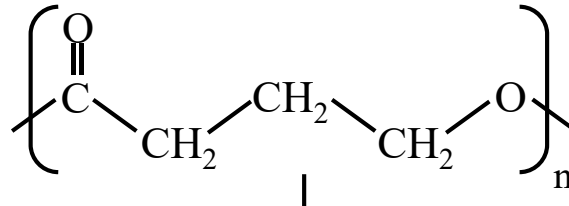
Dégradation accélérée

Les poly(hydroxyalcanoates)

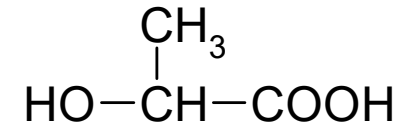
❖ dégradation in vivo :



pKa = 4,7

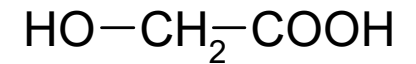


pKa = 4,72



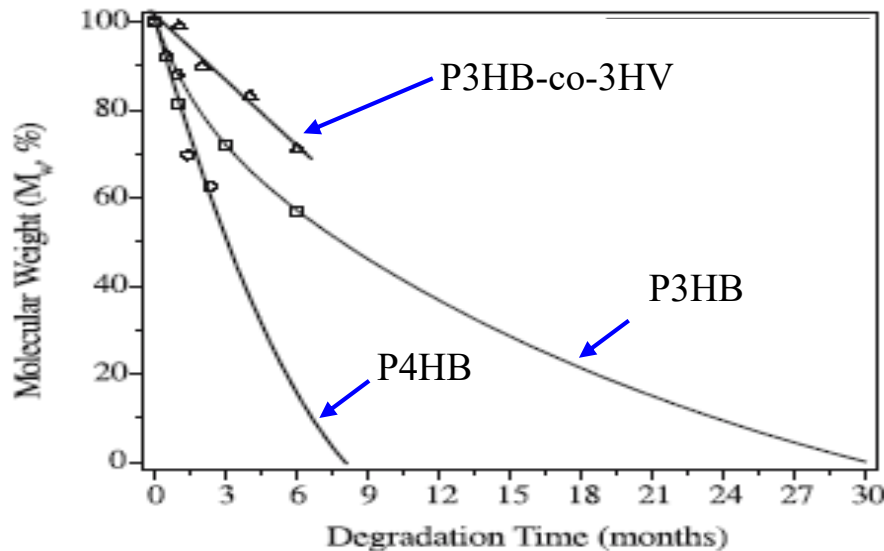
Acide lactique


pKa = 3,08



Acide glycolique

pKa = 3,83



Moins acides

 ↘ réponse inflammatoire

Les poly(hydroxyalcanoates)

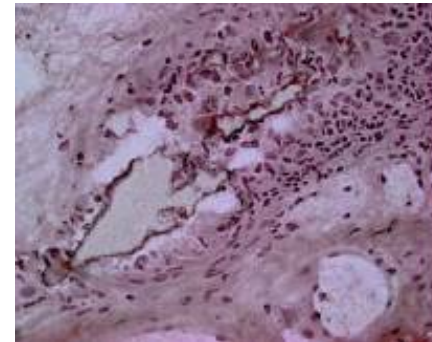
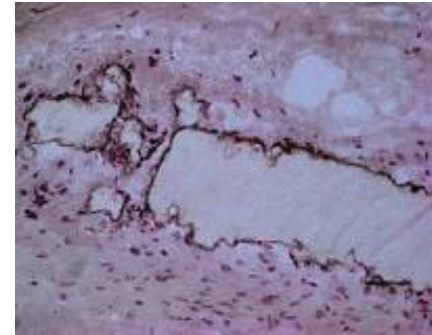
❖ applications :

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

**Valve cardiaque à
Triple ailettes**



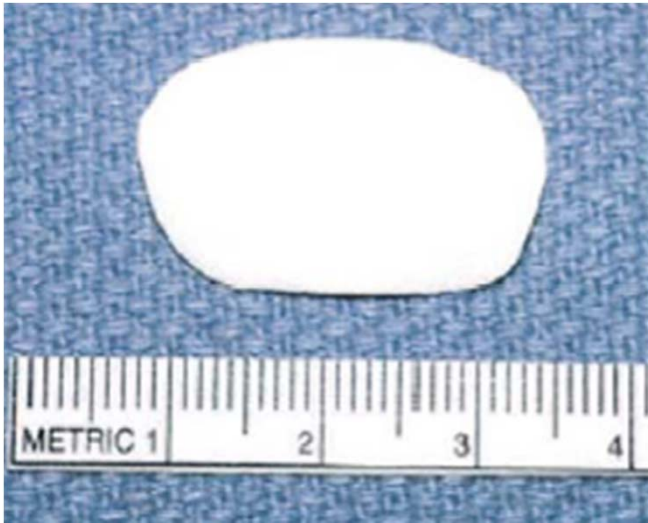
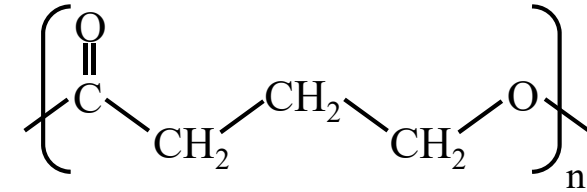
Patch aortique de P4HB



Les poly(hydroxyalcanoates)

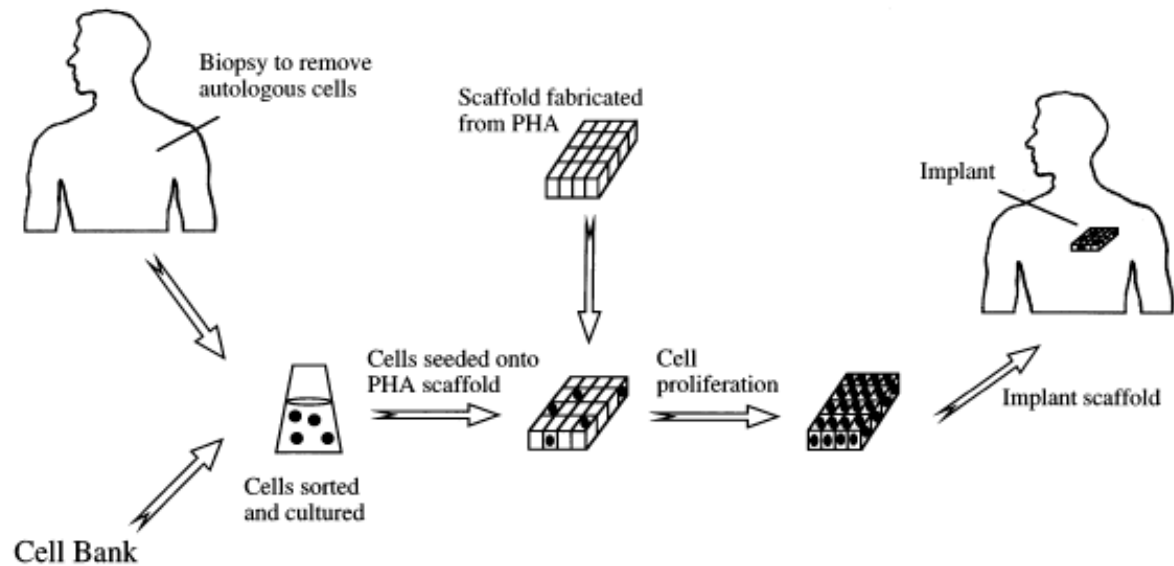
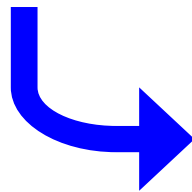
❖ patch cardiovasculaire :

Patch de P4HB



Porosité = 95 %
Taille pores = 180-240 μm

Cellules



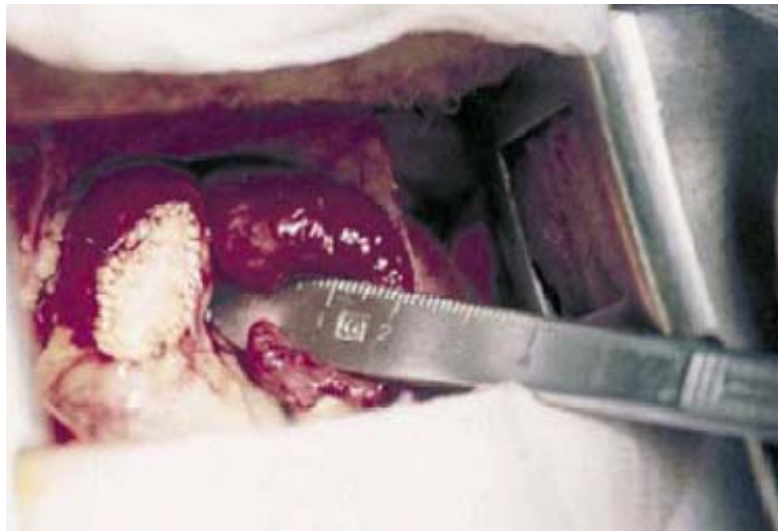
Les poly(hydroxyalcanoates)

❖ patch cardiovasculaire :

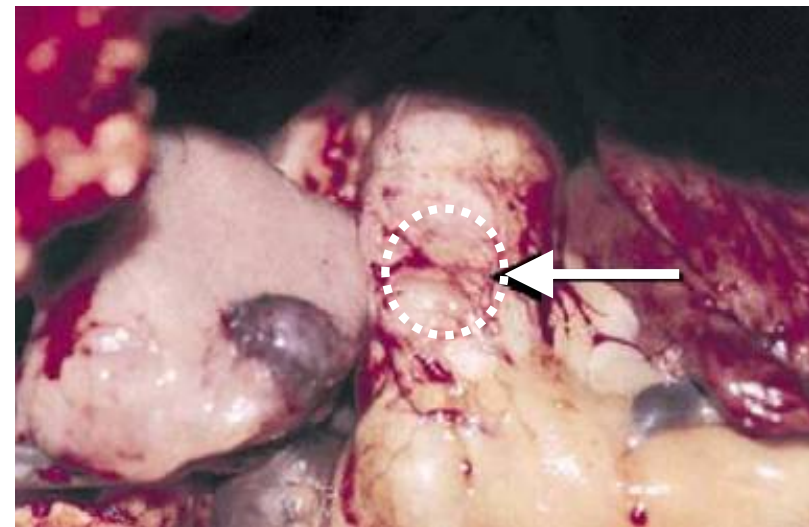
Etude après implantation sur 4, 7 et 24 semaines :



Régénération progressive des tissus



t = 0 jour



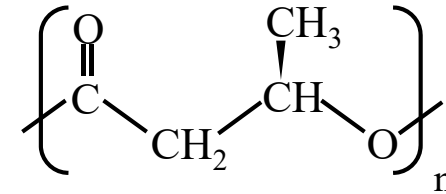
t = 24 semaines

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

Les poly(hydroxyalcanoates)

❖ patch gastrointestinal :

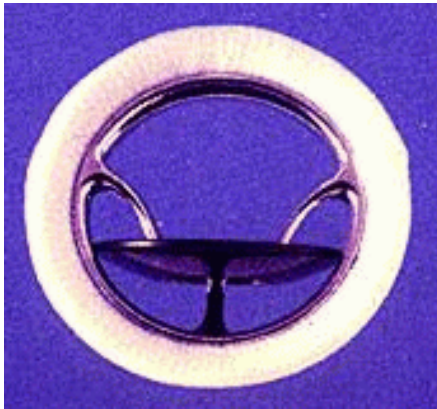
Patch de P3HB



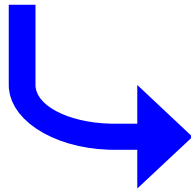
- Patch asymétrique :
- Surface poreuse pour faciliter la régénération des tissus
 - Surface lisse pour éviter les adhérences

Les poly(hydroxyalcanoates)

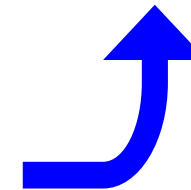
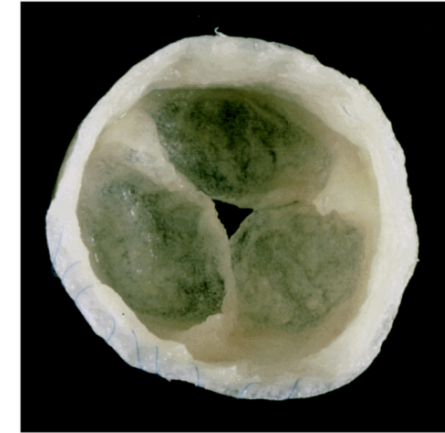
❖ valve cardiaque :



Valve en PGA
recouverte de P4HB



Incubation dans un bioréacteur
en présence de cellules vasculaires



Les poly(hydroxyalcanoates)

❖ valve cardiaque :



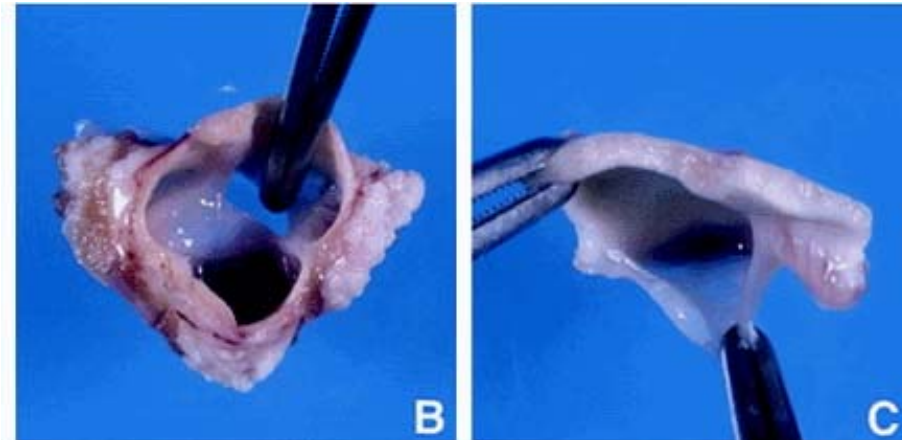
Implantation



- 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 ...*

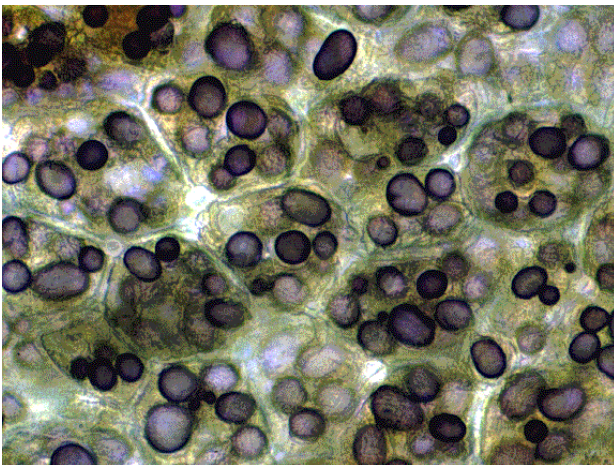
❖ fermentation bactérienne :

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

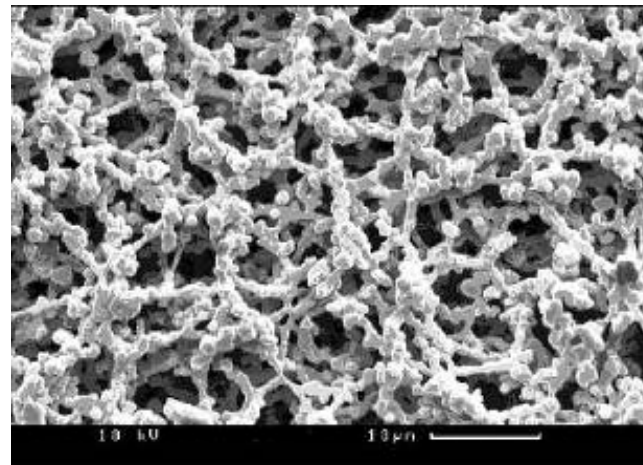
❖ origine animale :

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

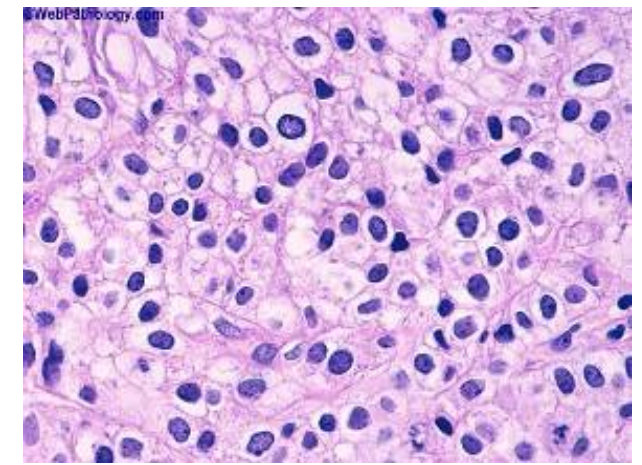
Amidon



Cellulose



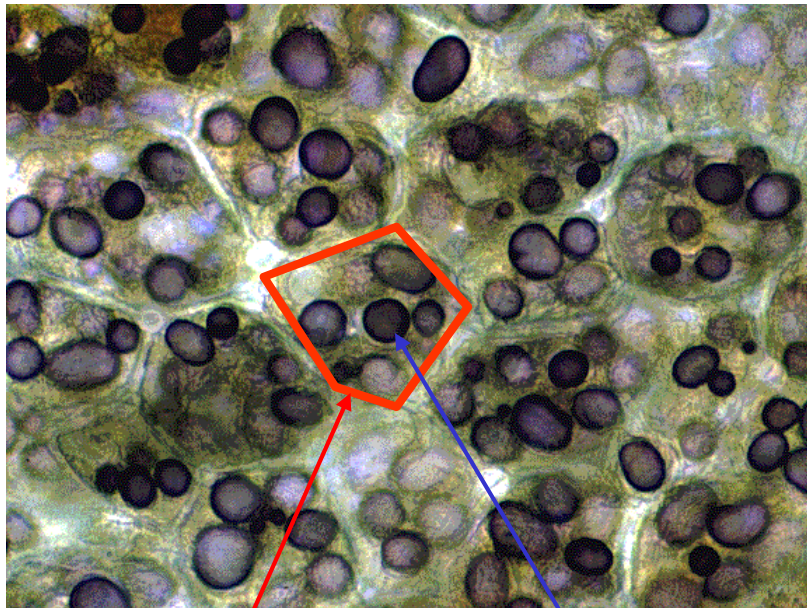
Glycogène



L'amidon

Mais, pomme de terre, blé, ...

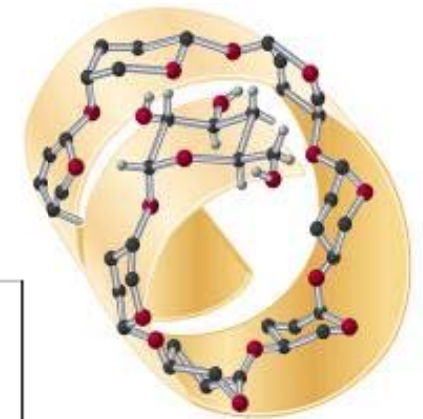
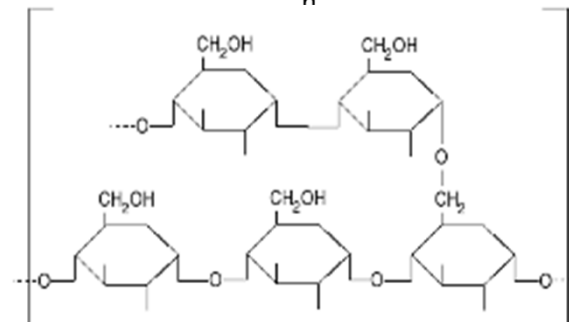
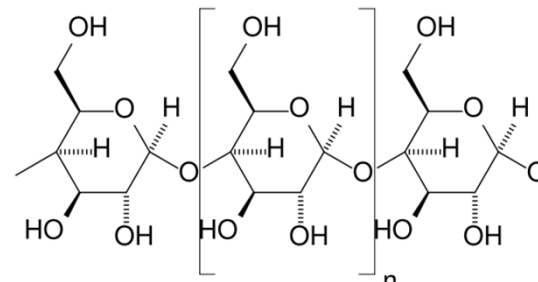
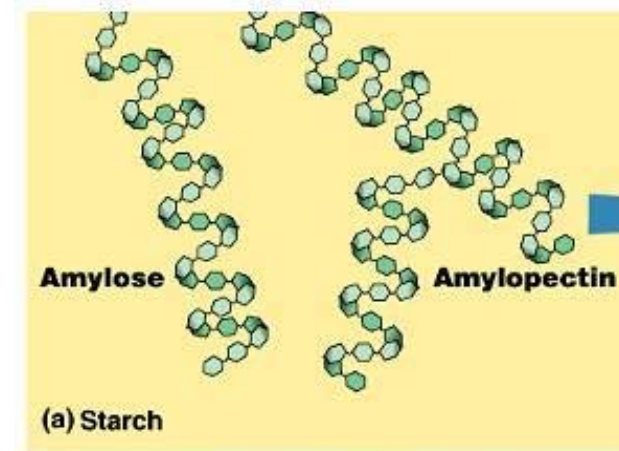
Extraction



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

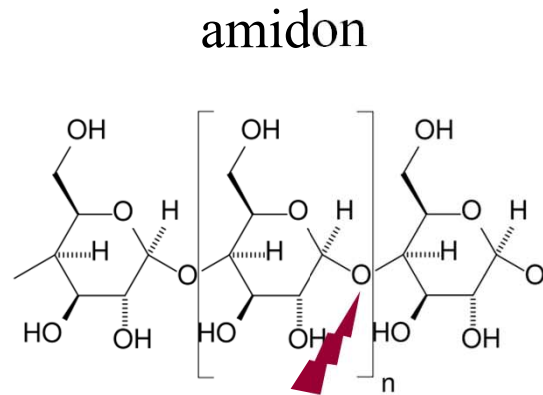
Sec



Gonflé dans l'eau

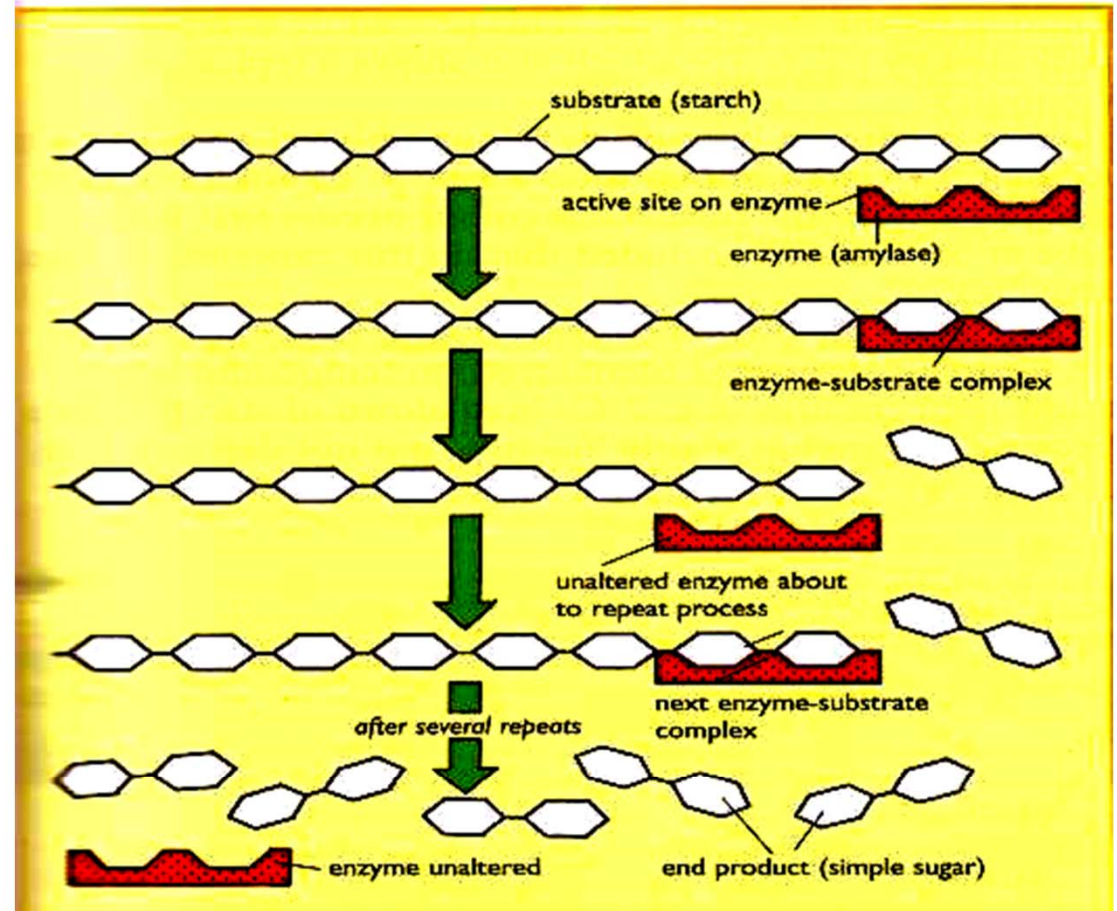
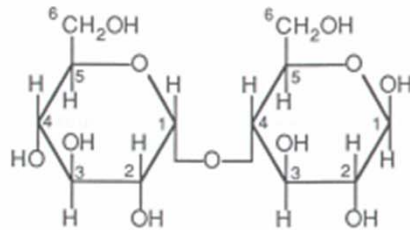
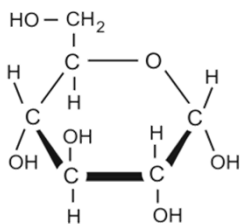
L'amidon

❖ dégradation enzymatique :



amylase

Glucose + maltose



L'amidon

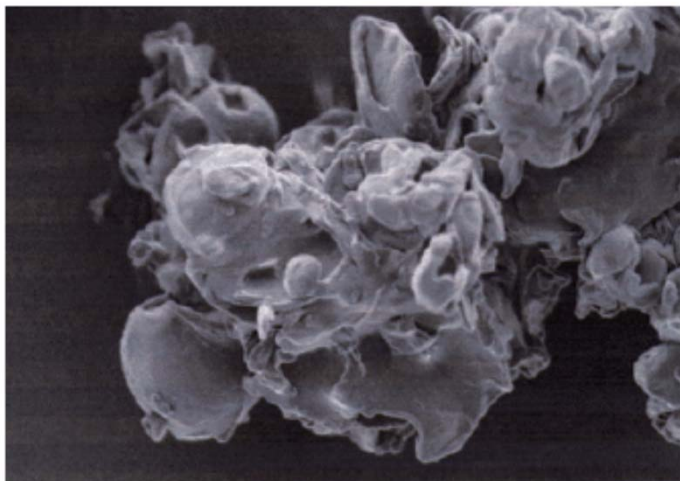
❖ Hydroxyéthyl amidon :

Substitut au plasma



❖ Microsphère d'amidon :

Figure 5: Electron Microscope Picture of a Starch Microsphere



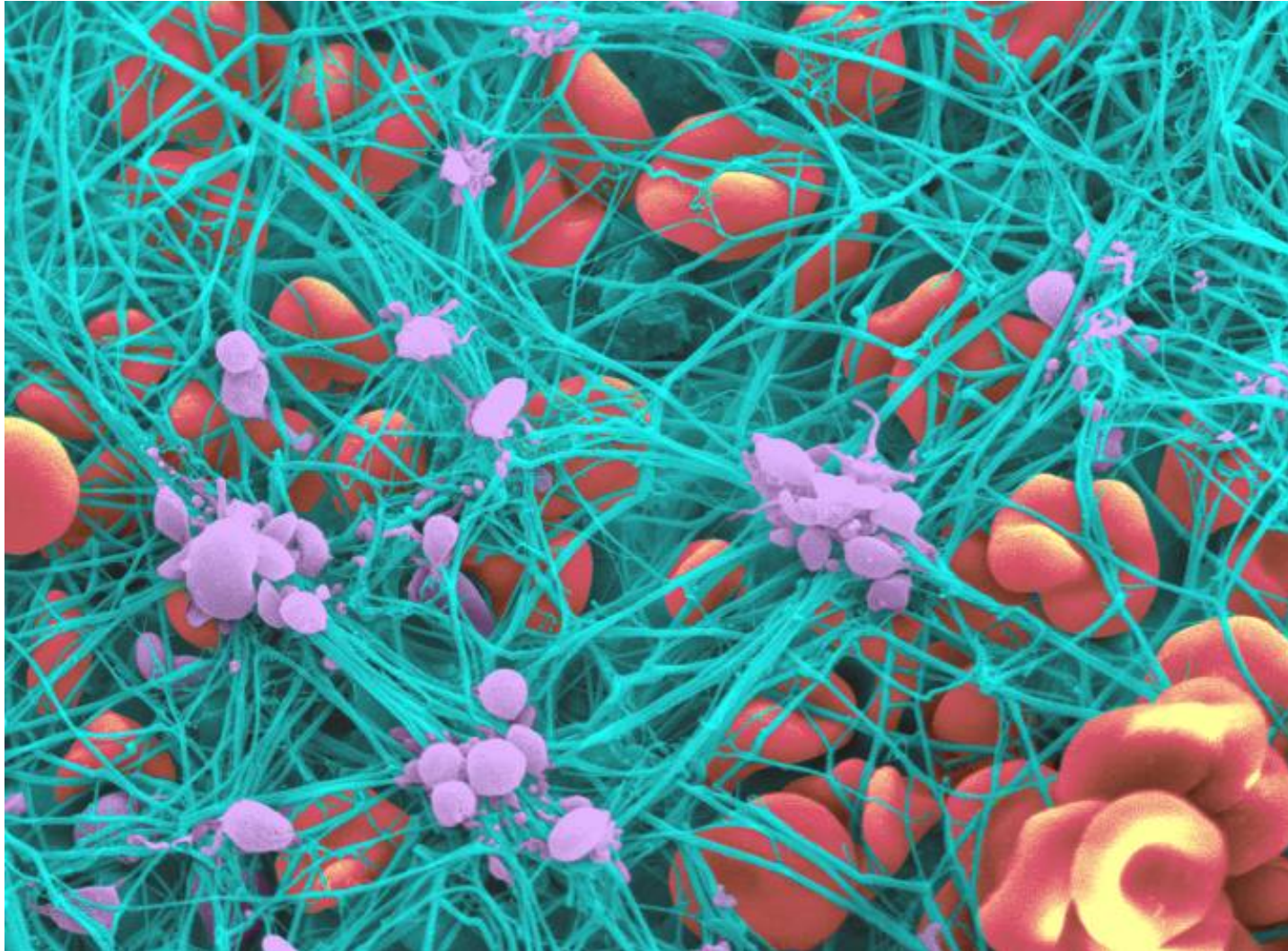
❖ Hydrogel d'amidon :



Hémoglobines piégée dans l'hydrogel:
Transport O₂ (substitut du sang) 97

L'amidon

❖ Hydrogel d'amidon :



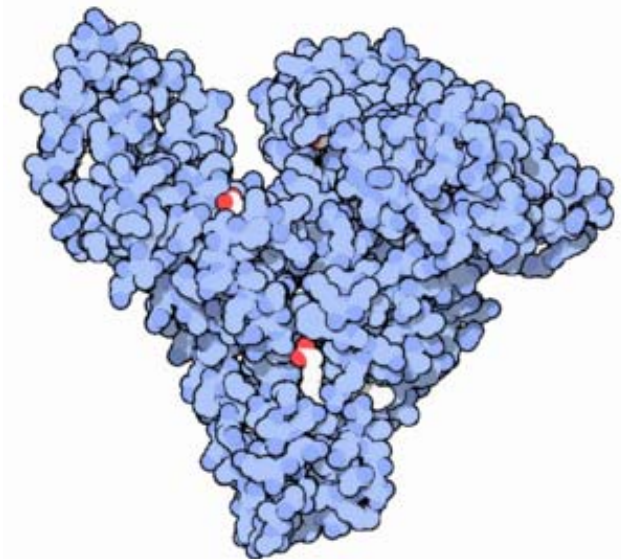
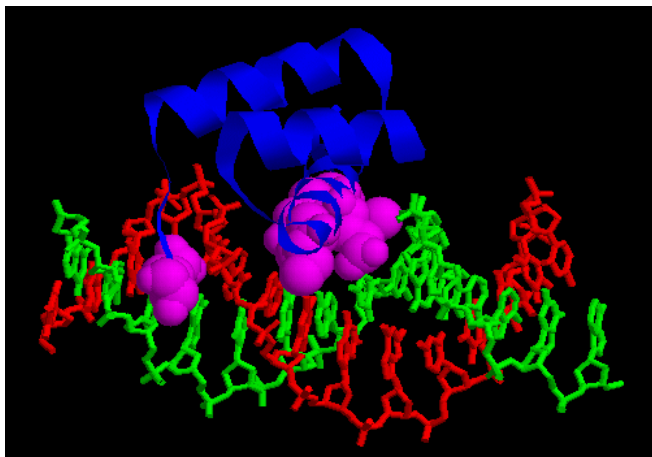
Hémoglobines piégée dans l'hydrogel

Les polyaminoacides ou polypeptides

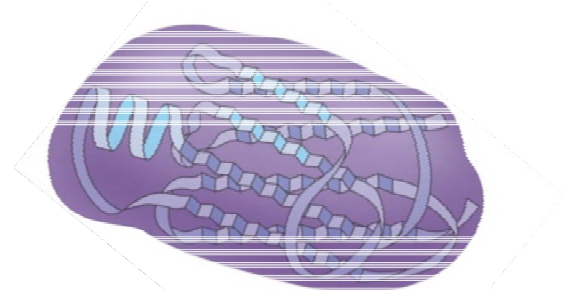
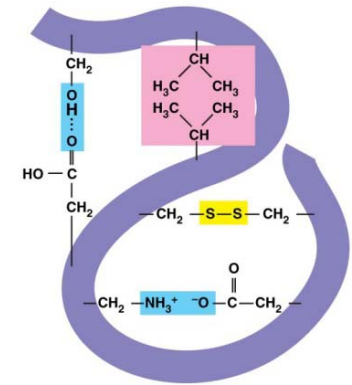
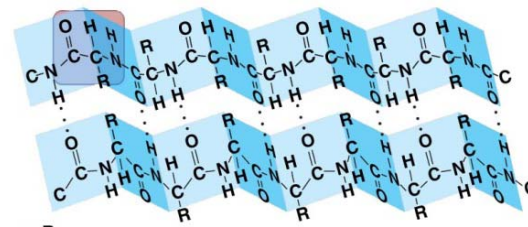
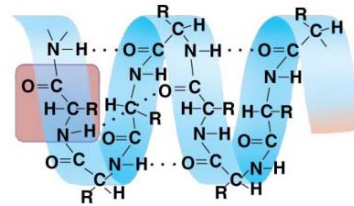
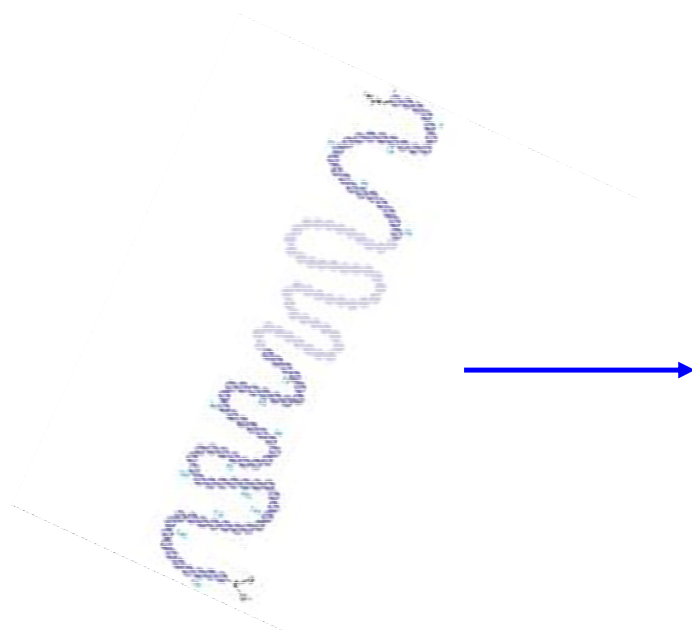
- Protéines = polymères formés à partir d'acides-amino
- une protéine = un ou plusieurs polyaminoacides
- acides-amino liés entre-eux par liaison peptidique
- la cellule utilise 20 acides-amino pour fabriquer des centaines de protéines
- Protéines possèdent 4 niveaux d'organisation structurale

❖ Les polyaminoacides :

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



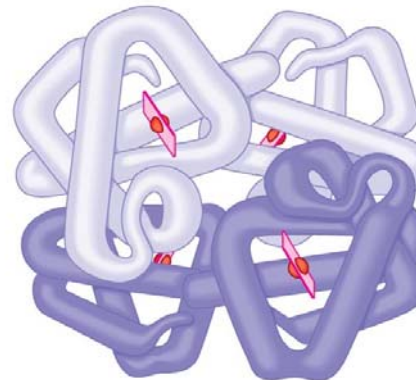
Les polyaminoacides



*Structure primaire =
séquence d'acide aminé*

*Structure secondaire =
Hélice α + feuillet β*

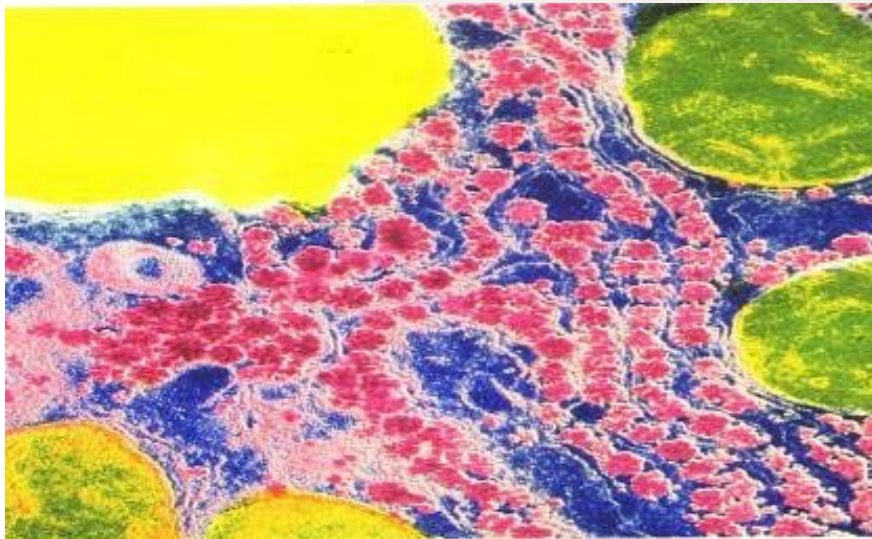
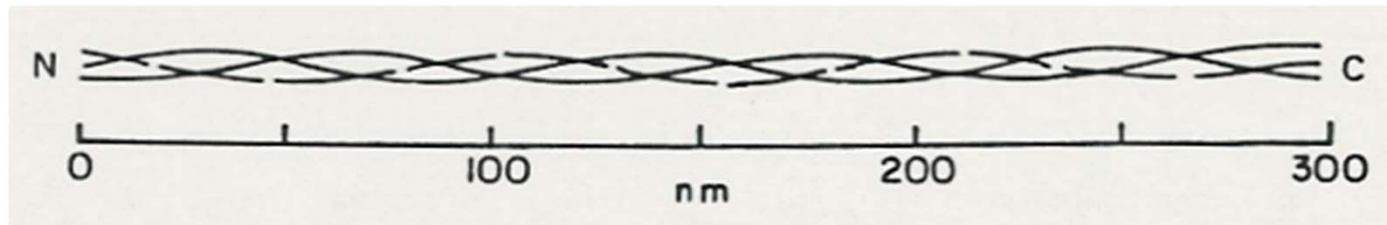
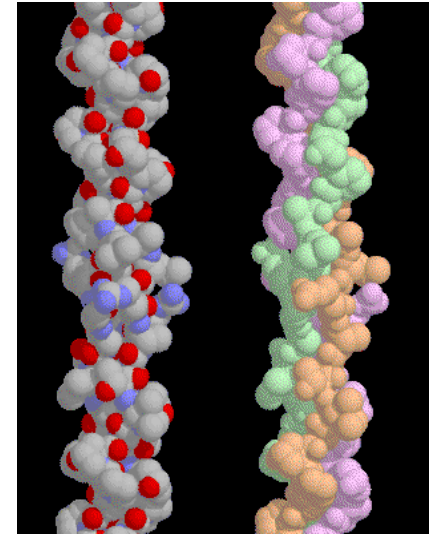
*Structure tertiaire =
Interactions (liaison H,
Van der Waals, ionique, hydrophobe)*



*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*

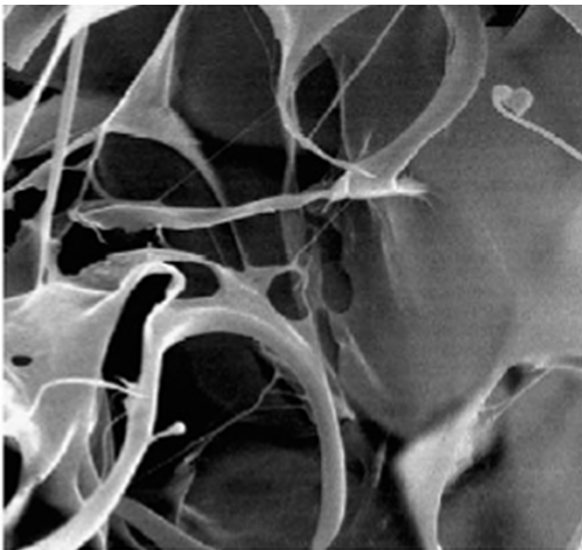
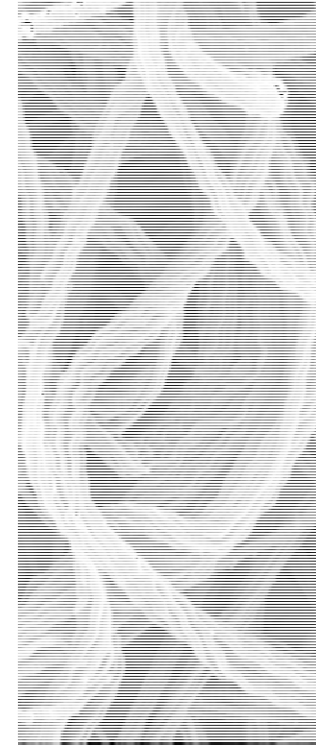


*Granules de collagène
dans le cytoplasme du foie*

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

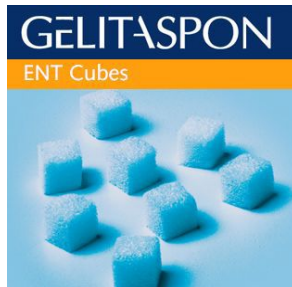
❖ propriétés :

- Biodégradable
- Non toxique
- Faible réponse inflammatoire
- Modification chimique :
 - *contrôle vitesse de dégradation*
 - *réduit immunogénéicité*
- 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 dégradabile que collagène*
- *Absence d'immunogénéicité → alternative au collagène*

Eponges de gélatine - Gelpart®



= Particules de gélatine

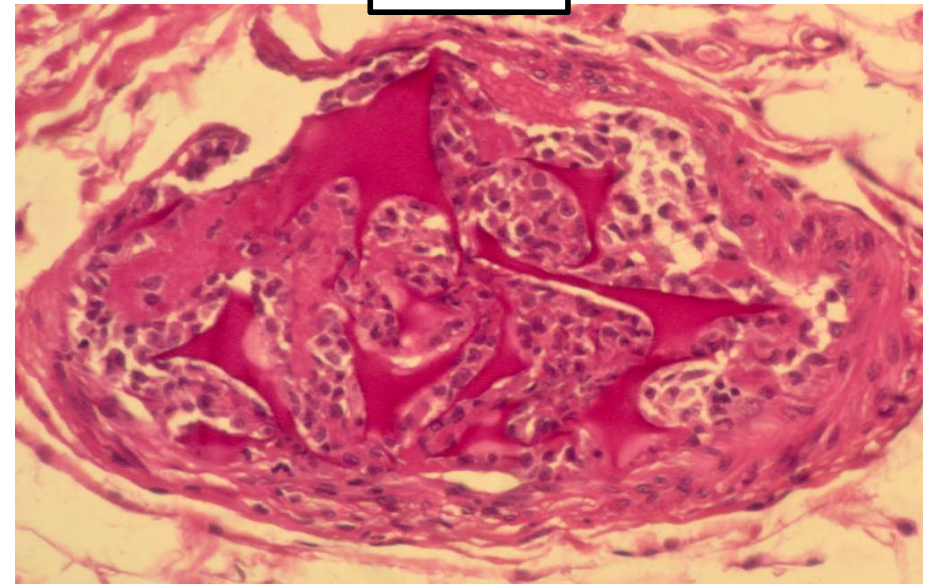
Dégradation dépendante de:

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



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

1 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.