

Les polymères en Santé

Jean Coudane (IBMM)

Benjamin Nottelet (IBMM)

Damien Quemeneur (IEM)

jcoudane@univ-montp1.fr

Faculté de Pharmacie

Spécialité : Polymères pour la Santé

Chimie, Physico-Chimie, Propriétés matériaux,
Interface avec la Biologie

Permanents : chimistes, physico-chimistes, biologistes, pharmacien, médecin

Doctorants/stagiaires: chimistes, pharmaciens, biologistes, médecins, dentistes

-Chimie des polymères	—————→	Conception de nouvelles structures polymères
-Caractérisation et propriétés	———→	Physico-Chimie, Propriétés mécaniques, Rhéologie...
-Biologie	—————→	Applications Biomédicales

Les « plastiques »

Ce sont des macromolécules

8% de la consommation mondiale de pétrole

Près de 300 millions de tonnes/an
(acier : 1000 millions tonnes/an)

Chaque gramme de plastique « contient » environ un gramme de pétrole

Un tiers des plastiques que l'on fabrique ne sert qu'une seule fois sous forme d'emballages

...La santé...

Les plastiques ont sans doute sauvé des millions de vies, notamment parce qu'ils ont permis d'améliorer la conservation des produits alimentaires, aidé à la mise en place de l'irrigation agricole et des équipements de gestion des eaux usées (domaine environnemental).

...La santé...

En quantité: très faible, mais en valeur ajoutée la proportion est beaucoup plus élevée!
Le plastique en soi ne pose aucun danger pour la santé humaine. La raison principale en est simple: la taille des macromolécules les empêche de pénétrer dans les cellules (à nuancer cependant...).

mondedurable.science-et-vie.com/2009/06/le-plastique-cest-fantastique

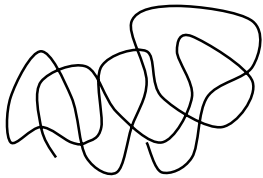
Les « plastiques »

En règle générale, les macromolécules de synthèse, lorsqu'elles sont pures, ne sont **pas toxiques**. Elles sont « **biocompatibles** »

...Problèmes...

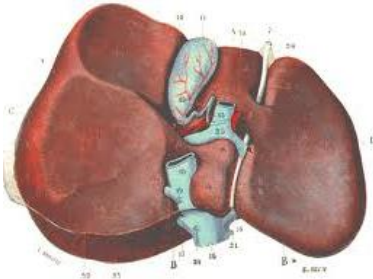
Implantées ou injectées dans l'organisme, les macromolécules n'en sortent pas... Elles sont **non biodégradables**

Applications à long terme

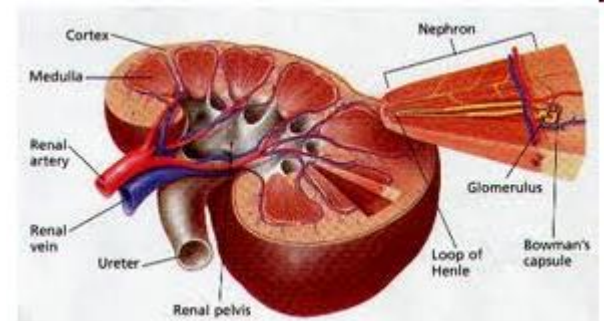


Pour qu'elles sortent il faut que l'organisme les casse en petites molécules qui sont éliminables... Elles sont **biodégradables**

Applications temporaires



Foie : détoxification



Filtration rénale : élimination

Les « plastiques »



Et dans l'environnement...?

...Dégradabilité...

...les sacs plastiques

...et les hydrosolubles?



Plan

Introduction : Exemples de polymères à intérêt pharmaceutique et biomédical

Propriétés et modes de synthèse des polymères

Polycondensations

Polymérisations radicalaires

Polymérisations anioniques

Polymérisations cationiques

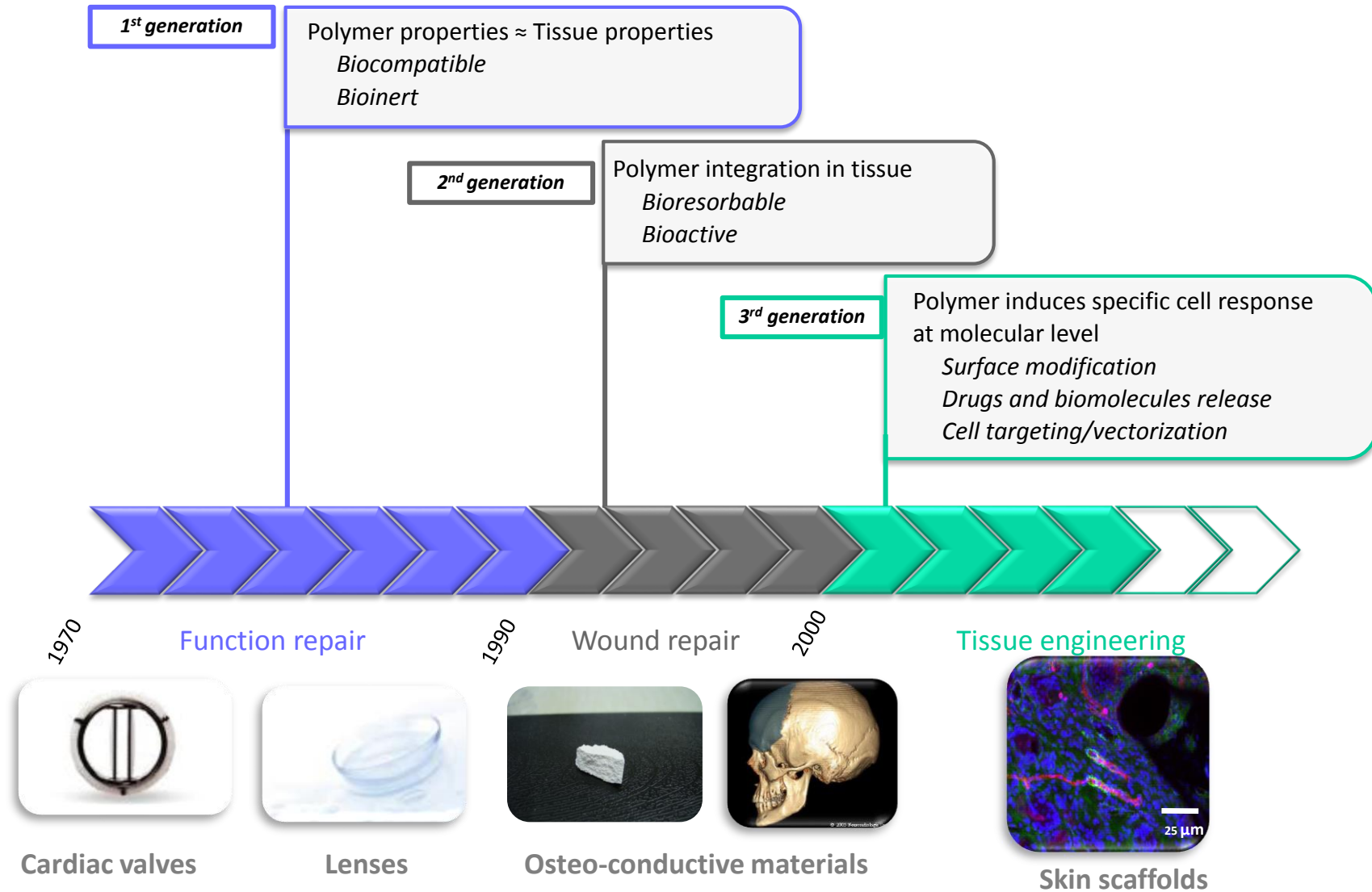
(Polymérisations stéréospécifiques)

Polymérisations par ouverture de cycle

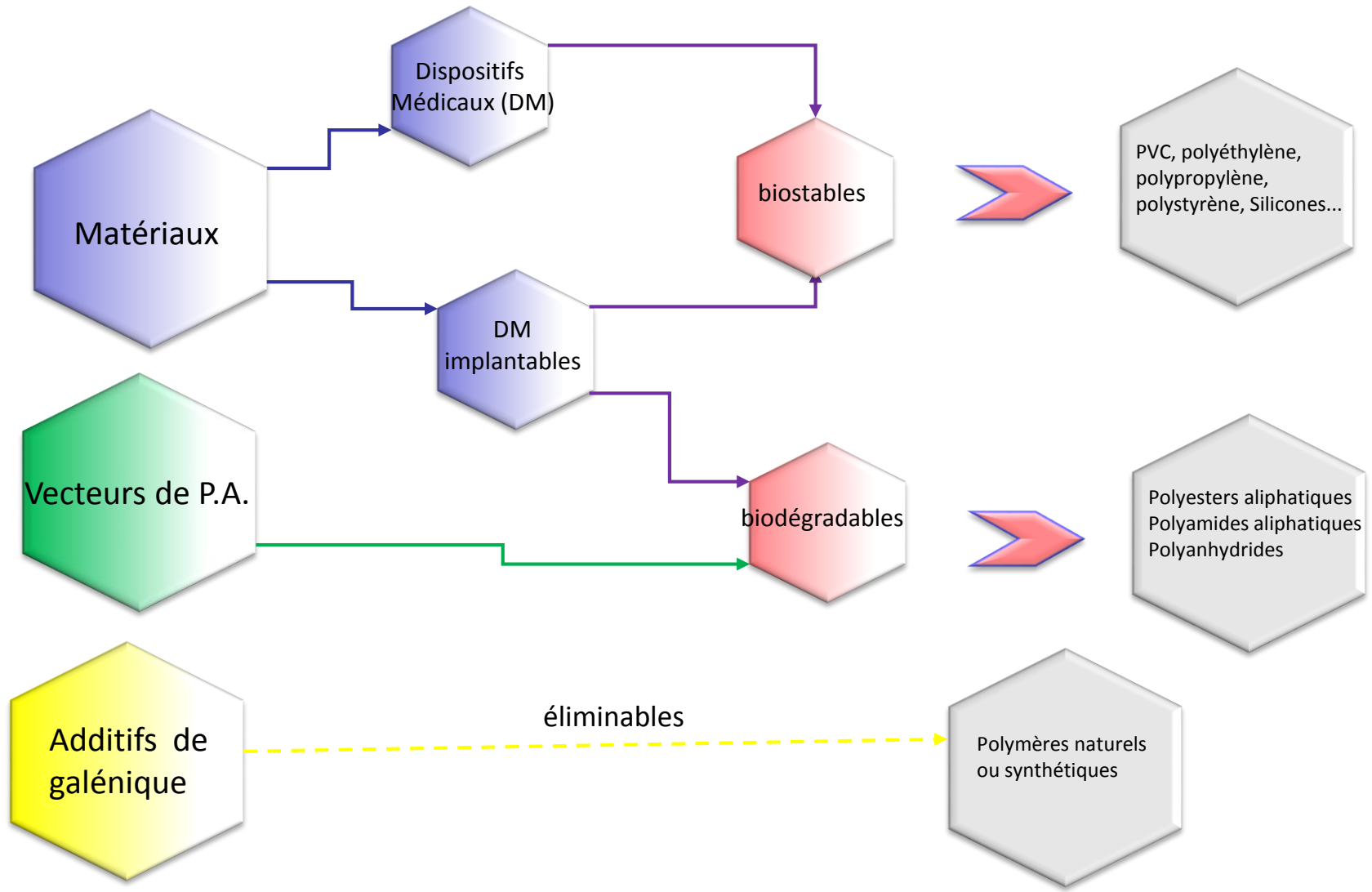
Notions sur la dégradation hydrolytique des polymères

Notions sur la modification chimique des polymères

Polymères pour la Santé, évolution

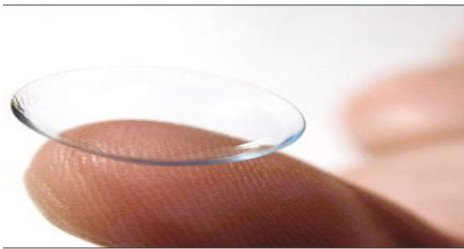


applications





PE



PMMA



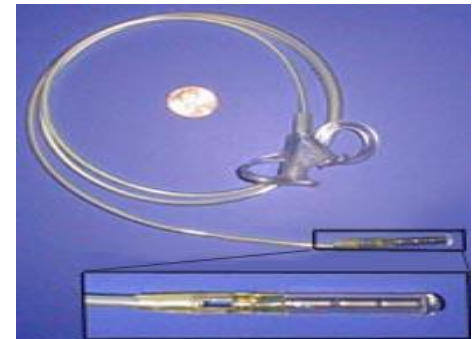
PVC



PVC



Silicones





PVC



silicone



HydraGlide™
Permanent, covalently bonded heparin complex inhibits clot formation

Thermosensitive PVC conforms to patient's anatomy for enhanced comfort

Taper-Tip Design allows faster, easier atraumatic insertion

Radiopaque Stripe confirms placement upon X-ray

Superior Resistance to microbial growth

Ultra-Low Coefficient of Friction helps reduce mechanical irritation to heart and lung tissue



latex



Polysorb



Tegaderm

polyuréthane



Jersey Lohmann



Polyox laphi

Résine époxy

polyéthylène

sacs plastiques, flacons (détergents, cosmétiques...), bouteilles, Tupperware, jerricans...
sacs, films, sachets, sacs poubelle, récipients souples (ketchup, crèmes hydratantes...)

polypropylène

équipements automobiles, (pare-chocs, tableaux de bord, l'habillage de l'habitacle).
emballages alimentaires (résistance à la graisse, emballages de beurre)
fibre dans les cordes plastiques et les tapis synthétiques.

Les billets de la monnaie australienne.

polystyrène

Boîtier CD (PS cristal - transparent, cassant)

Couverts en plastique, Gobelets en plastique

Articles de décoration ou de bureau (double-décimètres, équerres et rapporteurs)

Emballages alimentaires (pots de yaourt)

Calages pour objets fragiles, isolants pour glacières, flotteurs, caisses à poisson

Isolant thermique sous forme expansée

silicones

mastics, colles, joints, additifs anti-moussants pour poudres lessiviellles, cosmétiques,
matériel médical, gaines isolantes de câbles électriques, graisses haute performance

polyéthylène terephthalate (PET)

Bouteilles (boissons gazeuses), Rembourrage de peluches, de coussins

Fibres textiles (Dacron), Emballages résistants au four

Films transparents pour les applications d'optique (écrans LCD, instruments)

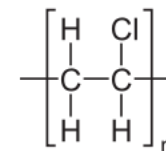
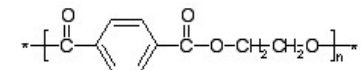
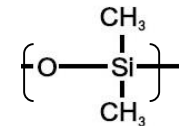
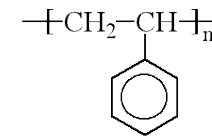
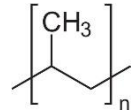
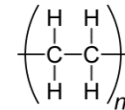
Emballages jetables de toutes sortes (boîtes pour les salades, plateaux de présentation...)

polychlorure de vinyle (PVC)

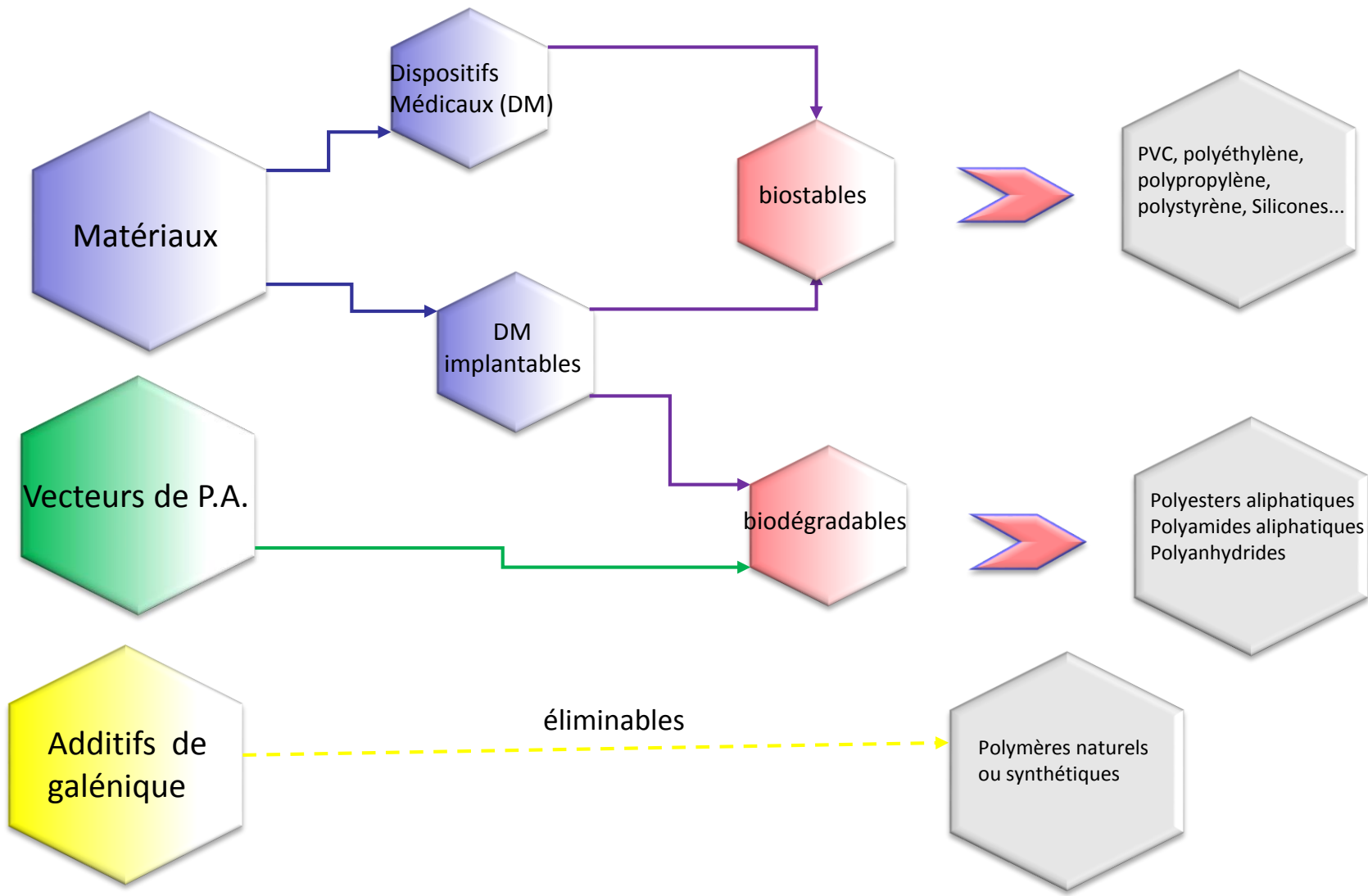
PVC rigide: tuyaux de canalisation, les garnitures et habillages de fenêtres

PVC souple: recouvre les manches de pinces et les câbles; plafonds tendus, imperméables,
rideaux de douche

PVC plastifié: marquage publicitaire, emballage (film étirable), revêtement de sol, bouteilles,
pellicules photo, disques vinyles



applications



OPHTALMOLOGIE

- lentilles (souvent exclues du domaine pour cause de brièveté du contact)
- implants
- coussinets de récupération
- produits visqueux de chambre postérieure

ODONTOLOGIE - STOMATOLOGIE

- matériaux de restauration et comblement dentaire et osseux
- traitements prophylactiques
- orthodontie
- traitement du parodonte et de la pulpe
- implants
- reconstruction maxillo-faciale

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

- prothèses articulaires (hanche, coude, genou, poignet,...)
- orthèses
- ligaments et tendons artificiels
- cartilage
- remplacement osseux pour tumeur ou traumatisme
- chirurgie du rachis
- réparation de fractures (vis, plaques, clous, broches)
- matériaux de comblement osseux injectable

CARDIOVASCULAIRE

- valves cardiaques
- matériel pour circulation extra-corporelle (oxygénateurs, tubulures, pompes,..)
- cœur artificiel

UROLOGIE/ NEPHROLOGIE

- dialyseurs
- poches, cathéters et tubulures pour dialyse péritonéale
- rein artificiel portable
- prothèses de pénis
- matériaux pour traitement de l'incontinence

ENDOCRINOLOGIE-CHRONOTHERAPIE

- pancréas artificiel
- pompes portables et implantables
- systèmes de libération contrôlée de médicaments
- biocapteurs

CHIRURGIE GENERALE ET DIVERS

- drains de chirurgie
- colles tissulaires
- peau artificielle
- produits de contraste
- produits pour embolisation
- produits pour radiologie interventionnelle
- matériaux et implants pour chirurgie esthétique

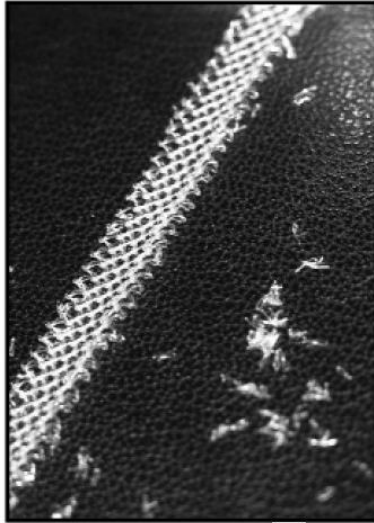
RADIOLOGIE ET IMAGERIE

- Produits de contraste
- Produits pour embolisation

- assistance ventriculaire
- stimulateurs cardiaques
- prothèses vasculaires
- matériels pour angioplastie luminale coronarienne et stents
- cathéters endoveineux

Matériaux « biodégradables »
« bioassimilables »
« biorésorbables »
.../...

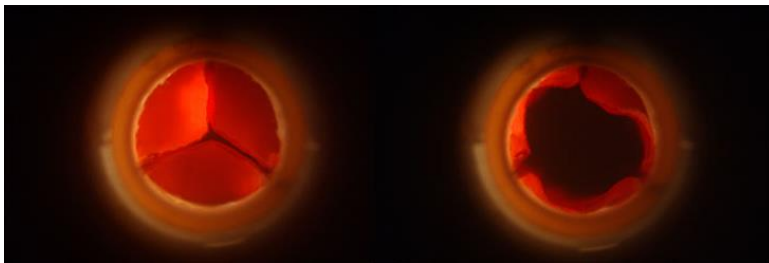
- Éviter une réopération après la restauration
- Recommandés chaque fois que l'organisme peut se réparer lui-même
- Permettre la restauration des contraintes physiologiques du tissu traité
- Permettre une reconstruction correcte du tissu blessé pourvu que la vitesse de dégradation soit compatible avec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



Treillis
(Polypropylene)

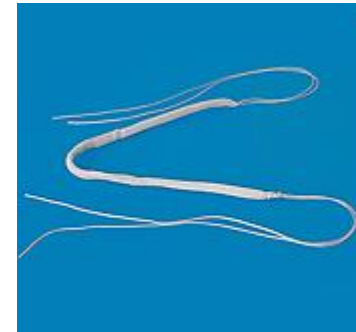


Cœur artificiel (PVC+Pester+...)



Valves cardiaques (PET)

Ligaments
(Polyesters)





Treillis pour LCA

Rachis sain

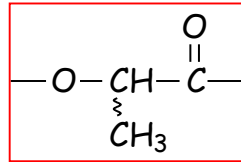
Vertèbre
Disque intervertébral

Rachis arthrosique

Ostéophytes (= becs de perroquets)
Disque pincé

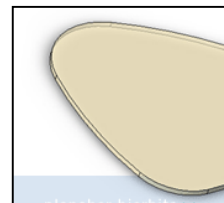
← cage Altus

Cages résorbables dans le traitement discopathique du rachis lombaire

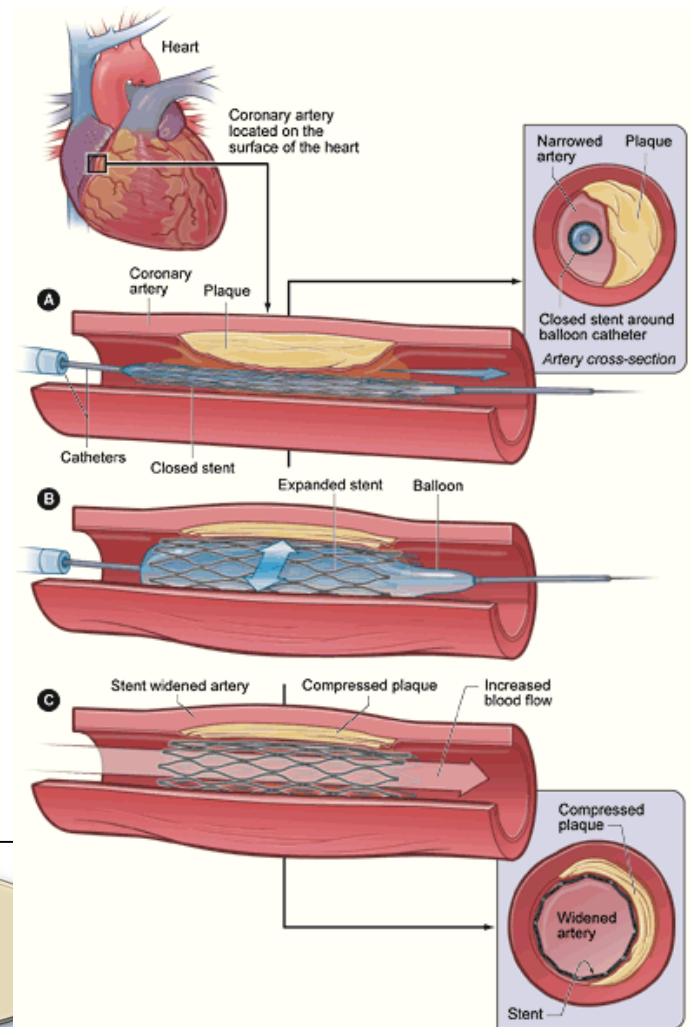


Polyacide lactique
PLA

biodégradable



plaque pour reconstruction
du plancher orbitaire



<http://www.leparisien.fr/toulouse-31000/angioplastie-coronaire-un-stent-biodegradable-mis-au-point-en-france-19-07-2012-2095622.php>

http://www.leparisien.fr/sante/article/2012/07/24/angioplastie-moins-de-plaque-grace-aux-stents-biodegradables-1737564_1651302.html

Usage « permanent »

Polyméthylméthacrylate (PMMA): ciment pour les os, lentilles de contact...

Polytétrafluoroéthylène (PTFE): vaisseaux artificiels.

Polyuréthane (PU) : prothèses faciales, sang/device interfaces.

Polyvinylchloride (PVC): vaisseaux sanguins, greffes gastrointestinales, coeur.

Polydiméthylsiloxane (PDMS): oreille, composants cardiaques, os, ligaments.

Polyesters: poumons, reins, foie, vaisseaux sanguins.

Nylons: ligaments, vaisseaux sanguins, dialyse.

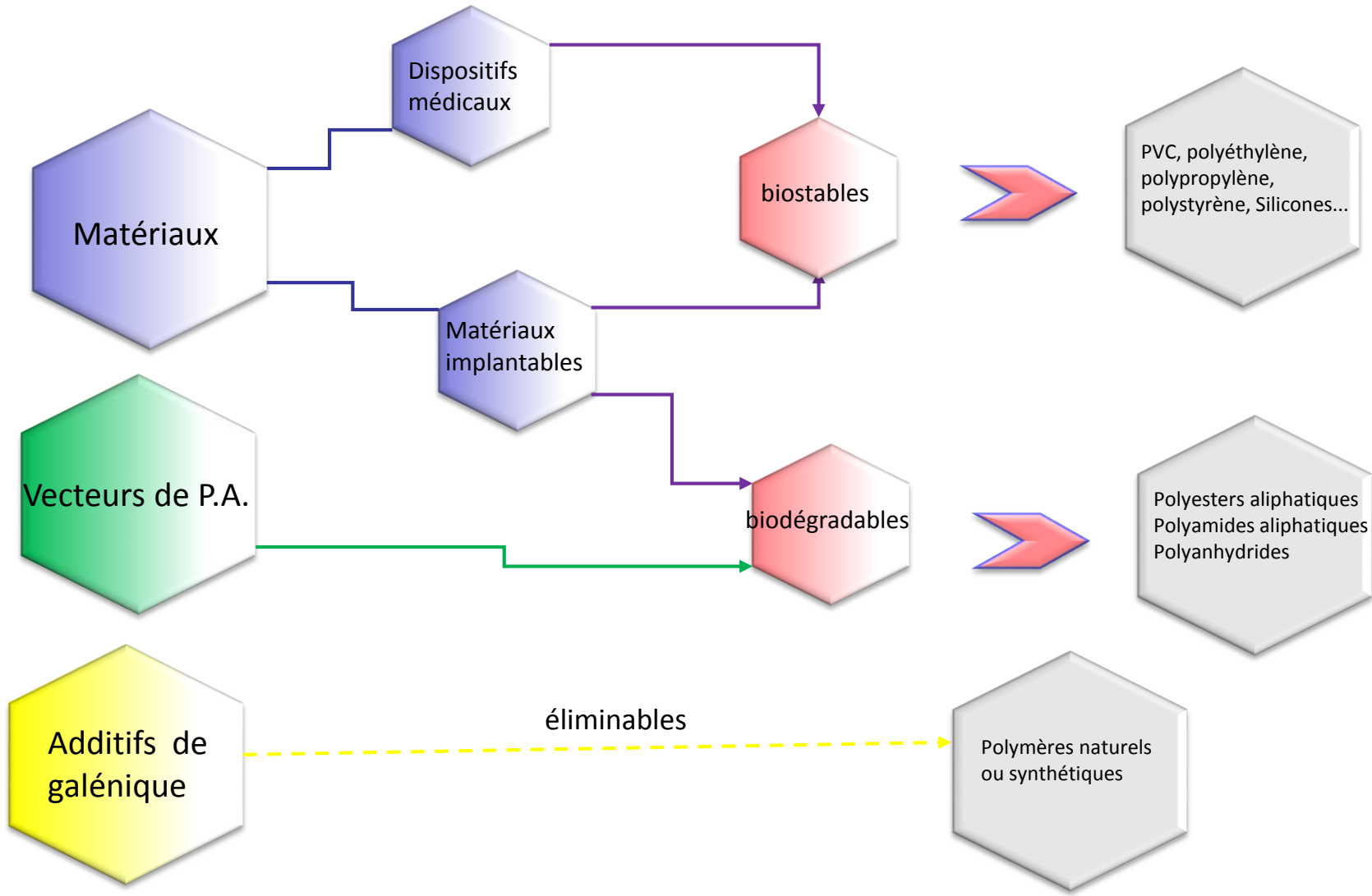
Usage « temporaire »

Poly acide lactique

(Poly acide glycolique)

Copolymères des 2 précédents

applications

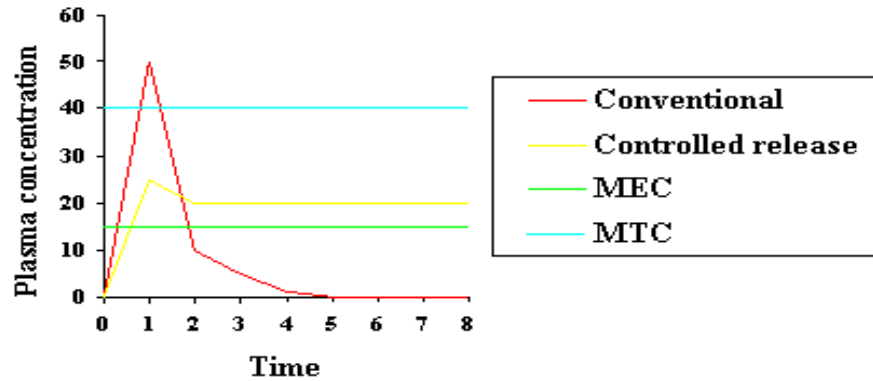


- ★ **Pas un médicament: doit être éliminé**
- ★ **augmentation de la durée de vie in vivo : libération prolongée**
- ★ **administration facilitée**
- ★ **protection du principe actif**
- ★ **contrôle de la libération**
- ★ **ciblage**

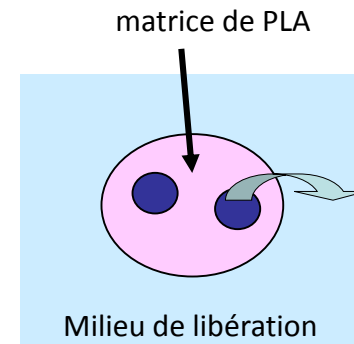
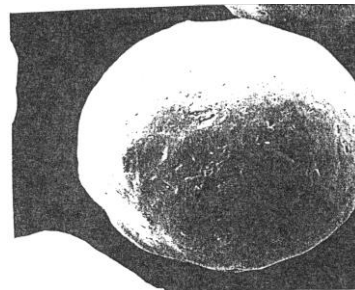
Application: libération prolongée de principes actifs

Libération contrôlée de principe actif à l'aide de polymères

Augmentation de la durée de vie in vivo : libération prolongée



Administration facilitée
Libération prolongée



Systèmes matriciels

- Implants (mm)

- Injectables

Microparticules (> 1 μm)

Nanoparticules (< 1 μm)

Hydrogels

Pas de liaison P.A. polymère

Libération : lois de Fick

$$\text{flux de matière } \Theta = -DS \frac{\partial C}{\partial x}$$

$$\frac{dC}{dt} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}$$

Autoassemblages

Micelles (~ 50-150 nm)

Agrégats (~ 50-200 nm)

Globule Monomoléculaire (~ 5-8 nm)

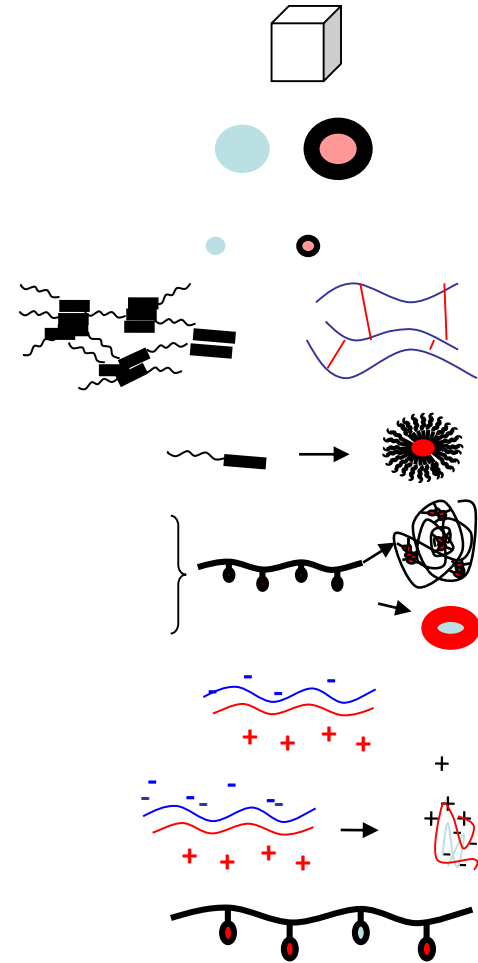
« Layer by layer »

Complexes Polyélectrolytes

Prodrogue Macromoléculaire

Liaisons secondaires P.A. polymère

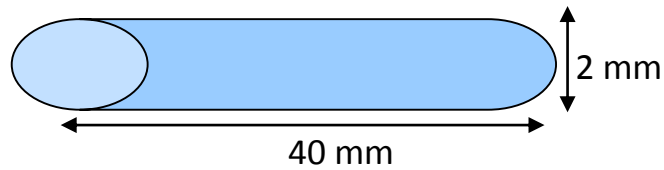
Liaisons covalentes P.A. polymère



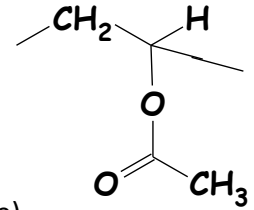
Les polymères comme vecteurs de PA/libération contrôlée

Les implants

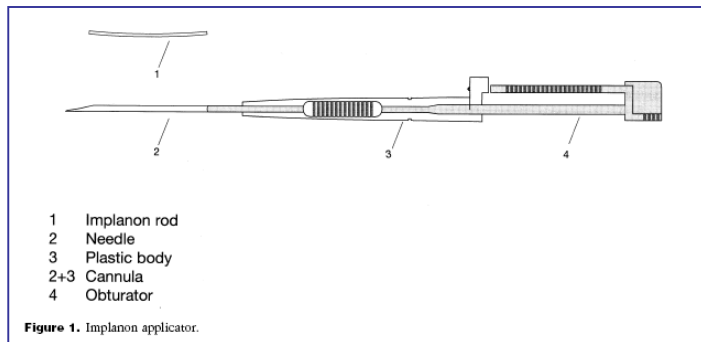
Implanon[®] Nexplanon[®] (Implant non dégradable)



Coeur: EVA (poly (acétate de vinyle))
Polymère non dégradable
 etonogestrel 68mg
 Membrane: 100% EVA (0.06 mm)



- 1er implant en France (2001)
- Produit par MSD
- 1 Bâtonnet en EVA (cristaux d'etonogestrel dans la matrice)
- Hormone : Etonogestrel
- Insertion et retrait plus facile, plus rapide.



- Durée : 3 ans
- Prix de vente Nexplanon TTC ≈ 110 €
- Taux de remboursement SS : 65 %

Avantage économique

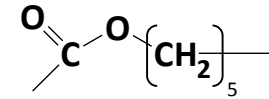
Les polymères comme vecteurs de PA/libération contrôlée

Les implants

Capronor[®] (Implant dégradable)



- 1 capsule biodégradable (32 mg de p.a.)
- Polymère utilisé : Poly(ϵ -caprolactone)
- = Biodégradable, biocompatible
- Dégradation après la libération totale
- Libération plus rapide qu'avec du silicone (Norplant)
- Hormone : levonorgestrel
- Durée : 12-18 mois

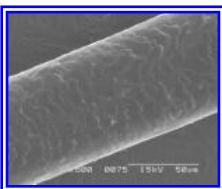
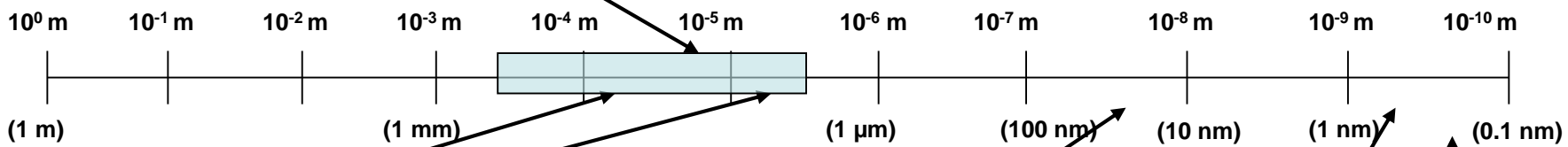
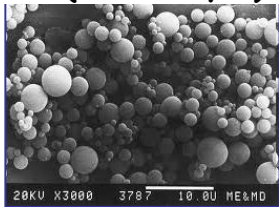


Structure du polymère
Lois de Fick

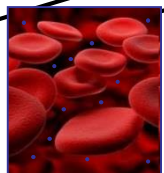
...Les microsphères...

Injections sous-cutanées ou intramusculaires

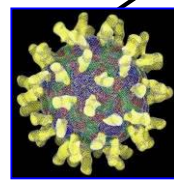
microsphères
(10-200 μm)



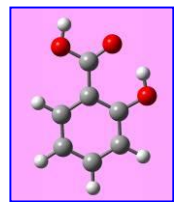
Cheveu
(80 μm)



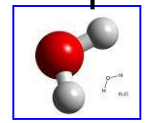
Globules
rouges
(7 μm)



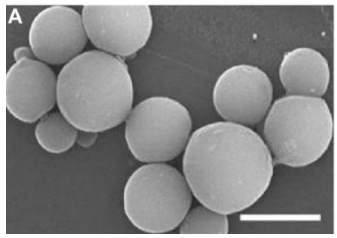
Rhinovirus
(25 nm)



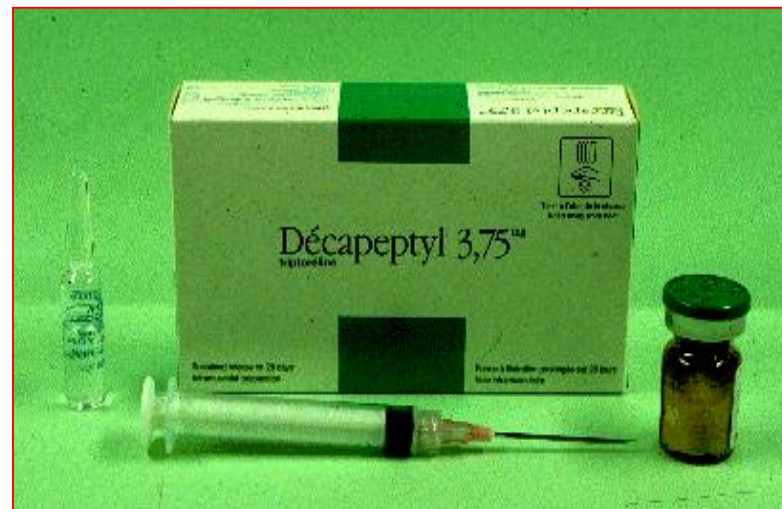
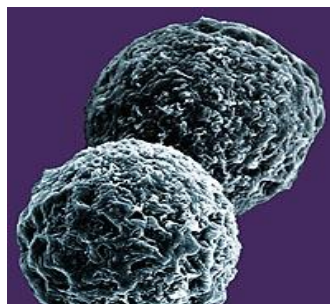
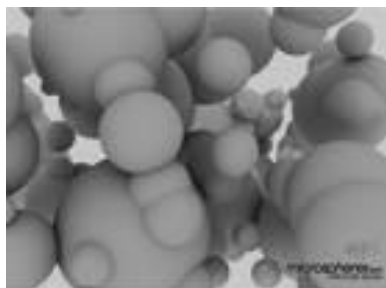
Aspirine
(0.5 nm)



eau
(0.3 nm)



Applications : Vecteurs de principes actifs



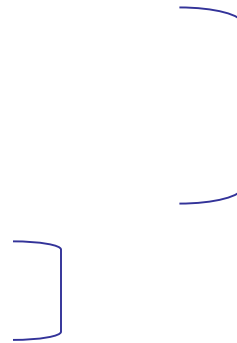
Medicaments à base de copolymères polyacide lactique-co-acide glycolique



Médicaments à libération prolongée commercialisés en officine

(voie parentérale)

- Decapeptyl SR, Gonapeptyl (triptorelin)
- Enantone SR, Eligar (leuprorelin)
- Zoladex (goséréline)
- Bigonist (buséréline)
- Sandostatin LP (octreotide)
- Somatuline SR (lanreotide)
- Nutropin Depot (somatotropin)
- Risperdal Consta (risperidone)



Cancer prostate

Acromégalie

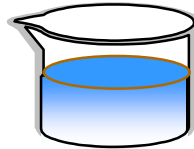
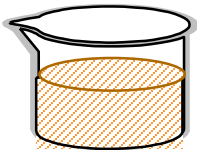
Déficit de croissance

Psychoses

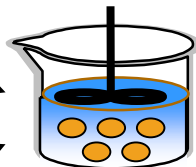
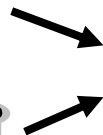
Copolymère poly (acide lactique/acide glycolique)

- émulsion simple

Solution de polymère + PA
dissous ou dispersé



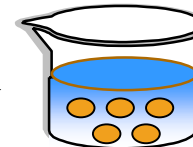
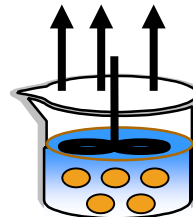
Milieu dispersant contenant
l'agent tensio-actif



Formation de l'émulsion par
agitation mécanique



Evaporation du solvant

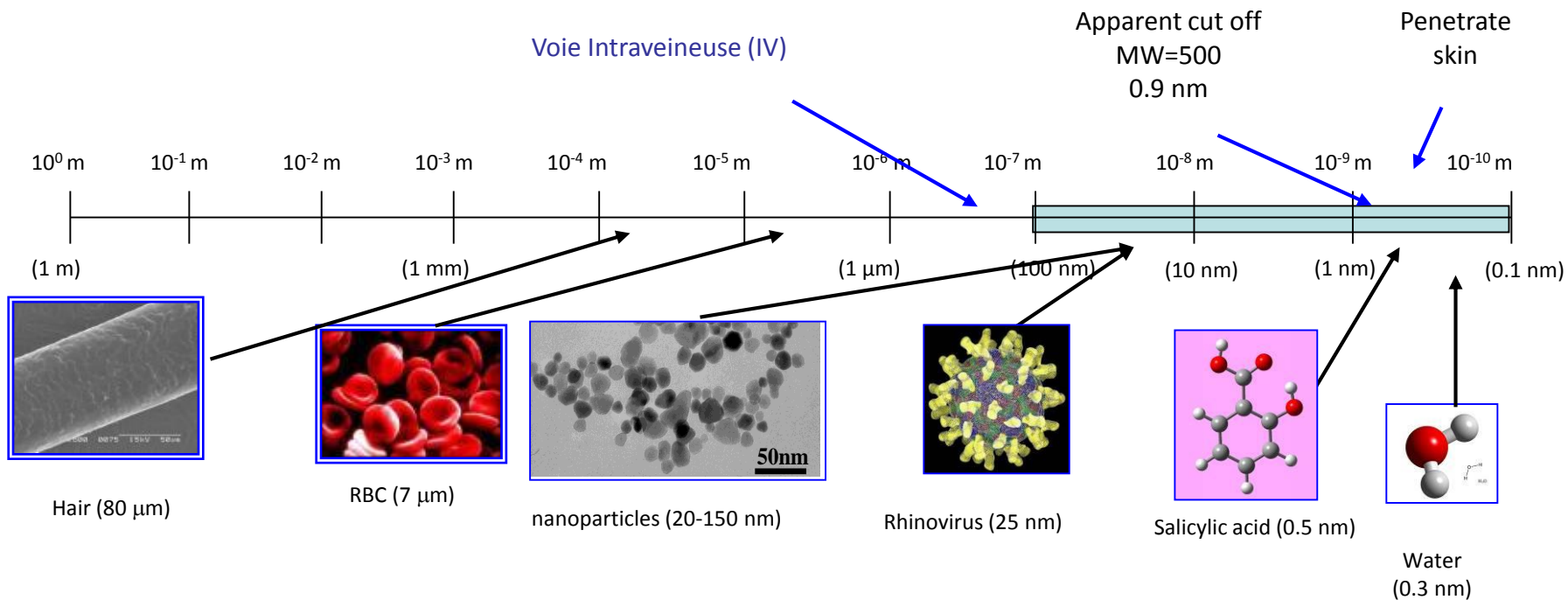


Formation de microsphères
solides

Cas des nanoparticules

Taille : administration IV

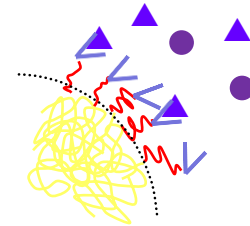
Rapport S/V : libération rapide



D'après: www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/.../06n-0107-ts00014-Roberts.ppt

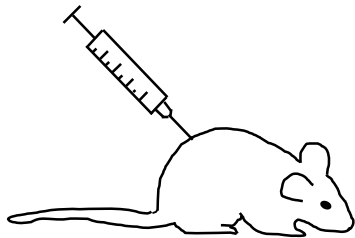
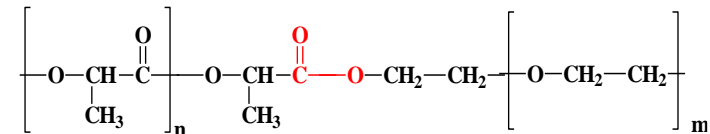
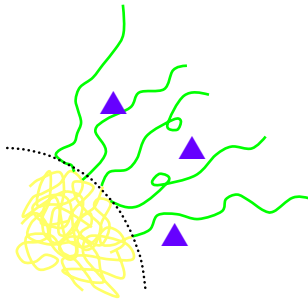
Les nanoparticules polymères

Petite taille: injection IV (\longrightarrow) dans tout l'organisme)
 Rapport S/V beaucoup plus élevé : libération rapide
 Possibilité de « décoration » donc de ciblage
 Capturées rapidement par le SPM (système des phagocytes mononucléés)
 Nanoparticules « furtives »



Nanoparticules « décorées » : Greffage d'agents orienteurs sur la surface (ou sur le polymère constitutif)

Nanoparticules « furtives »



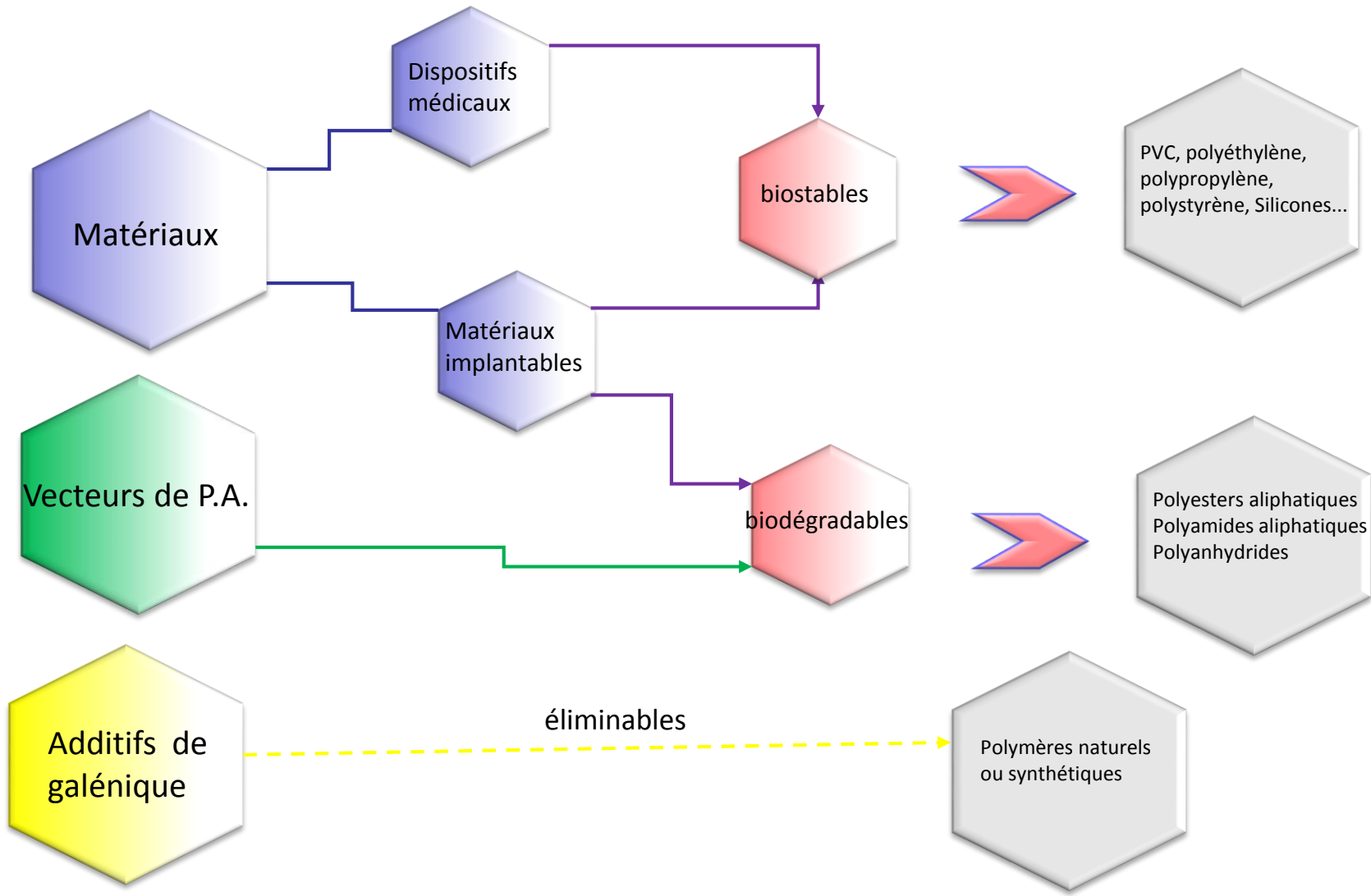
- PLA

$t_{1/2} \approx$ qq min.
 foie, intestins, rate

- copolymère PLA-b-PEG

$t_{1/2} = 2\text{h } 30$
 marqueur présent dans tout le corps

applications



*Les diluants Ils sont ajoutés quand la quantité de principe actif est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale.

*Les liants ou agglutinants Ils vont favoriser l'adhésion des particules entre elles et augmenter la densité de la poudre. Ils peuvent être utilisés secs : c'est le cas des sucres, des gommes, de l'amidon et de la cellulose ; ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool et on utilisera les mêmes que précédemment avec en plus la gélatine ou le polyéthylène glycol (PEG).

*Les délitants ou désintégrants Leur but est le délitement des comprimés ainsi que la libération du principe actif dans l'eau ou dans le tube digestif. En ce qui concerne le mélange effervescent le délitement est assuré par un dégagement gazeux.

*Les lubrifiants Ils jouent un triple rôle : le premier est d'améliorer la fluidité du grain pour un meilleur remplissage et une meilleure qualité de poids, le second est de faciliter l'absorption du comprimé et le troisième est de donner un bel aspect brillant et non poussiéreux.

*Les mouillants Ils sont utilisés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants comme les lubrifiants.

Les colorants Ils sont utilisés pour éviter les confusions, pour améliorer l'aspect du comprimé et pour jouer un rôle psychologique.

Les aromatisants Ils sont utilisés pour masquer les saveurs désagréables.

Les substances tampons Elles sont utilisées pour réduire l'irritation des muqueuses.

<http://enola.over-blog.com/article-5398810.html>



Dégradable/éliminable



Composition :

Paracétamol : 500,00 mg pour un comprimé.

Excipients :

- povidone (polyvinyl pyrrolidone)
- croscarmellose sodique (carboxymethyl cellulose sodique réticulée)
- cellulose microcristalline
- hypromellose (hydroxy propyl methyl cellulose)
- béhénate de glycérol.
- stéarate de magnésium,

Biocompatibilité

- non toxique
- non immunogène
- non carcinogène
- non thrombogène



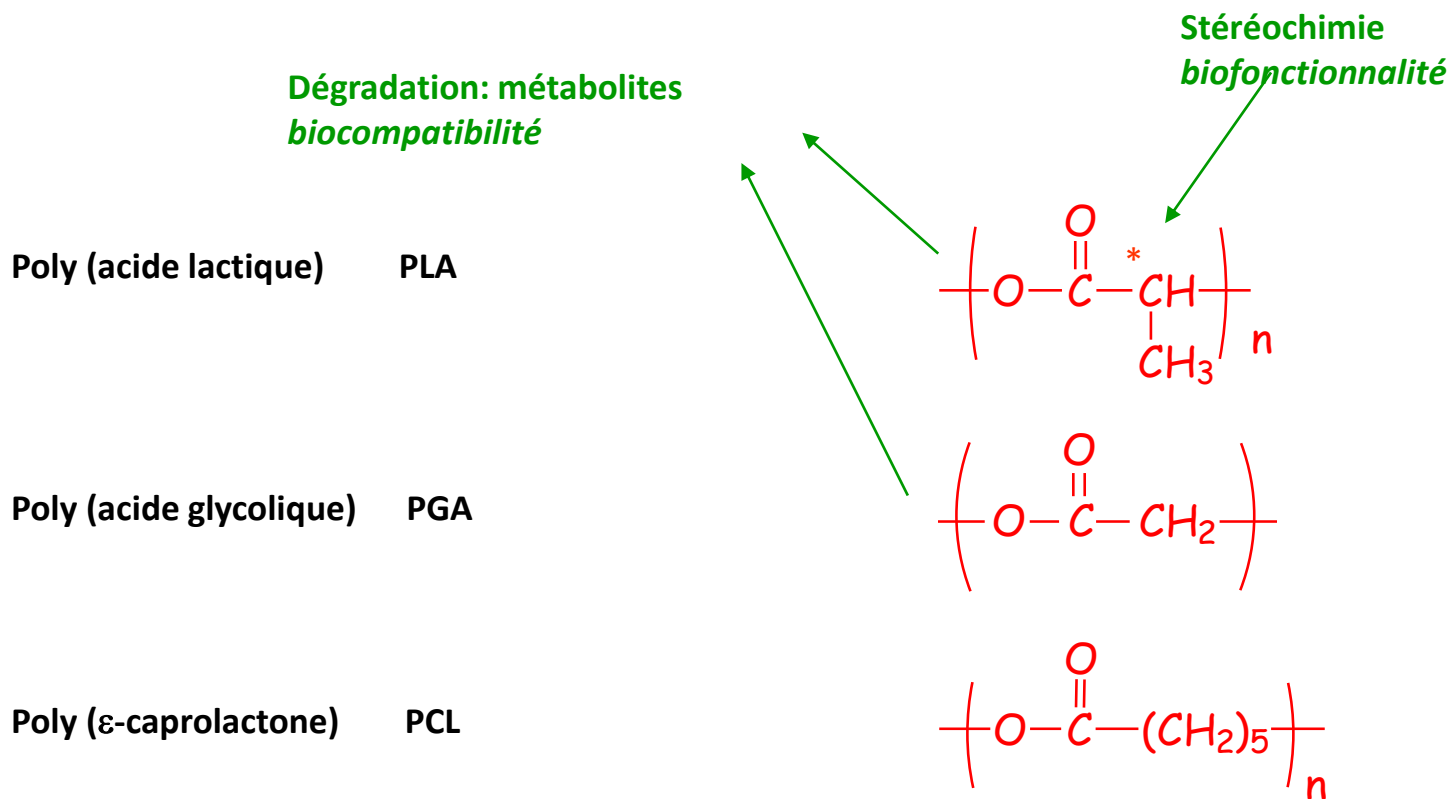
Pas de petites molécules résiduelles
Pas d'additifs



Même durant la dégradation dans
le cas des structures dégradables!

Biofonctionnalité

- Propriétés adéquates propriétés
 - mécaniques
 - physiques
 - chimiques
 - thermiques
 - biologiques
- facile à manipuler
- stérilisable
- storable
- approuvées



How NatureWorks® PLA is made and unmade

Annually Renewable Resource

Field corn is harvested and broken down into its various food and feed components, one of which is corn sugar, or dextrose.

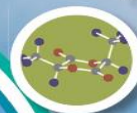
Reduced CO₂ Emissions

NatureWorks® PLA is the world's first greenhouse-gas-neutral polymer.



Fermentation

The dextrose is fermented and distilled into a substance called lactic acid.



Reduced Fossil Fuel Use

Because it's made from an annually renewable resource, NatureWorks® PLA uses up to 68% less fossil fuel energy than traditional plastics.



Production

This lactic acid is transformed into NatureWorks® PLA, and then formed into packaging, bottles, serveware and consumer goods applications.

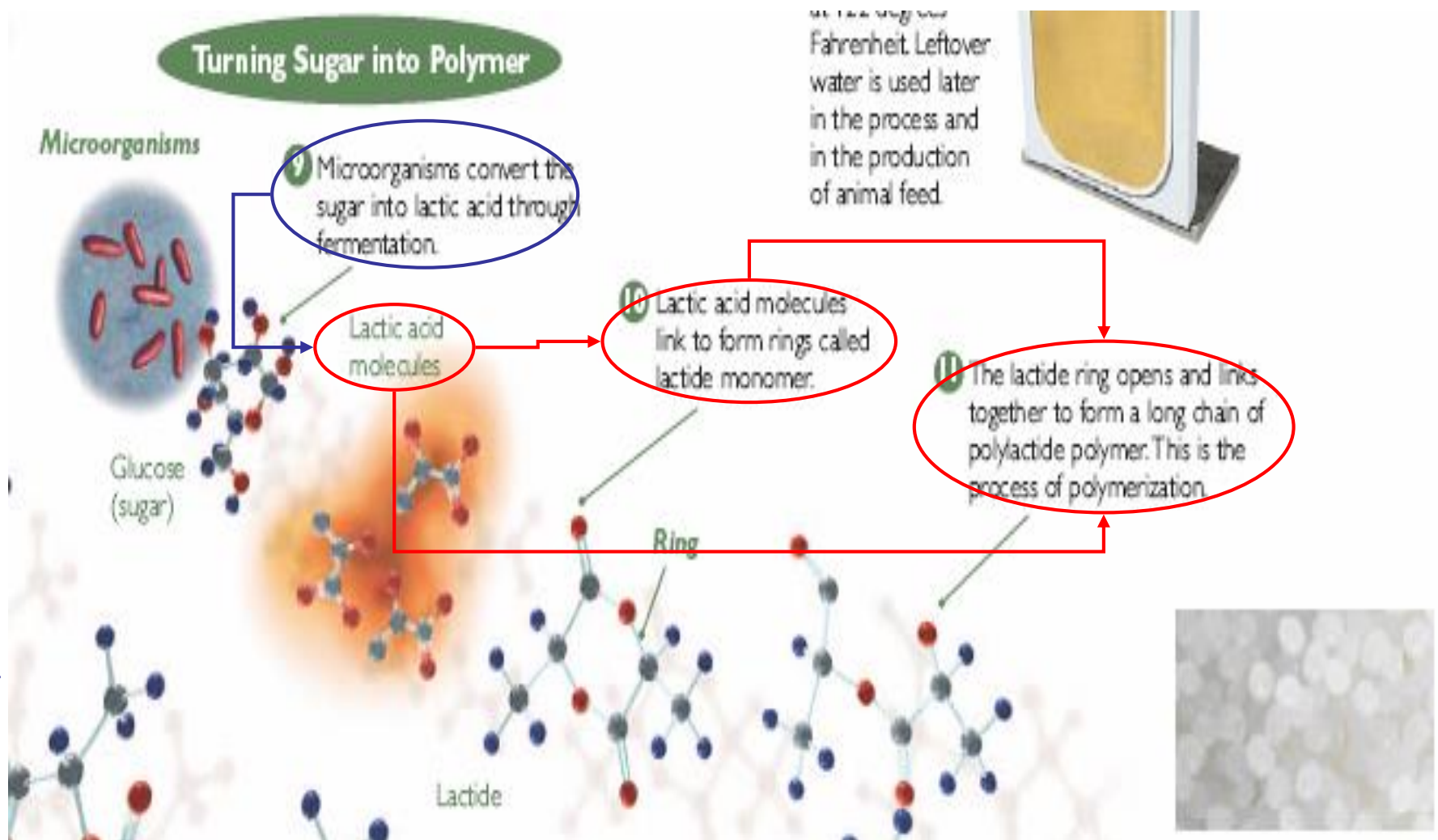


Disposal

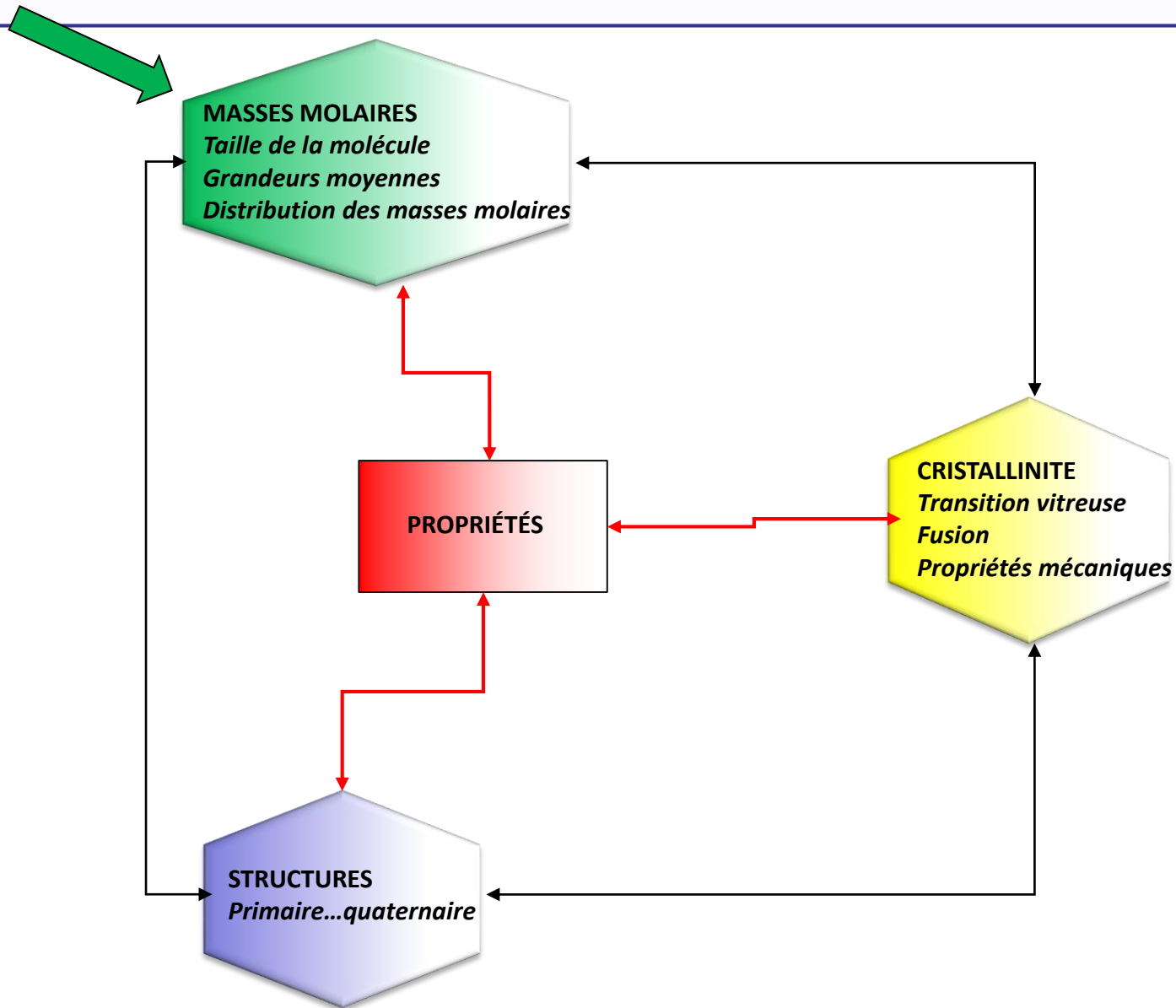
Articles such as packaging and serveware can break down into compost, which can be used to grow more corn.*

*In industrial composting facilities, where available.

<http://www.natureworksllc.com/About-NatureWorks-LLC/From-Corn-to-Plastic.aspx>

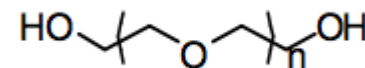


Paramètres fondamentaux



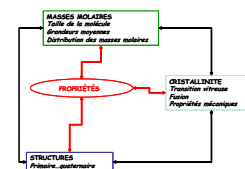
(macrogol)

cas du polyéthylène glycol

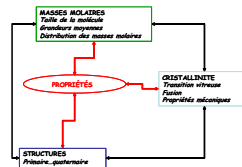
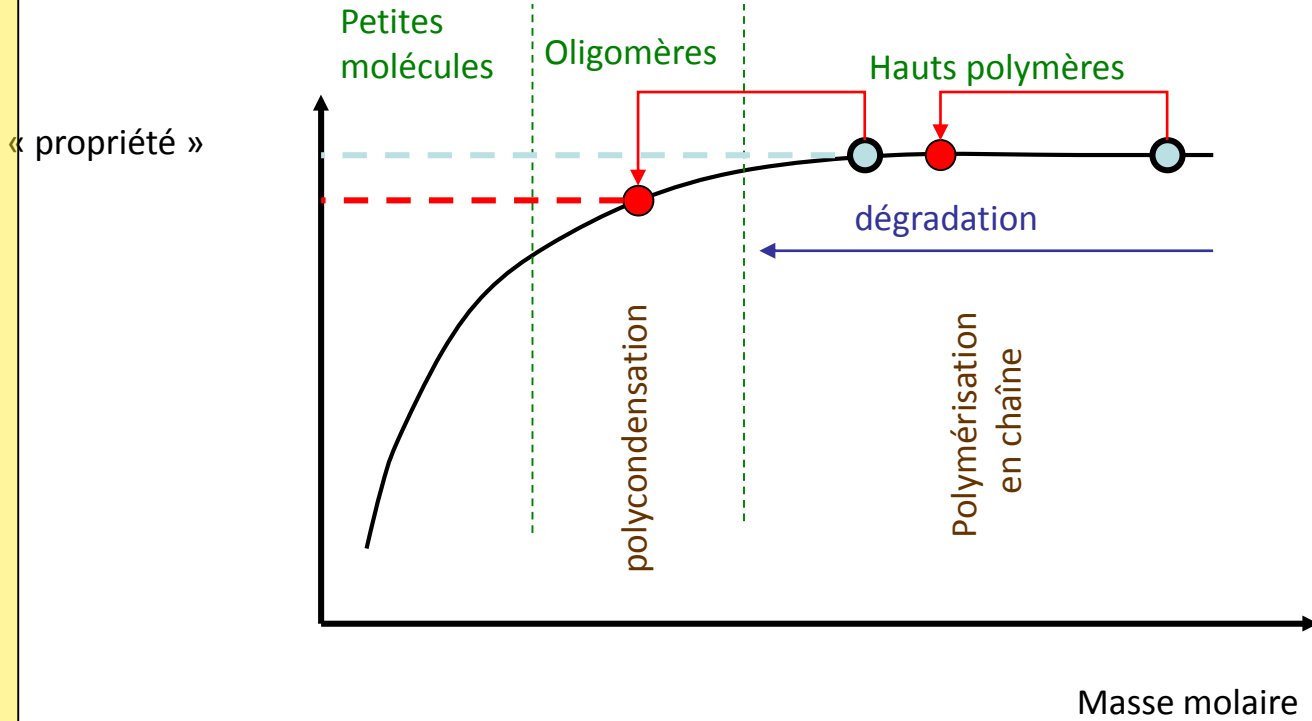


LIDOCAÏNE	5,00 g
CÉTRIMIDE	0,15 g
Saccharine	0,60 g
Arôme naturel menthe*	0,10 g
<u>Polyéthylène glycol 1500</u>	13,50 g
<u>Polyéthylène glycol 4000</u>	2,00 g
<u>Polyéthylène glycol 300</u>	78,65 g

Xylonor gel
Gel anesthésique gingival



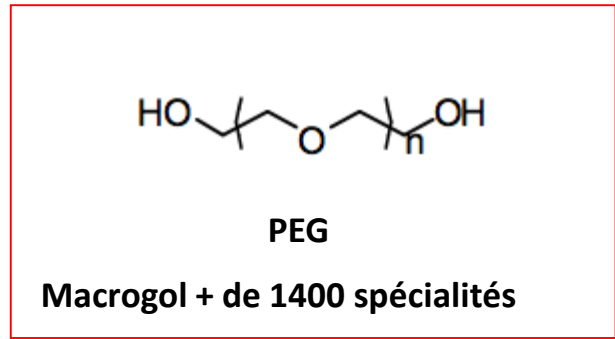
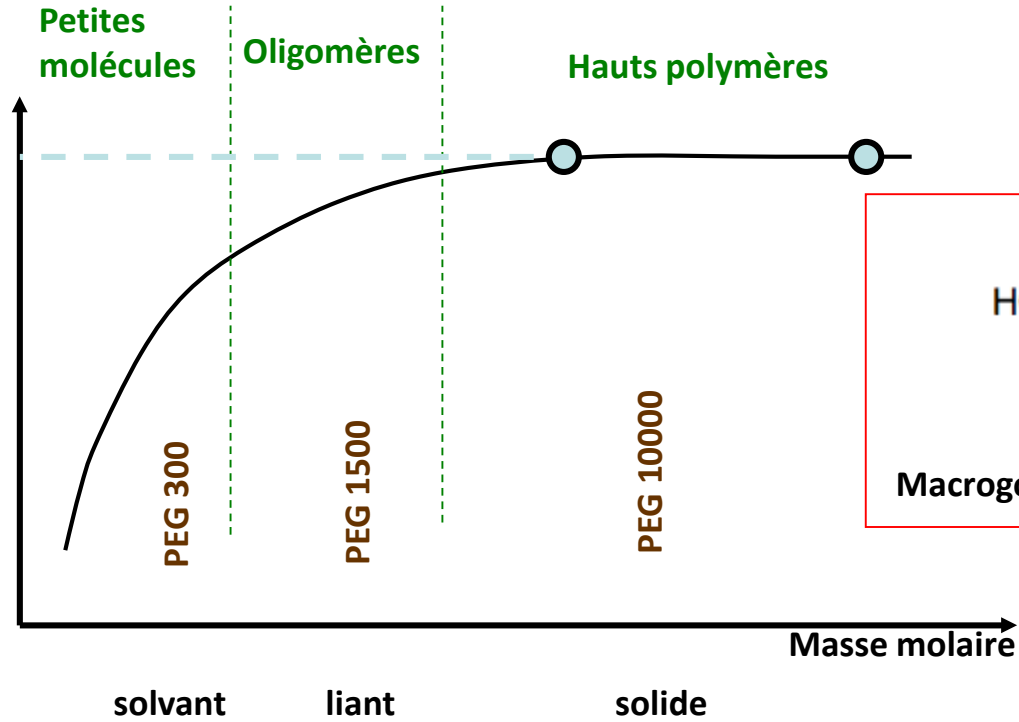
Masses molaires



Masses molaires- taille de la molécule

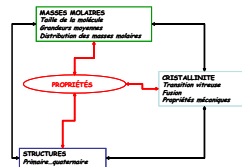
Masses molaires

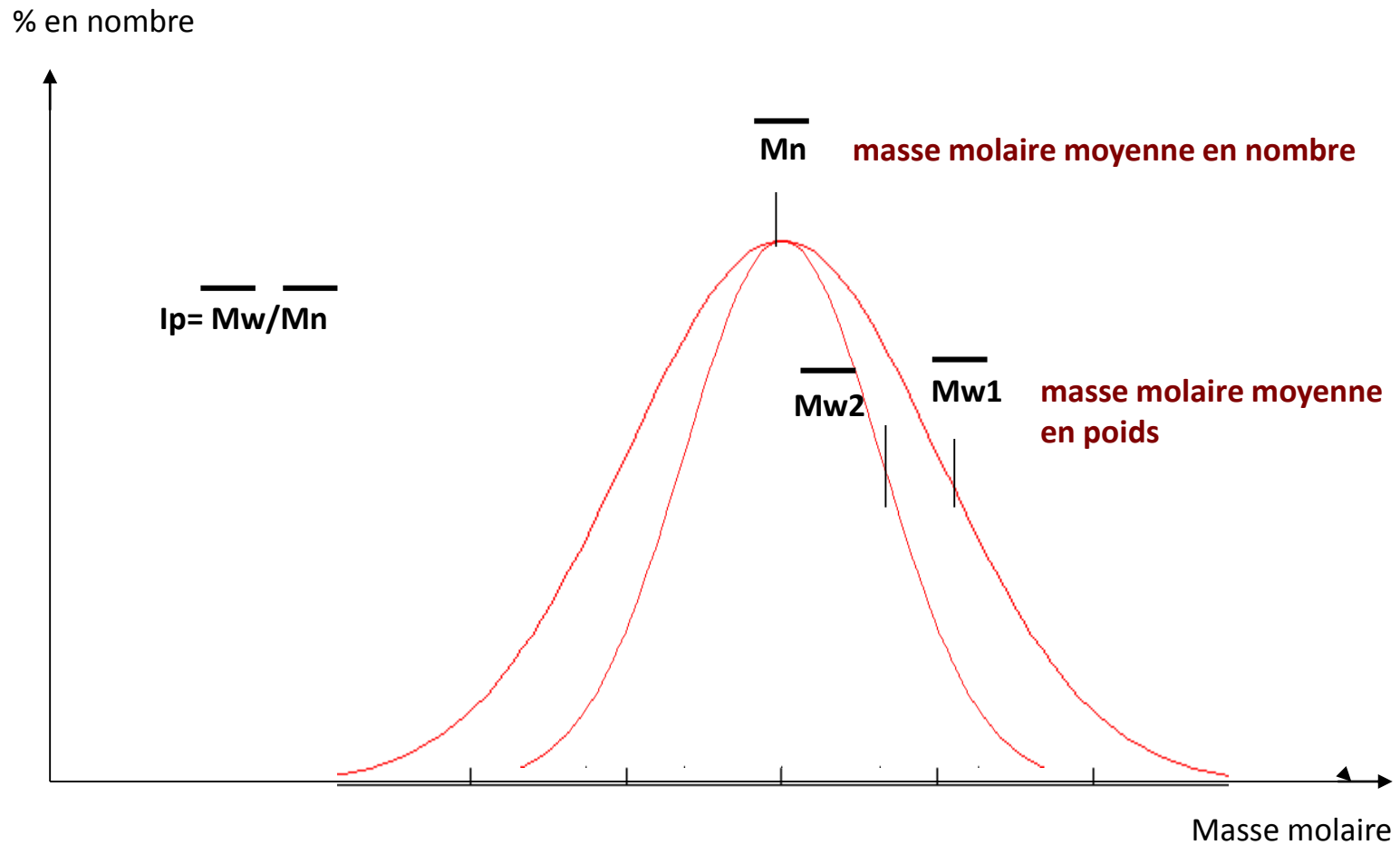
« propriété »



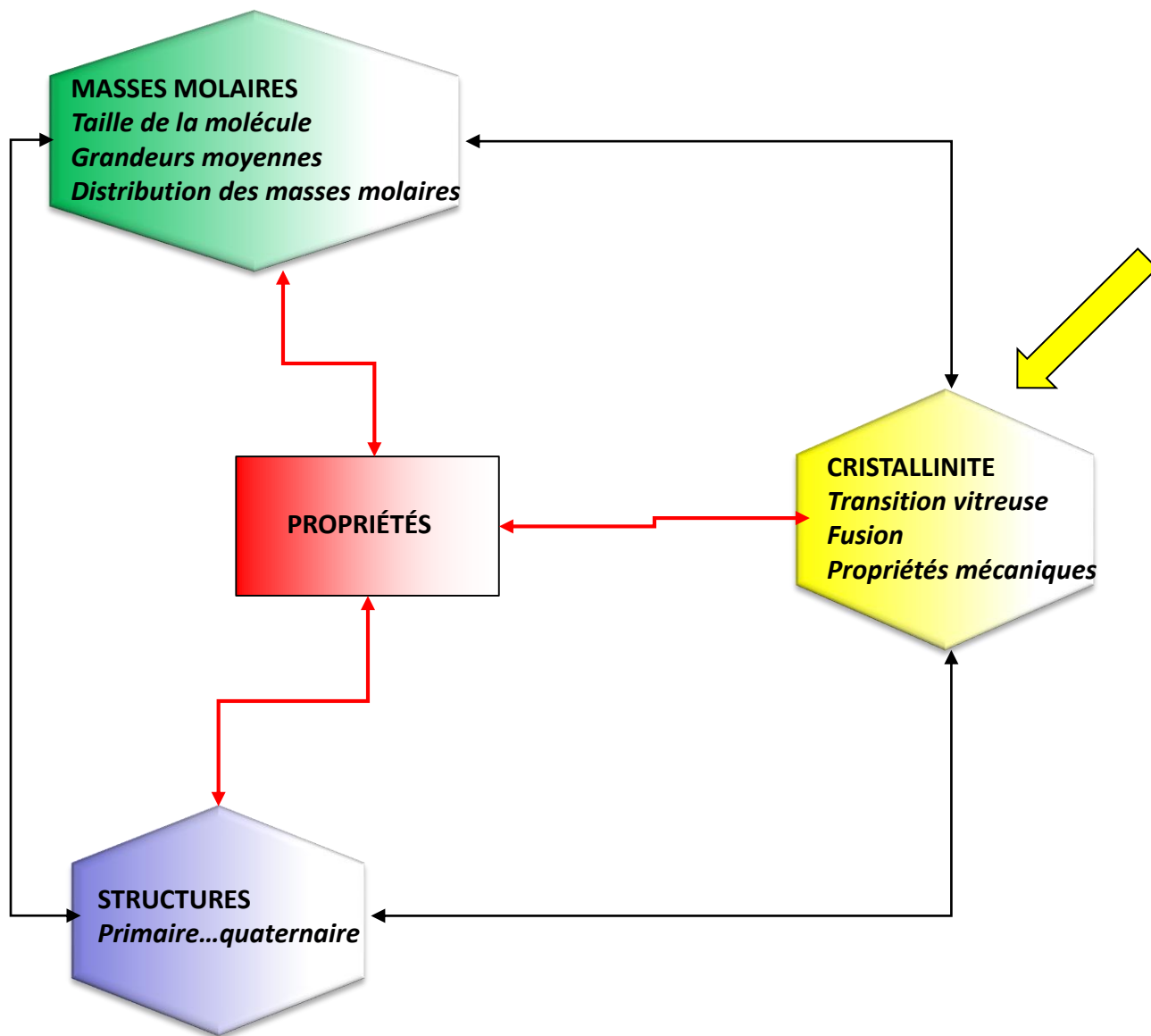
Elimination:

filtration rénale selon masse molaire
dégradation?

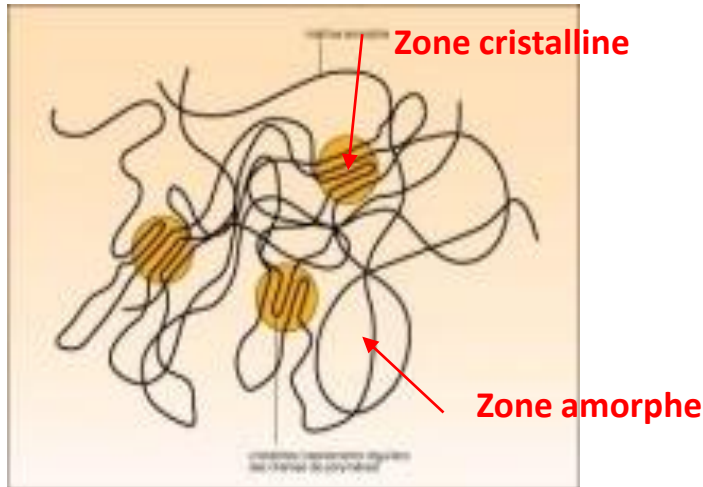




Paramètres fondamentaux



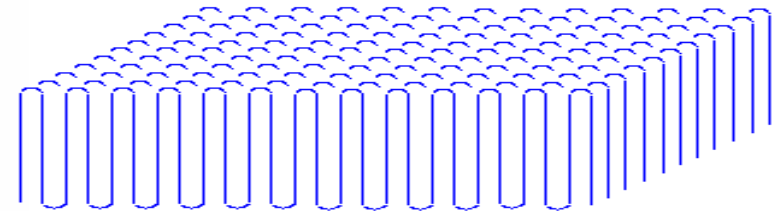
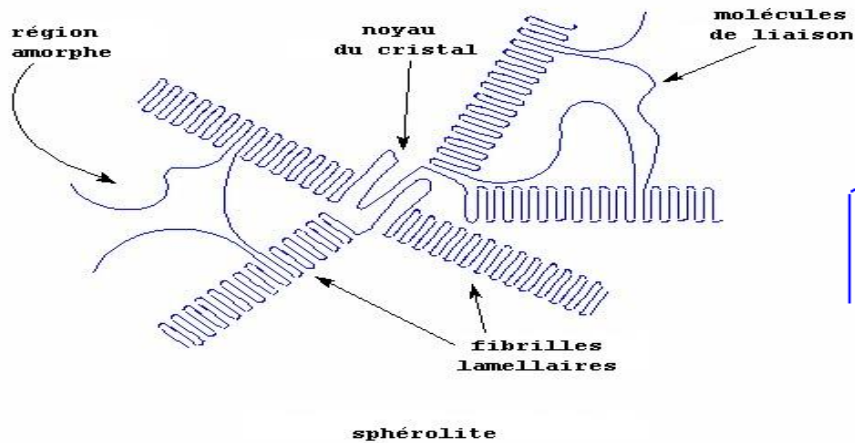
Cristallinité, transition vitreuse



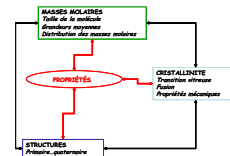
« Micelles frangées »

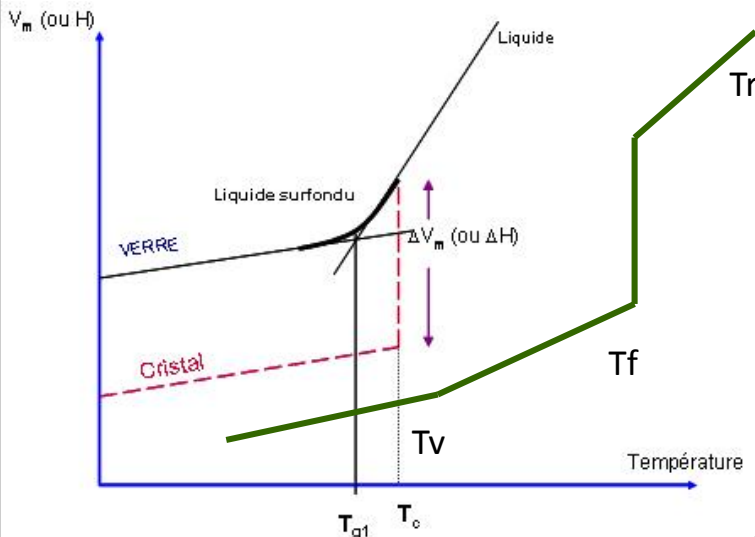


Cas du PVC ...



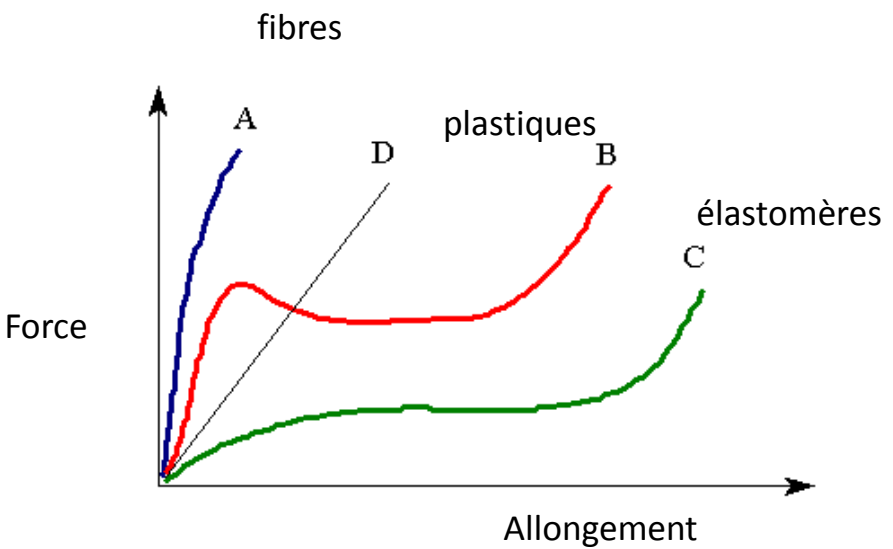
« chaînes repliées »





...Domaine d'application...

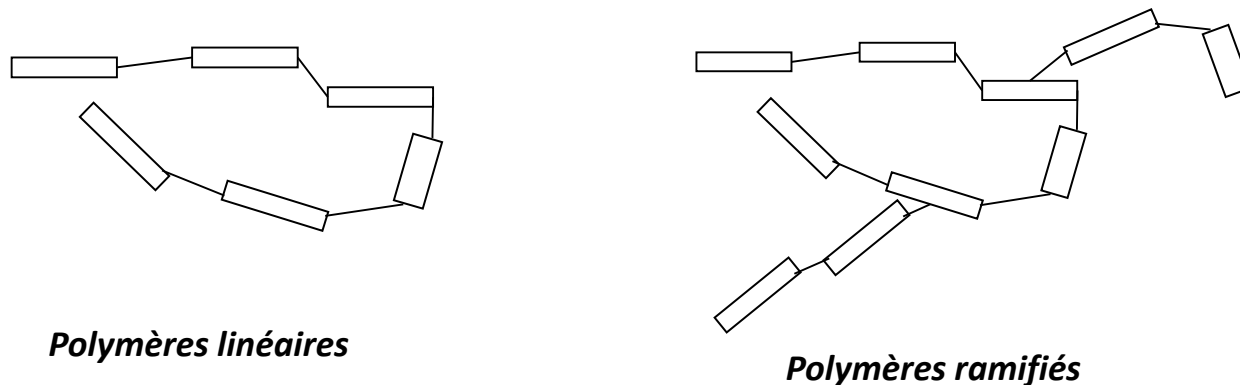
Propriétés mécaniques



réticulation

Mise en forme

Thermoplastiques

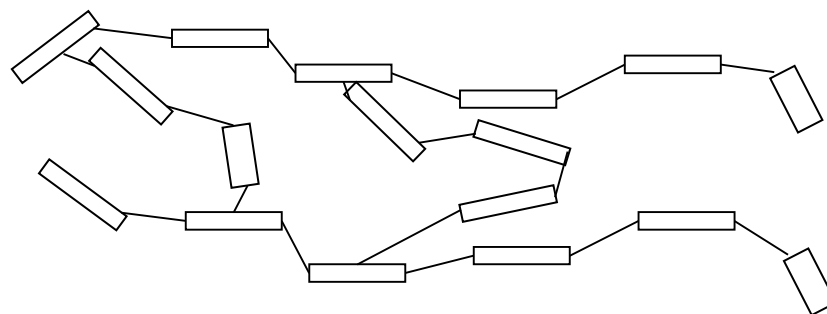


Polymères linéaires

Polymères ramifiés

Solubles-fusibles

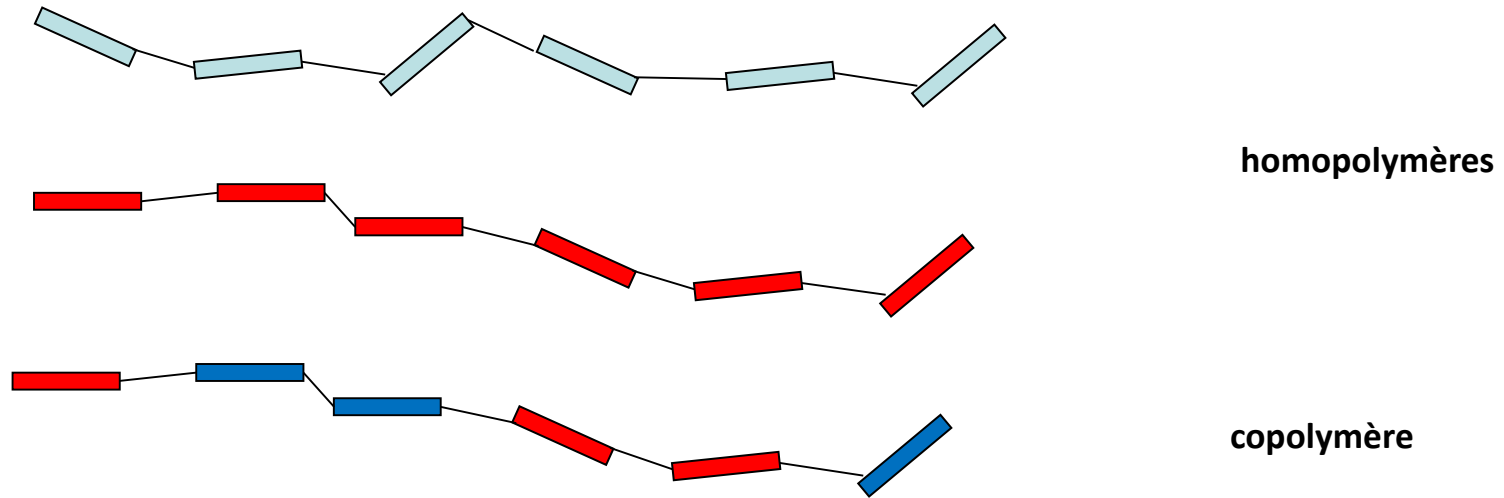
Thermodurcissables



Polymères tridimensionnels

Insolubles-Infusibles

Copolymères



Exemples: hydrophile/hydrophobe

soluble/insoluble

dur/flexible

—————> Variations selon la nature et la composition

Copolymères

