



Fonctionnalisation des biomatériaux : nanocoating et protection de la migration des additifs des polymères

Valérie SAUTOU

Pharmacien CHU Clermont-Ferrand

Présentation des travaux réalisés par
Awitor KO, Bernard L, Cueff R,
Massard C, Sautou V



Journées Euro-Pharmat Lyon – 11, 12 & 13 octobre 2011



Problématique



- Dispositifs médicaux en PVC souples : adjonction de plastifiants (\cong 30-40%)
- Problème de migration et risque toxique pour le patient avec les phtalates (DEHP)
- Recommandations de Afssaps (2009)
Directive 2007/47/CE (2010)

Dispositifs Médicaux Concernés



- Hémodialyse (lignes)
- ECMO
- Transfuseurs
- Tubulures pour pompes de nutrition
- Perfuseurs, prolongateurs
- Sondes



Les solutions alternatives

Points faibles



- Autres matériaux : pb isotechnicité \pm coût
- Multicouches : pb pour tubulures PVC/PE
Difficile d'allier souplesse + absence relargage + réalisation tube
- PVC + autres plastifiants : manque de données sur migration et toxicité
Isofonctionnalité

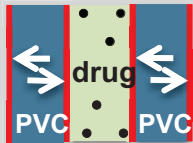


Solution proposée

Conserver le PVC plastifié et le revêtir d'une couche très mince (nanocoating si possible)

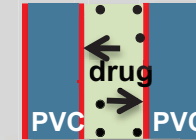


MIGRATION DES PLASTIFIANTS : EFFET BARRIERE



**Dépôt
Couche mince**

**INTERACTIONS
MÉDICAMENTS/DM :
EFFET ANTI-ADSORPTION**



ASPECT MECANIQUE :
Flexibilité, élasticité du PVC
Adhérence de la couche

Intérieur

**PROTECTION
UV**

PVC plastifié



1^{ers} essais : Sol-Gel TiO_2



Principe du procédé Sol-Gel

Synthèse de matériaux dans des conditions de chimie douce à partir de précurseurs en solution

Ex de précurseurs: alcoxyde métallique (isopropoxyde de titane)

Précurseur + eau: hydrolyse, condensation

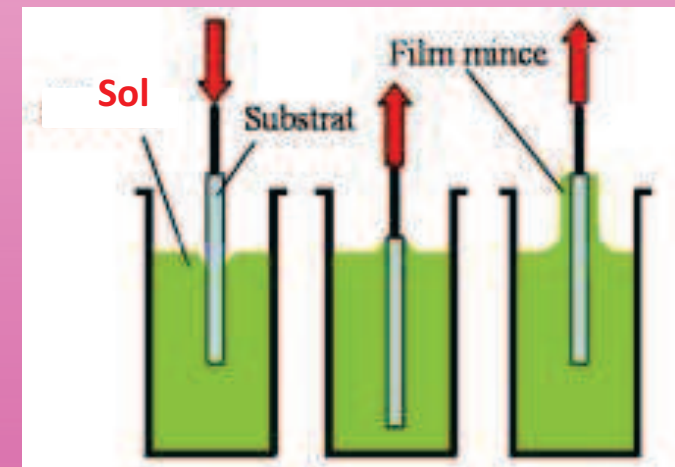


GELIFICATION

Couche mince: qqs nms à qqs 10^{aines} μms

Réseau dense, résistant

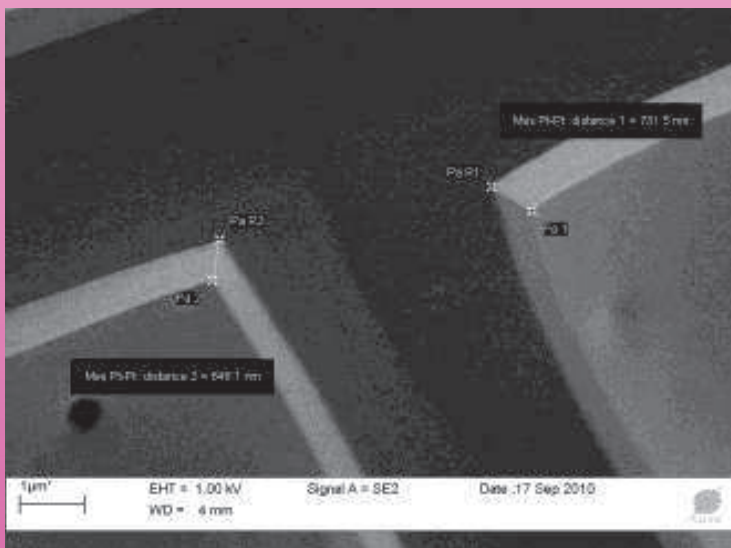
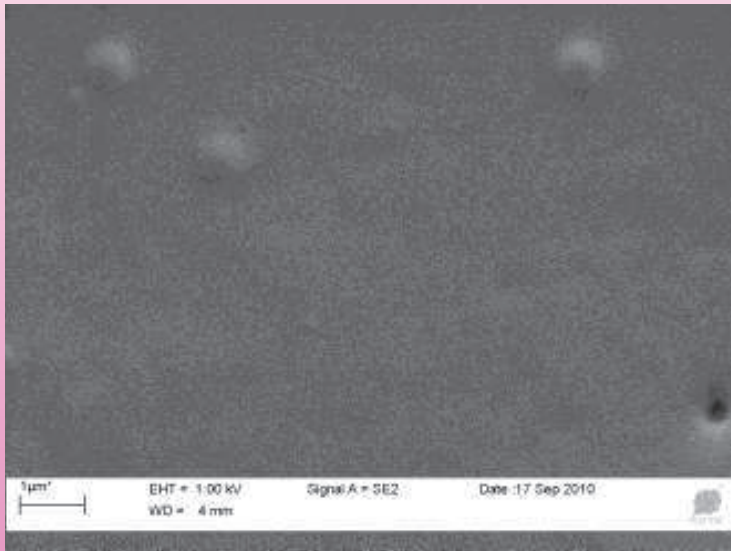
Méthode de revêtement
par dip-coating



PROCEDE ADAPTE AU REVETEMENT
COUT MODERE



1^{ers} essais : Sol-Gel TiO₂



PVC/ DEHP sans TiO2		PVC/DEHP avec TiO2	
N°Ech	DEHP (µg/ml)	N° Ech	DEHP (µg/ml)
Ech 1	13.72	Ech 1c	1.24
Ech 2	13.55	Ech 2c	1.14
Ech 3	13.45	Ech 3c	1.15
Ech 4	13.5	Ech 4c	1.81
Ech 5	13.38	Ech 5c	1.89
Ech 6	13.79	Ech 6c	0.90
m ± sd (µg/ml)	13.56 ± 0.16	m ± sd (µg/ml)	1.17 ± 0.38
CV (%)	1.2	CV(%)	32.5

• Migration des phtalates
 • Effet barrière 91%

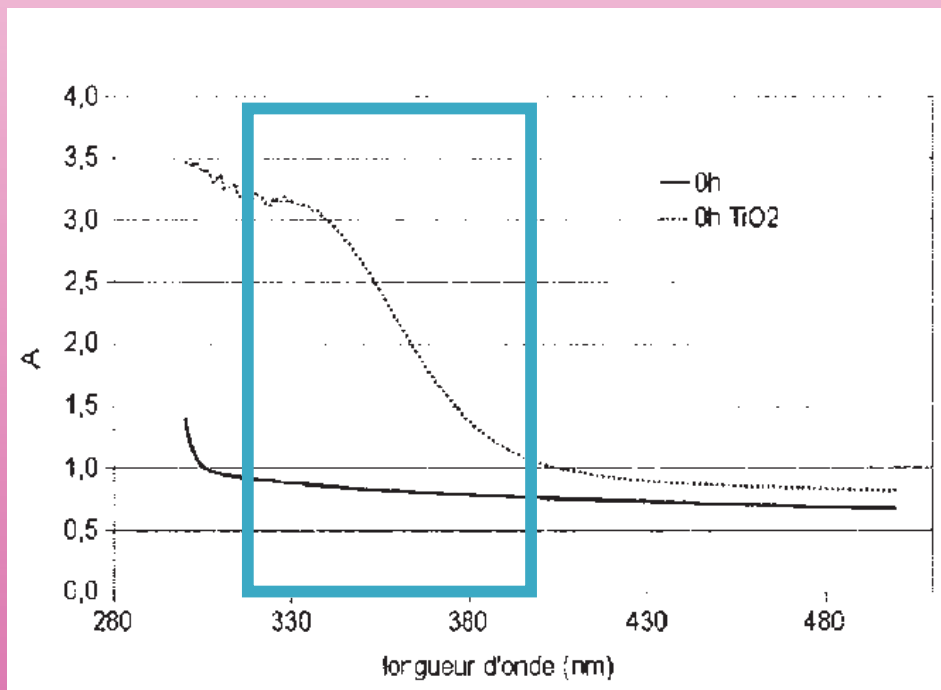
Tableau 1. Concentration en DEHP relargué dans une solution de polysorbate à partir d'échantillons de PVC-DEHP non coatés et coatés (poids des échantillons 0,2g)



1^{ers} essais : Sol-Gel TiO₂



Protection anti-UVA



Spectres UV-Visible PVC-DEHP sans et avec TiO₂

Interactions Médicaments/DM

Efficacité limitée
du TiO₂
Diazépam : -8%
Ciclosporine : -6%
DNIS : -13%



1^{ers} essais : Sol-Gel TiO₂



Fragmentation

Adhésion

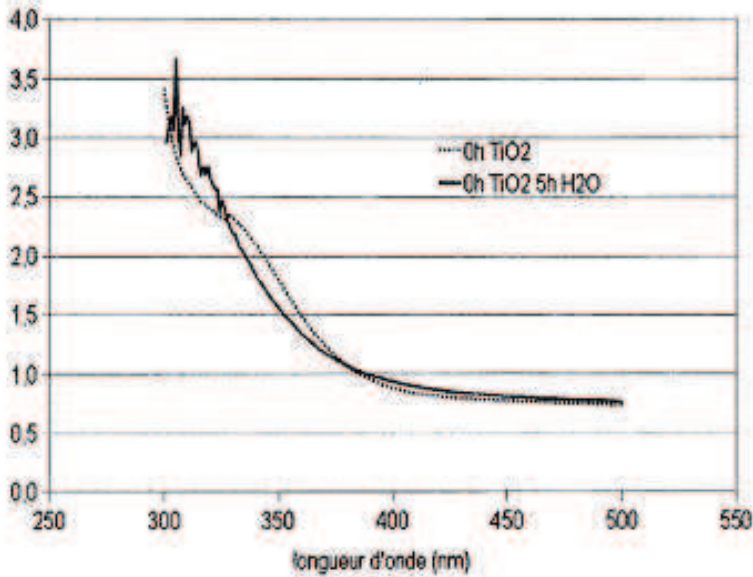
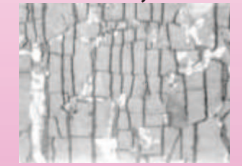
I. Initiation
 $\epsilon = 0,01$



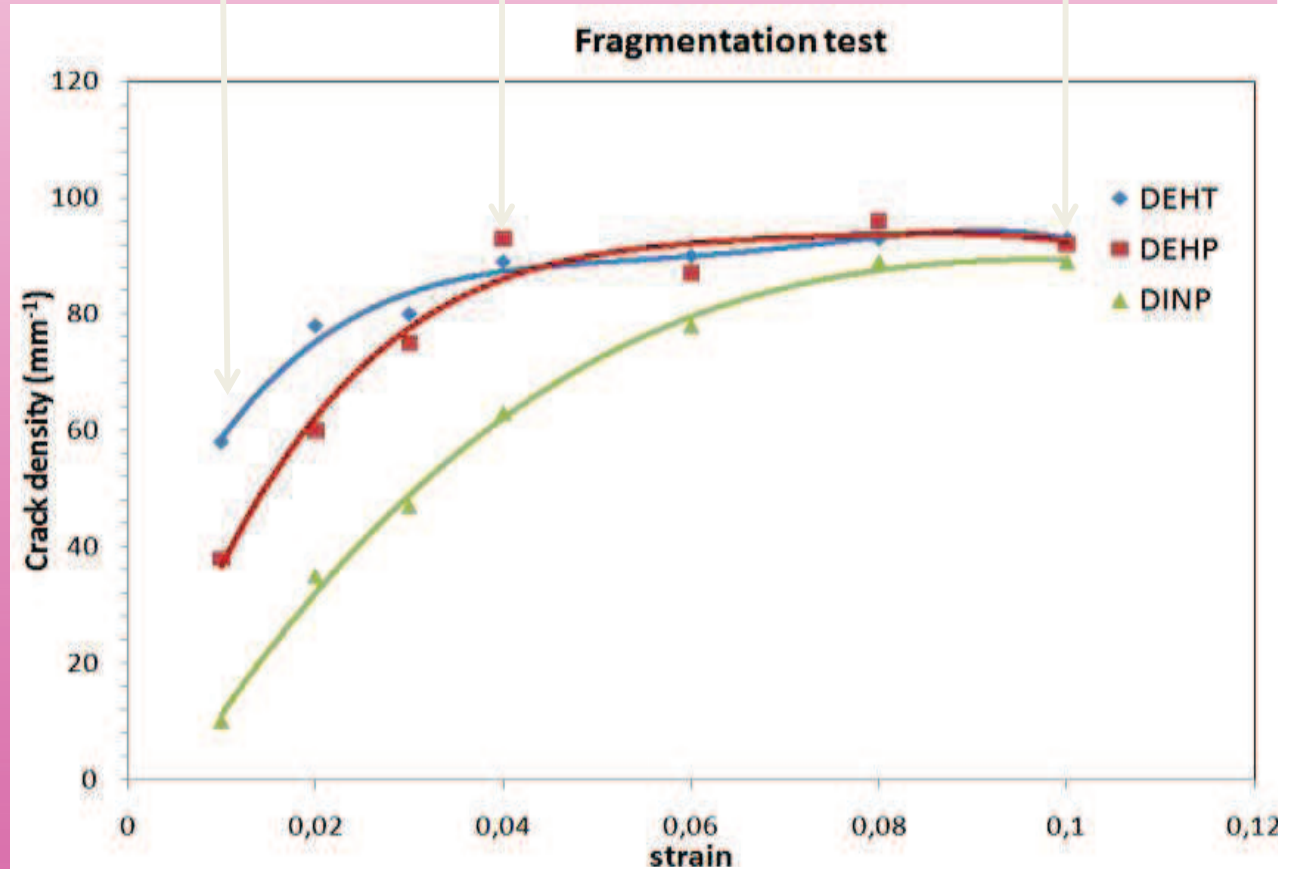
II. Propagation
 $\epsilon = 0,04$



III. Saturation
 $\epsilon = 0,1$



Spectres UV-Visible des échantillons de PVC-DEHT et PVC-DEHP coâtés avant et après agitation dans l'eau pendant 5h



Test de Fragmentation : Echantillons de PVC plastifiés avec différents plastifiants puis coâtés au TiO₂- Sollicitation sous tension uni-axiale



Conclusions revêtement Sol-Gel TiO₂



Brevet: FR 10A0451 déposé le 11 Octobre 2010

- Effet barrière très intéressant sur la migration des phtalates
- Effet protecteur contre les UVA : intéressant pour la perfusion de médicaments photosensibles
- Propriétés mécaniques : intéressantes mais optimiser la cohésion du film avec la matrice PVC
- Effets sur les interactions Médicaments/DM : à optimiser



Améliorations du process



- Maintien du TiO_2
 - Bonne protection contre UV
 - Barrière contre la migration des plastifiants
- Nécessité d'adapter le procédé pour
 - Améliorer les propriétés mécaniques : adhérence du film, maintien de la souplesse et de l'élasticité
 - Limiter les interactions avec les médicaments perfusés
Gérer la balance hydrophilie/hydrophobie



Améliorations du process



Fonctionnalisation de la couche mince de TiO_2

(Préfonctionnalisation des
précurseurs avec des
chélatants organiques)



Couche hybride : organo-
minérale

Traitement de surface

(polymérisation plasma)

Méthodes de dépôt

Pulvérisation

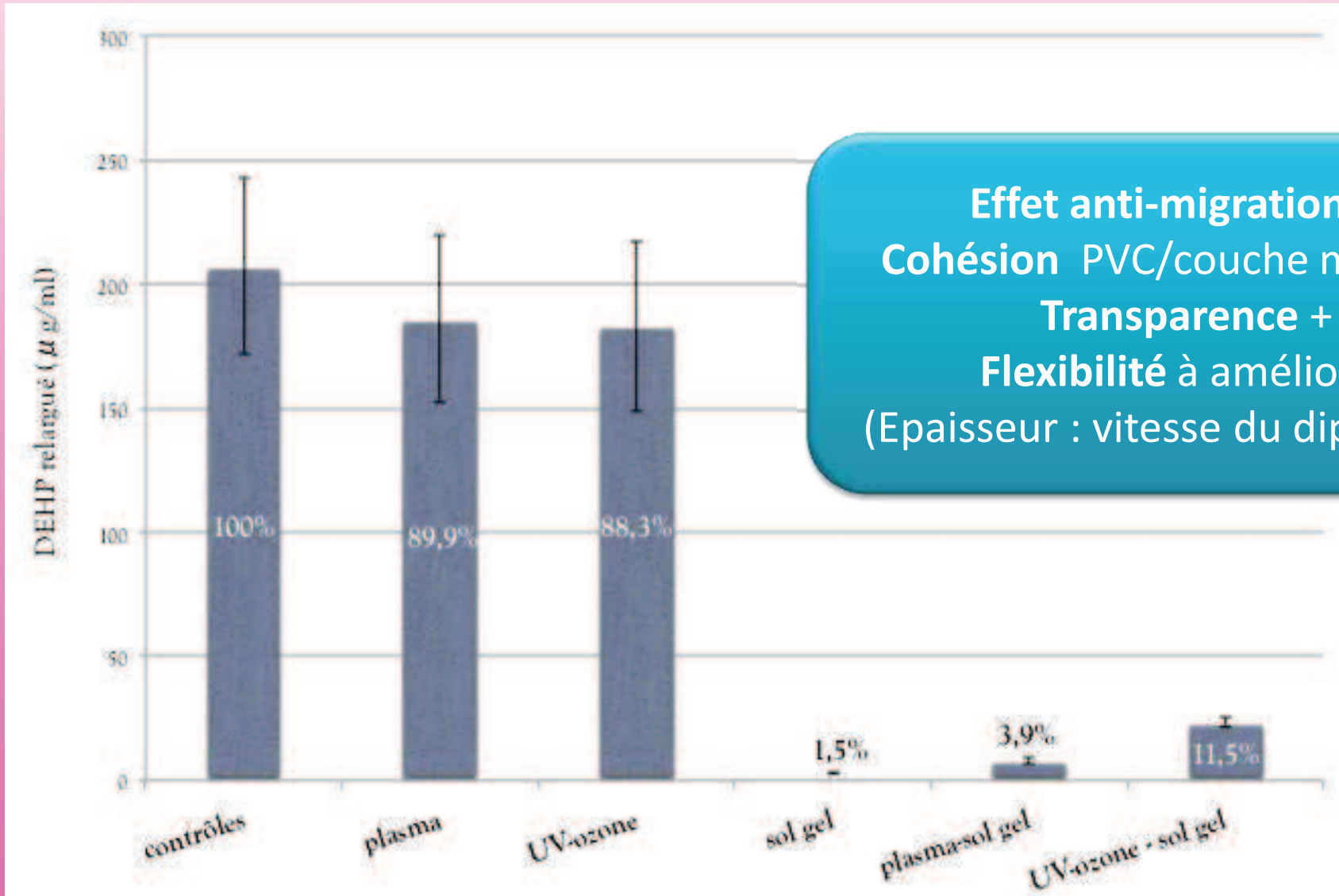
Evaporation



Quelques résultats



Sol hybride (MAPTMS/AA/Ti(OiPr)₄) (10/1/2) sans et avec traitement préalable de la surface du PVC plastifié au DEHP



Effet anti-migration ++
Cohésion PVC/couche mince ++
Transparence +
Flexibilité à améliorer
(Epaisseur : vitesse du dip-coating)



Quelques résultats



Dépôt de titane par évaporation (2 nm) ou pulvérisation (5 nm)
± Traitement plasma avec O₂ pour oxyder la couche de Ti

Coating	plasma	[DEHP] released (µg/mL)	Barrier effect %
None	None	172,1	0,0%
None	O ₂	73,59	57,2%
Evap	None	1,94	98,9%
Evap	O ₂	1,12	99,3%
Sputter	None	5,78	96,6%
Sputter	O ₂	1,55	99,1%

Study in collaboration with M. Johnson, C-SPIN, Department of Physics and Astronomy, University of Oklahoma, USA



CONCLUSION



- Méthode sol-gel par dip-coating avec matrice hybride organique/inorganique
 - Résultats prometteurs pour limiter les interactions contenu/contenant
 - Adaptation possible aux corps creux
 - Moindre coût
- Méthode par pulvérisation
 - Véritable nanocoating
 - Difficulté pour coater les corps creux
 - Coût + élevé



Merci de votre attention