



Leading to competitiveness  
through innovation in medical devices,  
biomaterials and processes.

Les biomatériaux dans le rachis, perspective et évolution.

Elodie PACARD, RESCOLL



**TECHDAYS' SANTÉ 2013**  
CHAMBÉRY

26 septembre 2013

Les carrefours de l'innovation en technologie de santé

## ANALYSE, VALIDATION & ESSAIS MECANQUES : Biomatériaux et dispositifs Médicaux

### ANALYSE MATERIAUX & PRODUITS



- ✓ Analyse Chromatographique
- ✓ Analyse Spectroscopique
- ✓ Analyse de surface
- ✓ Analyse Chimique et Physique
- ✓ Etude de vieillissement
- ✓ Analyse Thermo-mécanique

### VALIDATION PRODUITS & EMBALLAGES



- ✓ Caractérisation chimique des matériaux (ISO 10993-18)
- ✓ Analyse physicochimique, morphologique et topographique des matériaux (ISO 10993-19)
- ✓ Identification des produits de dégradation à partir de polymère (ISO 10993-13)
- ✓ Validation du nettoyage (XP Pr NF S 94-091)
- ✓ Validation du conditionnement (NF EN ISO 11607 -09, ASTM F1929 & EN 868-5)
- ✓ Etude de vieillissement (ASTM F1980-07)
- ✓ Analyse des métaux lourds (USP)
- ✓ Teneur en Solvant résiduel, monomère et humidité

### VALIDATION & ESSAIS MECANQUES



- ✓ EPROUVETTES :  
Traction, flexion, pelage, rupture, cisaillement
- ✓ PRODUITS :  
Orthopédie, rachis, dentaire, maxillo
- ✓ MATERIEL BIOLOGIQUE & PRODUITS EXPLANTES

### EXPERTISE



- ✓ Analyse des défaillances, des vieillissements, des défauts prématurément rencontrés dans les produits ou matériaux
- ✓ Analyse et comparaison des matériaux utilisés
- ✓ Validation process utilisé
- ✓ Valider la pureté...

## DEVELOPPEMENT : Biomatériaux et dispositifs Médicaux

### DEVELOPPEMENT DE BIOMATÉRIAUX



- ✓ Revue de la Littérature
- ✓ Formulation de gel
- ✓ Formulation de composite
- ✓ Formulation d'adhésif
- ✓ Traitement de surface et coating bioactif
- ✓ Reverse Engineering
- ✓ Analyse de risque et affaire réglementaire

### DEVELOPPEMENT DE PRODUITS



- ✓ Revue de la Littérature
- ✓ Implant Polymère Résorbable
- ✓ Implant Polymère non-Résorbable
- ✓ Implant en composite
- ✓ Implant métallique
- ✓ Reverse Engineering
- ✓ Analyse de risque et affaire réglementaire

### EQUIPEMENTS



#### PROTOTYPAGE – SCALE-UP

- ✓ Injection
- ✓ Extrusion
- ✓ Lyophilisation
- ✓ CO2 Supercritique
- ✓ Modification de surface, Coating
- ✓ Usage

## FABRICATION : dispositifs médicaux et ancillaires

### PRODUITS



- ✓ Rachis
- ✓ Genou
- ✓ Hanche
- ✓ Maxillofaciale
- ✓ Cardiaque
- ✓ Dentaire
- ✓ Ancillaire

### PROCESS



- ✓ Décolletage
- ✓ fraisage
- ✓ Tournage / fraisage multi-axes
- ✓ polissage
- ✓ Marquage laser
- ✓ nettoyage
- ✓ Conditionnement
- ✓ métrologie

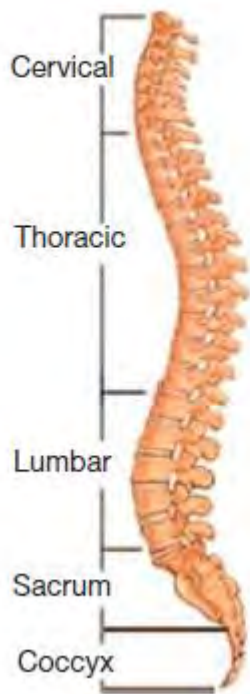
### MATERIAUX



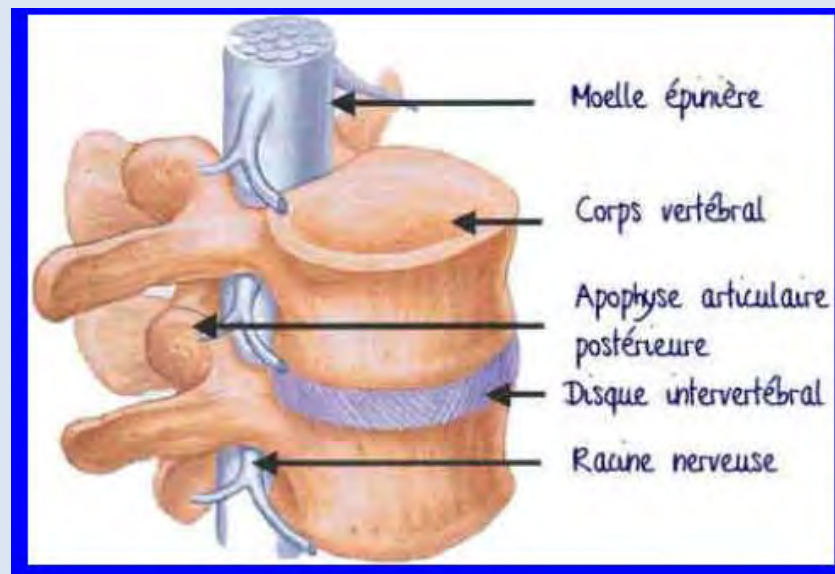
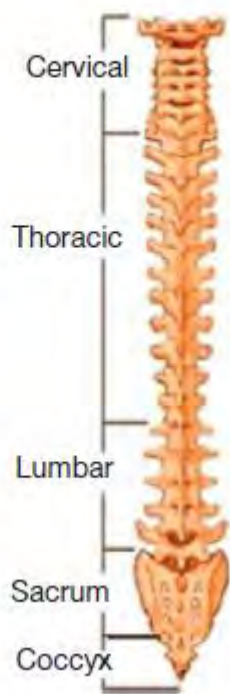
- ✓ Métal : Titane (Ta6v4 eli, T40/T60, Tantale),  
Inox, (316L; 316LVM) Acier (17.4PH, X30CR13,  
CUSTOM 455), Réfractaire (chrome-cobalt-,  
Phynox)
- ✓ Polymère : PEEK, ERTACETAL, TEFLON,  
POM, PROPYLUX, RADEL
- ✓ Composite : PEEK chargé carbone

# LE RACHIS

Lateral (side)  
spinal column



Posterior (back)  
spinal column



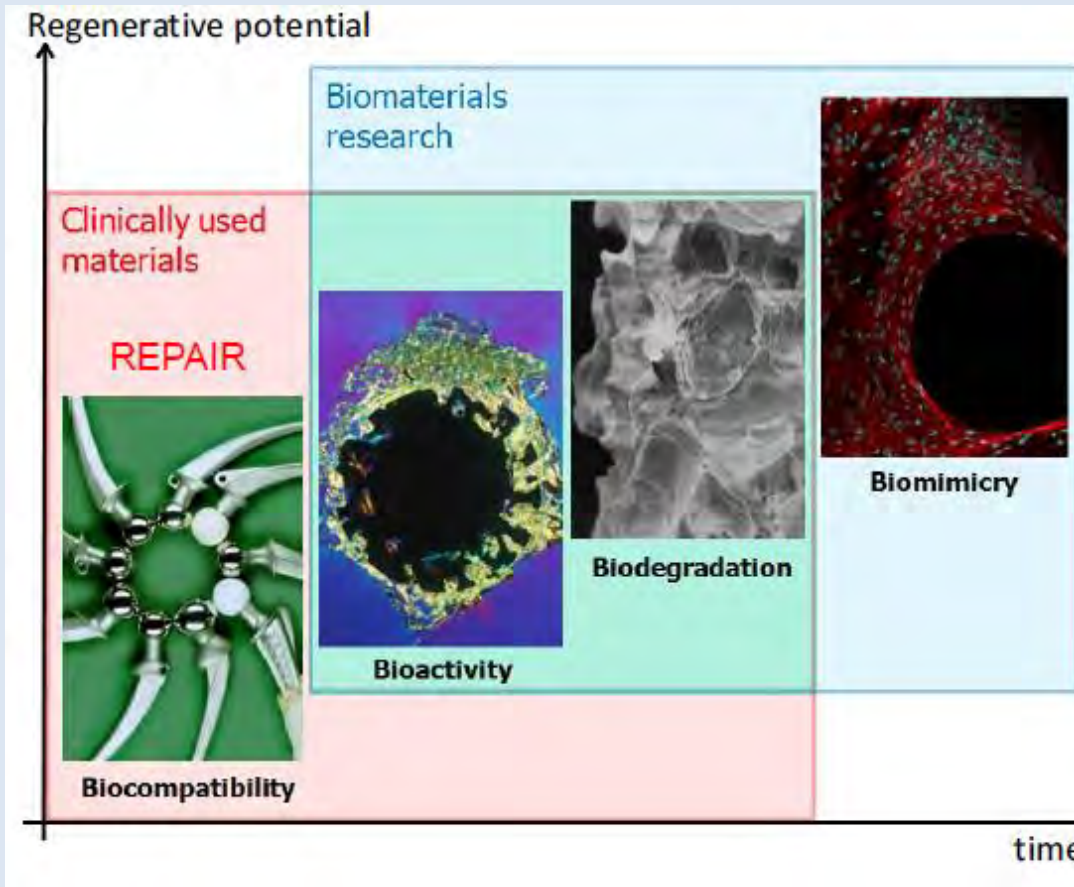


## Qu'est ce qu'un biomatériau ?

**"matériaux non vivants utilisés dans un dispositif médical destiné à interagir avec les systèmes biologiques".**

**1986 Conférence de Chester de la Société Européenne des Biomateriaux**

## Evolution des Biomateriaux



## Médecine régénératrice

Stratégies :

Cellules et/ou biomatériaux fonctionnalisés

ACTIVER / STIMULER / SUPPORTER

Régénération endogène des tissus fonctionnels

Molécules



Tissue

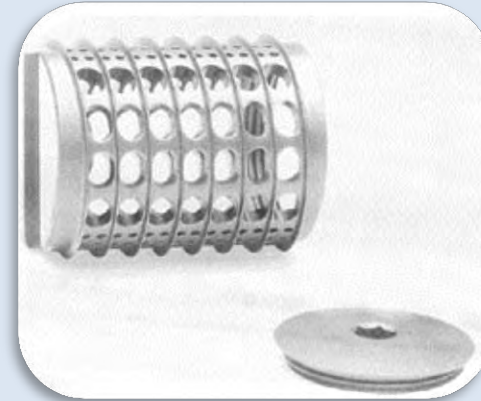
Les métaux sont encore largement utilisés dans les implants...



VLIFT Vertebral Body Replacement System ,  
Stryker



LT Cage™, Medtronic



Inter Fix threaded interbody fusion device. (Sofamor Danek Group, Memphis, TN)

**Avantages:** biocompatible, propriétés mécaniques

**Inconvénients :** Rupture par fatigue si la greffe ne fusionne pas; Module élevé des métaux - peuvent conduire au stress shielding et des lésions des zones adjacentes

Progrès dans la conception de l'implant et le développement de matériel

Objectif : répondre aux besoins unique de la colonne vertébrale  
flexibilité et lésions des zones adjacentes.



**Table 1** Material properties of common metals in spinal implants

Property	316L SS (cold worked)	Wrought CoNiCrMo	Ti-6Al-4V	Pure Ti (Grade 4)
ASTM designation <sup>a</sup>	F 138 (grade 2)	F 562 (cold worked and aged)	F 136	F 67
Density (g cm <sup>-3</sup> ) <sup>b</sup>	7.9	9.2	4.5	4.51
Elastic modulus (GPa) <sup>a</sup>	193	220–234 <sup>b</sup>	105	100
Yield strength (MPa) <sup>c</sup>	690	1586	795	483–655
Tensile strength (MPa) <sup>c</sup>	860	1793	860	550
Elongation (%) <sup>c</sup>	12	8	10	15
Fatigue strength (MPa) (10 <sup>7</sup> cycles) <sup>a</sup>	310 (F55 cold worked)	500 (cold worked)	520 (forged, annealed)	240 (as fabricated)

6.610 - Trends in Materials for Spine Surgery, Comprehensive Biomaterials, Volume 6, 2011, Pages 127-145 M. Marcolongo, S. Sarkar, N. Ganesh

Les polymères à base de PEEK sont aujourd'hui largement utilisés dans la conception des implants



Adaptive Vertebral PEEK  
Spacer (AVS) AL, Stryker



CAPSTONE® PEEK Interbody  
Spacer Insertion, Medtronic



COUGAR®, Depuy



ADONYS™ : PEEK  
lordotic PLIF cage,  
Alphatecspine

## Avantages:

biocompatible, bio-inerte, et module d'élasticité similaire à l'os

## Inconvénients :

non bioactif, autogreffe ou substitut Osseux et/ou BMP sont souvent nécessaires pour l'ostéointégration.

**Table 2** Typical average physical properties of PEEK and CFR-PEEK structural composite biomaterials, compared with UHMWPE and polymethyl methacrylate (PMMA)

Property (ISO)	Selected lavivio PEEK biomaterials (OPTIMALTI)			UHMWPE	PMMA
	Unfilled (OPTIMALTI)	30% (w/w) chopped carbon fiber reinforced (LTICA30)	68% (v/v) continuous carbon fiber reinforced (Endolign)		
Polymer type	Semicrystalline			Semicrystalline	Amorphous
Molecular weight ( $10^6 \text{ g mol}^{-1}$ )	0.08–0.12	0.08–0.12	0.08–0.12	2–6	0.1–0.8
Poisson's ratio	0.36	0.40	0.38	0.46	0.35
Specific gravity	1.3	1.4	1.6	0.932–0.945	1.180–1.246
Flexural modulus (GPa)	4	20	135	0.8–1.6	1.5–4.1
Tensile strength (MPa)	93	170	>2000	39–48	24–49
Tensile elongation (%)	30–40	1–2	1	350–525	1–2
Degree of crystallinity (%)	30–35	30–35	30–35	39–75	Noncrystalline

Testing conducted at 23°C.

6.610 - Trends in Materials for Spine Surgery, Comprehensive Biomaterials, Volume 6, 2011, Pages 127-145 M. Marcolongo, S. Sarkar, N. Ganesh

PEEK (Invibio, Solvay, Evonik)

Surface des implants (PEEK, Métaux non traités) : Lisse et régulière

**MAIS** comment apporter une stimulation ostéogénique ?



**Exigence de performance pour un biomatériau :**

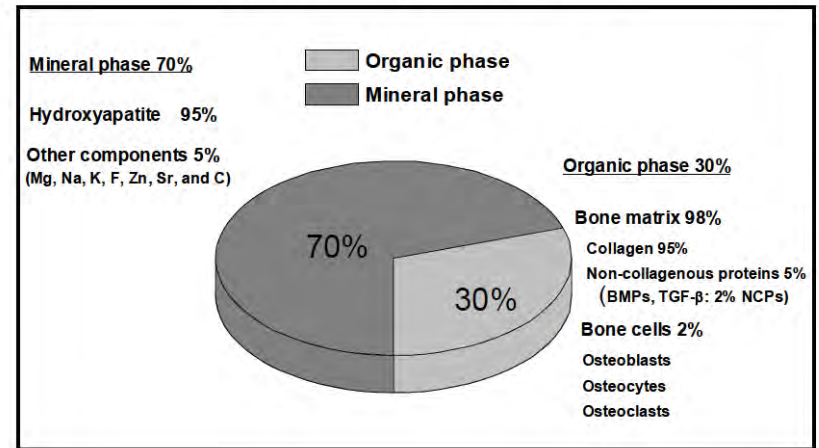
## ❖ Mécanique

- Supporter les charges physiologiques sans casser
- Limiter les propriétés élastiques du tissu péri-implantaire

## ❖ Biologique

- La vascularisation, la migration cellulaire et la croissance osseuse nécessite une porosité interconnectée (70-90%) de taille comprise entre 200-400  $\mu\text{m}$
- L'adhésion cellulaire est favorisée par une topologie de surface (micro, nano structurée)
- L'ostéoinduction est provoquée par l'ajout de BMPs ayant une forte affinité pour le phosphate de calcium
- La bioactivité peut être amenée par les céramiques bioactive (HA, Beta-TCP, verre bioactif)

Figure 1. Chemical composition of bone tissue.



Alvarez K, Nakajima H. Metallic Scaffolds for Bone Regeneration. *Materials*. 2009; 2(3):790-832.

# Bio-activité ?

**Table 1.** Mechanical properties of human cortical and trabecular bone.

<b>Cortical Bone</b>	<b>Shear Strength × 10<sup>6</sup> N/m<sup>2</sup></b>	<b>Strength × 10<sup>6</sup> N/m<sup>2</sup></b>	<b>Young's Modulus range × 10<sup>9</sup> N/m<sup>2</sup></b>
Compression test	-	219 ± 26 Longitudinal 153 ± 20 Transverse	14.1 – 27.6
Tensile test	-	172 ± 22 Longitudinal 52 ± 8 Transverse	7.1 – 24.5
Torsional test	65 ± 9	-	-
Ultrasonic method	-	-	22 – 24.5
<b>Trabecular Bone</b>	<b>Shear Strength × 10<sup>6</sup> N/m<sup>2</sup></b>	<b>Strength range × 10<sup>6</sup> N/m<sup>2</sup></b>	<b>Young's Modulus range × 10<sup>9</sup> N/m<sup>2</sup></b>
Compression test	-	1.5 – 9.3	0.1 – 0.4
Tensile test	-	1.6 – 2.42	10.4 ± 3.5
Torsional test	6.35 ± 2	-	-
Ultrasonic method	-	-	14.8 ± 1.4

# Bio-activité : les céramiques



TECHDAYS' SANTÉ 2013  
CHAMBÉRY

26 septembre 2013  
Les carrefours de l'innovation en technologie de santé



Peek-OSTEON™  
Cervical is a prefilled  
cage with OSTEON™,  
Genoss



CBK - PEEK cervical  
cage, Scientix  
alhaspine

**HAP poreuse et céramique à base de  $\beta$ -TCP** utilisées en chirurgie orthopédique pour le comblement osseux.

## Avantages :

- Compositions chimiques proches de celles de l'os
- Ostéoconduction – favorise la reconstruction osseuse
- Porosité - taille et diamètre d'interconnexion contrôlés

## Inconvénients :

- Difficulté de contrôler la biorésorption et l'effet sur le tissu local
- Limite des propriétés mécaniques dans certaines applications



Figure 2: ▲  
Greffon d'hydroxyapatite (Synatite®)

Synatite®, SBM

HA

Porosité : 20% à 30%

Propriété mécanique en compression :  
60 and 90 MPa (proche os cortical)

L'utilisation de BMP exogènes (protéines morphogénétiques osseuses) en association avec un dispositif intersomatique.

Support à base de collagène et phosphate de calcium : favorise la solubilité des facteurs de croissance ostéoinducteurs tels que les BMPs



Infuse Bone Graft/LT-CAGE,  
Medtronic

Dispositif le plus connu et utilisant des BMPs  
*Depuis 2002, quand il a été approuvé, plus de  
150 000 patients ont reçu le dispositif*



CopiOs®, Zimmer



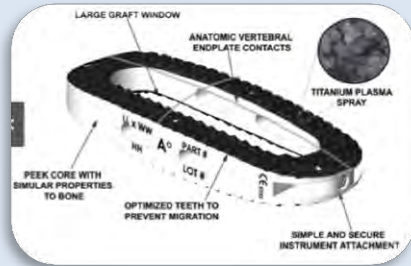
Healos® Bone Graft  
Replacement, Depuy

**Avantages:** formation d'os et de cartilage, fusion plus rapide et plus efficace.

**Inconvénients :** coût, quantité non maîtrisée, effets secondaires

## Modification de la surface du polymère :

- Coating HA
- Coating Titane poreux



DLIF TyPEEK™ ,  
Tyber Medical (CE)

PEEK + coating Titane



Ti-Bond,  
Spinal Elements, Inc

PEEK + coating Titane



CAPSTONE®,  
Medtronic

PEEK + coating HA



Cadisc™-L device,  
rainer

PEEK + coating HA

Remplacement  
artificiel du disque

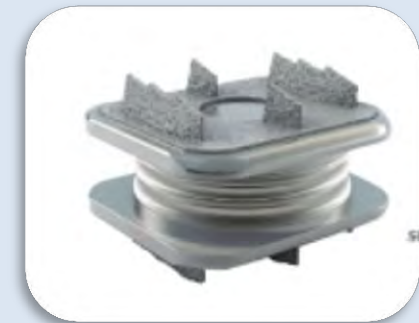
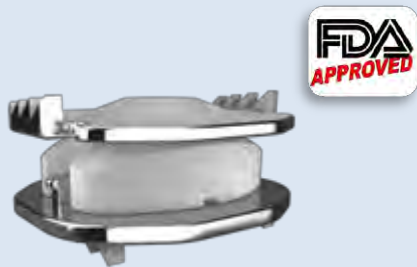
**Propriété d'ostéo-conduction : Meilleure stabilité,  
meilleure accroche osseuse**



## Modification de surface métallique:

- Coating HA
- Coating Titane poreux

## Propriété d'ostéo-conduction : Meilleure stabilité, meilleure accroche osseuse



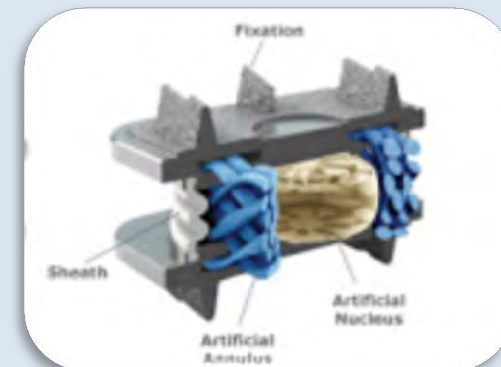
**Prothèse de disque lombaire  
MOBIDISC®, LDR**  
Cobalt Chrome + **Coating HA**  
(insert mobile HDPE)

**PCM® Cervical Disc, NUVASIVE**  
Cobalt Chrome + **Coating  
titane /calcium phosphate**  
(insert HDPE)

**M6-C Artificial Cervical Disc,  
Spinal Kinetics**  
Titane + **Coating titane**

Remplacement artificiel du disque

Nucleus artificiel : urethane  
de polycarbonate  
Annulus : a woven fiber -  
polyethylene



# Bio-activité : Dispositif Poreux



TECHDAYS' SANTÉ 2013  
CHAMÉRY

26 septembre 2013  
Les carrefours de l'innovation en technologie de santé

RESCOLL  
Medical

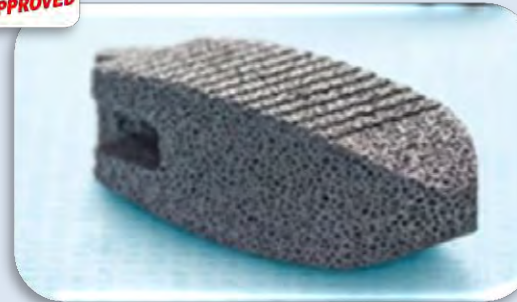
## Dispositifs Poreux



Titane poreux  
Porosité : 60–65%  
Porosité ouverte  
osteoconductive

PlivioPore<sup>®</sup>,  
Depuy Synthes

MAUDE Adverse Event Report: SYNTHESPLIVIOPORE SIZ 7 1 2



## Propriété d'ostéo-conduction : Meilleure stabilité, meilleure accroche osseuse

Tantale poreux :  
*Trabecular Metal*  
Porosité : 80 %  
Porosité ouverte,  
osteoconductive

TM Ardis<sup>®</sup> Interbody System,  
Zimmer Holdings

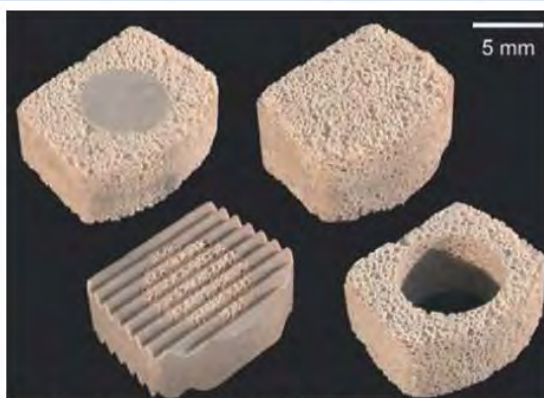


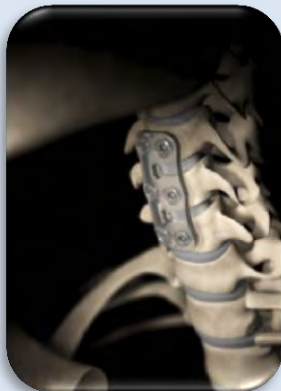
Fig. 3 — Novel cervical spinal fusion cages composed of PEEK reinforced with 20 or 40 vol% HA whiskers and various designs for placement of porosity (75-90%) in place of, or in addition to, the dense material.

Nanosized hydroxyapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$   
(~80–100 nm) + PEEK

R.K. Roeder, S.M. Smith, T.L. Conrad, N.J. Yanchak, C.H. Merrill and G.L. Converse, "Porous and Bioactive PEEK Implants for Interbody Spinal Fusion," *Adv. Mater. Process.*, **167** [10] 46-48 (2009).

# Bioresorbable

## Le bio-resorbable



Co-polymère d'acide lactique  
(mélange de L-lactique et D-lactique)

**INION S-1™,**  
Plaque + vis + cage

Inion S-1 TM Biodegradable Anterior Cervical Fusion System



## Le bio-resorbable et bioactif



( $\beta$ -TCP/PLLA) +  
insert  
résorbable en  
 $\beta$ -TCP

**DUOCAGE® , SBM**

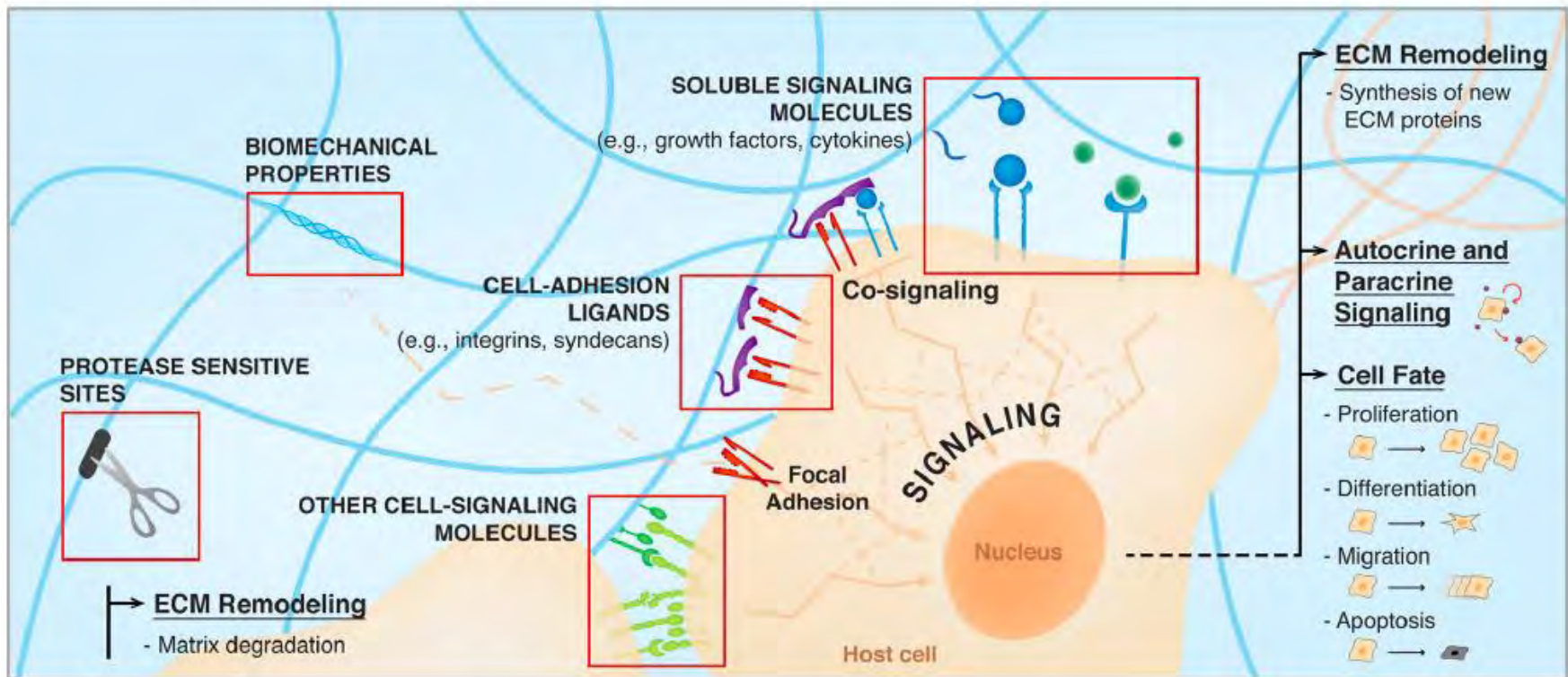
« **A 1 an** : l'implant est complètement intégré au sein d'un cal osseux d'aspect normal et la correction initiale est maintenue. A ce stade, la cage en matériau composite apparaît partiellement résorbée, comme l'indique la baisse de densité radiologique et l'insert en Phosphate Tricalcique reste visible. »

site web SBM

**Remplacer les biomatériaux pour régénérer les tissus**

Au 21e siècle l'avancée des recherches en matière de biologie cellulaire et moléculaire depuis ces 10 dernières années fera basculer les biomatériaux de seconde génération vers les biomatériaux de troisième génération.

## B Matrix engineering Spatial coordination



Nouvelle génération de matériaux qui **interagissent** avec l'organisme afin d'accélérer le processus de guérison et de mieux **intégrer l'implant** au milieu vivant et limiter les infections.

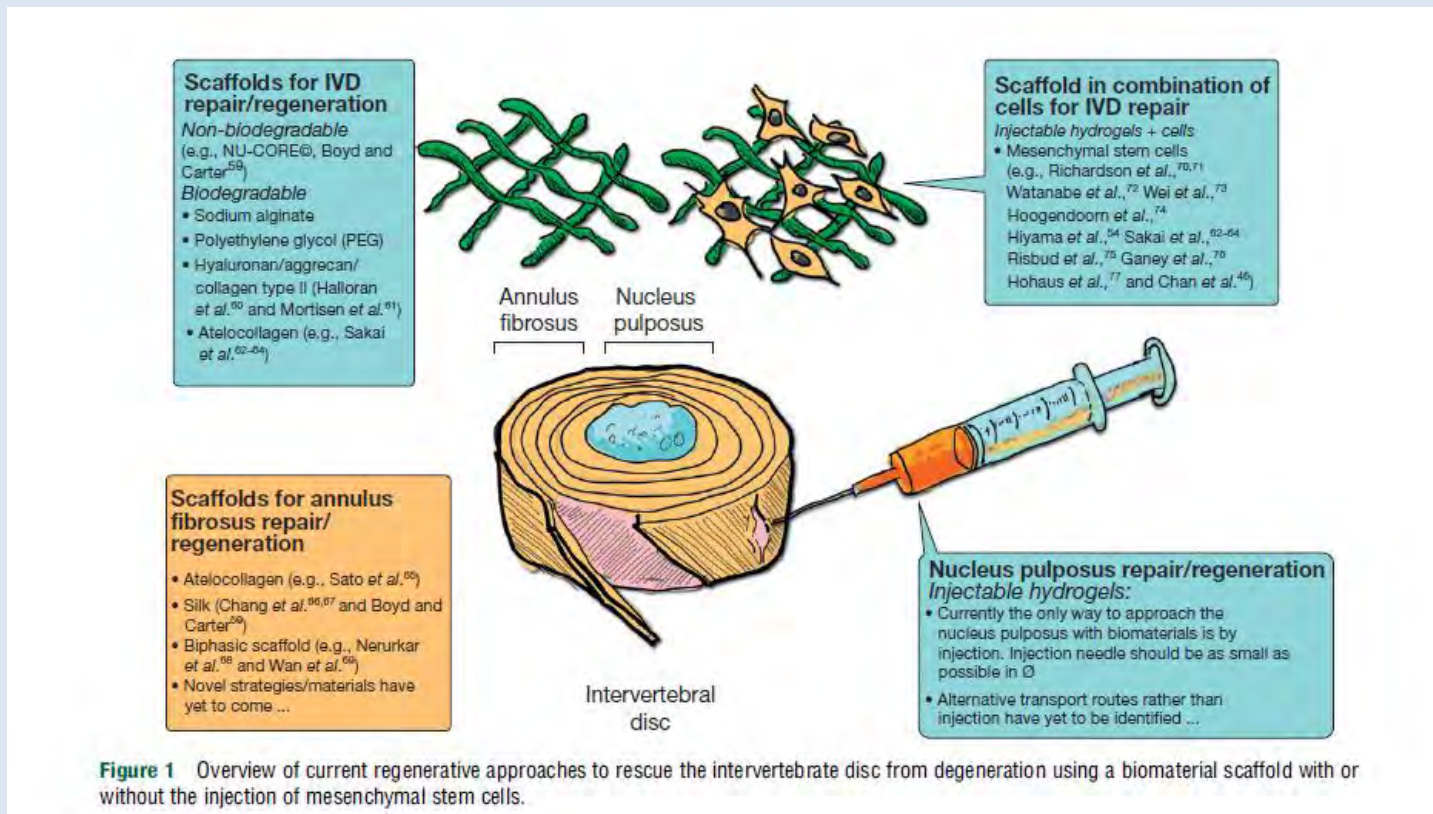
Améliorer la performance de nombreux dispositifs médicaux existants (céramique, métal, polymère) par modification de surface: nanomatériaux, nano structures, protéines, peptides, médicaments...

- ❖ **Cinétique de croissance cellulaire**
- ❖ **Différenciation cellulaire**
- ❖ **Adhésion cellulaire**
- ❖ **Protéomique cellulaire**
- ❖ **Réaction inflammatoire**
- ❖ **Réduction de l'infection**

# Conclusion



Ces nouvelles générations de biomatériaux visent à permettre à la médecine actuelle de glisser du statut de médecine réparatrice à celui de médecine régénératrice.



**Figure 1** Overview of current regenerative approaches to rescue the intervertebrate disc from degeneration using a biomaterial scaffold with or without the injection of mesenchymal stem cells.

B. Gantenbein-Ritter, D. Sakai, *Biomaterials for Intervertebral Disc Regeneration*, Elsevier, pp.161-169. 2011

Hudson, *Recent advances in biological therapies for disc degeneration: tissue engineering of the annulus fibrosus, nucleus pulposus and whole intervertebral discs*, *Current Opinion in Biotechnology* 2013, 24:1-8

# Merci de votre attention

## Questions ????

Pour plus d'informations :

**RESCOLL**  
Centre de Recherche  
Technologique

Elodie PACARD  
e-mail: [e.pacard@rescoll.fr](mailto:e.pacard@rescoll.fr)

Tél: +33 547 74 69 00  
[www.rescoll.fr](http://www.rescoll.fr)