

Intégrer dès la conception d'un dispositif médical les spécificités d'un polymère



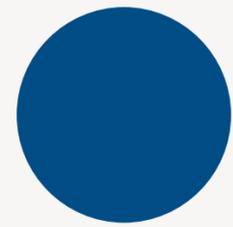
De leur caractérisation initiale à l'étude des phénomènes de dégradation

ISABELLE COCO - RESCOLL
RESCOLL © - RENTRÉE DU DM - 30/09/2020

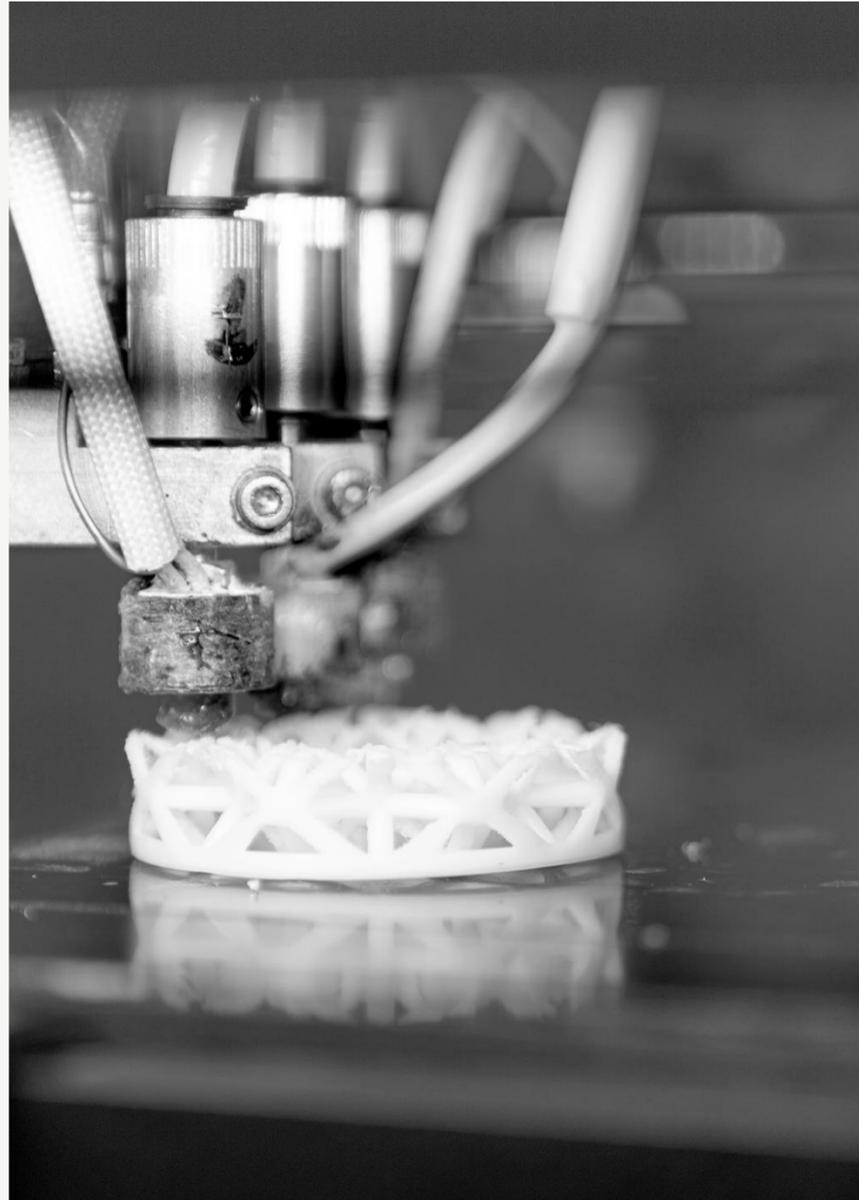


PLAN

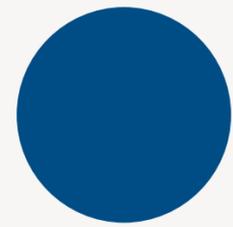
- **Les dispositifs à base de polymères**
- **Caractérisation physico-chimique et cycle de vie du DM**
- **Caractérisation chimique initiale – Extractibles et relargables selon ISO 10993-18 et -19**
 - **Méthodologie**
 - **Exemples d'applications**
- **Caractérisation des produits de dégradation des DM polymères**



Dispositifs à base de polymères



- Les polymères sont une famille de matériaux regroupant: les résines, les plastiques, les caoutchoucs,...
- Familles de matériaux offrant un très large spectre de propriétés en fonction de leur nature chimique. Très utilisés dans l'industrie grâce à un bon compromis performances/process/coût
- Seulement quelques familles de polymères sont compatibles avec les dispositifs médicaux
 - Thermoplastiques (PE, PEEK)
 - Thermodurcissables et/ou élastomères (époxydes, silicones)
 - Adhésifs sensibles à la pression (acrylique, polyuréthane)



Dispositifs à base de polymères

- Une structure et une composition complexes
Comportant souvent des additifs en plus ou moins grande quantité
Des formulations complexes (avec plus de 10 ingrédients) sont possibles, notamment pour les DM avec des contacts courts avec le patient (pansements, cathéters)
- Complexes à analyser en comparaison aux DM métalliques
- Forte influence de la mise en oeuvre sur les produits finis
 - Via un passage à l'état fondu pour les thermoplastiques
 - Via une réaction de polymérisation pour les résines/élastomères
- Durabilité variable dans le temps
 - Température
 - Humidité
 - Fluides
 - Abrasion

DM Implantables

3 polymères aux propriétés très différentes

PEEK

Thermoplastique haute performance

Mise en œuvre à l'état fondu à 350-400°C

Excellente résistance mécanique, stabilité dimensionnelle, haute résistance à l'usure

Excellente résistance chimique

Pas d'additifs

PE UHMW

Thermoplastique

Mise en œuvre à l'état fondu

Résistance à l'usure élevée, faible coefficient de frottement

Présence généralement d'anti-oxydants (taux < 0,5%), de résidus de polymérisation de faibles masses moléculaires, d'agents glissants (erucamide par exemple)

ELASTOMÈRE SILICONE

Elastomère

Mise en œuvre par réticulation lors de sa mise en œuvre (catalyseur peroxyde ou platine)

Taux de réticulation < 100%

Présence de monomères / oligomères non réticulés (siloxanes linéaires et cycliques)

DM Contact Exemples

PVC

Thermoplastique rigide à température ambiante

Doit être plastifié pour son utilisation (jusqu'à 30 à 40% de plastifiants)

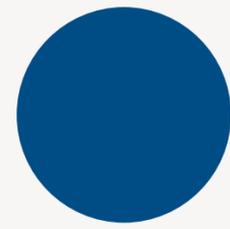
Plastifiants : Phtalates (utilisation réglementée), Téréphtalates (Le DETP diethylhexyl est le téréphtalate le plus souvent utilisé), Cycloaliphatiques (DINCH par exemple)

Présence d'autres additifs (anti-oxydants, stabilisants UV...)

ADHÉSIF SENSIBLE À LA PRESSION

Formulation complexe comportant généralement :

- Un ou plusieurs polymères pour la tenue mécanique (acrylique, polyuréthane,...)
- Une ou plusieurs résines tackfiantes pour améliorer l'adhésion (esters de colophanes, résines hydrocarbonées aliphatiques / aromatiques,...)
 - Anti-oxydants, stabilisants UV
- Eventuellement des huiles, des parfums,...
- Eventuellement des charges minérales, absorbantes...



Caractérisation physico-chimique et cycle de vie du DM

COMPOSANTS / MATÉRIAUX

Données disponibles (certificats analyses fournisseur, bibliographie,...)
Peu / Pas de caractérisation initiale mais surveillance à prévoir (contrôle périodique des matières premières)
Forte traçabilité imposée aux fournisseurs

PRODUIT FINI - INITIAL

Caractérisation chimique dont extractibles / relargables (ISO 10993-18)
Caractérisation physique (ISO 10993-19) : cristallinité, morphologie,...
Caractérisation mécanique, d'usage

PRODUIT FINI - DURÉE DE VIE

Caractérisation des produits de dégradation, des relargables (désirés comme la libération d'un antibiotique, ou non désirés)
Phénomènes éventuels d'oxydation
Modification de surface (abrasion, modification chimique,...) ;
présence de débris

Caractérisation chimique initiale

Extractibles et relargables selon ISO 10993-18

Définition des conditions d'extractions

Température / Temps

Température / durée : selon l'utilisation finale du DM ; en fonction de la Tg des matériaux et/ ou de la température de fusion

Pas de modification du polymère si $T_{\text{test}} < T_g - 20^\circ\text{C}$ pour tout polymère utilisé à $T < T_g$ ou T_f
Cas des élastomères : La Température augmente le % d'absorption

Conditions d'extraction

Contact long terme / prolongé :
Conditions exhaustives

Contact < 24h et DM réutilisable :
Conditions exagérées

Contact court : Extraction simulée

Nature des solvants

2 à 3 solvants nécessaires avec des polarités variables

-Polymères / solvants organiques apolaires ou semi-polaires : Extraction des additifs / plastifiants entraînant une modification du DM (ex : augmentation de la rigidité de cathéter en PVC)

-Possibilité d'absorption / de gonflement des polymères modifiant le ratio d'extraction

Etude préalable souvent nécessaire pour définir les solvants adaptés à l'étude

Pour des contacts court terme, l'extraction simulée est souvent une solution pertinente

Caractérisation chimique initiale

Extractibles et relargables selon ISO 10993-18

Les différentes caractérisations

La norme ISO 10993-18 recommande une batterie de tests :

- GCMS HS pour les composés organiques volatils (VOC)
- GCMS pour les composés organiques semi-volatils (SVOC)
- UPLC-MS pour les composés organiques non volatils (NVOC)



Solvants résiduels, monomères résiduels, additifs de mise en œuvre, impuretés (oligomères), stabilisants, plastifiants,....

- ICP-OES/ ICP-MS pour les métaux et minéraux



Catalyseurs de polymérisation, additifs de mise en œuvre, charges minérales extractibles

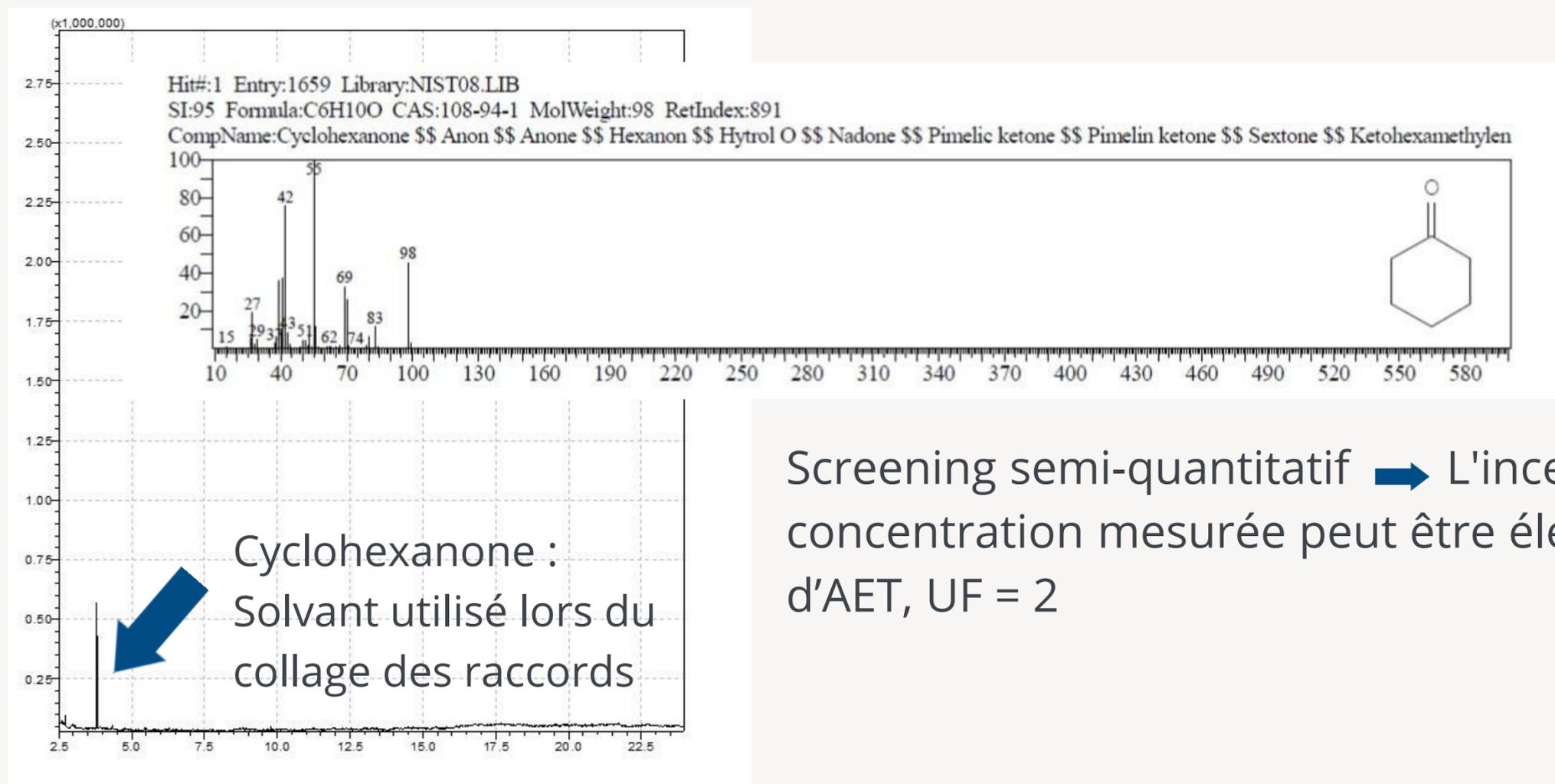
- Cl pour les anions



Peu d'intérêt dans le cas de polymères

Cas d'une poche à perfusion

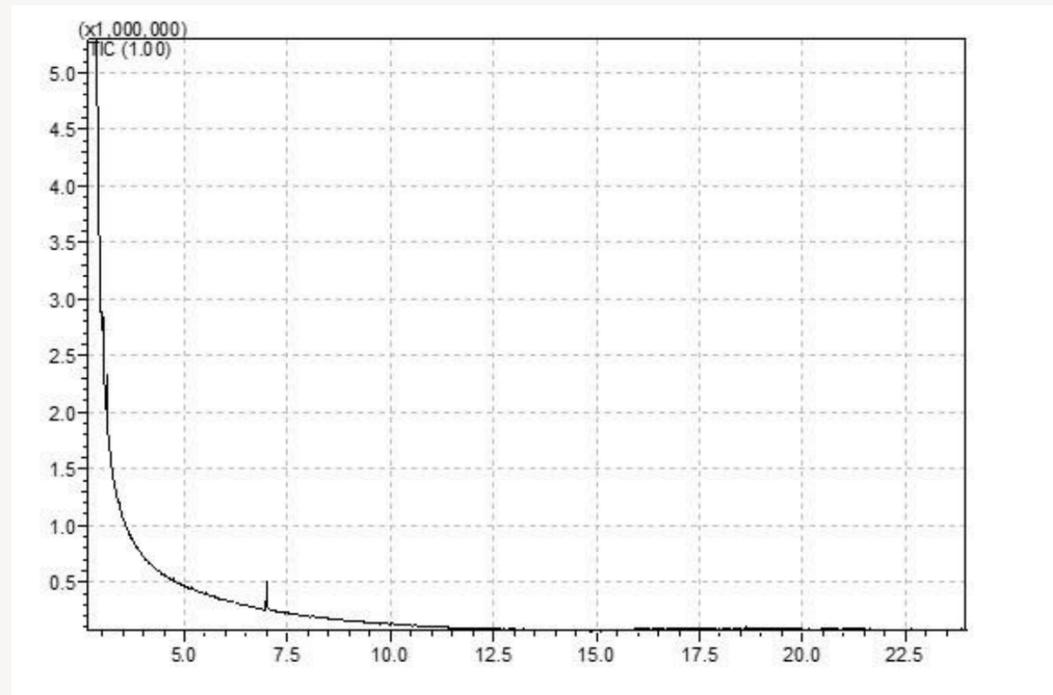
Identification des composés organiques volatils (par GCMS HS) sur extrait aqueux



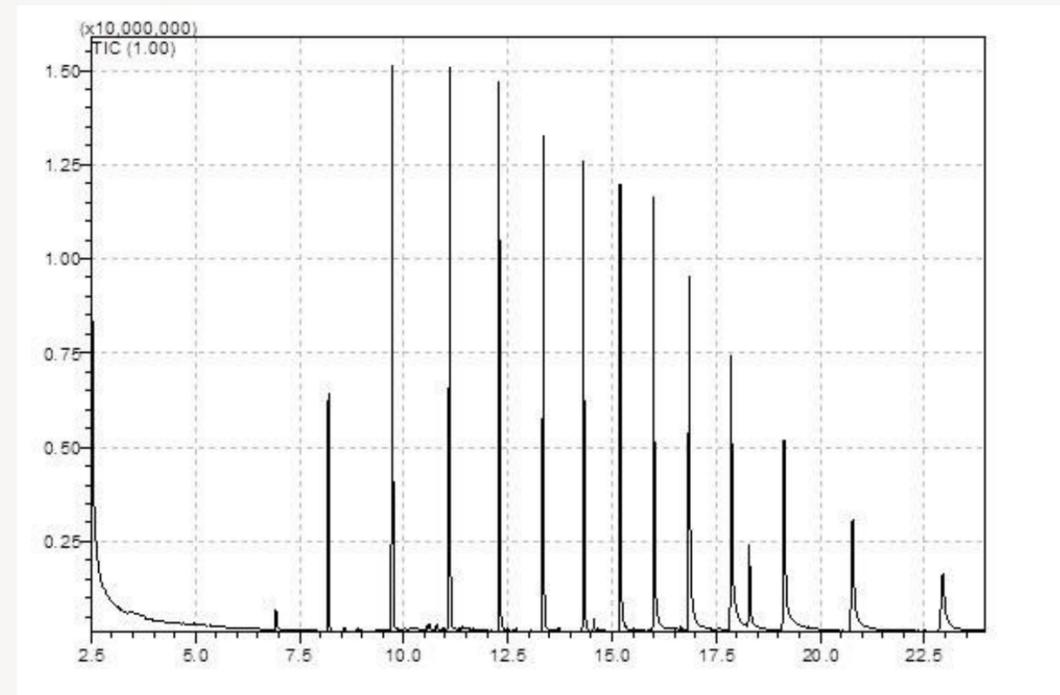
Identification / bibliothèque NIST → peu de composés non identifiés mais attention aux « faux amis ». L'analyse doit toujours être confrontée aux données matériaux

Cas d'un implant silicone

Identification des composés organiques semi-volatils (par GCMS)



Extrait d'eau



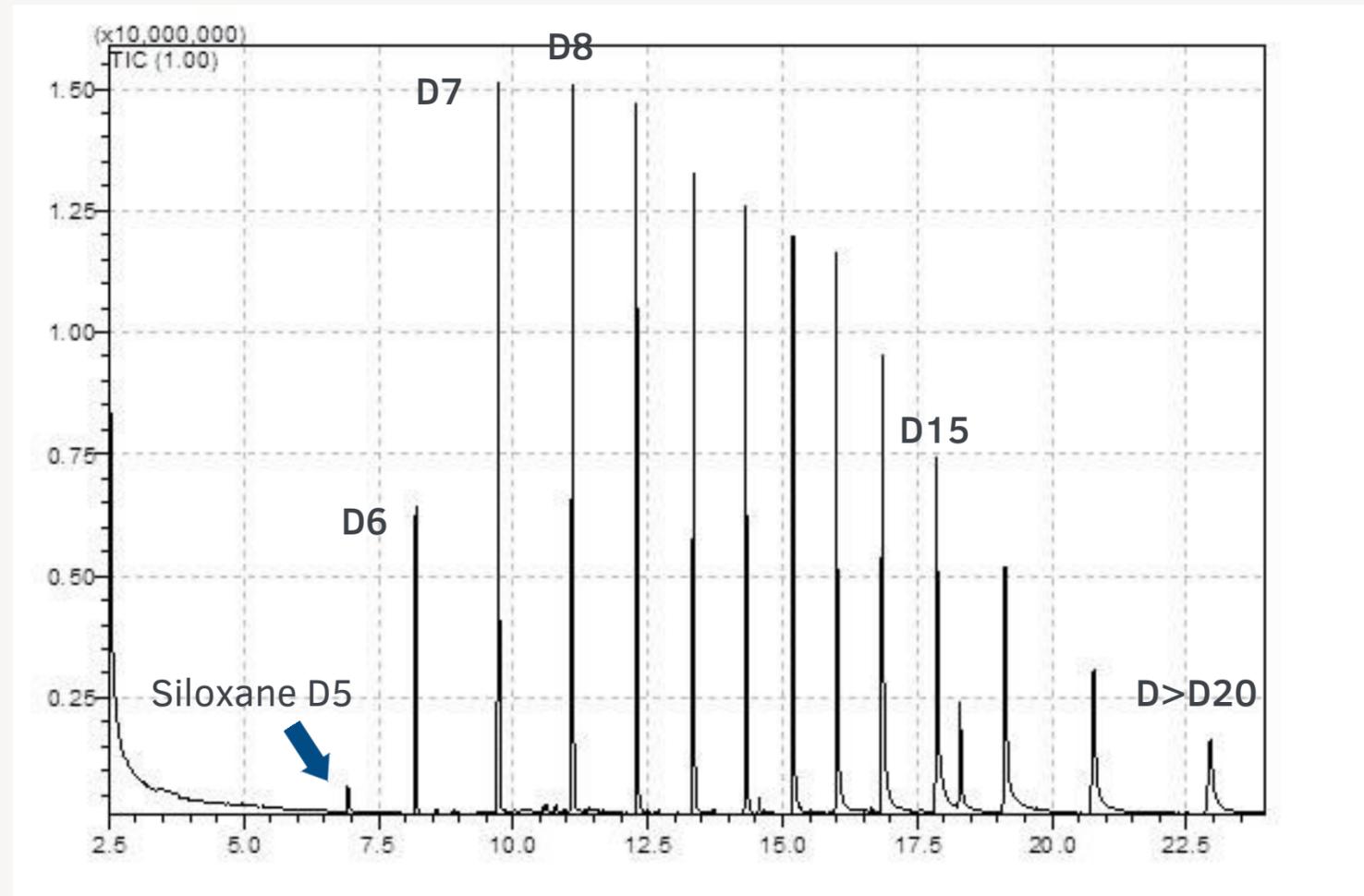
Extrait IPA

La nature du solvant influence directement la quantité des relargables extraits
L'utilisation de solvant apolaire engendre une extraction importante de relargables
Extractions plus sévères que dans le corps humain

Complexité de l'analyse toxicologique

Cas d'un implant silicone

Identification des composés organiques semi-volatils (par GCMS)



Extraction de nombreux oligomères silicones alors que le DM ne présente pas de modification notable

Essentiellement des siloxanes cycliques

Provient des matériaux constitutifs : impuretés initiales ? Formées lors de la polymérisation / réticulation ?



Cas d'un implant silicone

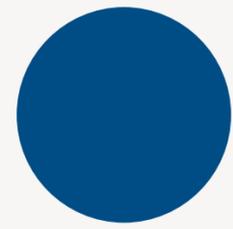
Identification des composés organiques non volatils (par UPLC, ESI+) Extraits des résultats

tR (min)	m/z observed	Chemical formula	Adduct	C (µg/ml)	C (µg/device)
2,91	195,1146	Decanal	+K	0,036	0,45
3,48	367,2457	C19H36O5	+Na	0,040	0,50
3,83	365,1361	Dipropylene glycol dibenzoate	+Na, +K	0,184	2,30
4,02	383,2044	C18H32O7	+Na	0,208	2,60
4,23	349,235	C19H34O4	+Na	0,118	1,48
4,75	575,1104	Not identified		0,086	1,08
5,03	335,2558	9,10-epoxy-octadecanoic acid, methyl ester	+Na, +H, +K	0,253	3,16
5,13	559,0747	Siloxane oligomer		0,040	0,50
5,14	543,1001	Siloxane oligomer		0,281	3,51
5,49	617,1188	Siloxane oligomer		0,322	4,03
5,49	633,0934	Siloxane oligomer		0,115	1,44
5,59	427,2824	C25H40O4	+Na	0,053	0,67
5,73	691,1385	Siloxane oligomer		0,455	5,68
5,74	707,1129	Siloxane oligomer		0,273	3,41

Pas de bibliothèque « générique » ; les résultats dépendent des conditions opératoires ➡ chaque laboratoire doit générer sa bibliothèque.

Si pas d'identification, recherche de la formule brute à partir de la masse exacte, recherche des unités de répétition.

L'interprétation des résultats doit se baser sur la connaissance du DM, de ses matériaux constitutifs, de ses additifs, de ses propriétés physico-chimiques,...



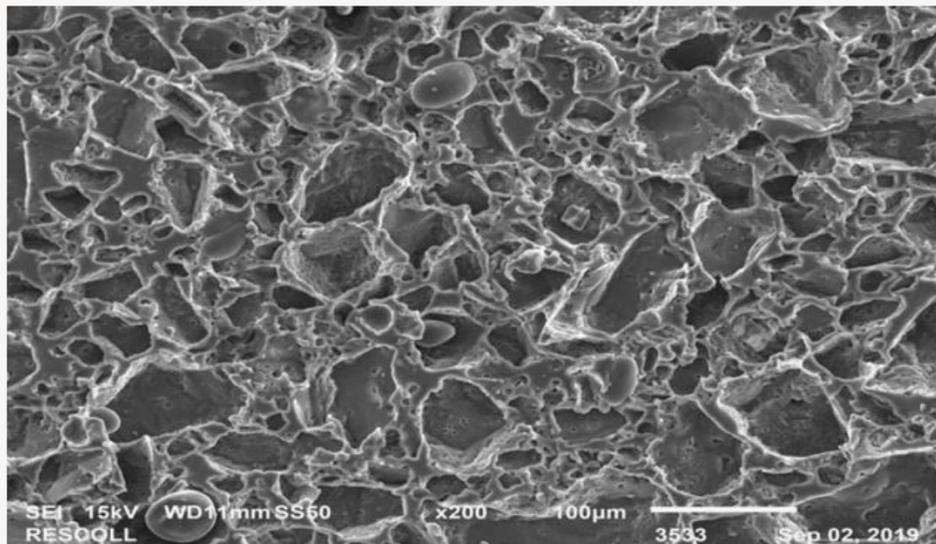
Caractérisation physico-chimique initiale ISO 10993-19

Les propriétés de surface des DM peuvent influencer l'évaluation biologique ; il est important de bien les caractériser à l'état initial ainsi qu'au cours du temps

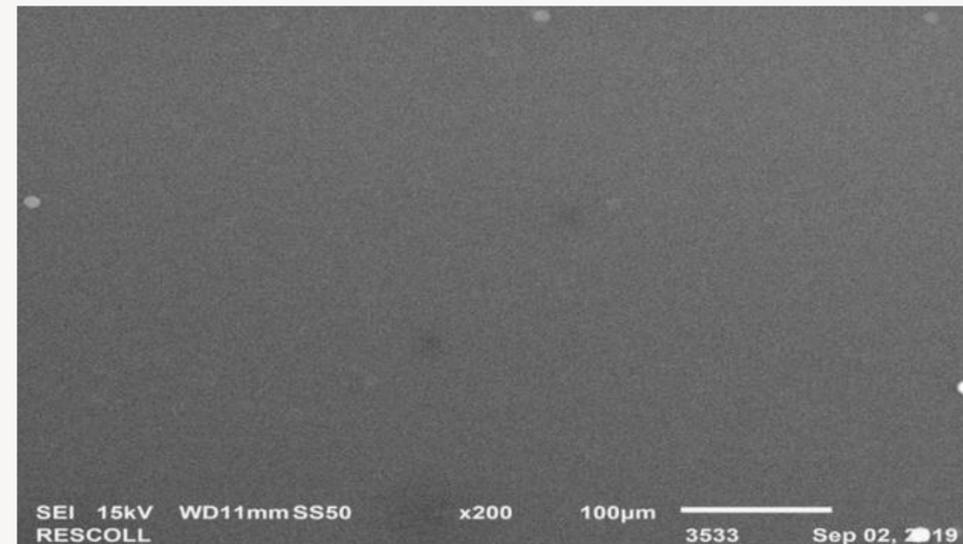
- Porosité / morphologie
- Cristallinité de surface
- Nature chimique, oxydation de surface

Norme ISO 10993-19 générique

- Normes spécifiques par type d'essai
- Protocole expérimental à définir en fonction du DM



Implant mammaire texturé



Implant mammaire lisse

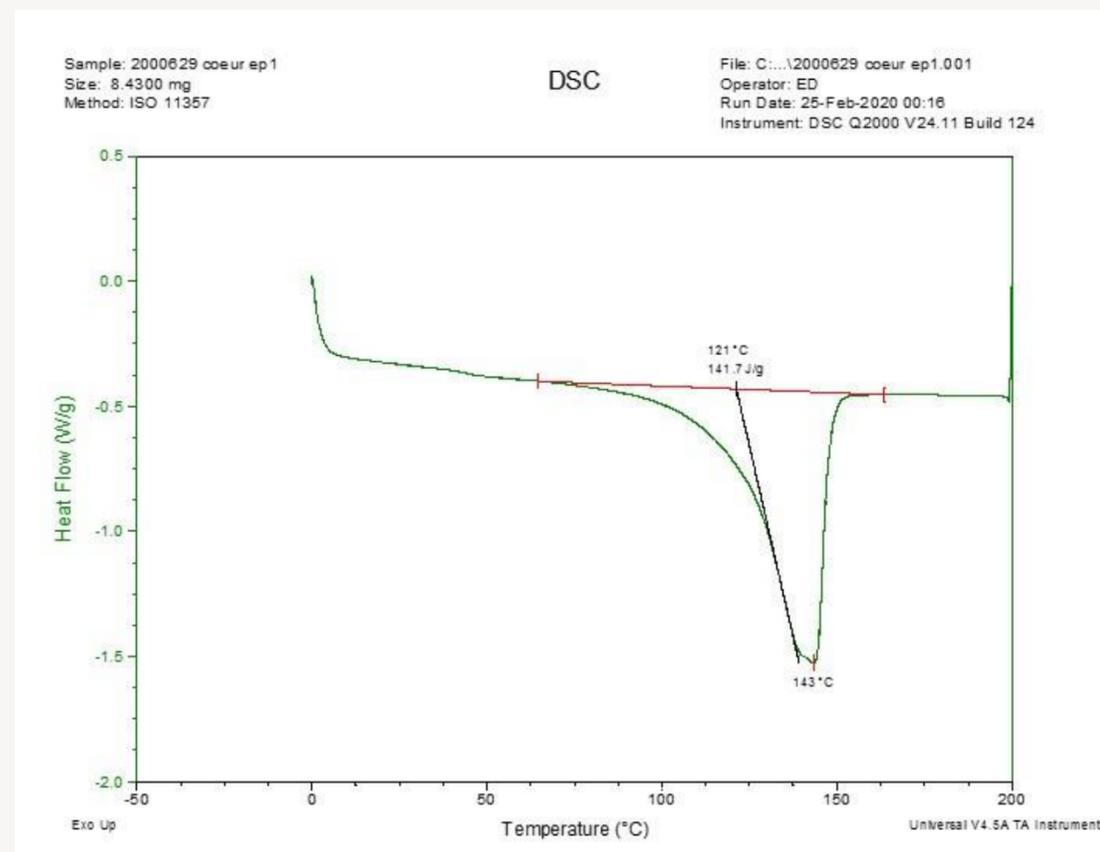
Cas d'un DM en UHMW PE réticulé

Caractérisation physico-chimique initiale – ISO 10993-19

Cristallinité

Objectif : s'assurer que le process ne modifie pas le taux de cristallinité entre la surface et le cœur du dispositif :
 ➔ une augmentation de la cristallinité de surface va augmenter la « rigidité » de la surface et rendre le DM plus sensible à des phénomènes d'usure de surface

Technique employée : Analyse enthalpique différentielle (DSC) selon ISO 11357-3
 (taux de cristallinité mesuré à partir de l'enthalpie de fusion par rapport à l'enthalpie de fusion d'un PE 100% cristallin)



Echantillon	Taux de cristallinité en % au deuxième passage
Surface - 1	44.3
Surface - 2	44.0
Surface - 3	43.7
Surface - 4	42.7
Cœur-1	43.2
Cœur-2	42.9
Cœur-3	39.4
Cœur-4	43.7



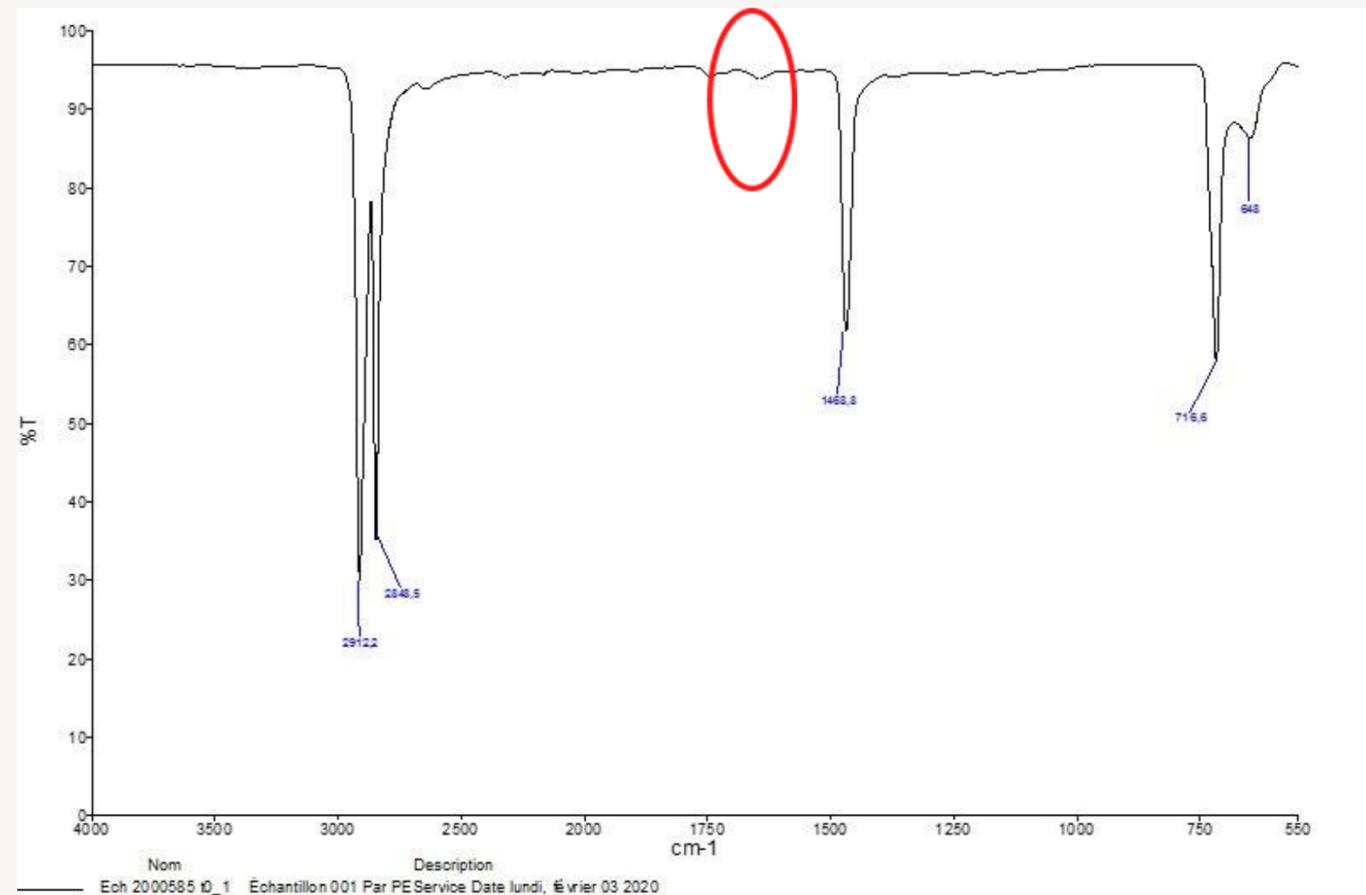
Cas d'un DM en UHMW PE réticulé

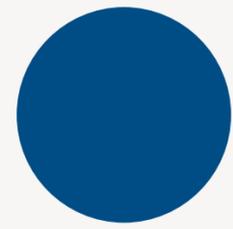
Caractérisation physico-chimique initiale – ISO 10993-19

Oxydation de surface

Objectif : s'assurer que le process n'induit pas une oxydation partielle de la surface du PE

Technique employée : Spectroscopie IRTF selon ASTM F2102 – l'oxydation est mise en évidence par une bande autour de 1720 cm⁻¹ caractéristique de fonctions C=O





Caractérisation des produits de dégradation des DM polymères

L'évaluation biologique doit prendre en compte les éventuels produits de dégradation des polymères
Effectuer un essai de dégradation accéléré / simulée pour mettre en évidence une dégradation.

ISO 10993-13 : Norme générique, qui définit les cdts d'essais ainsi que des critères d'évaluation

- Solution d'essai (aussi proche que possible de l'environnement réel) : dégradation par hydrolyse ou par oxydation
- Essai exagéré : Pour un DM implantable long terme, 60 jours à 70°C (2j, 30j, 60j). La température peut être adaptée en fonction du polymère mais ne doit pas être inférieure à 37°C.
- Essai simulé : A 37°C pendant au moins 1 an ou pendant la durée du vie du DM (prélèvements à définir)

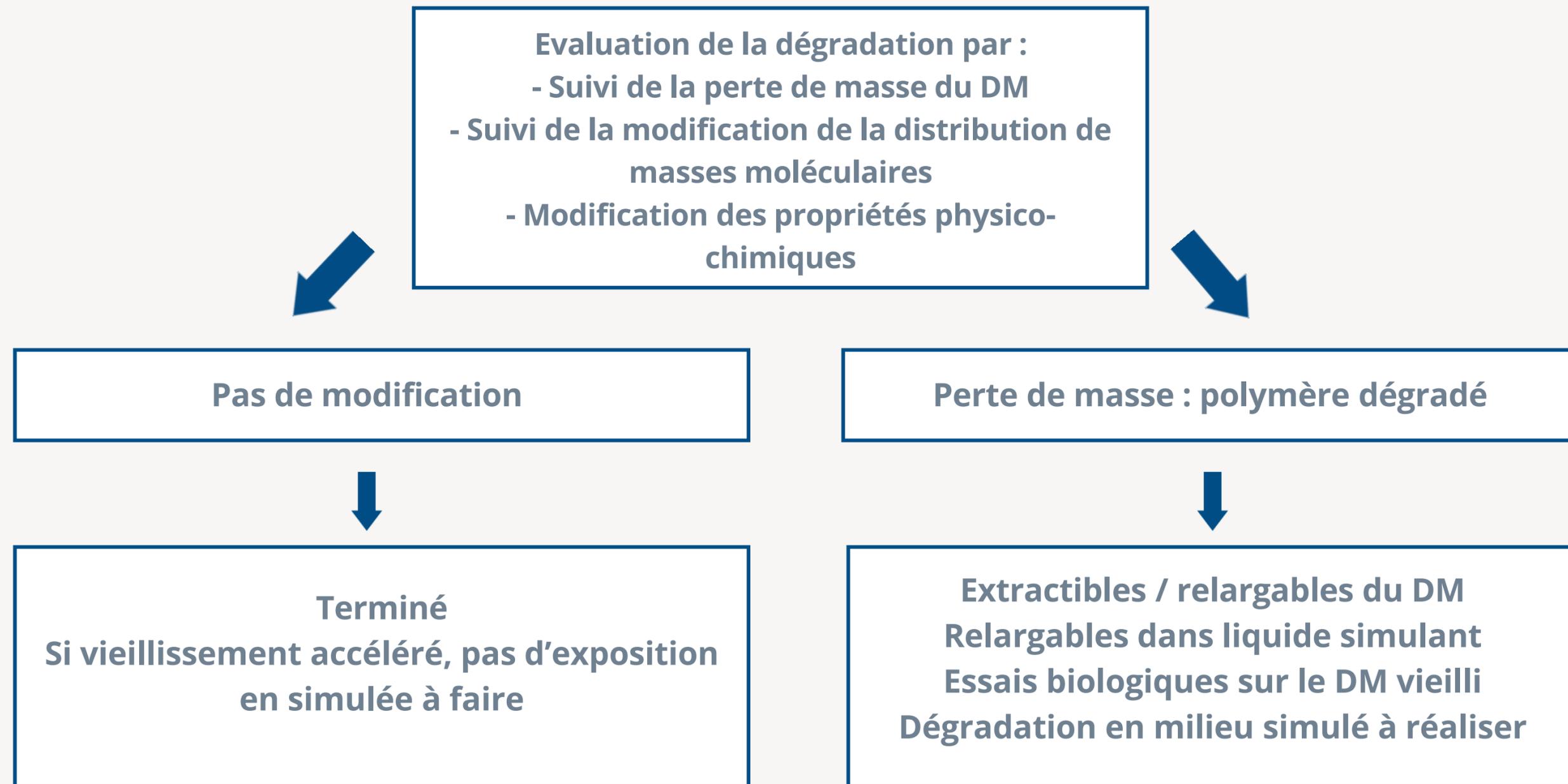
Des normes spécifiques par type de DM (polymères) existent :

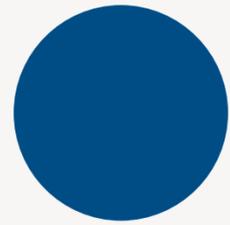
- ISO 17381 pour les DM à base de PLA
- ISO 11979-5 pour les implants ophtalmiques



Caractérisation des produits de dégradation des DM polymères non résorbables

Méthodologie





Conclusion

Dispositifs médicaux à base de polymères

- Gamme de DM très variée (de la cage cervicale en PEEK au pansement)
- Pour un même type de polymère, les propriétés sont modulables en jouant sur la formulation mais également entre 2 références commerciales différentes
- Présence de substances organiques non attendues
- Produits parfois sensibles à l'hydrolyse, à l'oxydation

La conception doit prendre en compte :

- La connaissance des matériaux constitutifs (nature, additifs, propriétés intrinsèques,...)
- La caractérisation physico-chimique à l'état initial : propriétés d'usage mais également extractibles à Les résultats sont à corrélés avec la formulation
- l'évaluation des produits de dégradation à Les résultats sont à corrélés avec la formulation du DM

Selon les résultats obtenus et/ou données bibliographiques, modification des formulations possibles.





isabelle.coco@rescoll.fr

www.rescoll.fr

