

# Polymères biorésorbables d'intérêt thérapeutique

Michel Vert

## Introduction

Au cours des cinquante dernières années, les polymères de synthèse ont envahi pratiquement tous les domaines d'activités pour lesquelles l'homme utilise des matériaux. Le domaine de la thérapeutique n'a pas échappé à ce phénomène et les biomatériaux comptent maintenant de nombreux systèmes à base de composés macromoléculaires dans leurs rangs. En exagérant peu, il est possible d'affirmer que, pratiquement, tous les matériaux organiques ou composites à base organique ont été essayés sous une forme ou sous une autre à des fins thérapeutiques, le thérapeute ayant toujours eu pour démarche de tirer parti de tout matériau nouveau mis à sa portée. Il y a d'abord eu les matériaux dérivés de matières naturelles, puis ceux dérivés de matières naturelles modifiées, enfin les matériaux entièrement synthétiques ou mixtes.

Le domaine de la santé est de plus en plus demandeur d'aides thérapeutiques dotées de propriétés spécifiques susceptibles de répondre à des cahiers des charges très contraignants. En effet, les aides thérapeutiques doivent non seulement apporter des solutions fonctionnelles mais aussi respecter la vie et ses mécanismes complexes.

Devenu mature, la chimie des polymères offre des possibilités quasi infinies de synthèse de molécules caractérisées par des structures modulaires que les progrès de la physico-chimie, de la physique et de la biologie des biomatériaux aident à concevoir en apportant des informations de plus en plus précises sur les lois de comportement au contact des fluides biologiques et des systèmes tissulaires.

L'homme attachant une grande importance à sa santé, le secteur peut absorber les valeurs ajoutées relativement élevées qui sont associées aux macromolécules complexes, ce que ne peuvent pas faire la plupart des autres domaines d'applications des polymères.

Parmi les applications thérapeutiques faisant appel à des systèmes macromoléculaires, il est possible de distinguer deux grandes classes : les *aides thérapeutiques permanentes* ou *prothèses*, auxquelles on demande la biostabilité en plus de la biofonctionnalité, et les *aides thérapeutiques temporaires* qui, comme le nom l'indique, doivent être biofonctionnelles pour une durée limitée, généralement le temps de la guérison. Le *tableau I* présente quelques cas typiques.

Les problèmes thérapeutiques relevant du concept d'aide temporaire sont nombreux et encore mal identifiés, mais tous justifient la recherche de matière biodégradable et, notamment, de polymères biodégradables afin d'éviter le maintien dans l'organisme de corps étrangers devenus inutiles et dont l'élimination nécessite souvent une réintervention chirurgicale pénible, dangereuse et coûteuse.

TABLEAU I. - Exemples d'aides thérapeutiques temporaires.

Problème	Solution
Altération de tissus mous	- sutures, agrafes, pansements, peau "artificielle"
Altération de tissus durs	- plaques, vis et clous pour l'ostéosynthèse, comblement de pertes de tissus osseux
Altération de tissus liquides	- plasma "artificiel", sang "artificiel", humeur vitrée
Altération des processus biologiques	- systèmes à libération contrôlée de principes pharmacologiquement actifs, - prodrogues macromoléculaires, - drogues macromoléculaires

Concevoir une macromolécule dégradable est en soi une chose facile pour un macromoléculariste. Il suffit d'introduire dans les chaînes moléculaires des liaisons fragiles susceptibles d'être coupées d'une manière ou d'une autre. Le nombre de systèmes macromoléculaires identifiés comme susceptibles d'être dégradables dans un milieu biologique est loin d'être nul.

Le *tableau II* présente quelques-uns des plus connus [2]. D'autre part, il faut savoir que l'un des grands intérêts des matériaux macromoléculaires est d'offrir des possibilités exceptionnelles d'adaptation des propriétés, que ce soit par l'incorporation d'additifs (plastifiants, charges, stabilisants, colorants, etc.) ou par modification des structures macromoléculaires (copolymérisation, modification chimique, etc.). Dès les premiers essais de matériaux macromoléculaires plastifiés à des fins thérapeutiques, il est apparu que les plastifiants, ainsi que de nombreuses petites molécules (monomère(s) résiduel(s), résidus d'amorceur, solvant(s) résiduel(s), colorants, etc.) diffusent plus ou moins rapidement dans les fluides biologiques dont la composition complexe en fait d'excellents solvants pour de nombreux composés solubles dans l'eau ou dans des milieux organiques. Cette diffusion est néfaste pour deux raisons. D'une part, les petites molécules diffusant peuvent être toxiques. D'autre part, leur diffusion entraîne un vieillissement du matériau. L'élimination progressive d'un plastifiant par diffusion dans les liquides biologiques ou les graisses conduit, par exemple, à la rigidification du biomatériau. Notons que, à l'inverse, l'absorption de petites molécules peut conduire également à des vieillissements inacceptables.

TABLEAU II. - Principaux polymères reconnus comme biodégradables d'après la littérature.

Polyanhydrides	Polyorthoesters
Polycyanoacrylates	Polyaminotriazoles
Polydihydropyranes	Polyuréthanes
Polypeptides	Polydepsipeptides
Polyphosphazènes	Polyesters aliphatiques

Répondre au cahier des charges d'une aide thérapeutique temporaire donnée est donc autrement difficile que de synthétiser des macromolécules dégradables ou biodégradables. L'examen des critères à respecter nous a amené à une logique de choix personnelle dont les critères essentiels sont mentionnés dans le tableau III.

TABLEAU III. - Lignes directrices sélectionnées pour le façonnage de polymères biorésorbables dans un organisme animal.

Lignes directrices	Objectif
1. Modification des propriétés par la voie des structures et non par des additifs	Biocompatibilité et conservation des propriétés
2. Squelette macromoléculaire non naturel	Biocompatibilité
3. Liaisons fragiles dans la chaîne principale	Biodégradabilité
4. Présence de groupes réactifs latéraux	Ajustement des propriétés sites de couplage covalent
5. Présence de centres chiraux dans la chaîne principale ou dans les chaînes latérales	Ajustement des propriétés
6. Utilisation de monomères hétérocycliques	Ajustement des propriétés par copolymérisation
7. Possibilité de modification chimique	Ajustement des propriétés
8. Unités de répétition pro-métabolites	Biorésorbabilité Biocompatibilité

Une telle stratégie nous a mené à entreprendre, dès 1975, l'étude de quelques familles de composés macromoléculaires dérivés de métabolites tels que les énantiomères d'acide lactique et l'acide glycolique puis, en 1978, les énantiomères d'acide malique et, enfin, en 1982 l'acide citrique. Le but est de tenter d'apporter des solutions originales à diverses applications thérapeutiques temporaires concernant la chirurgie et la pharmacologie, notamment l'administration programmée de principes actifs, en se fondant sur un nombre très limité de squelettes macromoléculaires reconnus comme adéquates et, surtout, sans faire appel à des additifs pour l'adaptation des propriétés. Ce dernier point impose de tirer parti uniquement de la voie structurale pour adapter les propriétés.

Dans notre démarche, les choix effectués doivent, un jour ou l'autre, passer l'épreuve de la réalité, c'est-à-dire l'évaluation in vivo chez l'homme et ne pas rester au seul stade de la prospection scientifique, le terme "biomatériau" n'ayant de sens qu'assorti à une finalité thérapeutique réelle, que celle-ci soit proche ou lointaine. La prospection est donc toujours une longue histoire dont le déroulement est rendu complexe par le contact avec la vie.

## Les poly( $\alpha$ -hydroxy-acides)

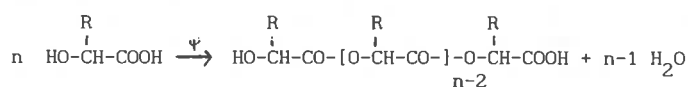
Les poly( $\alpha$ -hydroxy-acides) sont des polymères dont la formule générale est  $[-O-CH(R)-CO-]_n$ . Ils dérivent des hydroxy-acides correspondant  $HO-CH(R)-COOH$ . Les composés les plus connus et les plus intéressants sont les polymères, copolymères et stéréocopolymères à base d'acide glycolique (GA) et des acides L- et D-lactiques (L-LA et D-LA en configurations relatives ou S-LA et R-LA en configurations absolues).

Le tableau IV présente les formules types des composés que l'on peut synthétiser ; il est facile de voir que ces dérivés répondent aux critères du tableau III lorsqu'on sait qu'il a été démontré depuis longtemps qu'ils se dégradent par voie hydrolytique simple, c'est-à-dire non enzymatique, pour redonner les hydroxy acides métabolites de départ.

TABLEAU IV. - Poly( $\alpha$ -hydroxy-acides) dérivés des acides glycoliques et lactiques.

Formules	Sigles et noms
$-(O-CH_2-CO)-_n$	PGA poly(acide glycolique)
$-(O-\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-CO)-_n$	PLA100 poly(L-acide lactique)
$-(O-\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-CO-)_n-(O-CH_2-CO)-_q$	PLA (100-Y) GA Y ( $Y=q/(n+q)$ ) copolymères L-LA/GA
$-(O-\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-CO-)_n-(O-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-CO)-_p$	PLA X ( $X=100n/(n+p)$ ) (stéréocopolymères)
$-(O-\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-CO-)_n-(O-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-CO-)_p-(O-CH_2-CO)-_q$	PLA X GA Y ( $X=100n/(n+p+q)$ ) ( $Y=100q/(n+p+q)$ ) (terpolymères)

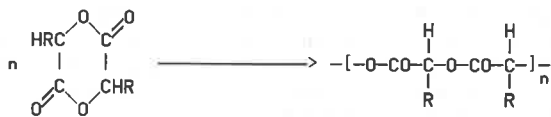
La polycondensation des hydroxy-acides conduit à des oligomères dont la masse moléculaire moyenne en nombre dépasse rarement 2 000-3 000.



Bien que leurs masses moléculaires soient faibles, il est déjà possible de différencier les propriétés de tels oligomères par voie structurale puisque l'acide L-lactique conduit, généralement, à des poudres cristallines tandis que l'acide racémique ou DL-lactique conduit à des pâtes plus ou moins visqueuses ou à des verres à basses températures de transition vitreuse.

Pour obtenir des polymères de hautes masses moléculaires (jusqu'à plusieurs millions), il faut passer par la voie de la poly-

mérisation par ouverture de cycle. Les monomères de base sont alors le glycolide et les L- et DL-lactides :



(R = H, glycolide ; R = CH<sub>3</sub>, lactide)

Les polymères de hautes masses moléculaires sont obtenus par l'intermédiaire d'un mécanisme de croissance des chaînes original. Ce mécanisme consiste en une addition par paire des unités de répétition, ce qui conduit à des structures configurationnelles aux distributions de stéréoséquences particulières par rapport à celles obtenues dans le cas de monomère cyclique classique. En effet, le glycolide et les lactides sont des monomères formés de deux unités de répétition comme le montre la formule ci-dessus. Les poly( $\alpha$ -hydroxy-acides) de hautes masses moléculaires apparaissent donc, d'un point de vue mécanistique, plutôt des polydimères, un point extrêmement intéressant sur le plan de la seule science des polymères.

Pour une même chaîne principale de type polyester aliphatique, on aboutit à des composés macromoléculaires aux propriétés physiques, mécaniques et biologiques très différentes selon la nature des radicaux R, leur disposition dans l'espace et leur distribution le long de la chaîne principale (structure configurationnelle) [1]. Par exemple, le poly(acide glycolique) est un polymère cristallin ( $T_f = 228 \text{ }^\circ\text{C}$ ) à courte durée de vie (résorption totale en moins de six mois) qui est utilisé actuellement pour fabriquer des sutures biorésorbables en raison de son excellente aptitude à former des fibres à tenacité relativement élevée. Le poly(acide L-lactique) ou PLA 100 est aussi un polymère cristallin ( $T_f = 180\text{-}90 \text{ }^\circ\text{C}$ ) mais sa durée de vie est beaucoup plus grande puisqu'il faut, lorsqu'il est convenablement mis en œuvre, plusieurs années pour qu'il se résorbe. Au contraire, le poly(DL-acide lactique) est un copolymère vitreux amorphe ( $T_v = 60 \text{ }^\circ\text{C}$ ) qui se résorbe en quelques mois. Les stéréocopolymères PLA X se résorbent plus ou moins vite selon la valeur de X, de même que les copolymères PLA X GA Y selon X et Y. En fait, la vitesse de dégradation et la résorption de ces polymères dépendent de nombreux facteurs [2] dont la liste est donnée par le tableau V.

C'est le grand nombre de ces facteurs qui explique l'imprécision de la littérature en ce qui concerne les caractéristiques exactes des polymères dérivés de l'acide glycolique et des acides L- et D-lactiques.

Afin de montrer que cette famille de polymères permet bien d'élaborer des objets aux finalités pratiques très diversifiées, signalons qu'actuellement les systèmes thérapeutiques suivants sont en cours d'évaluation clinique chez l'animal ou chez l'homme et pour certains déjà commercialisés : sutures pour l'anastomose interne, plaques, vis et clous pour l'ostéosynthèse, c'est-à-dire pour la fixation interne des fractures osseuses en remplacement d'éléments métalliques, plancher orbitaire, bouchons intramédullaires, éléments déformables pour le comblement de pertes de tissus osseux (la France occupant une excellente place dans ces domaines), microsphères injectables pour l'administration prolongée d'agents tumoraux destinés à lutter contre le cancer de la prostate. D'autres systèmes sont en cours de prospection : nanoparticules pour la libération contrôlée de principes actifs par voies entérales ou parentérales, poudre chargée d'antibiotique pour antibiothérapie locale avant suture de plaies opératoires, clips filtrants pour retenir les embolies post-opératoires et éviter les risques d'embolies pulmonaires ou cérébrales, etc. Après quelques trente années d'efforts de recherche, les poly( $\alpha$ -hydroxy-acides) apparaissent donc comme des polymères biorésorbables dotés d'un grand potentiel thérapeutique [3]. Ils sont actuellement livrés à la créativité des thérapeu-

tes qui, en collaboration avec les chimistes et de nombreuses autres disciplines, devraient imaginer de nouvelles applications tirant parti de leurs remarquables propriétés intrinsèques et de la possibilité d'adapter ces dernières par l'intermédiaire de la copolymérisation et de la stéréocopolymérisation.

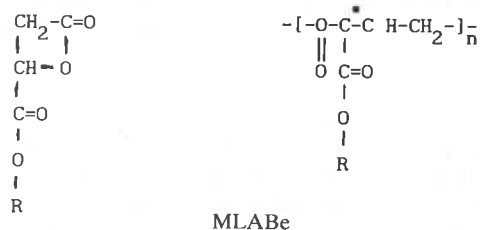
Il faut, toutefois, noter que les poly( $\alpha$ -hydroxy-acides) dérivés des acides glycolique et lactiques sont des polyesters aliphatiques neutres dont les molécules n'offrent aucune possibilité pour l'élaboration de composés macromoléculaires hydrosolubles.

TABLEAU V. - Facteurs qui peuvent influencer la dégradation des poly( $\alpha$ -hydroxy acides) *in vitro* ou *in vivo*.

Structure chimique
Composition chimique pour les copolymères
Distribution des unités de répétition
Présence de groupes ioniques
Présence de défauts dans les chaînes (unités étrangères)
Structure configurationnelle
Masse moléculaire moyenne
Distribution des masses moléculaires (polymolécularité)
Présence de composés de faibles masses moléculaires (monomère(s) résiduel(s), oligomères, solvant(s) résiduel(s), traces d'amorceur, principe actif, etc.)
Conditions de mise en œuvre
Taille et forme
Procédé de stérilisation
Morphologie (amorphe contre semi-cristalline, présence de microstructures, présence de contraintes résiduelles)
Histoire thermique (recuit contre trempe)
Temps de stockage
Site d'implantation
Présence de composés absorbés ou adsorbés (eau, lipides, ions, etc.)
Phénomènes physico-chimiques (échange d'ions, force ionique, pH)
Facteurs physiques (changement de taille, de forme, des coefficients de diffusion des espèces mouvantes, de la balance hydrophile-hydrophobe, contraintes mécaniques, microfractures induites par les contraintes ou les solvants)
Mécanisme d'hydrolyse (eau contre intervention d'enzymes)

## Poly( $\beta$ -hydroxy-acides) fonctionnalisés hydrosolubles

Afin de disposer de macromolécules biorésorbables hydrosolubles et répondant aux critères du tableau III, nous nous sommes tournés vers des polyesters aliphatiques fonctionnalisés dérivés des métabolites multifonctionnels du cycle de Krebs. Le premier choix a porté sur l'acide malique. En 1979, le poly( $\beta$ -acide malique) a été synthétisé pour la première fois par polymérisation d'une  $\beta$ -lactone substituée, le malolactonate de benzyle ou MLABe à partir de l'acide bromosuccinique [4].



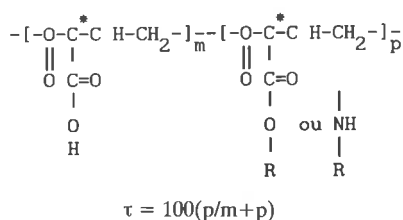
Famille poly( $\beta$ -acide malique)

(\* = atome de carbone chiral, R = H, alkyle, aryle, ou cation)

En 1985, une voie de synthèse des homopolymères optiquement actifs et de stéréocopolymères de diverses compositions énantiomériques a été découverte en partant des énantiomères de l'acide aspartique [5]. A la même époque, une autre voie a été proposée à partir des énantiomères de l'acide malique lui-même [6]. Toutes ces voies aboutissent à un monomère hétérocyclique du type  $\beta$ -lactone, le malolactonate de benzyle ou MLABe dont la polymérisation par voie anionique conduit au poly(malolactonate de benzyle) ou les groupes acide carboxylique hydrophiles sont temporairement protégés sous forme d'ester benzyle. La difficulté à ce niveau était de déprotéger les groupes carboxyliques estérifiés sans altérer les groupes ester aliphatiques formant la chaîne principale. Cette délicate sélection a été obtenue en faisant appel à l'hydrogénolyse catalytique sur charbon palladié qui permet d'aboutir à un poly( $\beta$ -acide malique) totalement déprotégé et donc exempt de résidu benzyle [7]. Ce polymère est soluble dans l'eau quel que soit le pH et quelle que soit la structure configurationnelle des chaînes. Il est parfaitement biocompatible et se dégrade rapidement en milieu aqueux à pH neutre pour redonner en quelques dizaines de jours l'acide malique de départ. En milieu acide, la dégradation hydrolytique est très rapide [8].

Le poly(L- $\beta$ -acide malique) vient d'être découvert dans un micro-organisme du type moisissures, *Physarum Polycephalum*, par des chercheurs allemands [9]. Il est intéressant de noter que l'identification du produit naturel a été grandement facilitée par l'existence du composé synthétique. C'est probablement la première fois qu'un polymère naturel est synthétisé avant d'avoir été découvert dans la nature. Le poly(L- $\beta$ -acide malique) synthétique présente les mêmes activités biologiques que le dérivé naturel (inhibition de DNA-polymérase) et les deux sont maintenant étudiés conjointement entre la France et l'Allemagne dans le but de tirer parti des possibilités de modification des structures chimiques et configurationnelles offertes par la voie synthétique pour identifier les mécanismes biologiques.

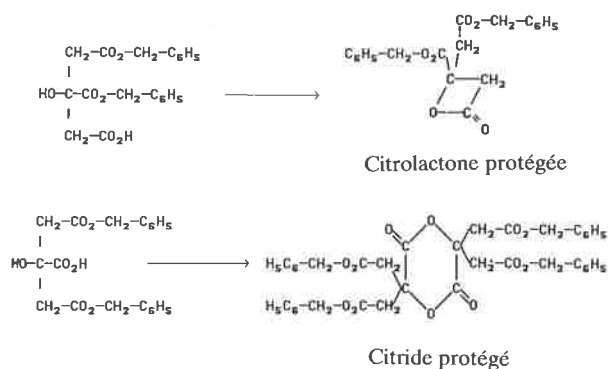
Le poly( $\beta$ -acide malique) peut être facilement modifié chimiquement, notamment en attachant des composés à hydrogènes mobiles tels que des alcools ou des amines à l'aide d'un agent de couplage classique comme le dicyclohexyl carbodiimide (DCC). De tels couplages ont été réalisés, mais il est très vite apparu que l'utilisation des groupes acide carboxylique solubilisants conduit rapidement à une perte de l'hydrosolubilité, notamment pour des taux de substitution  $\tau$  supérieurs à 20-30 % [10].



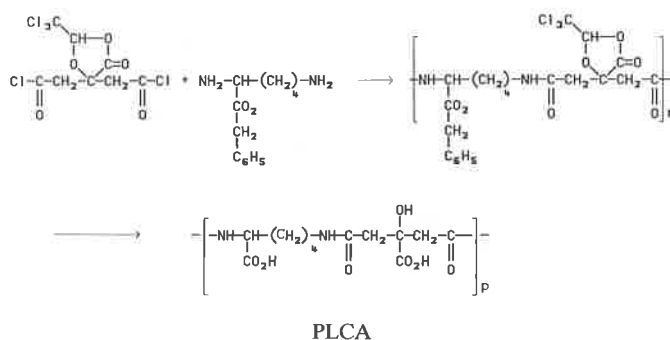
## Les polyamides fonctionnalisés hydrosolubles

Afin de pallier au phénomène d'insolubilisation lors des couplages covalents sur les groupes carboxyliques solubilisants tout en suivant la stratégie définie précédemment, nous avons envisagé la synthèse d'un polyester porteur de plusieurs fonctions hydrophiles dont une seule serait utilisée pour la fixation de substituants, les autres continuant alors à assurer la solubilisation des systèmes conjugués résultants.

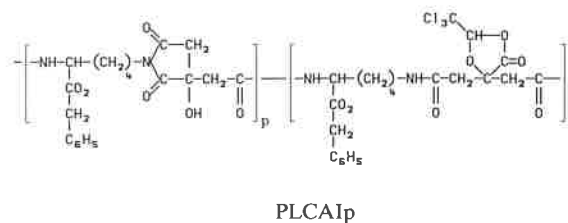
L'acide citrique, hydroxy-acide tétrafonctionnel, et les polymères de type poly( $\alpha$ -hydroxy acide) ou de type poly( $\beta$ -hydroxy acide) dérivés paraissent particulièrement séduisants. Cependant aucun de ces deux polymères n'a pu être obtenus, les monomères cycliques citride et citrolactone protégés s'étant révélés stables et donc non polymérisables [11].



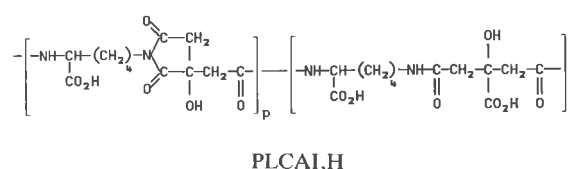
Afin de pallier cet échec, nous nous sommes tournés vers un polycondensat de type polyamide aliphatique fonctionnalisé en combinant un métabolite diaminé, la L-lysine, à un diacide dérivé de l'acide citrique après protection des autres groupes fonctionnels portés par ces molécules précurseurs [12]. Après déprotection, la réaction de base devait fournir le poly(L-lysine citramide) selon les réactions suivantes :



En fait, une étude approfondie de la structure des polymères obtenus après polycondensation interfaciale avec agitation a montré qu'une réaction secondaire d'imidification se produit et que le polymère résultant est un copolymère PLCAIp dont une partie des groupes fonctionnels acide et amide sont consommés pour former des cycles imide intrachaines selon une réaction classique des poly(acides amiques) aliphatiques ou aromatiques :

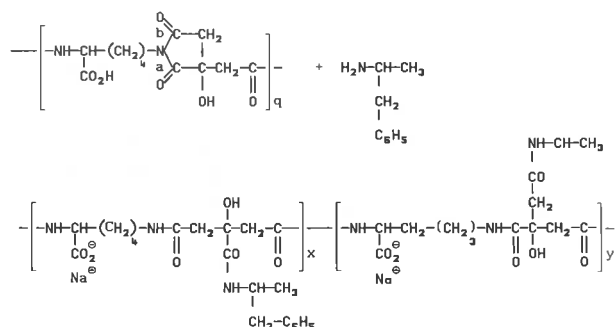


Après déprotection par hydrolyse catalytique, on obtient le polymère suivant dans lequel les cycles imide sont conservés :

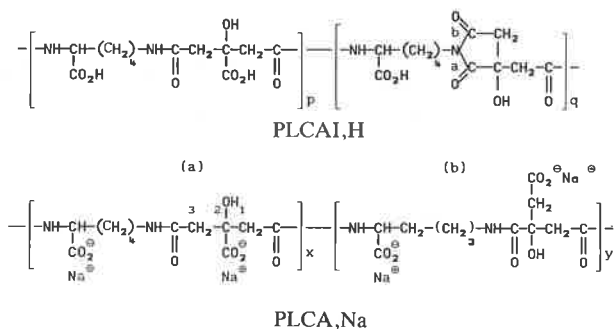


Cette réaction secondaire s'est avérée particulièrement bénéfique puisque, en fin de compte, elle permet de coupler les amines

primaires directement, c'est-à-dire sans agents de couplage selon une réaction du type :



Le poly(L-lysine citramide) (PLCA,Na) obtenu après hydrolyse alcaline des cycles imide de PLCAI,H est un copolymère à structure plus complexe que celle attendue mais très voisine. En effet, ce copolymère est composé d'unité L-lysine et acide citrique en enchaînements de type glutarique (ouverture a) et de type succinique (ouverture b). Il est hydrosoluble quel que soit le pH.



Il est parfaitement biocompatible et surtout il reste hydrosoluble lorsque tous les groupes acide carboxylique de type citrique sont hydrophobisés sous forme d'amide, les groupes acide carboxyli-

que des résidus lysine et les groupes hydroxyle des résidus citrique étant parfaitement capables d'assurer l'hydrosolubilisation de l'ensemble.

En conclusion, on peut dire que les divers exemples présentés démontrent qu'il est désormais possible de façonner des macromolécules pour répondre aux divers cahiers des charges des thérapies temporaires de type chirurgical et de type pharmacologique. Il est fondamental que les systèmes conçus et étudiés soient biorésorbables car il est fort probable que, tôt ou tard, le thérapeute et le législateur refuseront l'introduction d'aides thérapeutiques temporaires dans l'organisme humain si celles-ci ne peuvent pas être éliminées après usage, ou, en d'autres termes, à propriétés et coûts comparables, il y a fort à parier que la préférence sera donnée aux systèmes biorésorbables.

## Bibliographie

- [1] M. Vert, P. Christel, F. Chabot, J. Leray, in "Macromolecular Biomaterials" (G.W. Hastings & P. Ducheyne Eds), CRC Press Inc., New York, **1984**, 119.
- [2] M. Vert, in "Degradable Materials", CRC Press, Boca Raton, **1990**, 11.
- [3] M. Vert, *Angew. Makromol. Chem.*, **1989**, 166/167, 155.
- [4] M. Vert, R.W. Lenz, *ACS Polymer Preprints*, **1979**, 20 (1), 608.
- [5] Ph. Guérin, M. Vert, C. Braud, R.W. Lenz, *Polym. Bull.*, **1985**, 14, 187 ; Ph. Guérin, J. Francillette, C. Braud et M. Vert, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **1986**, 6, 305.
- [6] S.C. Arnold, R.W. Lenz, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **1986**, 6, 285.
- [7] A. Caron, C. Bunel, C. Braud, M. Vert, *Polymer*, sous presse.
- [8] C. Braud, C. Bunel, M. Vert, *Polym. Bull.*, **1985**, 13, 293.
- [9] H. Fischer, S. Erdmann, E. Holler, *Biochemistry*, **1989**, 28, 5219.
- [10] C. Braud, M. Vert, in "Polymers as Biomaterials" (S.W. Shalaby, A.S. Hoffman, B.D. Ratner & T.A. Horbett Eds), Plenum Publ. Co., **1984**, 1.
- [11] M. Boustta, thèse université de Rouen, Rouen, 8/2/1988.
- [12] M. Boustta, J. Huguet, M. Vert, *Makromol. Chem., Macromol., Symposium*, **1991**, 47, 345.