



Effet de l'exsudation des additifs sur les propriétés d'usage d'un dispositif médical implantable (cathéter)

Micheal Nouman

► To cite this version:

Micheal Nouman. Effet de l'exsudation des additifs sur les propriétés d'usage d'un dispositif médical implantable (cathéter). Biomatériaux. Université Paris Saclay (COmUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS056 . tel-01968015

HAL Id: tel-01968015

<https://theses.hal.science/tel-01968015>

Submitted on 2 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE DE DOCTORAT

DE

L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY

PREPAREE A

La Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS-SUD 11

Ecole Doctorale : Innovation thérapeutique du fondamental à l'appliqué

Pôle: Pharmacotechnie et physico-chimie

Discipline : Pharmacotechnie et biopharmacie

Par

Micheal NOUMAN

Effet de l'exsudation des additifs sur les propriétés d'usage d'un dispositif médical implantable (cathéter)

Soutenue le 10 mars 2017 devant la commission d'examen :

<i>Rapporteurs :</i>	Dr. Cédric LORTHIOIR	Chargé de Recherche CNRS
	Pr. Véronique MIGONNEY	Professeur Université Paris 13
<i>Examineurs :</i>	Pr. Sophie GANGLOFF	Professeur Université Reims
<i>Président :</i>	Dr. Alexandre DAZZI	Professeur Université Orsay
<i>Directeur de la thèse :</i>	Pr. Najet YAGOUBI	Professeur Paris Sud
<i>Co-directeur de la thèse :</i>	Dr. Johanna SAUNIER	MCU-HDR Université Paris Sud
	Dr. Emile JUBELI	MCU Université Paris Sud

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée à la faculté de pharmacie de l'Université Paris-Sud, en parallèle de mon travail à la pharmacie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil. Ces années de dur labeur n'étaient jamais facile mais la vie n'est pas avoir et obtenir, mais «être et devenir».

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au professeur Najet YAGOUBI pour m'avoir accueilli dans son équipe. Un grand merci pour ton aide, ton soutien, ta clairvoyance et surtout pour ta compréhension, sinon je n'aurais pu finir ma thèse à temps.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements au Docteur Johanna SAUNIER qui fut pour moi un directeur de thèse attentif. Merci pour ton encadrement, tes conseils, la confiance que tu m'as accordée, ta grande disponibilité, ta rigueur scientifique et enfin merci pour tout Johanna.

Je remercie de tout cœur le Docteur Emile JUBELI. Merci pour tes qualités humaines et scientifiques, ton écoute, ta patience, merci pour le temps que tu m'as toujours accordé, pour tes multiples encouragements répétés tout au long de cette thèse. Merci d'être si proche de moi, je te considère comme mon frère avant d'être mon co-directeur de thèse.

Je tiens aussi à exprimer ma profonde reconnaissance au Docteur Caroline AYMES-CHODUR pour la sympathie et l'aide qu'elle m'a témoignées durant ces années.

Je tiens à remercier spécialement le Docteur Stéphanie POULLAIN, pharmacien et chef de service de la pharmacie du CHI de Créteil. Les mots me manquent pour exprimer ma gratitude. Stéphanie, étant déjà passée par cette période, tu connais bien les difficultés à mener un travail hospitalier et universitaire en même temps. Merci du fond du cœur pour m'avoir permis de réaliser ma thèse dans les meilleures conditions.

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents «*Tawfik* et *Ebtesam*» qui ont su me donner toutes les chances pour réussir. Merci pour vos sacrifices, votre amour, votre soutien constant et de toutes les valeurs que vous m'avez transmises. Mes chers parents, j'espère

être à la hauteur de votre fierté inconditionnelle et je vous dédie cette thèse. Cette fois-ci, je peux répondre à votre question « *Est-ce que ça va encore être long ?* » Non, car c'est fini !

Je ne saurais oublier de remercier chaleureusement mes sœurs «*Dalal, Diana et Abir*» ainsi que leurs enfants et maris. Malgré notre éloignement depuis de nombreuses années mais votre lointaine présence, vous êtes mon cercle premier et mon bonheur, votre soutien indestructible me rend heureux et serein. Je vous aime, tous.

Je ne saurais terminer sans souligner le soutien amical et chaleureux de mes amis de laboratoire : Philippe-Henri, Joudi, Afif, Sonia et tous les stagiaires que j'ai croisés pendant cette thèse. Tous ces instants autour d'un sandwich ou d'un café ont été autant de moments de détente indispensables pour une complète expression scientifique.

Je remercie par ailleurs tout le personnel de l'équipe Matériaux et Santé et plus particulièrement Madame Nicole GOURLAIN et Madame Katia MANERLAX.

Enfin, dernier remerciement mais non des moindres, j'adresse un remerciement particulier à mon cher ami d'enfance «*Yousef*».

"Cela paraît toujours impossible, jusqu'à ce que ce soit fait" - Nelson Mandela

SOMMAIRE

<i>Introduction générale</i>	8
Chapitre I: Etude bibliographique	24
Article de revue: "Additive blooming in polymer materials: Consequences in the pharmaceutical and medical field"	25
1. Introduction	26
2. Physico-chemistry and evaluation of blooming	28
2.1 Species involved in blooming phenomenon	28
2.2 Mechanism of blooming: thermodynamic and kinetic factors	29
2.3 Parameters influencing the blooming	32
2.3.1 Solubility	32
2.3.2 Diffusion	35
2.3.3 Reported impact of different parameters on blooming occurrence	36
2.4 Methods of characterization for the blooming	37
3. Main fields in which the blooming has been studied	43
4. Blooming phenomenon in medical devices	45
5. Impacts of the blooming on materials properties	47
6. Specific impact in the medical field	48
6.1 Toxicity aspect	49
6.2 Particulate contamination and its potential risk on the health	53
6.3 Surface modifications and consequences	55
7. Conclusion	58
8. References	59

Chapitre II: Impact des procédés de stérilisation et du stress oxydatif sur la surface de polyuréthane présentant un phénomène de blooming	69
Article 2: “Impact of sterilization and oxidation processes on the additive blooming observed on the surface of polyurethane”	76
Abstract	77
Introduction	78
Materials and methods	82
Results	85
Discussion	104
Conclusion	110
Supporting information	112
References	115
 Chapitre III : Impact de l'exsudation des additifs sur la biocompatibilité des surfaces de polyuréthane utilisé dans les cathéters implantables	 122
Article 3: “Exudation of additives to the surface of medical devices: Impact on biocompatibility in the case of polyurethane used in implantable catheters	127
Abstract	127
Introduction	128
Materials and methods	131
Results	138
Discussion	153
Conclusion	157
References	158
 Discussion générale et Conclusion	 165

LISTE DES ABBREVIATIONS

AO	Antioxidant
AFM	Atomic force microscope
ATCC	American type culture collection
ATR	Attenuated total reflection
BI-ESC	Biological environmental stress cracking
BPS	Phosphate buffered saline
Ca	Calcium
COC	Cyclic olefin copolymer
C _p	Heat capacity
Cs	Caesium
DM	Medical device
DMEM	Dulbecco modified eagle's medium
DNA	Deoxyribonucleic acid
e ⁻	Electron
EBS	Ethylene bis stearamide
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy
GC	Gas chromatography
HALS	Hindered amine light stabilizers
HDI	Hexamethylene diisocyanate
HPLC	High performance liquid chromatography
HRP	Horseradish peroxidase
HSP	Hansen solubility parameters
HUVECs	Human umbilical vein endothelial cells
IL	Interleukin
IR	Infrared
ISO	International organization for standardization
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
kGy	Kilogray
kHz	Kilohertz
kW	Kilowatt
LDH	Lactate dehydrogenase
LDPE	Low-density polyethylene
LLDPE	Linear low-density polyethylene
LPS	Lipopolysaccharide
MDI	Methylene diphenyl diisocyanate
MDM	Monocyte-derived macrophages
MeV	Mega electron volt
MIO	Metal ion oxidation
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
MW	Molecular weight
PC	Polycarbonate
PCU	Polycarbonate-urethane

PE	Polyethylene
PEU	Polyetherurethane
PEUUs	Poly ether urethane ureas
PMA	Phorbol 12-myristate 13-acetate
PMMA	Poly(methyl methacrylate)
PNS	Parenteral nutrition solutions
PP	Polypropylene
PRP	Supernatant platelet rich plasma
PS	Polystyrene
PU	Polyurethane
PVC	Polyvinyl chloride
QI	Quantitative imaging
R _a	Average roughness
R _q	Root mean squared roughness
RED	Relative energy difference
SIDS	Sudden infant death syndrome
SIMS	Static secondary-ion mass spectrometry
THF	Tetrahydrofuran
TNF	Tumor necrosis factor
TOFMS	Time-of-flight mass spectrometry
TOF-SIMS	Time-of-flight secondary ion mass spectrometry
UVA	Ultra-violet absorber
WFI	Water for injection
XPS	X-ray photoelectron spectroscopy
Zn	Zinc

INTRODUCTION GENERALE

Les dispositifs médicaux (DM) connaissent un essor important; en effet, en raison de l'ingéniosité des concepteurs de ces dispositifs, leur emploi ne cesse d'augmenter dans un large spectre de soins médicaux. Malgré cela, le secteur du DM reste encore assez mal connu du grand public.

Selon le code de la santé publique, un DM est défini comme « *tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :*

- *de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *de maîtrise de la conception,*

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens»

Le DM doit répondre aux exigences essentielles de sécurité et de santé fixées par les directives européennes. En fonction du niveau de risque lié à leur utilisation, les DM sont classés par la directive européenne 93/42 amendée par la DE 2007/47 en 4 classes citées dans le tableau 1 :

Classe I	faible degré de risque
Classe IIa	degré moyen de risque
Classe IIb	potentiel élevé de risque
Classe III	potentiel très sérieux de risque (comprend les DM implantables actifs)

Tableau 1. Classification des DM

Les matériaux plastiques occupent une place majeure dans la conception des DM. Cela est dû à leur grande diversité de propriétés physico-chimiques, mécaniques et de surface. Le polyuréthane, le polystyrène, le polypropylène, le polysiloxane, le polychlorure de vinyle et le polyéthylène sont les polymères les plus utilisés au sein des DM. Les matériaux à base de polymères contiennent en outre des composés de faible masse molaire qui peuvent être des résidus de synthèse (oligomères, monomères, catalyseurs,...) mais aussi des additifs ajoutés volontairement pour améliorer certaines propriétés physico-chimiques (antioxydants, anti-ultraviolet, lubrifiants, etc ...). La nature et la concentration de ces additifs sont généralement des éléments confidentiels et font souvent partie du secret industriel.

Afin d'assurer l'utilisation aseptique du DM et la sécurité du patient, certains DM sont soumis à des procédés de stérilisation. En effet, le risque d'infection constitue un point critique en milieu hospitalier, puisque chaque année près d'un patient sur vingt contracte une infection nosocomiale (chiffre 2012). Ces infections représentent de manière directe près de 4000 décès par an en France; elles compliquent entre 5 et 30% des admissions et prolongent l'hospitalisation de 4 à 5 jours en moyenne, nécessitant des traitements anti-infectieux et des examens de diagnostic et de suivi, ce qui résulte en un surcoût financier important (de quelques centaines d'euros pour les cas les plus bénins d'infections urinaires à

plusieurs dizaines de milliers d'euros en cas d'infection sévère nécessitant des soins intensifs et de la réanimation).

Selon l'Agence Française des Normes et réglementation (AFNOR), la stérilisation est « *la mise en œuvre d'un ensemble de méthodes et de moyens validés visant à supprimer tous les micro-organismes viables, de quelque nature que ce soit et sous quelque forme que ce soit, portés par un objet parfaitement nettoyé* »

Les DM peuvent être stérilisés par plusieurs méthodes ; le choix de l'une d'entre elles dépend de la sensibilité aux agents de stérilisation qui est directement liée à la nature chimique du DM et au type de matériaux utilisés pour l'emballage. Dans tous les cas, aucune méthode n'est universelle, c'est-à-dire applicable pour stériliser tous les types de DM. Les principales méthodes de stérilisation s'appuient, soit sur des procédés physiques (ionisation, température), soit sur des procédés chimiques. La stérilisation par effet thermique est réalisée dans un autoclave qui utilise de la vapeur d'eau sous pression, la stérilisation par chaleur sèche, plus simple mais peu fiable, étant peu utilisée. L'autoclavage est la méthode la plus utilisée en milieu hospitalier et permet de stériliser des DM à la base de matériaux résistants aux températures et pressions élevées. Pour stériliser les matériaux, il est aussi possible de les exposer à des gaz oxydants (ozone, peroxyde d'hydrogène, acide peracétique) ou alkylants (oxyde d'éthylène, mélange vapeur/formaldéhyde,...etc). Dans ce cas, la stérilisation à l'oxyde d'éthylène est majoritairement utilisée. Bien que longue (cycle de désorption du produit) et complexe, cette technique est largement utilisée par l'industrie des DM à usage unique (85 % en 2014). Pour la part restante, la stérilisation s'effectue au moyen de rayonnements ionisants, qui sont de trois types :

Références

1. S Kumbar, C.L., and M Deng Eds., *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*, Elsevier Pub. 2014.
2. N. lamba, K.W., and S cooper, *Polyurethanes in Biomedical Applications*. 1998.
3. Cooper, R.W.H.a.S.L., *The in-vitro and in-vivo biostability of polyurethanes," presented at the Fourth World Biomaterials Congress, Berlin, Germany*. 1992.
4. Cooper, M.D.L.a.S.L., *Polyurethanes in Medicine*, CRC Press, Boca Raton, Florida. 1986.
5. nolan, W.M.a.K., *Disposable Medical Supplies Industry Study ,2196*. The fredonia Group, 2007.
6. lehr, P., *Global Market for Catheters: Market Research Report*, Bcc research. 2012.
7. Szycher, M., *Opportunities in Polyurethane Elastomers : Industrial and Medical Applications*. 1989.
8. Pierce.WS, *Polymers in Medicine and Surgery*.New.York:Plenum. 1975: p. 263.
9. Kolff, T., G. Burkett, and J. Feyen, *Copolyether-Urethanes as Materials for Artificial Hearts*. Biomaterials, medical devices, and artificial organs, 1973. **1**(4): p. 669-679.
10. Pentz, W.J.a.K., R. G., *Hydrolytic Stability of Polyurethane Elastomers*. 1975.
11. Ihlenfeld, J.V., et al., *Measurement of transient thrombus deposition on polymeric materials*. Thrombosis research, 1979. **14**(6): p. 953-967.
12. J.W. Boretos, W.S.P., R.E. Baier, A.F. Leroy, and H. J. Donachy, *Surface and bulk characteristics of a polyurethane for artificial hearts*. Biomed Mater., 1975. **9**: p. 327-34
13. Boretos, J.W., *Past, present and future role of polyurethanes for surgical implants*. Pure and Applied Chemistry, 1980. **52**(7): p. 1851-1855.

CHAPITRE I

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Additive blooming in polymer materials: Consequences in the pharmaceutical and medical field

Micheal Nouman, Johanna Saunier*, Emile Jubeli, Najet Yagoubi

Laboratoire “Matériaux et santé”, EA 401, UFR de pharmacie, Université Paris-Sud 11, 5, rue

JB Clément, 92296 Châtenay Malabry, France

Abstract

This article presents a comprehensive review of scientific literature concerning the blooming of additives on the surface of polymers, a phenomenon that depends on the solubility of an additive in a polymer and occurs in a time that depends on the diffusion coefficient of the additive in the polymer. Blooming is an important phenomenon as its occurrence can modify the material properties and lowers its resistance to degradation. We report the parameters that influence the occurrence of blooming such as temperature, polymer morphology, additive shape and size. We also highlight the main fields in which the blooming was studied, the consequences of blooming on the material properties and the various characterization methods that are able to analyze the blooming phenomenon in situ. We focused next on the biomedical field, as blooming of additives on the surface of medical devices, especially those that are implanted or in contact with body fluids, can impact the device biocompatibility and represent a risk for the patient.

Keywords

Blooming – Polymer - Additive – Diffusion – Medical devices - Biocompatibility

1. Introduction

According to IUPAC «International Union of Pure and Applied Chemistry», the blooming is defined as the process in which one component of a polymer mixture, usually not a polymer, undergoes phase separation and migration to an external surface of the mixture [1].

As known, polymers contain additives (such as plasticizers, lubricants, stabilizers, antioxidants..), which are added by the manufacturer to improve the process, the physical and chemical properties, or to prevent the discoloration and the loss of mechanical properties caused by the oxidation of polymers [2] [3]. Most of these additives are compounds of low molecular weight (MW) and are added in a low amount (below 1% in most cases). These additives must be well incorporated into the polymer in order to ensure their intended functions, that is why, during polymer based materials fabrication, a melting process is performed to mix additive with the melt polymer, before, for example, extruding or molding the material and cooling it to the room temperature.

Different states of additives within the polymer could be encountered during and after this processing, and depending on them, the material can undergo or not blooming. Three cases are possible [4]:

- (i) The additive is not or poorly soluble at room temperature and even at the processing temperature: as a consequence, it will be dispersed as particles (for example pigment or filler) and only a very low amount of additive will be dissolved in the material. In this case blooming will not be observed, but a phenomenon of chalking can occur. It

- [201] B. Konwaler, Pulmonary emboli of cotton fibers, *Am. J. Clin. Pathol.* 20 (1950) 385–389.
- [202] A. Bainborough, K. Jericho, Cor pulmonale secondary to talc granulomata in the lungs of a drug addict., *Can. Med. Assoc. J.* 103 (1970) 1297.
- [203] G.B. Hopkins, Pulmonary angiothrombotic granulomatosis in drug offenders, *Jama.* 221 (1972) 909–911.
- [204] J.W. Puntis, K.M. Wilkins, P.A. Ball, D.I. Rushton, I.W. Booth, Hazards of parenteral treatment: do particles count?, *Arch. Dis. Child.* 67 (1992) 1475–1477.
- [205] J. Hunt, M. Farthing, L. Baker, P. Crocker, D. Levison, Silicone in the liver: possible late effects., *Gut.* 30 (1989) 239–242.
- [206] A. Cant, W. Lenney, N. Kirkham, Plastic material from a syringe causing fatal bowel necrosis in a neonate, *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 296 (1988) 968.
- [207] C. Kirkpatrick, Particulate matter in intravenous fluids-the importance for medicine, *Krankenhauspharmazie.* 9 (1988) 487–490.
- [208] M.R. Brunstedt, N.P. Ziats, S.P. Robertson, A. Hiltner, J.M. Anderson, G.A. Lodoen, C.R. Payet, Protein adsorption to poly(ether urethane ureas) modified with acrylate and methacrylate polymer and copolymer additives, *J. Biomed. Mater. Res.* 27 (1993) 367–377.
- [209] B.D. Ratner, R.W. Paynter, Polyurethane surfaces: the importance of molecular weight distribution, bulk chemistry and casting conditions, in: H. Planck, G. Egbers, I. Syré (Eds.), *Polyurethanes Biomed. Eng.*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1984: p. 41.
- [210] M.R. Brunstedt, N.P. Ziats, V. Rose-Caprara, P.A. Hiltner, J.M. Anderson, G.A. Lodoen, C. Payet, Attachment and proliferation of bovine aortic endothelial cells onto additive modified poly(ether urethane ureas), *J. Biomed. Mater. Res. A.* 27 (1993) 483–492.
- [211] E. Brinkman, A. Foot, L. Van der Does, A. Bantjes, Platelet deposition studies on copolyether urethanes modified with poly(ethylene oxide), *Biomaterials.* 11 (1990) 200–205.
- [212] M.R. Brunstedt, N.P. Ziats, M. Schubert, P.A. Hiltner, J.M. Anderson, G.A. Lodoen, C.R. Payet, Protein adsorption onto poly(ether urethane ureas) containing methacrol 2138F: A surface-active amphiphilic additive, *J. Biomed. Mater. Res.* 27 (1993) 255–267.
- [213] T.M. McNicholas, D.J. Mastel, J.D. Anderson, R.J. Deskin, Intraocular lens insertion apparatus, Google Patents, 2004.
- [214] A. Singh, W. Lawrence, J. Autian, Embryonic-fetal toxicity and teratogenic effects of a group of methacrylate esters in rats, *J. Dent. Res.* 51 (1972) 1632–1638.
- [215] S.V. Kevy, M.S. Jacobson, Hepatic effects of a phthalate ester plasticizer leached from poly(vinyl chloride) blood bags following transfusion., *Environ. Health Perspect.* 45 (1982) 57.

CHAPITRE II

**Impact des procédés de stérilisation
et du stress oxydatif sur la surface de
Polyuréthane présentant un
phénomène de blooming**

Les DM peuvent subir des contraintes de nature variées qui peuvent dégrader et modifier leur surface et donc modifier leur biocompatibilité. Parmi ces contraintes, les effets de la stérilisation peuvent être non négligeables. En effet les DM ne doivent pas exposer le patient à un risque d'infection. Les infections liées aux soins est un enjeu de santé public majeur. Pour cela, tous les dispositifs médicaux sont donc, selon leur usage au moins désinfectés, au mieux stérilisés. Par exemple, le matériel réutilisable comme les endoscopes sont lavés dans des solutions de désinfectant, alors que les bistouris sont stérilisés par autoclavage. Quant aux DM à usage unique, la stérilisation est faite le plus souvent par oxyde d'éthylène ou par rayonnements ionisants. Le procédé par rayonnements ionisants est utilisé depuis plus de 50 ans et est particulièrement adapté à la stérilisation de grandes quantités de DM déjà conditionnés. Deux types de rayonnements ionisants sont plus particulièrement utilisés : les électrons accélérés (irradiation bêta) et les photons de haute énergie (rayons gammas). Industriellement les électrons accélérés sont produits par des générateurs de haute puissance (10-20 kW) qui permettent d'obtenir des électrons de haute énergie (10 MeV). Pour le rayonnement gamma, les sources industrielles primaires de rayonnement sont des isotopes radioactifs comme le Cobalt 60, qui, en se désintégrant, émet des rayons gamma quasi-exclusivement de l'ordre de 1,33 et 1.17 MeV. Pour ce type d'interaction rayonnement/matière, plusieurs types de paramètres doivent être pris en compte: bien sûr la dose absorbée, mais aussi, le débit de dose et l'énergie du rayonnement. La dose est la quantité d'énergie absorbée par kg de matériau et est exprimée en Gy ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$). On peut aussi exprimer cette énergie en utilisant la notion de fluence énergétique qui représente l'énergie délivrée par unité d'aire (J/m^2) ou encore le nombre d'électrons traversant une unité d'aire pendant un temps donné (l'unité est alors le m^{-2}). On considère qu'une stérilisation est efficace quand la dose absorbée est au moins égale à 25 kGy, car

cette dose correspond à une réduction au $1/1000\ 000^e$ de la population bactérienne initiale. Le débit de dose correspond à la dose absorbée par unité de temps d'exposition (puissance absorbée). L'énergie du rayonnement quant à elle détermine la profondeur de pénétration du rayonnement.

La stérilisation gamma est caractérisée par une pénétration en profondeur et des débits de doses faibles. Le temps de stérilisation est donc généralement assez long (plusieurs heures). Au contraire, la stérilisation aux électrons accélérés se fait à des débits de dose élevés, sur des temps assez courts (quelques secondes) mais avec une pénétration dans le matériau plus faible. Les débits de dose en gamma oscillent typiquement entre 5 et 20 kGy/h alors que pour le rayonnement bêta, ils sont 10 000 fois plus élevés. Sous ces conditions très intenses, on peut s'attendre à des effets thermiques non négligeables dans le cas d'une irradiation beta. L'échauffement provoqué par l'irradiation équivaut à la dose divisée par la capacité calorifique du polymère (entre 2.3 et 1.05 Jg⁻¹K⁻¹ pour les polymères) et est donc comprise entre 0.4 et 1K/kGy. Cet échauffement dépend beaucoup du débit de dose et du temps de repos entre chaque cycle, car cela conditionne la façon dont la chaleur peut être évacuée.

Les rayonnements ionisants conduisent à la création des radicaux libres au sein du matériau. Ces radicaux peuvent provoquer des réactions en cascade et contribuer à la réticulation, au branchement et à la scission des chaînes du polymère et entraîner la formation de composés de faible masse molaire qui peuvent diffuser vers sa surface et/ou vers le milieu en contact. Ils peuvent aussi aboutir à des réactions d'oxydation en présence d'air. Dans les solides, la diffusion étant plus limitée, certains radicaux peuvent être très stables et être ainsi impliqués dans le vieillissement post traitement du matériau.

Dans le cas d'un DM implantable, le deuxième facteur de stress exercé sur la surface du matériau provient de facteurs biologiques. Durant l'implantation, un stress oxydatif peut se produire en raison d'une réaction inflammatoire menant à une inflammation chronique, une dégradation de l'implant et/ou à un rejet de l'implant. Le DM peut déclencher une réponse inflammatoire puisque il est considéré comme un corps étranger, et cela conduit à une libération des agents oxydants venant de leucocytes phagocytaires. Ces agents oxydants (H_2O_2 , $HClO...$) sont généralement très puissants et très concentrés. Des enzymes lysosomales peuvent être aussi relarguées par les cellules liées à l'inflammation et influencer la dégradation du polymère. Si cela conduit à la dégradation de l'implant et à la création de produits de dégradation, difficiles à éliminer, il se peut que l'inflammation soit entretenue et conduise à une activation encore plus importante des macrophages et donc à des dégâts sur les cellules et tissus environnants.

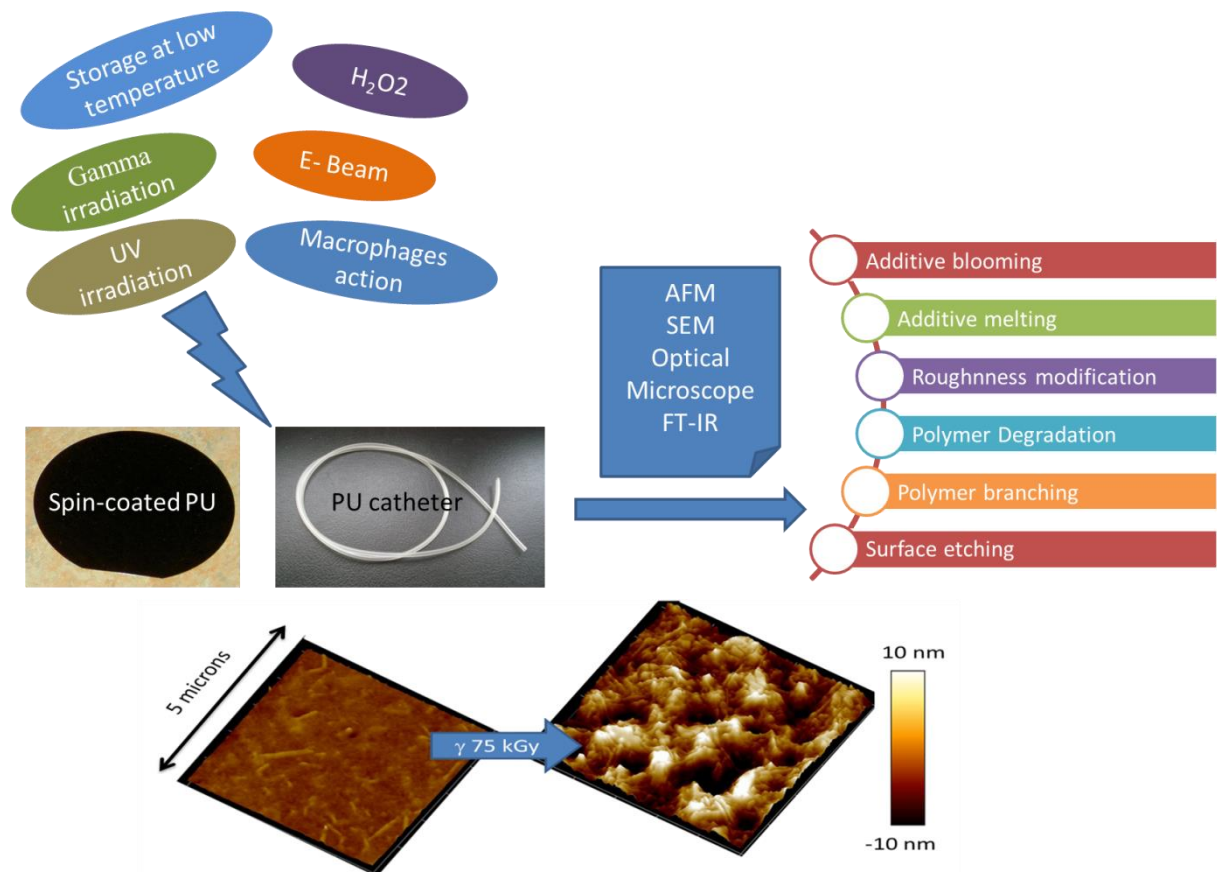
La compréhension du comportement d'un DM sous l'effet de l'irradiation et de l'oxydation est donc très importante et doit être développée afin de prévenir tout risque éventuellement délétère pour le patient. Dans le cadre de cette thèse qui concerne l'impact du blooming des additifs sur la biocompatibilité du matériau, nous avons donc cherché à comprendre comment une surface présentant du blooming se comportait sous l'effet d'une stérilisation par irradiation ou d'un stress oxydatif. Pour cela nous avons travaillé sur des cathéters à base d'un polyéther uréthane, le Pellethane 2363-80. Ces DM ont été au centre de ce travail de thèse: ils contiennent deux additifs majeurs qui sont un lubrifiant bisamide et un antioxydant phénolique, et ont présenté un cas avéré de blooming de l'antioxydant lors d'un stockage à froid. Notre travail a porté sur des échantillons sous forme de cathéters mais aussi sous la forme de films spincoâtés de même composition, afin de travailler avec des surfaces planes et plus lisses, plus aisément caractérisables par AFM.

Impact of sterilization and oxidation processes on the additive blooming observed on the surface of polyurethane

Micheal Nouman^a, Johanna Saunier^a, Emile Jubeli^a, Christian Marlière^b, Najet Yagoubi^a

^a Laboratoire "Matériaux et santé", EA 401, UFR de pharmacie, Université Paris-Sud 11, 5, rue JB Clément, 92296 Châtenay Malabry, France

^b ISMO, UMR CNRS 8214, Univ. Paris Sud,- Université Paris-Saclay, 91405 Orsay cedex, France



Abstract

The surface state is a major parameter for the biocompatibility of medical devices. During storage, the blooming of additives may occur on the surface of polymers and modify their properties. In this study, the impact of sterilizing and oxidation treatments on blooming was studied. The study was realized on polyurethane used in the fabrication of catheters on which the blooming of antioxidant crystals has been previously observed. Sterilization by ionizing radiations (beta, gamma) was performed on this material and samples were submitted to different kinds of oxidation process (UV, H₂O₂ and macrophages action). Surface evolution was investigated using AFM microscopy, FTIR-ATR and SEM.

Keywords

Sterilization – ionizing radiation – polyurethane – blooming – macrophage – oxidation

I. Introduction

The behavior of a material under the effects of irradiation and oxidation is very important in the context of a medical device (MD) use. Evidently, all implantable MD must be sterile before being applied to patient but once *in vivo* they can undergo an oxidative stress due to a potential inflammatory reaction during their implementation [1].

This can lead to the modification of the implant or to its degradation associated with a chronic inflammation and to an isolation of the implant by fibrous encapsulation. As a foreign body, the MD indeed triggers an inflammatory response with the release of highly reactive oxidizing agents by the organism, such as oxidized halogens, oxidizing radicals, singlet oxygen. The sources of these oxidizing agents are phagocytic leukocytes (neutrophils, monocytes, and macrophages). After exposure to a material surface, the predominant ones in the acute and chronic steps of inflammation are the neutrophils and the monocyte-derived macrophages (MDM). MDM are activated by adhesion to the surface which is too large to be engulfed, hence MDM release reactive oxygen species and hydrolytic enzymes and fuse to form inflammatory giant cells. The precursor of highly reactive oxidizing agents is the superoxide $O^{\circ-2}$. The mild oxidant $O^{\circ-2}$ can indeed give birth to H_2O_2 and to OH° . Hydrogen peroxide can then be the origin of new OH° radicals, or of even more powerful oxidants such as $HClO$. It is generally considered that 20 - 70 % of H_2O_2 is transformed in $HClO$ by a specific enzyme, the myeloperoxidase [2][3][4][5]. *In vivo* surrounding liquid media are constantly renewed; moreover there may be a synergetic effect of several pathways of degradation for the material and generation of high local concentration of reactive oxygen intermediates because of the closed compartment created by adherent macrophage between the cells and the polymer device surface [6] [7].

References

- [1] J.M. Anderson, A. Rodriguez, D.T. Chang, Foreign body reaction to biomaterials, *Semin. Immunol.* 20 (2008) 86–100.
- [2] A. Kettle, C. Winterbourn, Neutrophil oxidant production, *Redox Rep.* 3 (1997) 3–15.
- [3] C.S. Foote, T.E. Goyne, R.I. Lehrer, Assessment of chlorination by human neutrophils, *Nature.* 301 (1983) 715–716.
- [4] S.J. Weiss, R. Klein, A. Slivka, M. Wei, Chlorination of Taurine by Human Neutrophils: EVIDENCE FOR HYPOCHLOROUS ACID GENERATION, *J. Clin. Invest.* 70 (1982) 598–607.
- [5] M. Bansal, N. Kaushal, *Oxidative Stress Mechanisms and their Modulation*, Springer, 2014.
- [6] J.M. Heiple, S.D. Wright, N.S. Allen, S.C. Silverstein, Macrophages form circular zones of very close apposition to IgG-Coated surfaces, *Cell Motil. Cytoskeleton.* 15 (1990) 260–270.
- [7] S.D. Wright, S.C. Silverstein, Phagocytosing macrophages exclude proteins from the zones of contact with opsonized targets, *Nature.* 309 (1984) 359–361.
- [8] O. Mrad, J. Saunier, C. Aymes-Chodur, V. Rosilio, S. Bouttier, F. Agnely, P. Aubert, J. Vigneron, A. Etcheberry, N. Yagoubi, A multiscale approach to assess the complex surface of polyurethane catheters and the effects of a new plasma decontamination treatment on the surface properties., *Microsc Microanal.* 16 (2010) 764–778.
- [9] J. Saunier, V. Mazel, C. Paris, N. Yagoubi, Polymorphism of Irganox 1076®: discovery of new forms and direct characterization of the polymorphs on a medical device by Raman microspectroscopy., *Eur J Pharm Biopharm.* 75 (2010) 443–450.

CHAPITRE III

Impact de l'exsudation des additifs sur la biocompatibilité des surfaces de Polyuréthane utilisé dans les cathéters implantables

L'état de surface est l'un des paramètres les plus déterminant dans la biocompatibilité d'un dispositif médical implantable car l'interaction entre un matériau implantable et son environnement est réalisée à l'interface milieu/matériau ; toute modification topographique ou chimique de la surface peut impacter la réponse biologique associée à l'implantation du dispositif (cytotoxicité, inflammation, irritation, thrombose, etc).

L'exsudation des additifs à partir d'un matériau polymère est une source importante de modification de surface et peut donc influencer la réponse biologique. Elle est due généralement à une sursaturation du matériau en additif, qui peut provoquer avec le temps une forte ségrégation de l'additif en surface, et cela même si sa concentration dans le matériau est initialement très faible. Ce phénomène peut changer de manière importante la chimie et la topographie de surface et avoir ainsi un impact sur les interactions du matériau avec les milieux biologiques. Nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'exsudation de différents additifs sur la surface d'un matériau à base de polyuréthane (PU) utilisé pour la fabrication des dispositifs médicaux de type cathéter.

Les additifs choisis sont des composés phénoliques (antioxydants et anti-UV). Pour l'étude, un seul type d'additif a été ajouté à chaque fois dans le polymère, après une extraction préalable des additifs contenus initialement dans le matériau commercial (antioxydant Irganox 1076® et lubrifiant bis éthylène stéaramide). Les films de PU contenant les différents additifs ont été préparés par une technique de spin-coating. Deux types de films ont été préparés: des films contenant l'additif dispersé dans la matrice polymère et ce, à un taux relativement élevé, et des films présentant une cristallisation de l'additif à la surface du matériau afin de mimer le phénomène d'exsudation que le matériau polymère peut subir sous certaines conditions. Pour cela un recuit a généralement été effectué sur les films de

polymère contenant l'additif. Par ailleurs, des films d'additifs purs ont aussi été réalisés par spin-coating, avec des additifs sous forme amorphe ou cristalline. La rugosité à l'état amorphe et cristallin, ainsi que la morphologie de cristallisation ont été étudiées par microscopie à force atomique car la rugosité et la topographie sont des paramètres connus pour influencer la réponse biologique et notamment les phénomènes d'adhésion cellulaire.

Afin de mieux cerner l'impact du phénomène de blooming sur la biocompatibilité, différents tests *in vitro* ont été réalisés. Nous nous sommes intéressés à :

- L'évaluation préliminaire de l'hémocompatibilité via des tests d'hémolyse du sang total et d'adhésion plaquettaire, car ces matériaux peuvent être destinés à être en contact direct avec le sang; l'adhésion plaquettaire est notamment impliquée dans un risque accru de thrombose.
- La caractérisation de l'état inflammatoire généré par la mise en contact du matériau avec des macrophages en suivant la production de cytokines pro inflammatoires IL-1 α et TNF- α par les macrophages (ces cytokines sont des médiateurs de l'inflammation et modulent le métabolisme inflammatoire), car des réactions inflammatoires trop prononcées peuvent être à l'origine d'un stress oxydatif important qui peut ensuite altérer les cellules (mutagenèse, nécrose, lésions tissulaires, favorisation du développement de maladies chroniques...).
- L'évaluation de la cytotoxicité basale *in vitro*, par conséquent la viabilité cellulaire et plus précisément le maintien de fonctions cellulaires (dans notre cas la fonction métabolique). Nous avons choisi de travailler sur des cellules endothéliales humaines matures isolées à partir de la veine de cordon ombilical (HUVEC) car ces cellules forment la couche interne des vaisseaux sanguins et, par conséquent, elles sont le

Exudation of additives to the surface of medical devices: Impact on biocompatibility in the case of polyurethane used in implantable catheters

Micheal NOUMAN,¹ Emile Jubeli,^{1*} Johanna Saunier,¹ Najet Yagoubi¹

¹Université Paris-Sud, EA401 Matériaux et Santé, IFR 141, Faculté De Pharmacie, Châtenay Malabry, F-92296, France.

* Correspondence to: Emile Jubeli; e-mail: emile.jubeli@u-psud.fr

Received 28 April 2016; accepted 21 July 2016

Published online 00 Month 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/jbm.a.35837

Abstract

Surface state is one of the most important parameter determining the biocompatibility of an implantable medical device, any change on the surface once in contact with body tissues can impact the biological response (Cytotoxicity, inflammation, irritation, thrombosis ...etc). In the present study we use (Pellethane®) catheter-based polyurethane, because of its many applications in the field of medical devices, to evaluate the impact of additives blooming on the biocompatibility. Four different antioxidants and two anti-UV stabilizers were included in this study. A comprehensive study was conducted to evaluate the consequences of cellular exposure to theses additives in three forms: in dissolved form and after surface blooming, in amorphous and in crystalized ones, and finally on the overall biocompatibility of the native polyurethane. Surface roughness was analyzed with Atomic Force Microscopy (AFM). Endothelial cells viability was studied in contact with all the three physical forms. A preliminary haemocompatibility evaluation was performed through the measurement of

whole blood hemolysis, as well as platelet adhesion in contact with the different PU samples. The study of the pro-inflammatory IL- α and TNF- α production by macrophages in contact with these films is also reported.

Keywords

Polyurethane, additives, blooming, biocompatibility, Atomic force microscopy.

1. Introduction

Polymeric materials are widely used in biomedical applications. Among them, polyurethanes (PU) possess valuable properties including high biocompatibility, wettability by body fluids, chemical resistance, fatigue resistance, and very high versatility¹⁻⁴. Moreover they can be processed using extrusion, injection molding, film blowing or solution dipping.

PU is considered as preferred material employed for catheter manufacture^{5,6}. One of the key factors that make PU favorable for the fabrication of catheter is their low susceptibility to bacterial colonization and mainly to staphylococcus which is one of most common strain implicated in nosocomial diseases, possibly due to low surface adhesion energies of PU^{7,8}. In the case of catheter, about 40 % of infections associated with infusion therapy begin as local infections before becoming systemic⁹ and can be life-threatening¹⁰.

The biocompatibility of PU medical grades is very well established, including blood compatibility evaluated through hemolysis, clotting test as well as platelet morphology and activation¹¹⁻¹⁵.

48. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in Immunology* 2008;20(2):86-100.
49. Jones JA, Chang DT, Meyerson H, Colton E, Kwon IK, Matsuda T, Anderson JM. Proteomic analysis and quantification of cytokines and chemokines from biomaterial surface-adherent macrophages and foreign body giant cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2007;83A(3):585-596.
50. Dinarello CA. Induction of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist. *Semin Oncol* 1997;24(3 Suppl 9):S9-81-S9-93.
51. Tsuchiya S, Yamabe M, Yamaguchi Y, Kobayashi Y, Konno T, Tada K. Establishment and characterization of a human acute monocytic leukemia cell line (THP-1). *International Journal of Cancer* 1980;26(2):171-176.
52. Tsuchiya S, Kobayashi Y, Goto Y, Okumura H, Nakae S, Konno T, Tada K. Induction of maturation in cultured human monocytic leukemia cells by a phorbol diester. *Cancer research* 1982;42(4):1530-1536.
53. Auwerx J. The human leukemia cell line, THP-1: a multifaceted model for the study of monocyte-macrophage differentiation. *Experientia* 1991;47(1):22-31.
54. Ma N, Petit A, Huk OL, Yahia LH, Tabrizian M. Safety issue of re-sterilization of polyurethane electrophysiology catheters: a cytotoxicity study. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 2003;14(3):213-226.
55. Li J, Zhang K, Yang P, Qin W, Li G, Zhao A, Huang N. Human vascular endothelial cell morphology and functional cytokine secretion influenced by different size of HA micro-pattern on titanium substrate. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013;110:199-207.

56. Mindroiu M, Ion R, Pirvu C, Cimpean A. Surfactant-dependent macrophage response to polypyrrole-based coatings electrodeposited on Ti6Al7Nb alloy. *Materials Science and Engineering: C* 2013;33(6):3353-3361.
57. Frankova J, Pivodova V, Ruzicka F, Tomankova K, Safarova K, Vrbkova J, Ulrichova J. Comparing biocompatibility of gingival fibroblasts and bacterial strains on a different modified titanium discs. *J Biomed Mater Res A* 2013;101(10):2915-24.

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Les dispositifs médicaux occupent une place de plus en plus importante dans le secteur de la santé. Ils peuvent aller des outils très simples (seringue, gants..) au gros équipement (système d'imagerie médicale) en passant par les dispositifs implantables (prothèse, pacemaker,..). En Europe, les DM doivent être conformes aux exigences essentielles de santé, de sécurité et de performances pour obtenir le marquage Communauté Européenne (CE) permettant leur libre circulation dans l'Espace Economique Européen (EEE).

Ils doivent être fabriqués de telle manière que leur utilisation dans les conditions et aux fins prévues, ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients et des utilisateurs. Pour cela ; la conception, la fabrication, le conditionnement, le stockage et le transport d'un DM doivent garantir l'absence d'altération de leurs caractéristiques et de leurs performances tout au long de leur durée de vie.

La démonstration de la conformité d'un DM aux exigences essentielles en matière de sécurité biologique exige un programme d'évaluation structuré. D'après le processus de gestion de risques décrit dans la norme ISO 14971, il faut établir une analyse de risques afin d'évaluer la sécurité biologique au regard de la littérature scientifique et en réalisant des essais précliniques et des études cliniques.

Selon la Norme ISO-10993-1, la caractérisation chimique et physico-chimique des biomatériaux utilisés pour la production des DM occupe une place centrale dans la stratégie d'évaluation de risques liés à leur utilisation.

Cependant, certaines évolutions du matériau ne sont pas forcément aisément prévisibles dans cette norme, mais peuvent impacter la biocompatibilité. Dans le cadre de travaux antérieurs au sein de l'EA401 réalisés sur des cathéters à base de polyéther uréthane, un phénomène d'exsudation de l'antioxydant Irganox 1076® suite à un stockage à basse

température a ainsi été mis en évidence de manière fortuite. Cette exsudation, non attendue de prime abord, peut, en modifiant la topographie et la chimie de surface, modifier la biocompatibilité initiale du matériau. Ce phénomène peut se produire sous certaines conditions particulières mais peut concerner une grande variété de matériaux polymères, car tous ces matériaux contiennent généralement des additifs, en particulier des antioxydants et des lubrifiants. Par ailleurs, les additifs ne sont pas les seuls à pouvoir migrer en surface: le traitement de ces matériaux par des procédés de stérilisation par rayonnements ionisants peut conduire à une ramification et une scission des chaînes du polymère, ce qui peut aboutir à la formation des composés de faible masse molaire susceptibles eux-aussi de s'exsuder à la surface.

Dans la continuité des travaux antérieurs menés par notre équipe, portant sur le comportement des additifs dans les DM sous différentes conditions, ce travail de thèse a été orienté selon quatre axes principaux:

1. Caractérisation et évaluation de la survenue du phénomène du blooming, en particulier des additifs, à la surface des matériaux polymères de grade médical.
2. Etude de l'impact des traitements stérilisants sur le phénomène de blooming :
 - a) Impact d'une stérilisation par rayonnements ionisants sur une surface présentant des espèces exsudées.
 - b) Impact de ce type de stérilisation sur l'occurrence du phénomène de blooming.
3. Etude de l'impact du stress oxydatif notamment provoqué par la réponse inflammatoire sur une surface présentant un phénomène de blooming.
4. Etude de l'impact du blooming sur la biocompatibilité
 - a) Modification de la cytotoxicité du matériau

Effet de l'exsudation des additifs sur les propriétés d'usage d'un dispositif médical implantable (cathéter)

Résumé

Ce travail de thèse avait pour objectif de caractériser la survenue et les conséquences du phénomène d'exsudation des additifs (blooming) à la surface de matériaux polymères de grade médical sous forme de cathéters et de films minces. Nous avons d'abord mis en évidence les modifications des propriétés de surface associées à ce phénomène avant de nous intéresser ensuite à l'impact de traitements stérilisants et du stress oxydatif - particulièrement celui induit par la réponse inflammatoire- sur des surfaces présentant un phénomène de blooming. La dernière partie de la thèse a été consacrée à l'étude de la biocompatibilité de polymères dont la surface présente une exsudation d'additifs. Cette évaluation biologique a été réalisée à travers des études de cytotoxicité, de réponse inflammatoire et d'hémocompatibilité. La méthodologie proposée dans ce travail a été appliquée à un cathéter de polyuréthane mais présente une approche analytique extrapolable à l'ensemble des dispositifs médicaux implantables ou communiquant avec l'extérieur pour lesquels la maîtrise du risque lié à la modification de surface est un élément majeur de l'évaluation biologique du dispositif.

Mots clés

Exsudation, additifs, polyuréthane, biocompatibilité, oxydation, stérilisation, rayonnements ionisants, macrophage, microscope à force atomique.

Effect of additives exudation on the usage properties of an implantable medical device (catheter)

Abstract

The objective of this work was to characterize and evaluate the occurrence of the phenomenon of additives exudation (blooming) on the surface of medical grade polymer materials under the form of catheters and thin spin-coated films. We have demonstrated firstly the modifications of surface properties associated with this phenomenon. Next, we studied the impact on the behavior of materials subjected to different sterilizing treatments and oxidative stress -particularly the stress induced by the inflammatory response- on the surfaces presenting a blooming phenomenon. The last part of the thesis was dedicated to the evaluation of the biocompatibility *in-vitro* of polymer materials with a surface presenting additive blooming. This biological evaluation was realized through the investigation of the cytotoxicity, inflammatory response and hemocompatibility.

The methodology suggested in this work was applied to a polyurethane catheter but depicts an analytical approach that can be extrapolable to other implantable medical devices and external communicating devices for which the risk assessment related to surface modification is a major element of the device biological evaluation.

Keywords

Blooming, additives, polyurethane, biocompatibility, oxidation, sterilization, ionizing radiation, macrophage, atomic force microscope.