

RADIOGREFFAGE ET HYDROGELS : FIXATION ET LIBERATION CONTROLEE DE SUBSTANCES

Historique du groupe

IONISOS est issue de la fusion en 1993 des sociétés CONSERVATOME et AMPHYTRION, suivie en 1997 du rapprochement avec CARIC et en 2004 avec COFRAR et RADIENT OUEST

Le métier de IONISOS : l'ionisation à façon

IONISOS est prestataire de services pour le traitement par rayonnements ionisants dont les utilisations principales sont :

- La stérilisation et la décontamination : matériel médico-chirurgical, emballages, produits pharmaceutiques et cosmétiques
- La chimie sous rayonnements : polymérisation, greffage, dégradation et réticulation de polymères, dopage de semi-conducteurs

IONISOS assure également des activités :

- De conseil, expertise et études
- D' installation d'irradiateurs Bêta via l'intégration de COFRAR qui dispose de 20 ans d'expérience dans l'ionisation par source électrique et qui a participé à la réalisation de nombreuses installation de traitement par électrons accélérés dans le monde et se positionne comme :
 - ✓ le leader européen dans la conception et la mise en œuvre de ce type d'unités de traitement,
 - ✓ un acteur majeur pour le développement de cette technologie.

SOMMAIRE



- Principe de l'ionisation
- Radiogreffage : principe et avantages
- Hydrogels radoréiculés : principe et avantages
- Mise en œuvre industrielle du traitement
 - ✓ Traitement en ligne
 - ✓ Traitement par batch
- Applications : divers exemples
- Conclusion

5

Qu'est ce que l'ionisation ?



L'utilisation d'un rayonnement ionisant = radiation d'une énergie suffisante pour créer au sein du matériau ionisé des entités réactives, appelées ions.

⇒ modifications chimiques importantes :

- Dans le cas d'organismes (bactéries, champignons, moisissures...), l'ionisation va provoquer leur destruction.
- Dans le cas des polymères, les ions se transforment instantanément en des radicaux libres, actifs, qui en se recombinaient créent de nouvelles liaisons chimiques permanentes.

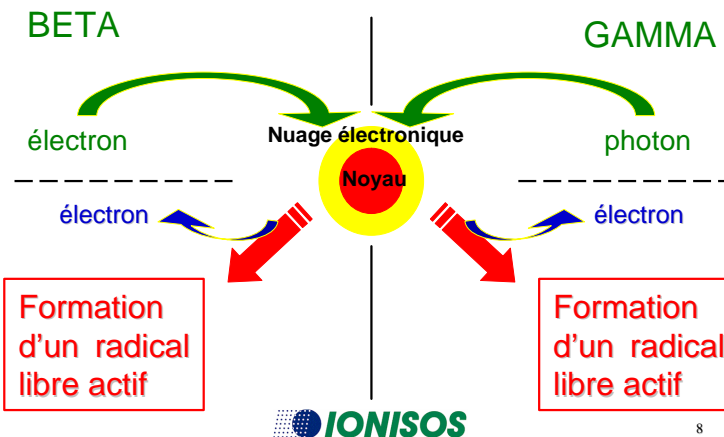
6



- Les 2 types de rayonnements mis en œuvre par IONISOS : les électrons accélérés et les rayons gamma
- Comme ce sont des rayonnements ionisants : pas besoin d'utiliser un photoamorceur comme dans le cas des UV.
- L'ionisation se produit à température ambiante.
- La profondeur de traitement varie avec le type de rayonnement.
- Les électrons accélérés et les rayons gamma sont plus pénétrants que les UV (de quelques mm à 1 m, contre quelques dizaines de μm).

7

PRINCIPE DE L'IONISATION



8

Notions d'énergie et de dose

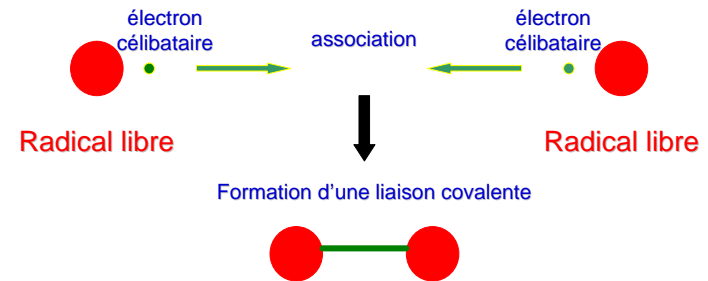


- Les rayonnements ionisants agissent par absorption d'énergie.
- La quantité d'énergie reçue par la matière (= **DOSE**) s'exprime en **grays** ou **kilograys**
- 1 kGy = 0.1 Mrad = 1 k Joule / kg
- Les niveaux d'énergie utilisés à l'échelle industrielle ne peuvent en aucun cas entraîner la formation de radioactivité à l'intérieur de la matière, car le rayonnement ne « touche » que le nuage électronique des atomes (et pas le noyau).

9

Modifications chimiques :

Sur la base de l'addition de radicaux libres : principe

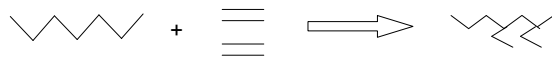


10

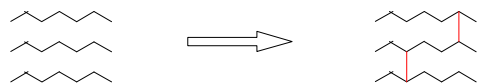
2 réactions possibles :



GREFFAGE



RETICULATION : pour l'élaboration d'hydrogels

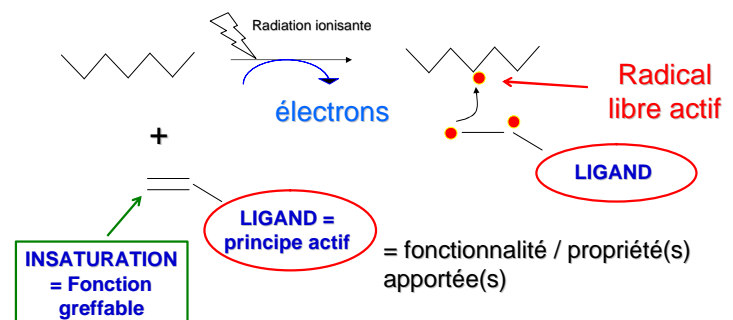


11

PRINCIPE DU RADIOGREFFAGE



1) Réaction d'ionisation (simplifiée)

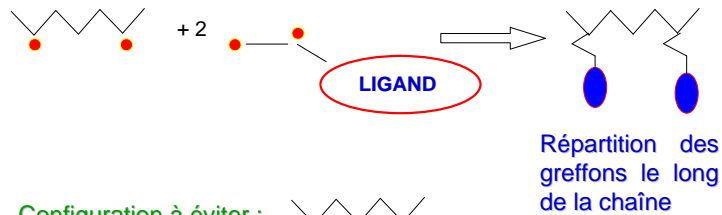


Monomère avec une insaturation type vinylique ou acrylique :
 $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ou $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{O}-$ ou $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{O}-$

12

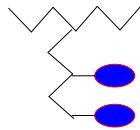
PRINCIPE DU RADIOGREFFAGE

2) Réaction d'addition radicalaire (simplifiée)



Configuration à éviter :
homopolymérisation

Ajout d'un inhibiteur ou d'un retardateur d'homopolymérisation.



IONISOS
13

• Choix du ligand fait en fonction des propriétés particulières que l'on souhaite conférer au support :

- anti-bactériennes : dérivés à base d'ions métalliques, d'ammoniums quaternaires
– $N^+R_1R_2R_3$
- anti-statiques : monomères conducteurs ioniques
- anti-adhérentes, déperlantes : monomères acrylates fluorés
- ...

• Le taux de greffage est contrôlé par :

- la concentration du monomère en solution,
- la dose d'irradiation.

IONISOS
14

DEUX POSSIBILITES DE PROCESS

Pré-imprégnation + irradiation

- Greffage immédiat sur les radicaux libres formés.
- Voie conduisant à des taux de greffage élevés.
- Couramment appliquée lors des traitements en lignes.
- Possibilité de traiter des produits 3D imprégnés et denses, voire immergés dans la solution d'imprégnation.

IONISOS

Pré-irradiation + imprégnation

- Voie conduisant à des taux de greffage inférieurs.
- Quantité de radicaux formés moindres : pour y palier, travailler sous azote.
- Durée de vie limitée des radicaux libres : pour y palier, les conserver à basse température.
- Voie adaptée pour des traitements en batch.
- Utilisée pour greffer des produits de départ hydrophobes (polyoléfines par ex) : l'irradiation en présence d'oxygène augmente le caractère hydrophile de la surface.

Intérêt de travailler sous azote et à basse température :

IONISOS

Cas d'un non-tissé PE/PP irradié à 200 kGy

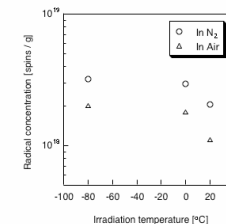
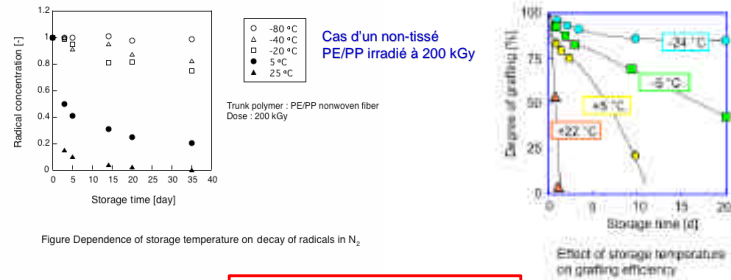


Figure Dependence of temperature in the irradiation of radicals

Création (conservation en fait) d'une quantité plus importante de radicaux

Source : Noriaki EKO, Current status of adsorbent for metal ions with radiation grafting and crosslinking techniques, IRAP 2004, September 25-30, 2004, Houffalize - Belgium
16

Stabilité des radicaux à basse température :



20 jours à -20°C

Source : Noriaki EKO, Current status of adsorbent for metal ions with radiation grafting and crosslinking techniques, IRAP 2004, September 25-30, 2004, Houffalize - Belgium

17

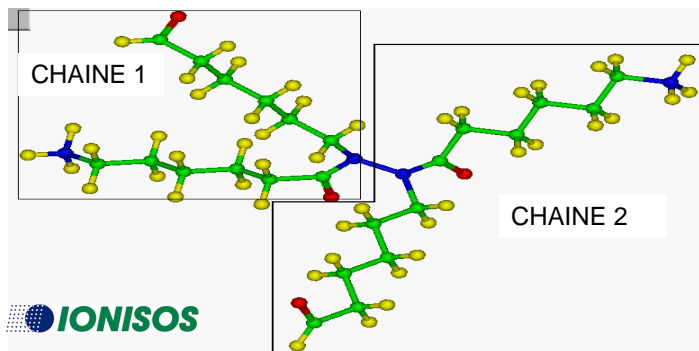
AVANTAGES du radiogreffage



- Greffage permanent :
 - pas de migration
 - tenue au lavage
- Dans le cas d'un greffage en surface :
 - pas de principe actif inutile
 - action à l'interface
- Choix de ligands (= fonctionnalité apportée) importants : par conséquent, les applications du greffage sont nombreuses.

18

PRINCIPE DE LA RETICULATION : les radicaux libres s'associent pour donner des liaisons covalentes inter-chaînes



19

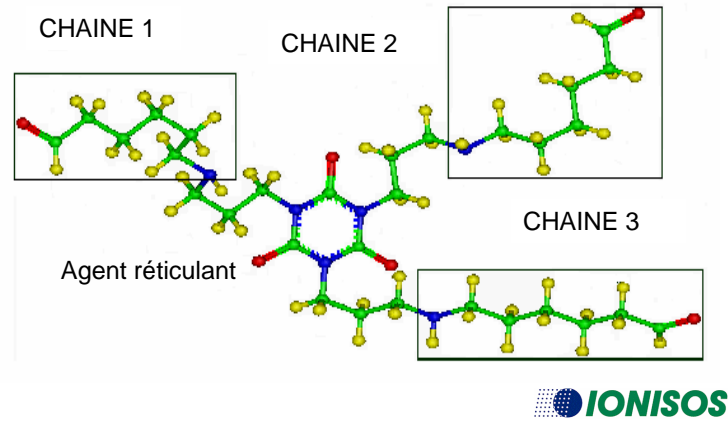
Influence de la nature du polymère

- Doubles liaisons et séquences éthylène : favorables à la réticulation.
- Cristallinité : la réticulation a lieu préférentiellement dans les zones amorphes.
 - ✓ Mobilité des chaînes plus grandes dans les zones amorphes,
 - ✓ Donc probabilité de rencontre entre 2 radicaux libres (réticulation) plus forte dans ces zones.



20

Réticulation à partir d'un polymère formulé avec un co-agent :



PRINCIPE DES HYDROGELS

- Le polymère est soluble en milieu aqueux et le principe actif est mis en suspension dedans.
- La suspension est exposée au rayonnement :
 - ⇒ Le polymère réticulé forme un réseau tridimensionnel interpénétré (gel),
 - ⇒ Le principe actif est retenu au sein de l'hydrogel.
- La vitesse de diffusion (libération) du principe actif est contrôlée par le taux de réticulation de l'hydrogel.

22

AVANTAGES de la réticulation des hydrogels par les R.I.

- Réticulation en profondeur, pas de limite de volume de la solution.
- Réticulation par liaisons chimiques covalentes, stable dans le temps.
- Choix assez large de polymères : par conséquent, les applications sont nombreuses et variées.

23

MISE EN ŒUVRE INDUSTRIELLE DE L'IONISATION

24

Traitement en ligne



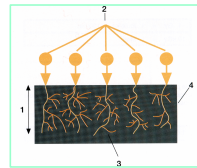
- **BOMBARDEMENT ELECTRONIQUE** / électrons de faible énergie (< 1 MeV) :

Le faisceau d'électrons balaye les produits qui défilent.

Va traiter la surface en profondeur, à l'opposé des UV qui ne traitent que l'extrême surface.

Plutôt pour des produits 2D, à traiter en surface :

- Film, membranes
- Surface textile (tissu)



25

Traitement par batch :



- **BOMBARDEMENT ELECTRONIQUE** / électrons de forte énergie (> 1 MeV) :

Le faisceau d'électrons balaye les colis qui défilent.

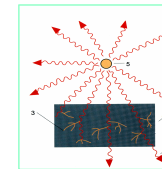
- **Rayons GAMMA :**

Les produits (colis ou palettes) cheminent autour de la source Co60.

Pénétration > 1 m

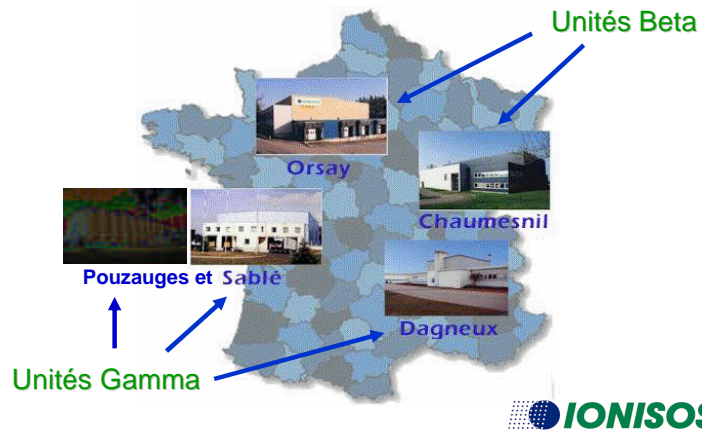
Plutôt pour des produits 3D, denses ou à traiter en profondeur :

- bobines complètes de film
- tubes ou tuyaux en couronnes



26

LES USINES DE IONISOS EN FRANCE



Un traitement industriel



ELECTRONS ACCELERES 10 MeV

- Ionisos ORSAY (IDF) traitement par carton ou plateau
largeur du faisceau = 50 cm



- Ionisos CHAUMESNIL (Aube) traitement automatisé par couches de palettes
largeur du faisceau = 100 cm



Traitement biface : retournement au moyen d'un robot

28

Un traitement industriel



Traitement GAMMA

- Ionisos DAGNEUX (Lyon) : traitement par carton



- Ionisos SABLE et POUZAUGES : traitement sans dépalettisation : *directement par palette ou big bag*



Exemples d'applications du RADIOGREFFAGE

- Modification de propriétés de surface

➤ promouvoir l'adhésion :

Exemples de promoteurs d'adhésion radiogreffables :

- ✓ L'acide acrylique ou l'acrylonitrile,
- ✓ Promoteur d'adhésion moléculaire **HYPERDYNE®** commercialisé par BIOTEL (www.biotel.fr),

➤ limiter l'adhésion :

Monomères radiogreffables :

- ✓ Dérivés d'acrylates fluorés,
- ✓ Revêtement anti-adhérent pour l'industrie agro-alimentaire **ALIDYNE®** de BIOTEL.



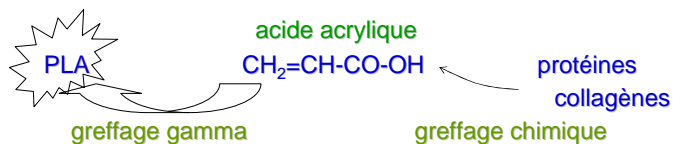
30

Applications du radiogreffage (suite) IONISOS

- Biocompatibilité / Biomatériaux :

1^{er} ex : Greffage de collagène sur l'acide polylactique (PLA)

Le PLA est un polymère biodégradable. Il peut être utilisé pour des implants biodégradables. Pendant son temps d'utilisation, il doit être biocompatible : d'où le greffage de collagène.



Méthode : immersion + irradiation gamma (Cs137) entre 9 et 21 kGy

Réf : Y. Yang,, M. C. Porté, P. Marmey (INSERM Bordeaux), NIM B 207 (2003) 165-174

31

Applications du radiogreffage (suite) IONISOS

- Biocompatibilité / Biomatériaux :

2^{ème} ex : Greffage d'héparine sur des multifilaments de PVDF (prothèses vasculaires)

➤ 1^{ère} étape : Pré-irradiation gamma (air / 2,7 kGy)

Effet : Formation de fonctions peroxydes ou hydroperoxydes (-OOH) en présence d'oxygène

➤ 2^{ème} étape : Greffage sous azote, en température (réactivation des 0°)

Puis sulfonation du styrène par voie chimique = revêtement héparine

Réf : P. Marmey, M. C. Porté, G. Legeay, H. Blanchard & C. Baquey (INSERM Bordeaux), 7èmes Journées JEFUA Bordeaux (2002)

32

Applications du radiogreffage (suite)

- Textiles :

- Tissu anti-bactérien

Sur tissu coton, fibres viscose, non tissé, média filtrants ...

Pré-irradiation avant imprégnation ou irradiation sur support imprégné, à partir de monomère anti-septique :

- ✓ à base d'ions métalliques (plutôt Ag⁺) (dérivés vinyliques ou acryliques) : FR2657895 (1990), EP0441675 (1991)

- ✓ porteur de fonctions ammonium quaternaire :

CH₂=CH-CO-O-(CH₂)₂-N⁺R₁R₂R₃ / Cl⁻ ou Br⁻ : FR2695800 (1992)



33

Exemples d'applications hydrogels



- Pansements pour grands brûlés, pour escarres

- ✓ Principe : biomatériaux retenant de l'eau ou une solution aqueuse.

- ✓ Hydrogels sur base poly(vinyl pyrrolidone [PVP])

Réf : RPC 63 (2002) 543-546

- ✓ Applications

- brûlures

- escarres

- pansements ophtalmologiques

34

Applications hydrogels (suite)



- Systèmes pharmaceutiques à libération contrôlée

Différentes possibilités de gel support :

- ✓ base acide acrylique – N-isopropyl acrylamide

Réf : RPC 63 (2002) 521-523

- ✓ sur base poly(vinyl methyl ether) [PMVE]

Réf : RPC 63 (2002) 529-532

- ✓ sur base gélatine (gélatine bovine type B)

Réf : RPC 71 (2004) 235-238

35

Applications hydrogels (suite)



- Systèmes pharmaceutiques à libération contrôlée (suite) / Travaux incluant le principe actif :

- Insuline orale

- L'insuline ne peut pas être administrée telle quelle par voie orale car dégradée par les enzymes protéolytiques de l'intestin (milieu acide).

- L'hydrogel permet de la protéger dans son transfert jusqu'à la membrane mucoale.

- Libération déclenchée par le pH du milieu.

- Hydrogel sur base copolymère (acide méthacrylique – éthylène glycol) + co-agent monomère acrylique

Réf : Journal of Controlled Release 95 (2004) 589-599 (Dr. Peppas team in US) / RPC 71 (2004) 239-242

Applications hydrogels (suite)



- Implants médicaux :
 - ✓ Produits et procédés les plus brevetés : ex = WO9852543, WO2004091714
 - ✓ Disque spinal artificiel
 - Matériau hydrogel sur base PVA (alcool polyvinylique) + co-agent monomère acrylique.
 - Le comportement mécanique de l'hydrogel est contrôlé par le taux de réticulation.

Réf : RPC 63 (2002) 539-542

37

CONCLUSION



- définir les conditions d'ionisation les mieux adaptées au support
- différents types de rayonnements permettent d'envisager tout type de support : fil, surface, structure 3D pour le greffage
- potentiel de fonctionnalités important : décliner les monomères (greffage) et les couples gel / principe actif
- potentiel d'applications élevé
- dose limitée : gamme 20-50 kGy en R.I., soit un coût relativement compétitif / prix du monomère ligand (greffage) ou du principe actif (hydrogel)
- Greffage : possibilité de libération contrôlée d'une substance si liée au ligand par une interaction sécable

38