Applications médicales du matériau verre

J.M. Nedelec

Clermont Auvergne INP & IUF
Institut de Chimie de Clermont-Ferrand

La maladie des os de verre

L'ostéogenèse imparfaite « osteogenesis imperfecta »

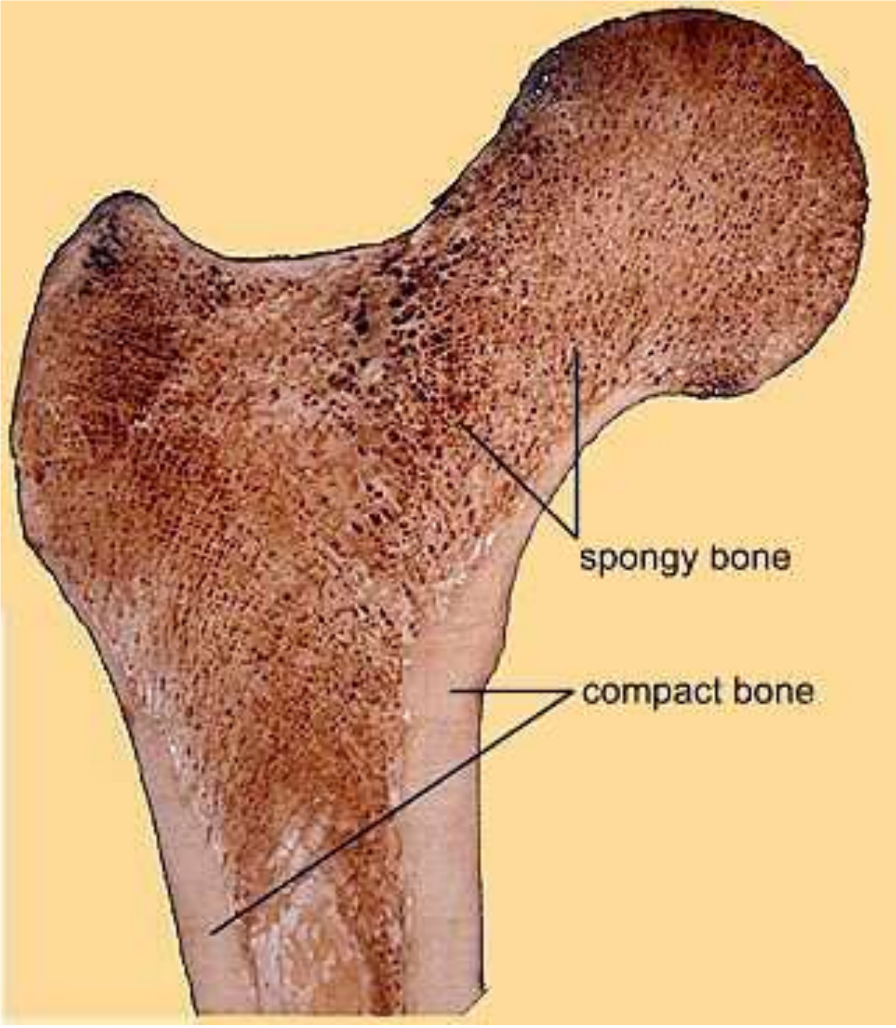
Michel Petrucciani 1962 -1999

« Incassable » Night Shyamalan 2000

L'Os : tissu conjonctif

Il existe deux types structuraux de base pour l'os :

compact et **spongieux**



L'Os : matériau composite

Os = Matrice Extra-Cellulaire + Partie minérale

Fibres de collagène 90%

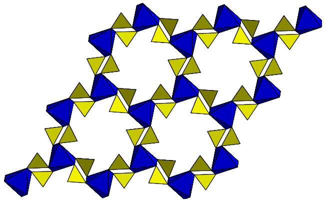
Glycoprotéines

Protéoglycanes

Cristaux d'Hydroxyapatite

$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$

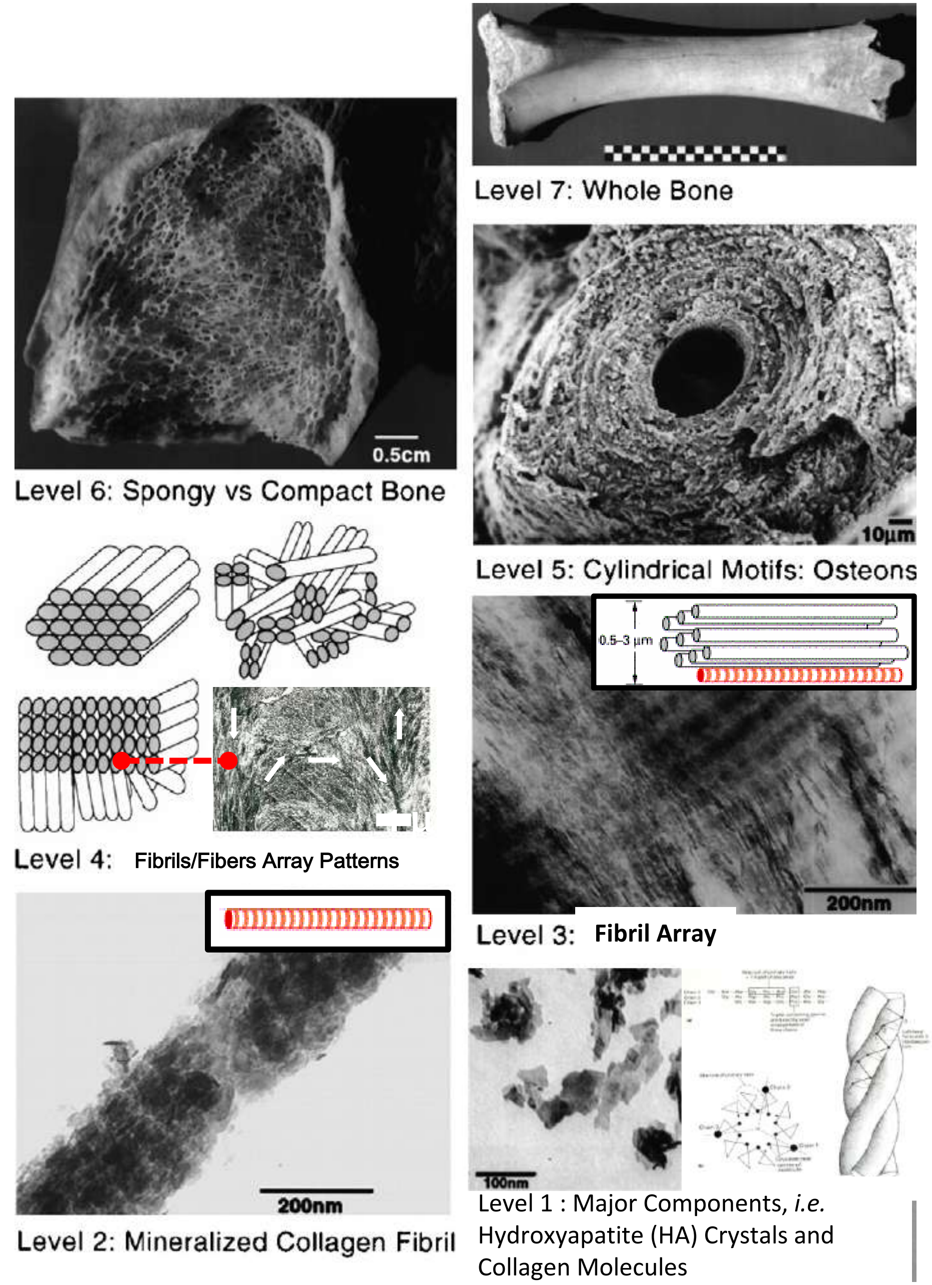
Ca/P=1,66



Le squelette n'est pas figé :

- **Ostéoclastes** dégradent l'os ancien
- **Ostéoblastes** synthétisent la nouvelle matrice minéralisée

Organisation Hiérarchique dans l'Os



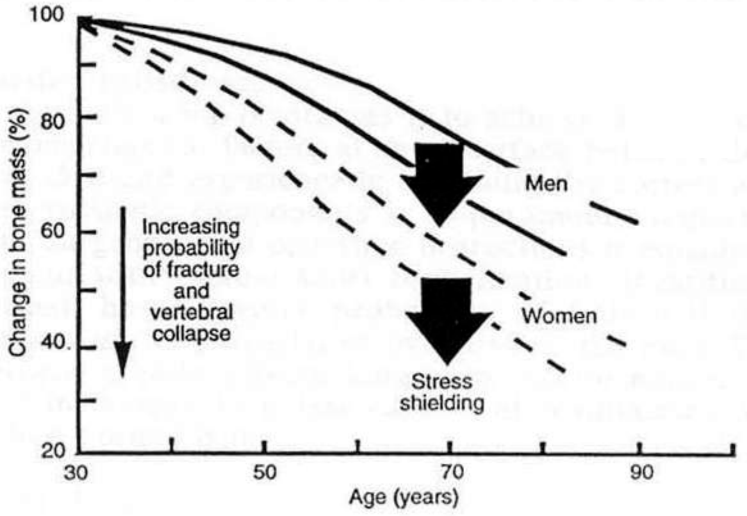
S. Weiner et al. Ann. Rev. Mater. Sci. (1998) ; L. Besseau et al. J. Mol. Biol. (1995)

N. Nassif (LCMC Paris)

La problématique

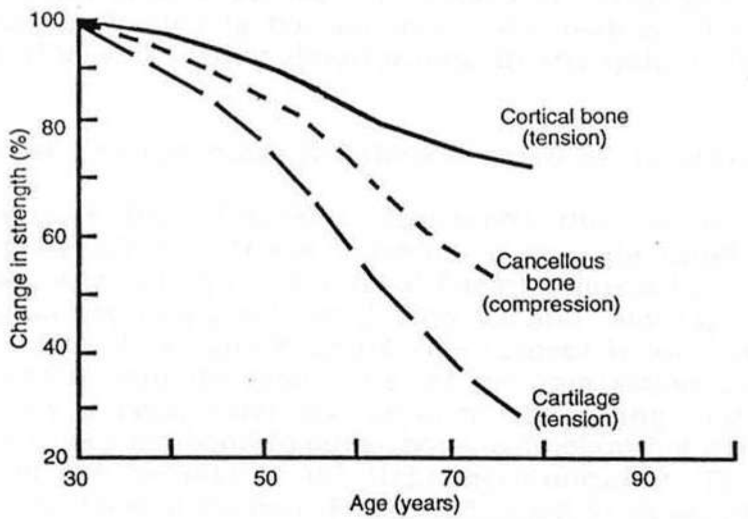
Effet du vieillissement

Densité osseuse



G.R. Mundy Nature (1994)

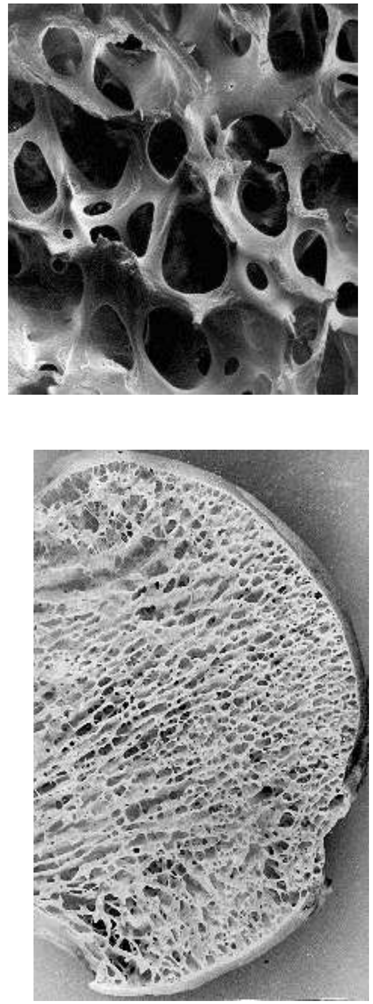
Propriétés mécaniques



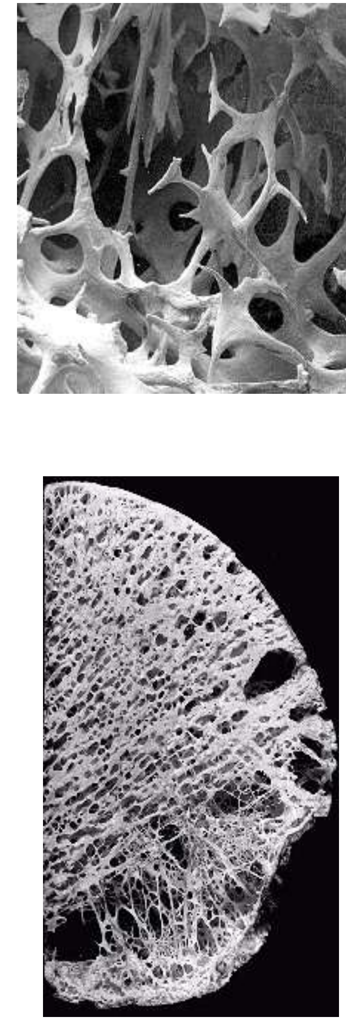
H. Yamada (1970)

Pathologies des os

- L'ostéoporose
- L'ostéopétrose
- La maladie de Paget
- Le cancer
- Fractures / Trauma

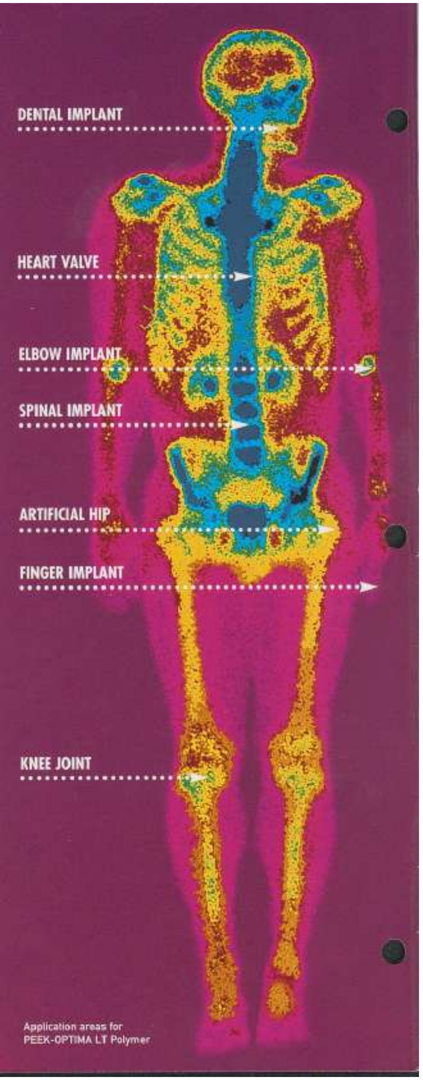


Os sain



Os ostéoporotique

Céramiques Bioactives



Le concept de **matériaux Bioactifs** est intermédiaire entre matériaux bioinertes et biorésorbables.

“Un matériau bioactif est un matériau qui induit une réponse biologique spécifique à l’interface avec le matériau, réponse qui a pour conséquence la formation d’une liaison entre les tissus et le matériau.”

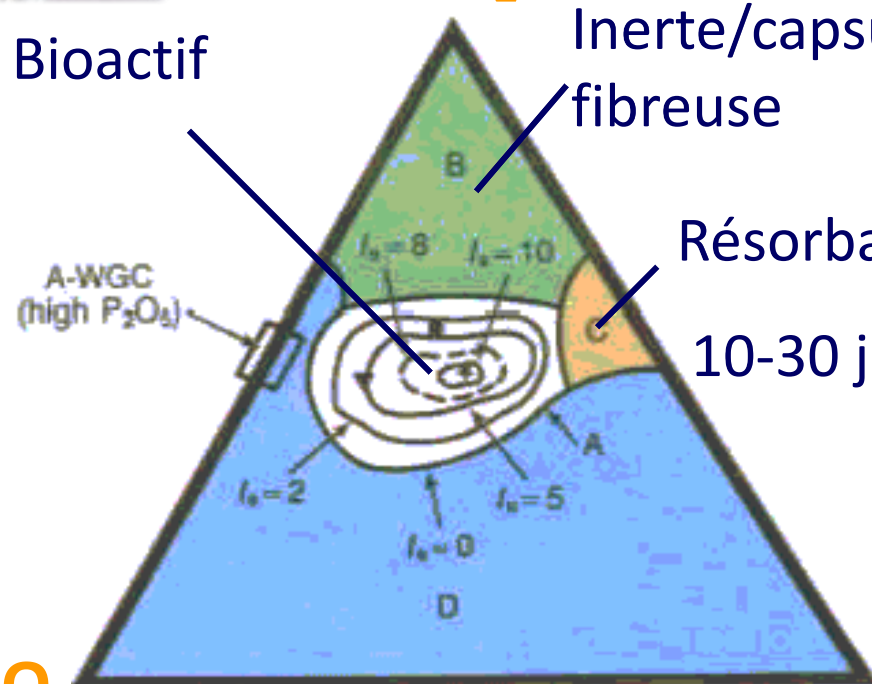
Céramiques Bioactives

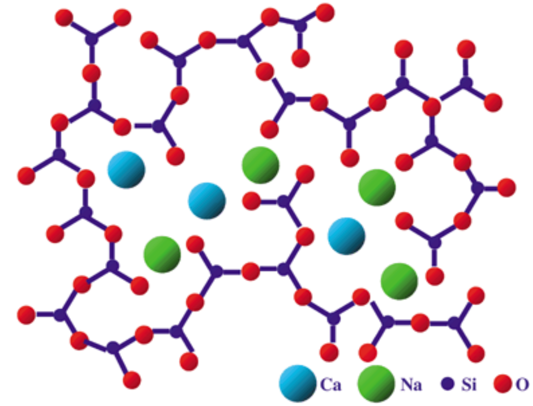
Cristallisées: HAp | **Amorphes : Bioverres**

Stimuler le processus naturel de régénération tissulaire

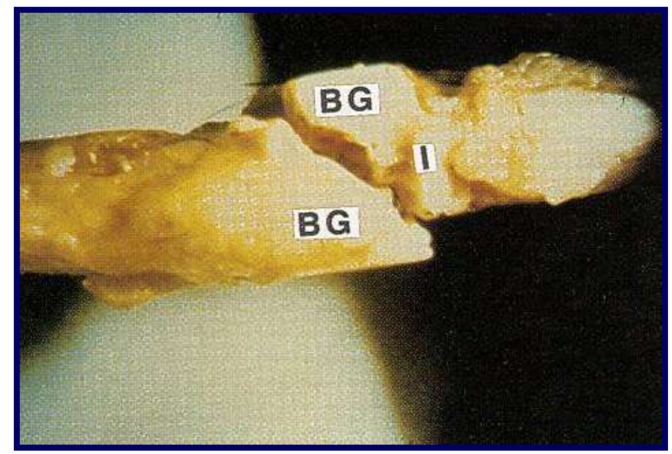
Bioglass® (L.L. Hench et al.)

$Na_2O-CaO-P_2O_5-SiO_2$





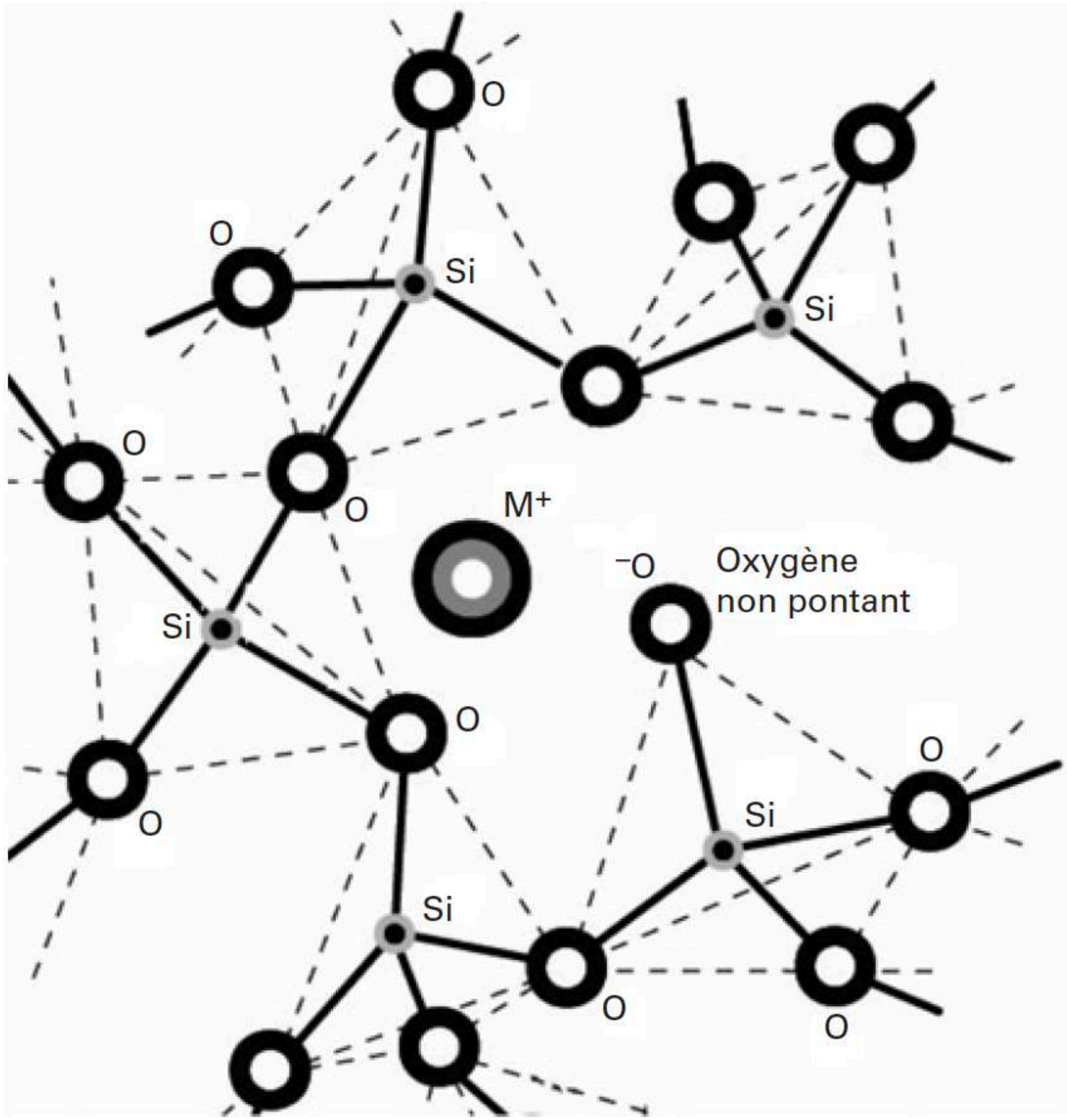
Bioactivité = fonction (composition)



Lien interfacial fort

Premier matériau synthétique Bioactif : 45S5

Hench L.L., J. Am. Ceram. Soc. (1991) 74(7) 1487-1510


O
O
Si
Si
O
O
M+
−O
Oxygène
non pontant
Si
O
O
O
Si
Si
O
O

Applications

Remplacement des os de l'oreille interne

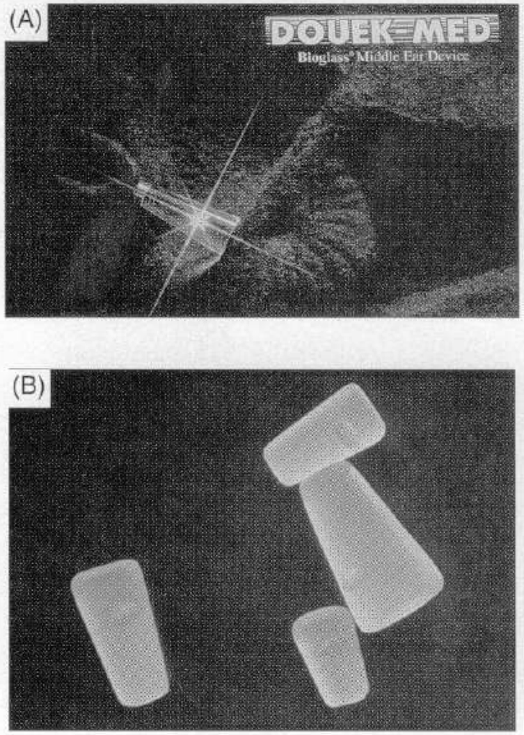


Fig. 19. (A) Schematic of bioactive glass (45S5) ossicular replacement prosthesis bonding to stapes footplate (left) and the eardrum (right). (B) Actual prostheses.

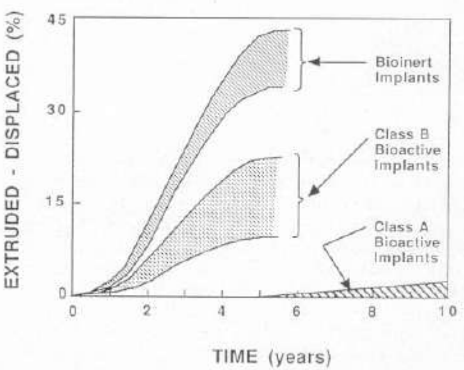
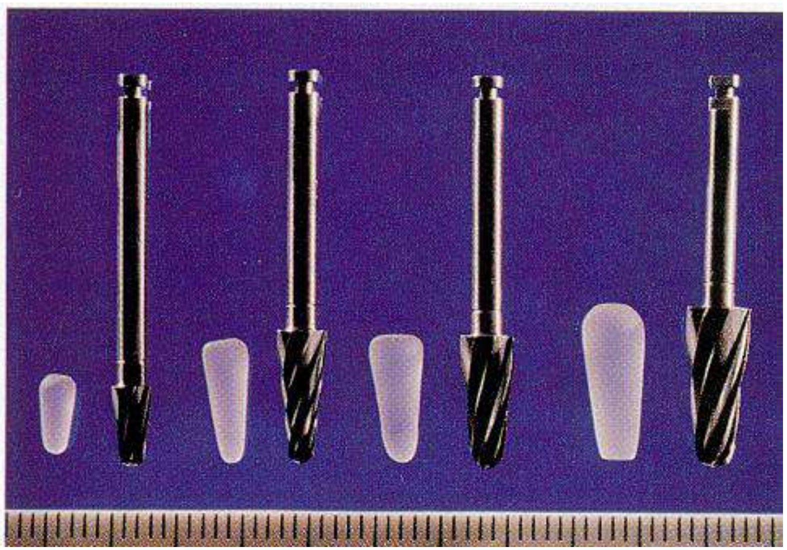
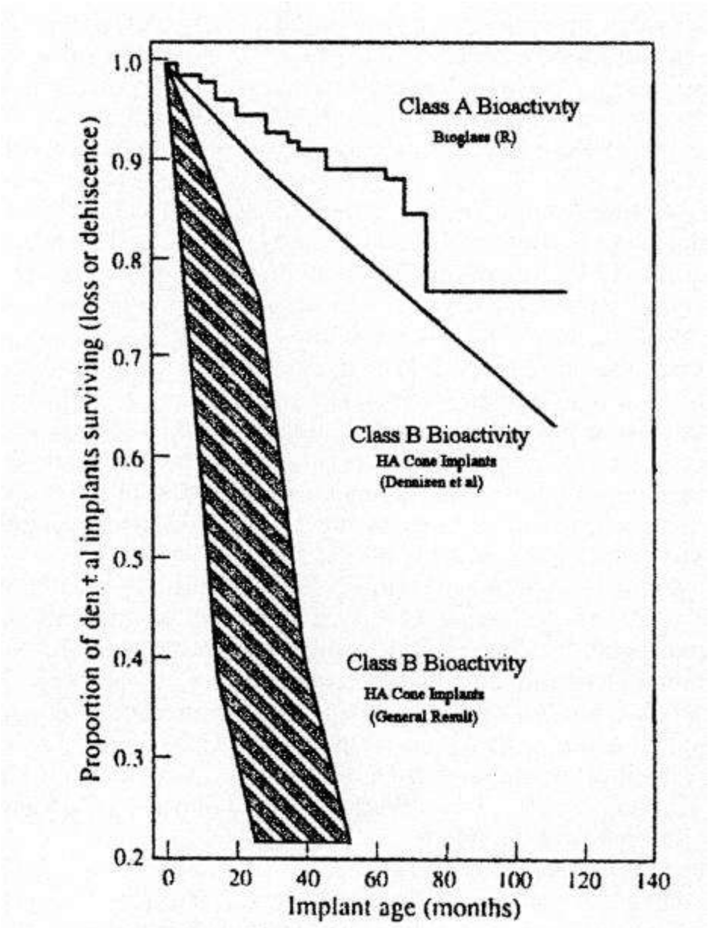


Fig. 20. Survivability comparison of bioinert implants. Class B bioactive implants (synthetic HA) and class A bioactive glass implants (45S5) used to replace middle-ear bones. (Analysis courtesy of Keith Lobel, University of Florida.)

Les matériaux bioactifs présentent de bien meilleurs résultats que les bioinertes

Préservation de la machoire après extraction de dents (ERMI)





L'implant est très stable

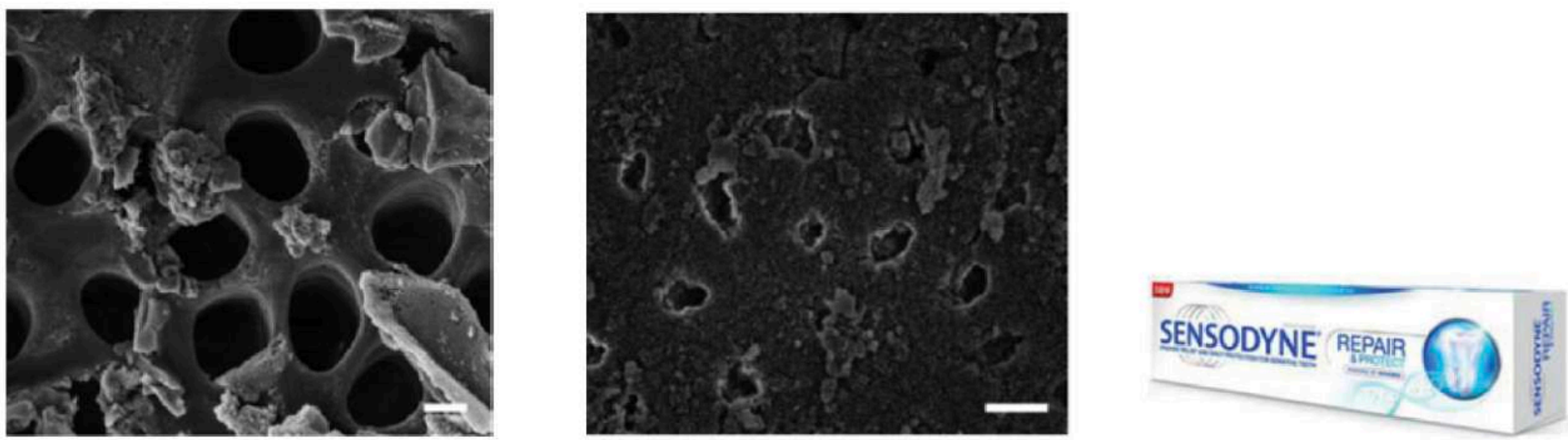
NORAKER®

THE BIOGLASS® COMPANY

GlassBone®
Granules

GlassBone®
Putty

Traitement de la sensibilité dentaire



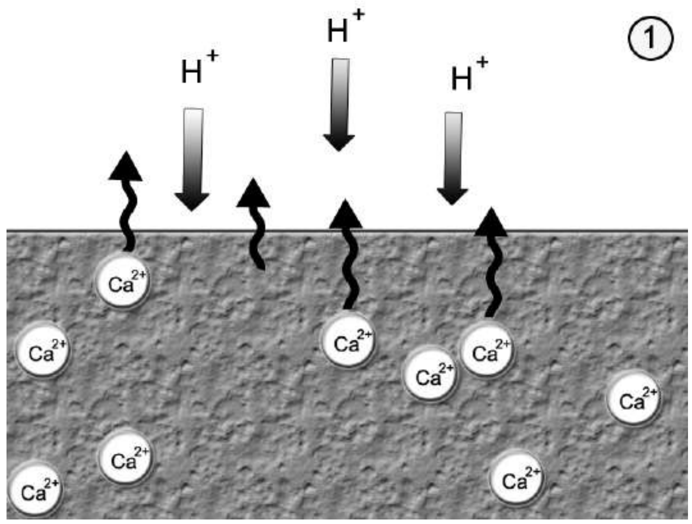
ⓐ immédiatement après application du dentifrice les particules de bioverre adhèrent à la dentine, les microtubules sont visibles et très exposés

ⓑ 5 jours après, la surface est complètement recouverte par de l'apatite et les tubules protégés

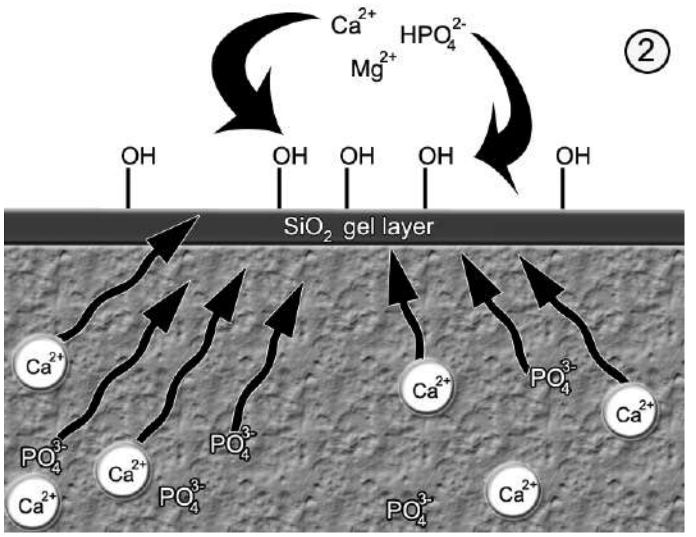
ⓒ image du produit commercial

Figure 13 – Images en microscopie électronique à balayage de dentine traitée au moyen d'un dentifrice contenant des microparticules de bioverre Novamin® (taille de la barre d'échelle : 1 micromètre) et produit commercial (adapté avec permission d'après [73])

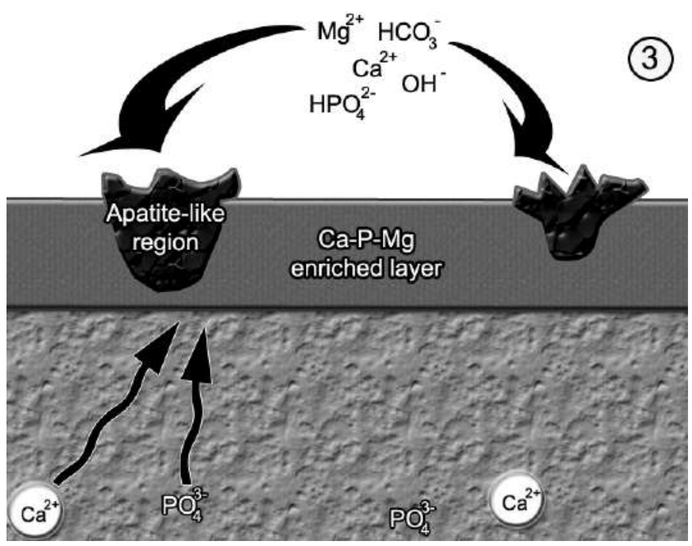
Processus physico-chimique



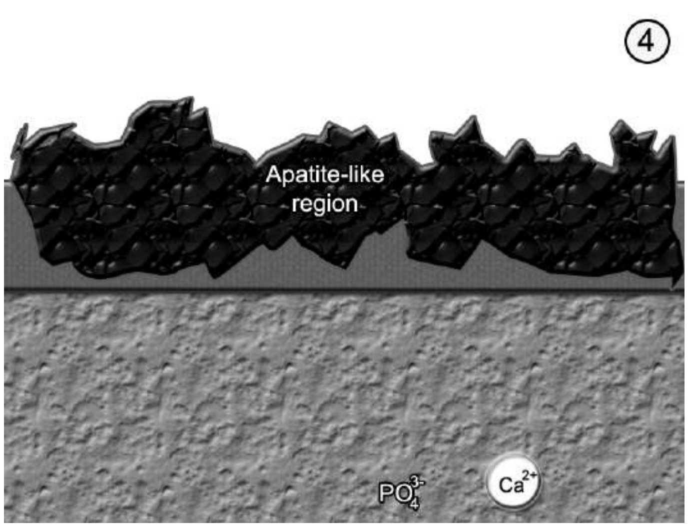
1) Dealkalinisation de la surface



2) Migration des ions à la surface du verre

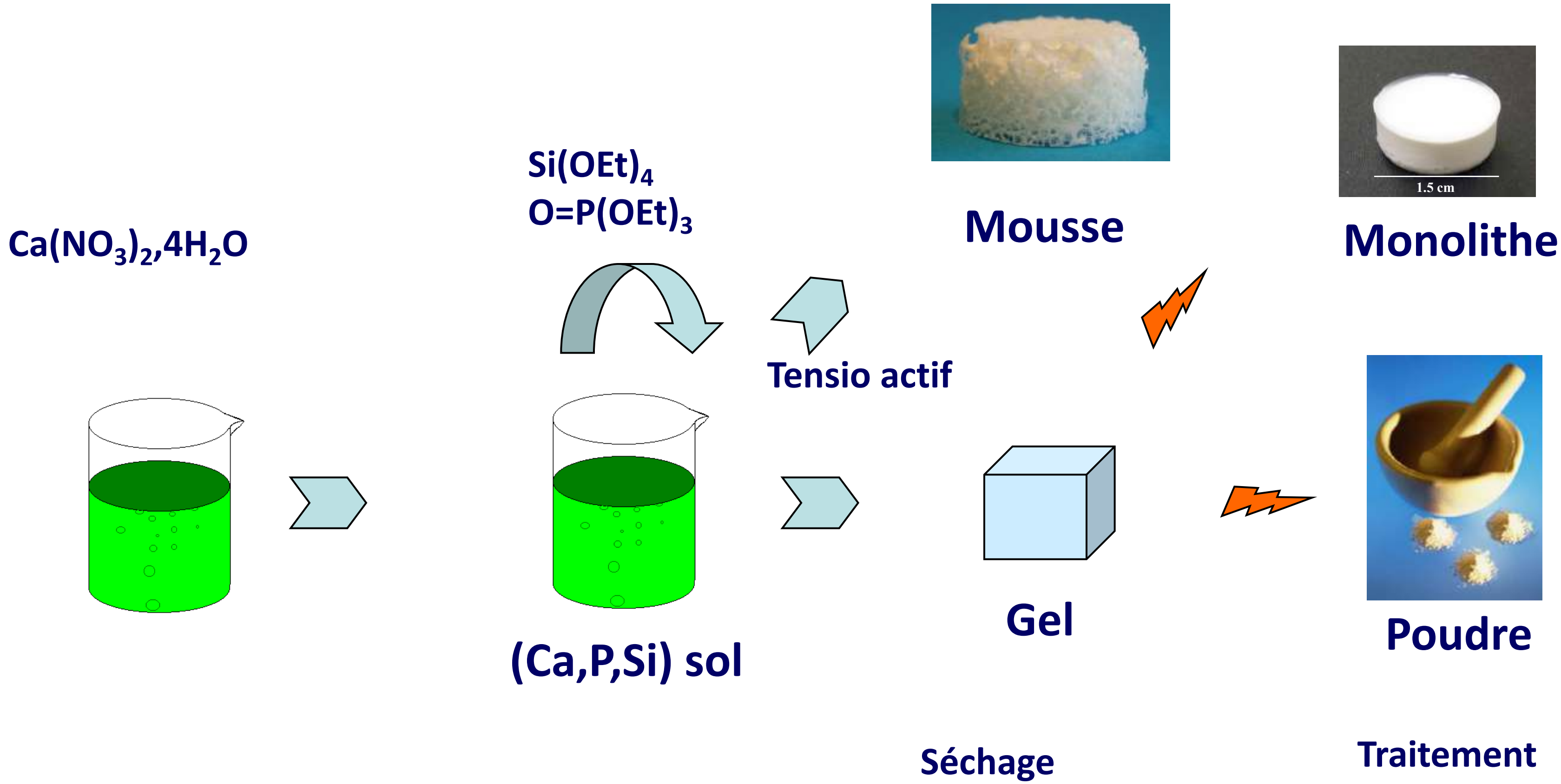


3) Formation d’une couche amorphe Ca-P-Mg; Îlots apatitiques



4) Croissance d’une couche d’apatite biomimétique

Bioverres par Chimie Douce

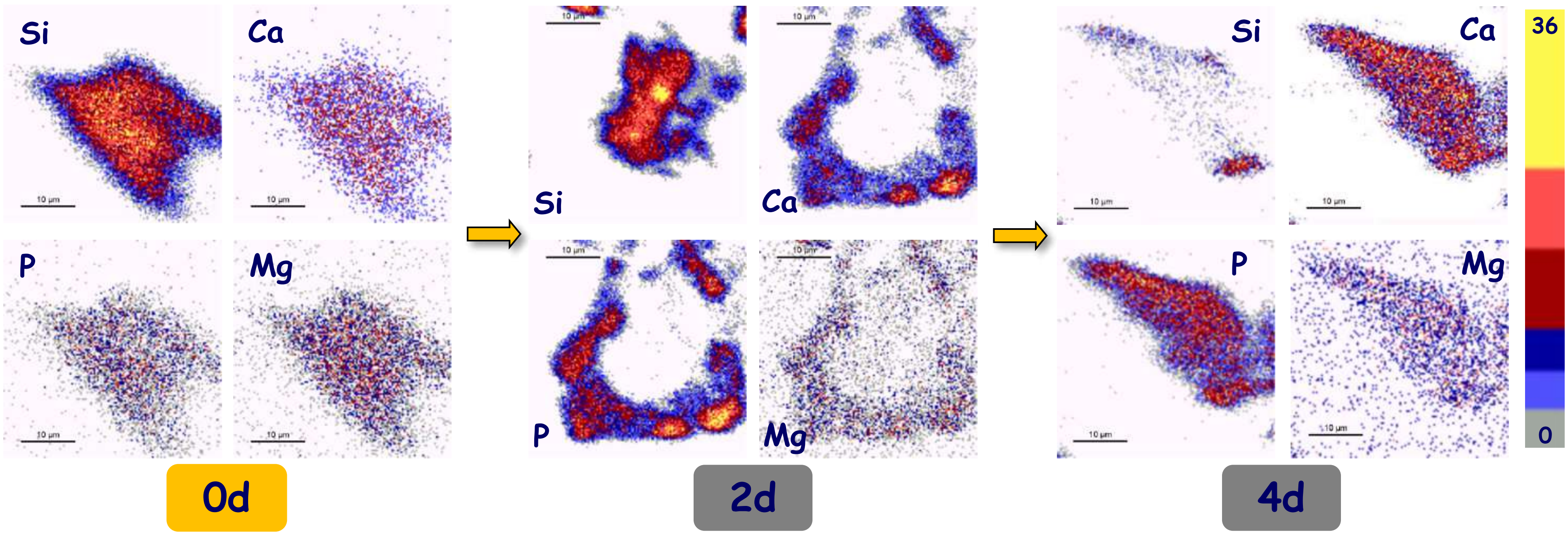


Contrôle fin de la Bioactivité via :

- contrôle de la composition (dopage)
- contrôle de la porosité/morphologie

Cartographie chimique

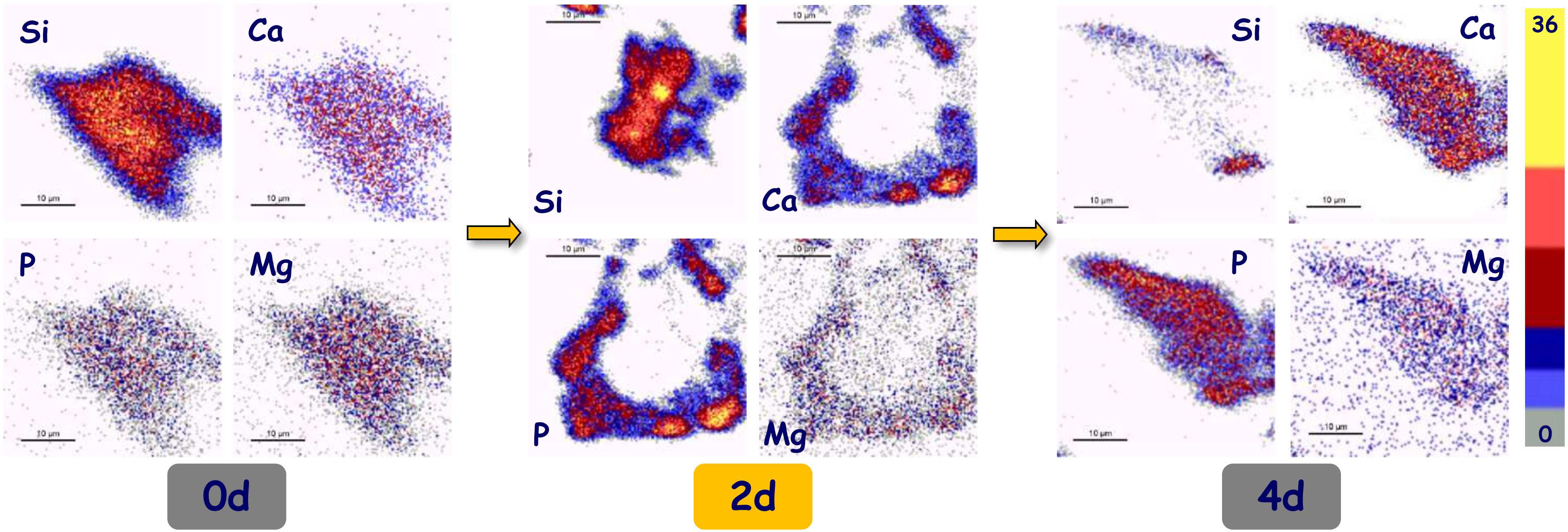
B67,5 Mg5



1st step Homogeneous concentrations of Si, Ca, P, Mg inside the grain

Cartographie chimique

B67,5 Mg5

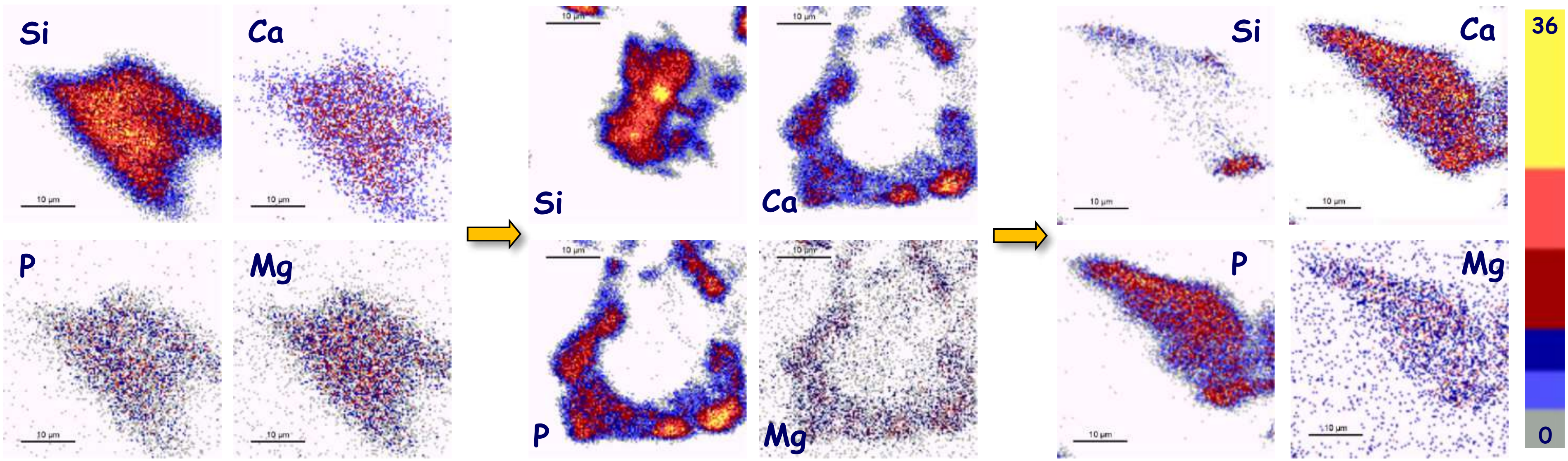


2nd step Two distinct zones :

- Core rich in Si
- Shell Ca-P-Mg

Cartographie chimique

B67,5 Mg5



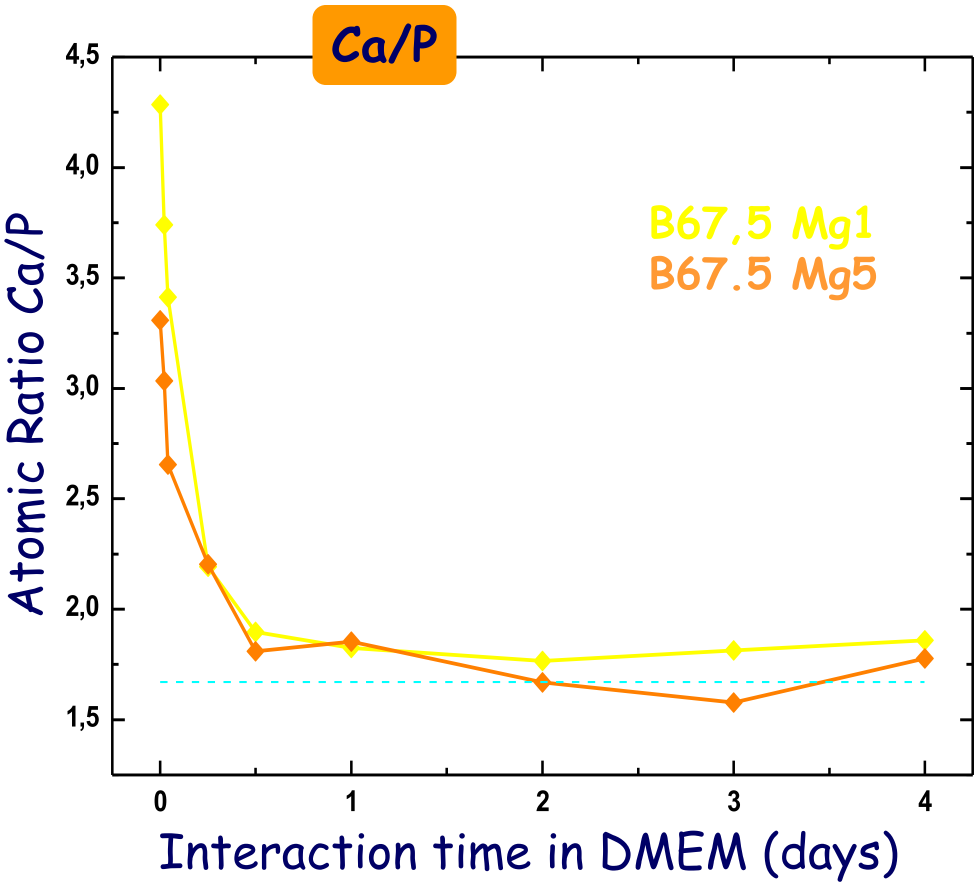
0d

2d

4d

<u>3rd step</u> Grain totaly transformed into calcium phosphate

Evolution of Ca/P in the periphery

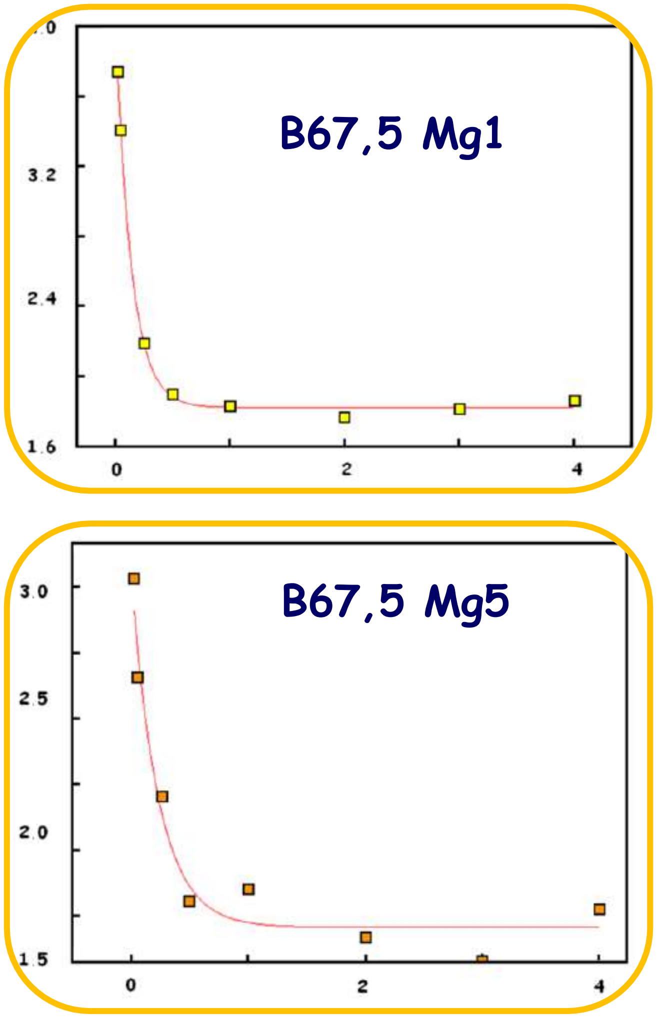


- Exponential decay
- After 2 days, common limit around 1,66 (apatite)

$$R_{Ca/P} = A \cdot \exp\left(-\, {}^{t}\!/_{\tau}\right) + R_{\lim}$$

Evolution of Ca/P in the periphery

Atomic Ratio Ca/P

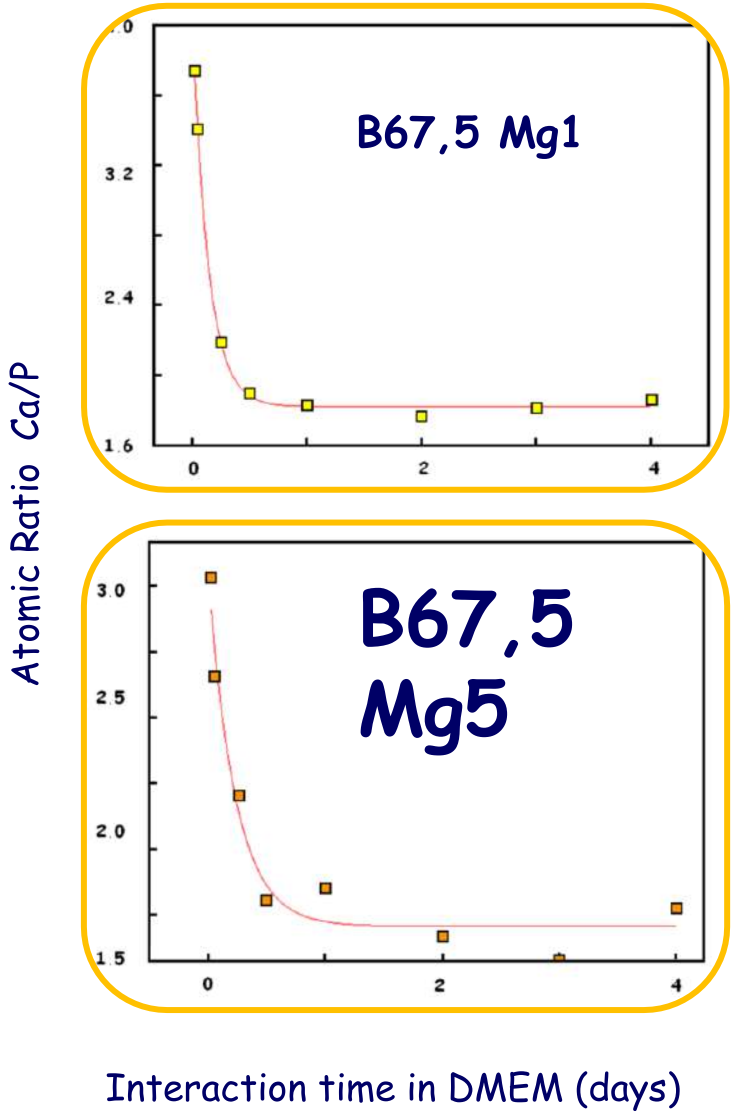


Interaction time in DMEM (days)

$$R_{Ca/P} = A \cdot \exp\left(-\, {}^{t}/_{\tau}\right) + R_{\lim}$$

Glass	τ (hours)	R_{lim}
B67,5	0.5	1.90
B67,5 Mg1	2,71	1,82
B67,5 Mg5	4,41	1,7

Evolution of Ca/P in the periphery

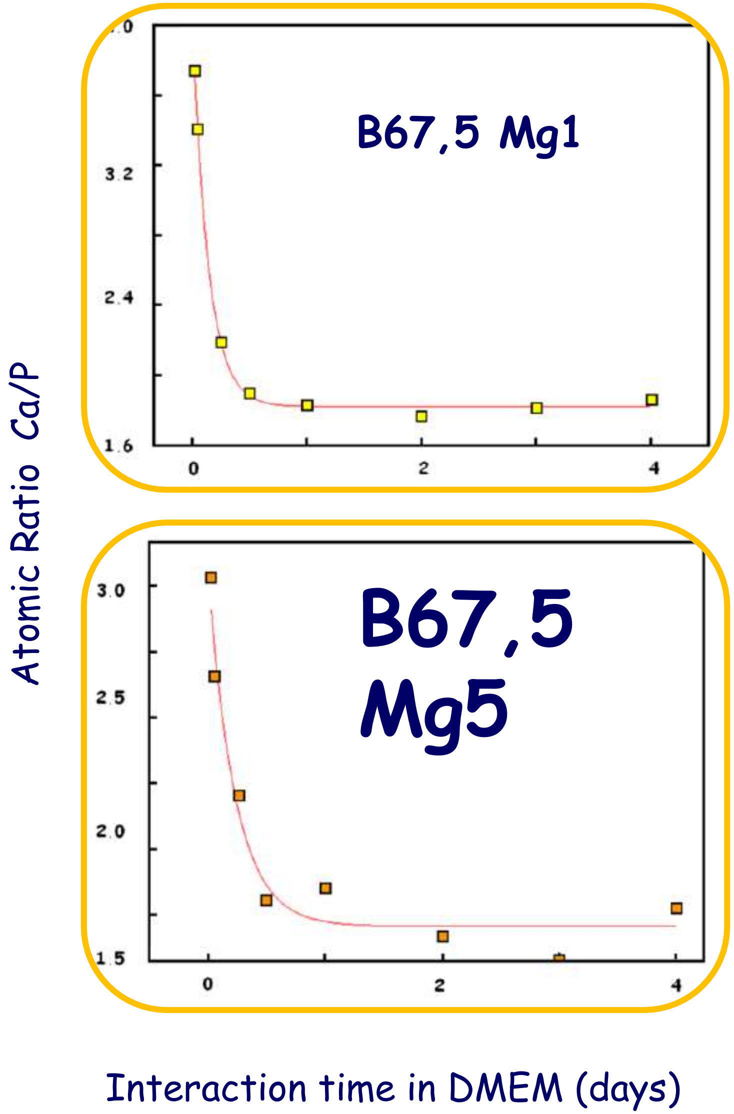


$$R_{Ca/P} = A \cdot \exp\left(-\, {}^{t}\!/_{\tau}\right) + R_{\lim}$$

Glass	τ (hours)	$R_{\lim}$
B67,5	0.5	1.90
B67,5 Mg1	2,71	1,82
B67,5 Mg5	4,41	1,7

Slow down effect of MAGNESIUM

Evolution of Ca/P in the periphery



$$R_{Ca/P} = A \cdot \exp\left(-\, {}^{t}\!/_{\tau}\right) + R_{\lim}$$

Glass	τ (hours)	R_{lim}
B67,5	0.5	1.90
B67,5 Mg1	2,71	1,82
B67,5 Mg5	4,41	1,7

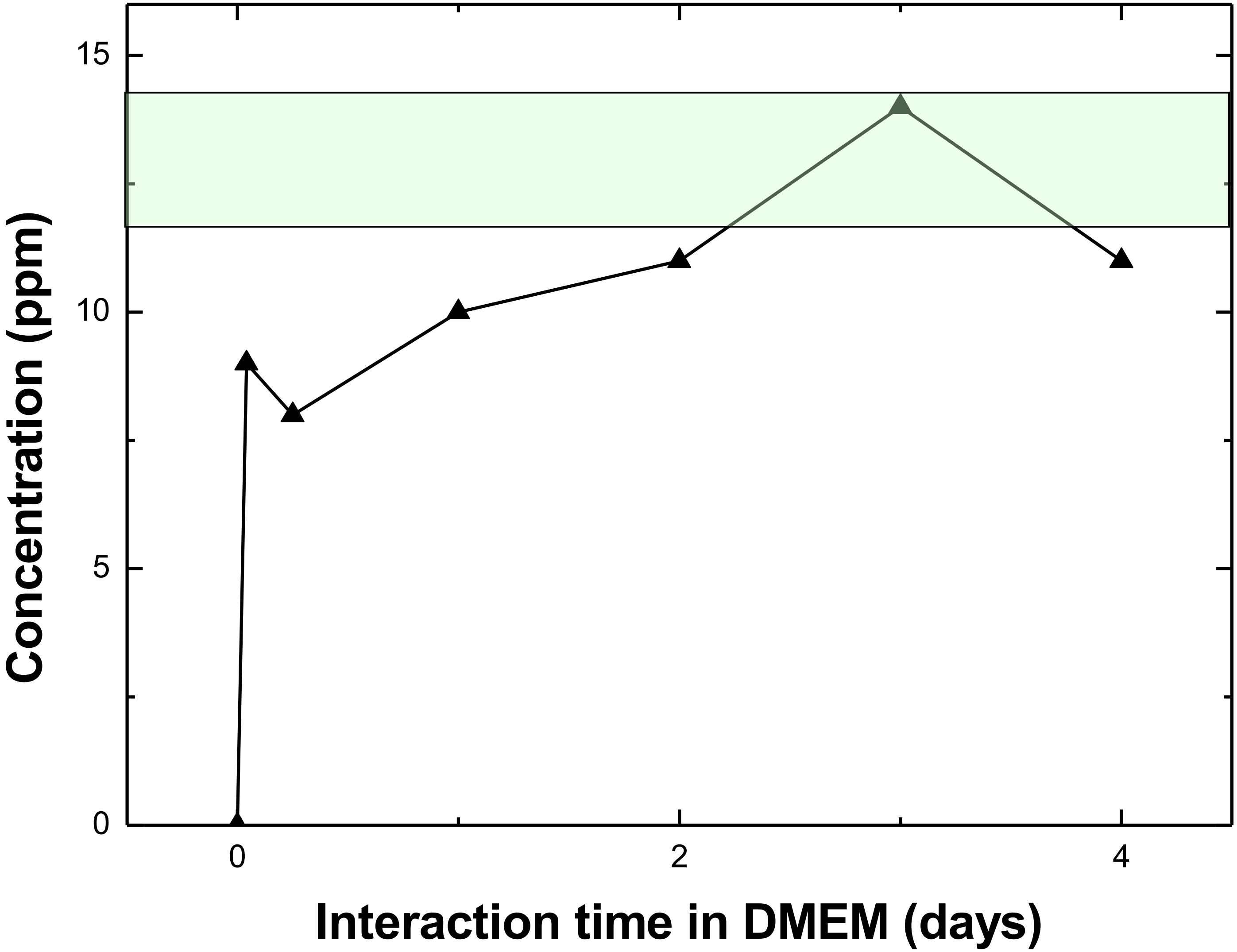
Formation of APATITE

Other doping elements

Element	Dissolution	CaP layer Kinetic Stoechiometry	Dopant	Reference
P	Delayed	Delayed ☺	Incorporation	J. Phys. Chem. C 2008, 112, 9418.
Mg Bactericidal Anti inflammatory	Delayed	Delayed ☺	Incorporation Release	PCCP 2009, 11, 10473
Sr Anti osteoporosis Anti inflammatory	Delayed	Delayed ☺	Incorporation Release	Chem. Mat. 2008, 20, 4969 J. Mat. Chem. (2009), 19, 2940
Zn* Bone formation Anti inflammatory	Delayed	Delayed ☺	- Release	J. Phys. Chem. C 2008, 112, 13663.

*** Binary glass**

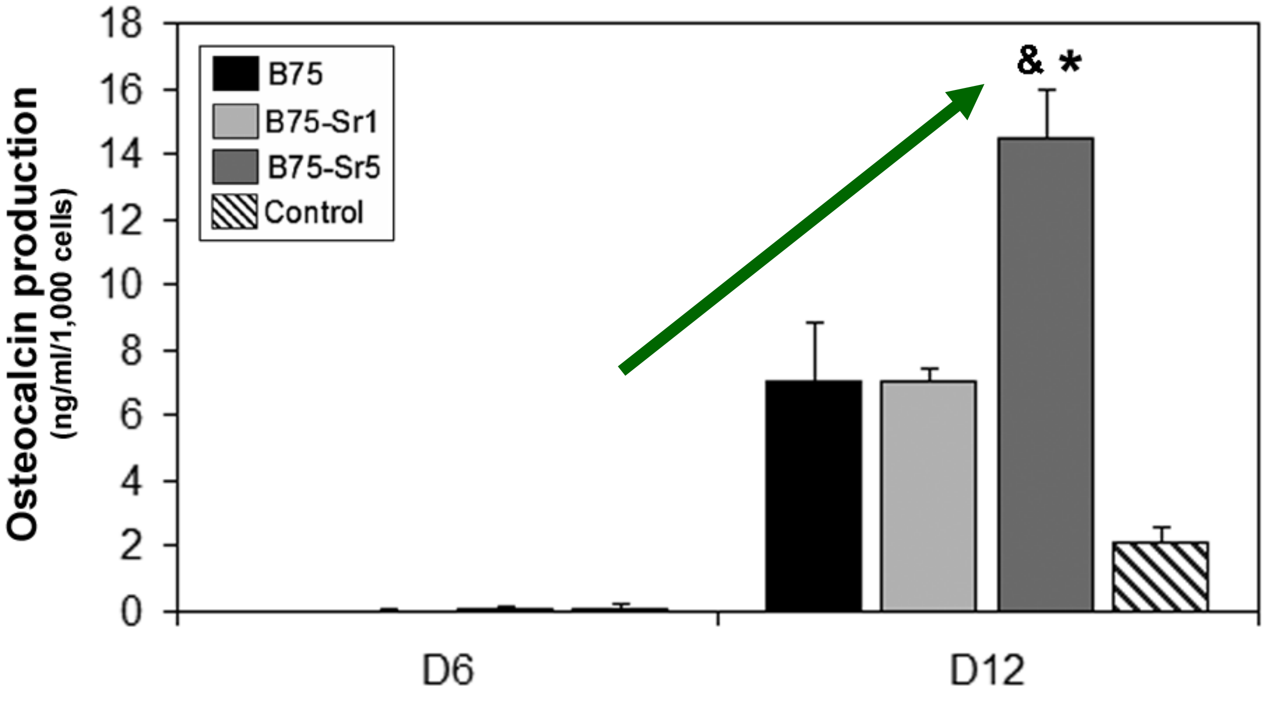
Sr^{2+} delivery in solution



French Patent FR07/04952
International extension PCT/FR2008/000985

Stimulation of differentiation of osteogenic cells

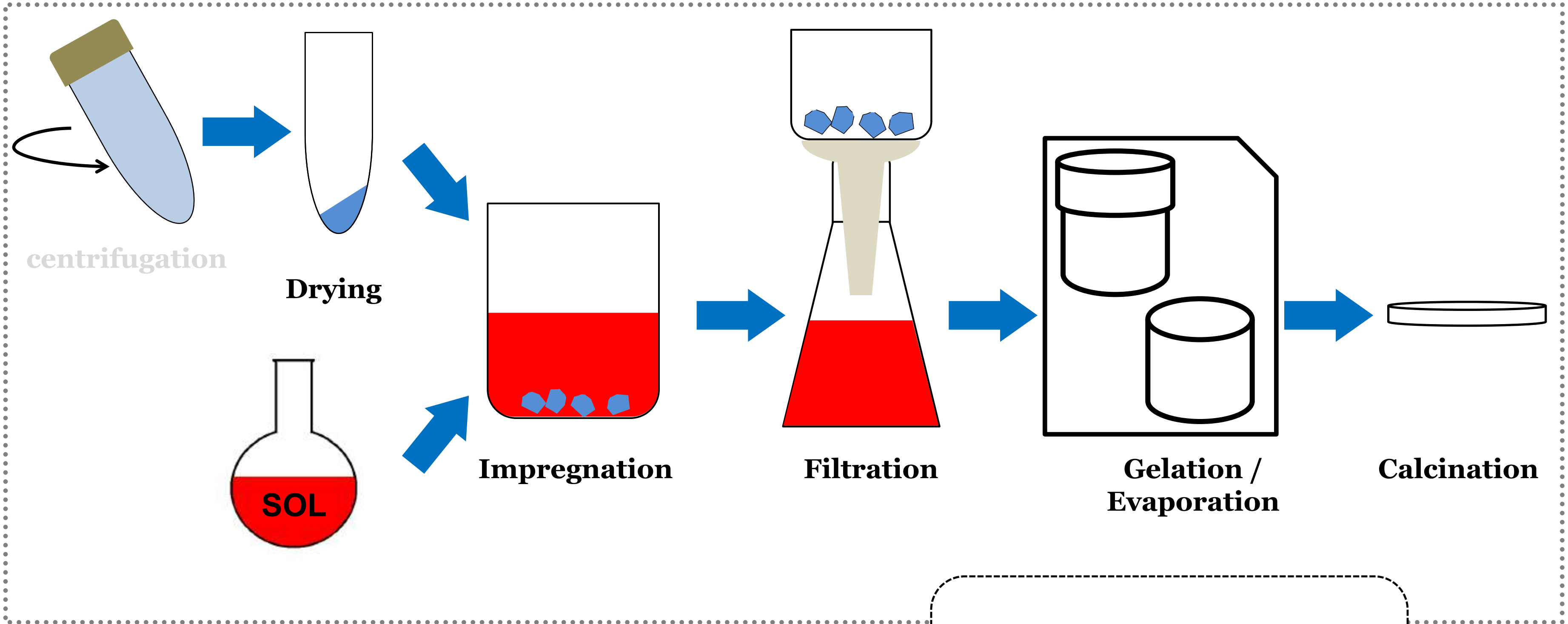
Osteocalcine, Runx2 , Osterix, Dlx5

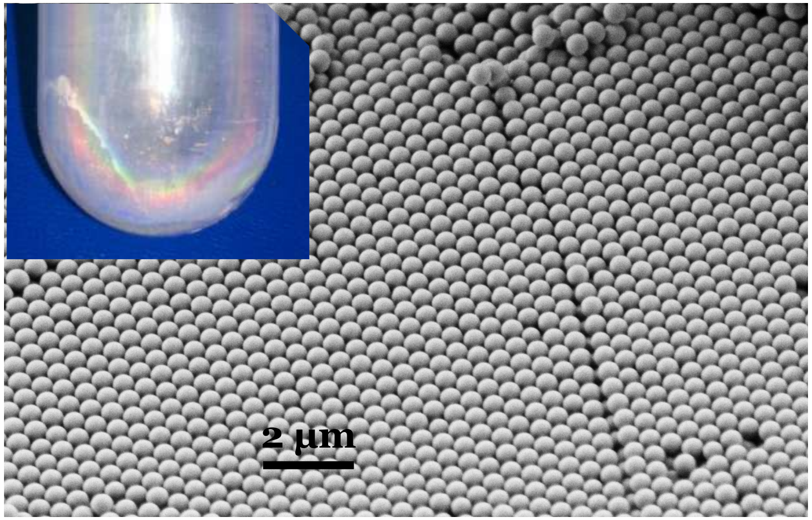


E-Cells and Materials 21, (2011) 130-143

J.M. Sautier, J. Isaac INSERM, Paris 7

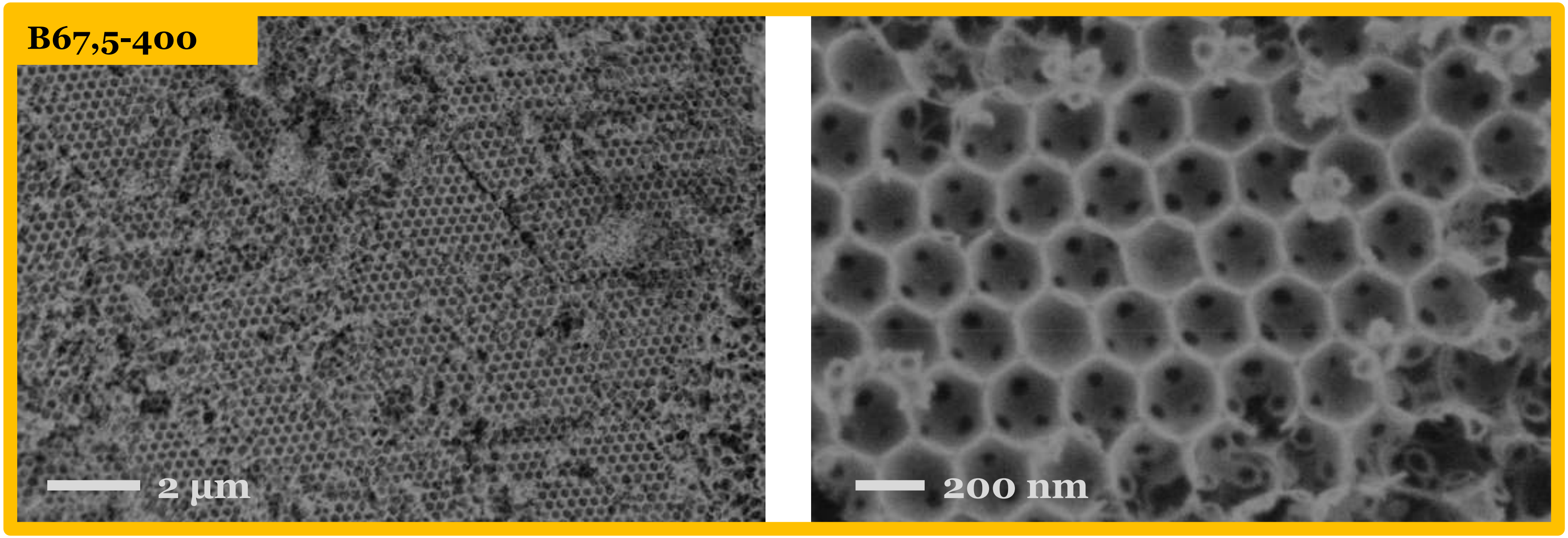
Verres Ternaires Macroporeux

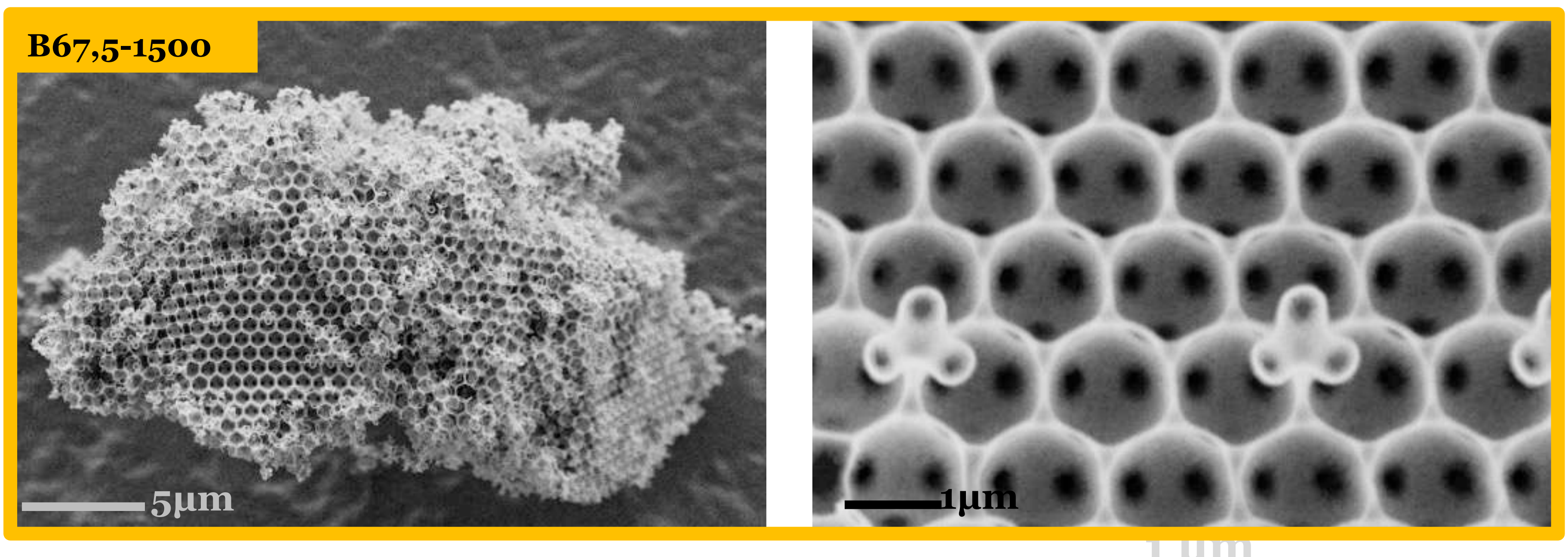


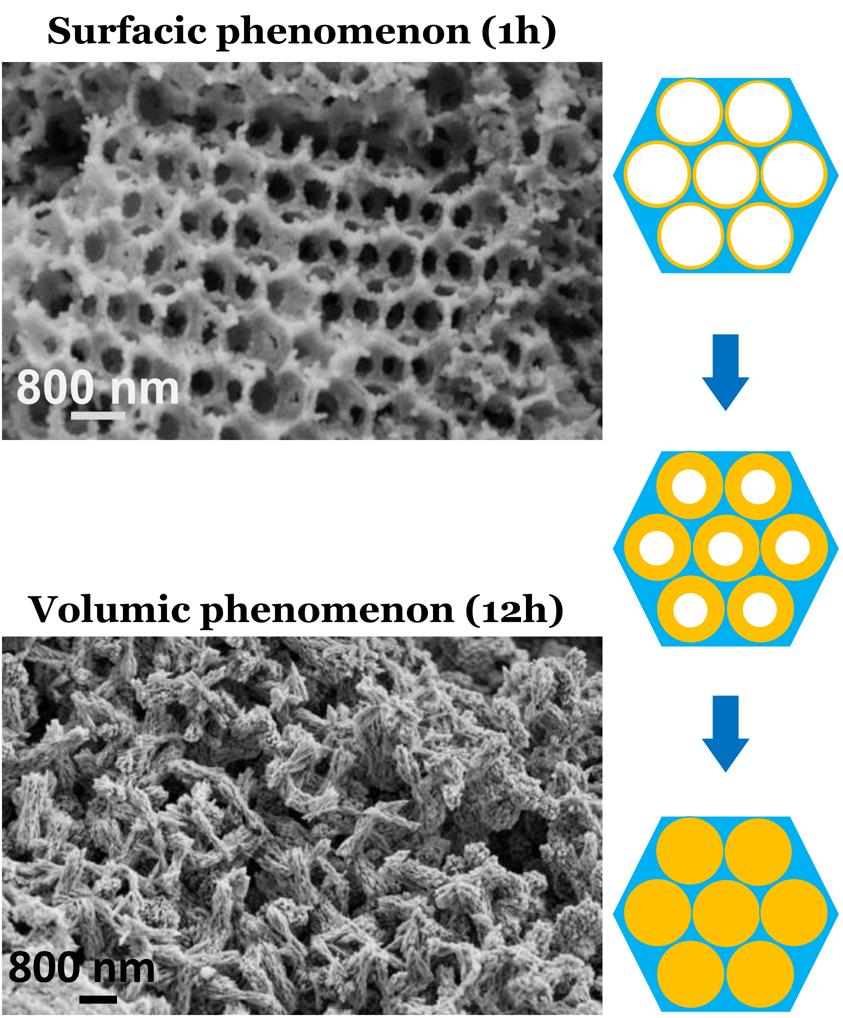


Beads diameter
430 nm
820 nm
1500 nm

J. Soulié et al., J. Phys. Chem. C 117(13), (2013), 6702-6711


B67,5-400
2 µm
200 nm


B67,5-1500
5µm
1µm
1 µm



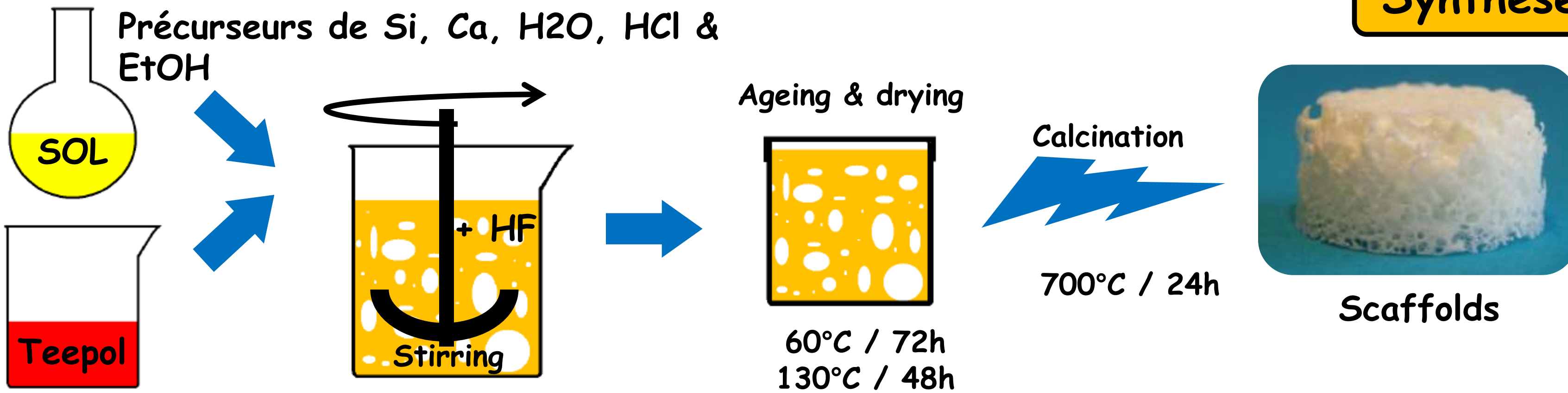
	Diameter (nm)	Macroporous volume ($cm^3.g^{-1}$)
B67,5-400	387	4,47
B67,5-800	577	7,01
B67,5-1500	943	8,16

Higher porous volume

More CaP phases

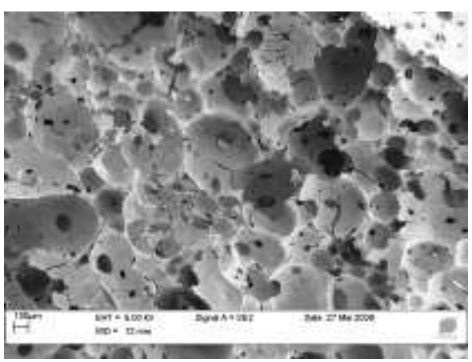
Synthese : mousses de verre[2]

Synthese



Texture

2 cm



2 cm

Densité

Apparent density → 0.24 $g.cm^{-3}$

Skeleton density → 2.38 $g.cm^{-3}$

→ 90% de porosité

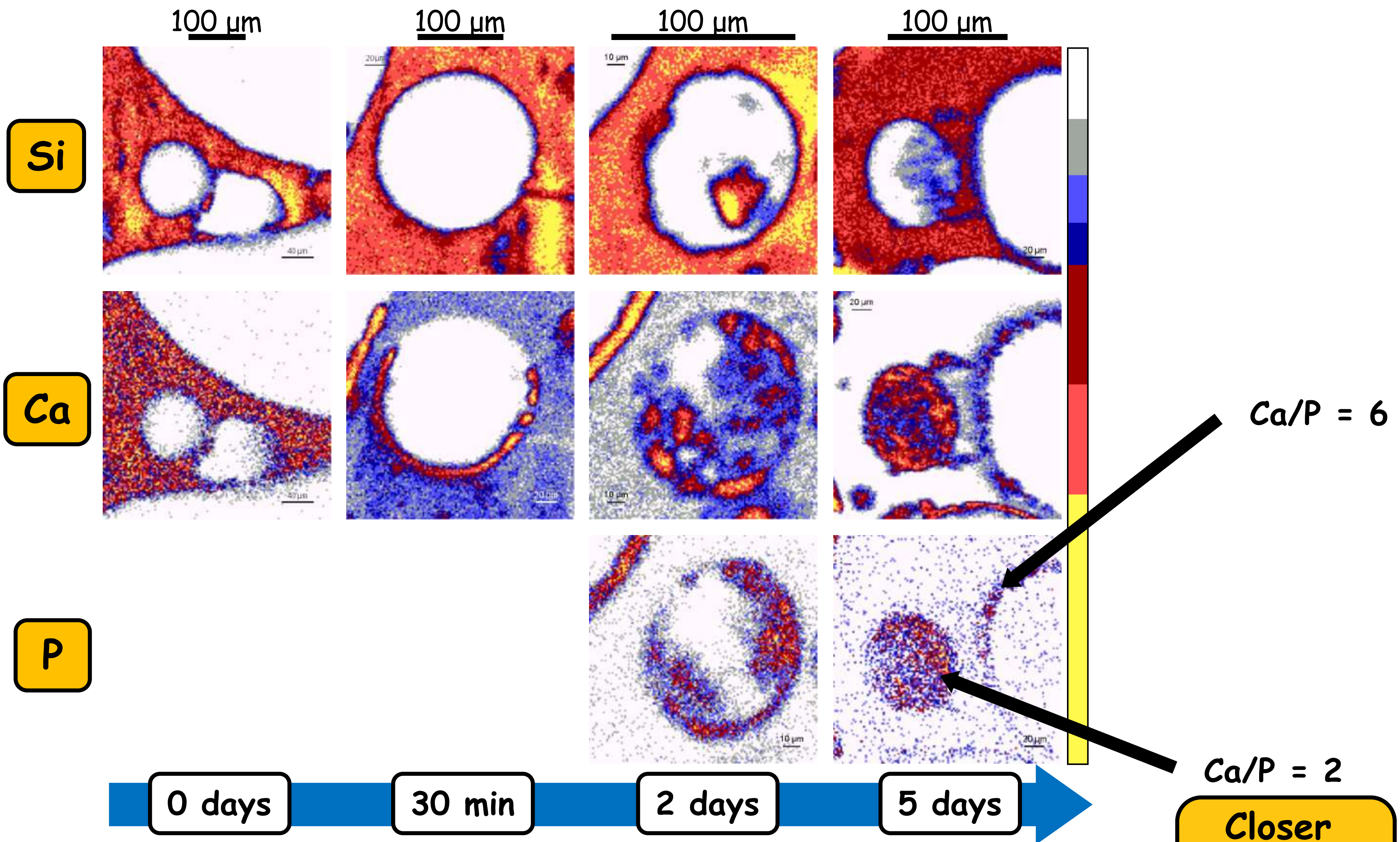
Surface spécifique & volume poreux

↓ 166 $m^2.g^{-1}$

↓ 0.764 $cm^3.g^{-1}$

[2] Jones, J. R.; Hench, L. L. *J. Biomed. Mater. Res. B.* **2004**, 68, 36.

Imagerie chimique: mousses de verre binaire



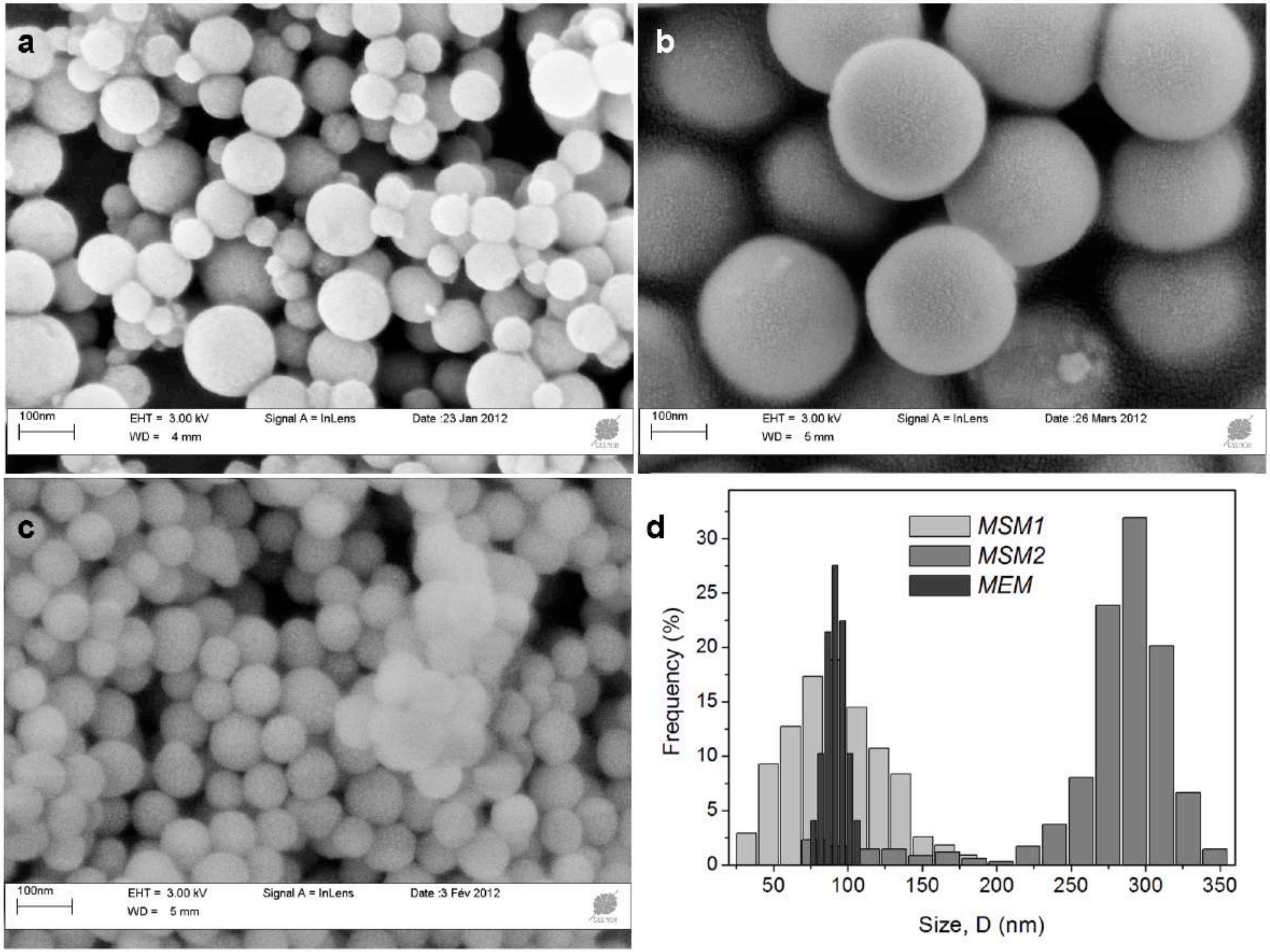
Closer to apatite (1.67)

J. Lacroix, J. Phys. Chem. B 117(2), (2013), 510-517

Ł. John, Appl. Mater. Interf., 2(6), (2010), 1737-1742

Nanoparticules

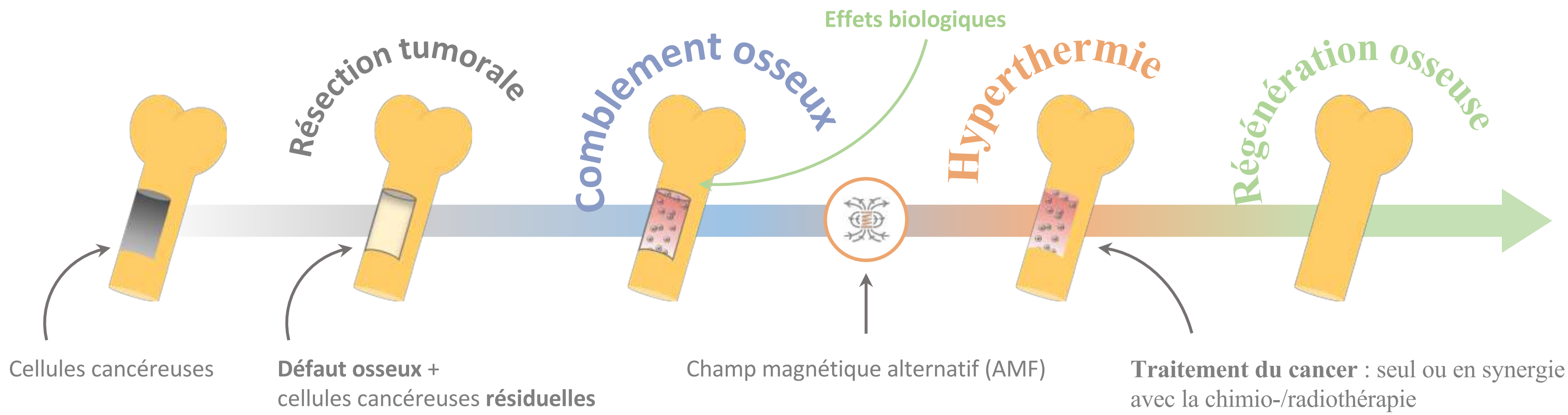
A. Lukowiak Post-Doc



A. Lukowiak et al., Chem. Commun., 49, (2013), 6620-6622 .

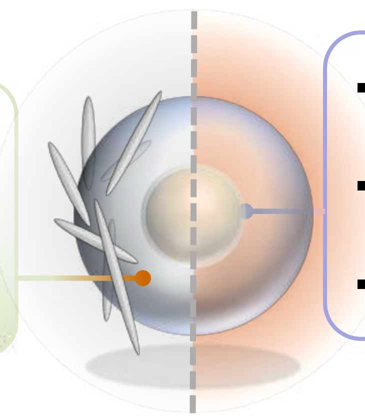
Hétérostructures cœur-coquille

Thèses X. Kesse, F. Vergnaud



Verre bioactif SiO_2-CaO-(CuO)

- Formation d'**hydroxyapatite (HAp)** en milieu biologique et relargage des ions constituants [1]
- **Nanoparticules (NPs)** par voie **sol-gel**
- **Dopage** au cuivre [2]



NPs superparamagnétiques γ-Fe_2O_3

- **Génération de chaleur (hyperthermie)** sous champ magnétique alternatif [3]
- Amélioration possible de l'adhésion, la prolifération et la différenciation des cellules osseuses [4]
- Aucune aimantation rémanente

[1] **Vichery** et **Nedelec,** *Materials,* 9, **2016**, 288
[2] **Kargozar** *et al.*, *Mater Sci Eng C* 121, **2021**, 111741
[3] **Wust** *et al.*, *Lancet Oncol* 3, **2002**, 487
[4] **Wang** *et al., J. Mater. Chem. B*, 3, **2015,** 4377

Les nanoparticules magnétiques (MNPs) d’oxyde de fer

Les NPs superparamagnétiques

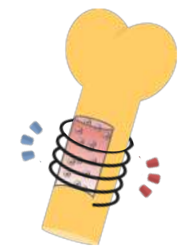
- **Biocompatibles** : agents de contraste IRM, traitement de l’anémie…
- **Synthèse par coprécipitation** simple et « verte », **compatible** avec la méthode Stöber pour l’encapsulation ultérieure
- Forte aimantation à saturation (M_S) et rémanence nulle

L’hyperthermie magnétique

Pouvoir chauffant SLP (W/g_{Fe}) affecté par plusieurs paramètres :

- **Intrinsèques** : taille des particules, anisotropie, interactions dipolaires magnétiques
- **Extrinsèques** : viscosité du milieu et paramètres du champ (**AMF**)

ILP = $\frac{\textbf{SLP}}{\textbf{f} \times \textbf{H}_0^2}$ ($nH \cdot m^2/kg_{Fe}$) pour s’affranchir des paramètres d’AMF

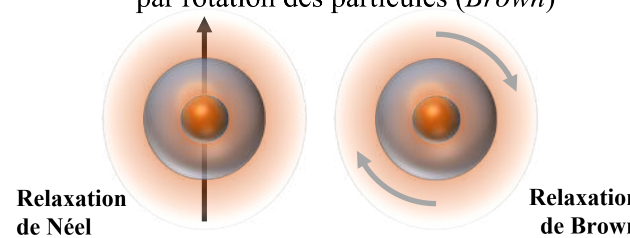


Champ magnétique alternatif (AMF) d’amplitude H_0 et de fréquence f

AMF

Génération de chaleur

par relaxation magnétique (*Néel*) ou par rotation des particules (*Brown*)



Caizer et **Rai** (ed.), *Magnetic Nanoparticles in Human Health and Medicine*, **2021**
Fortin *et al.*, *European Biophysics Journal* 37(2), **2008**, 223-228

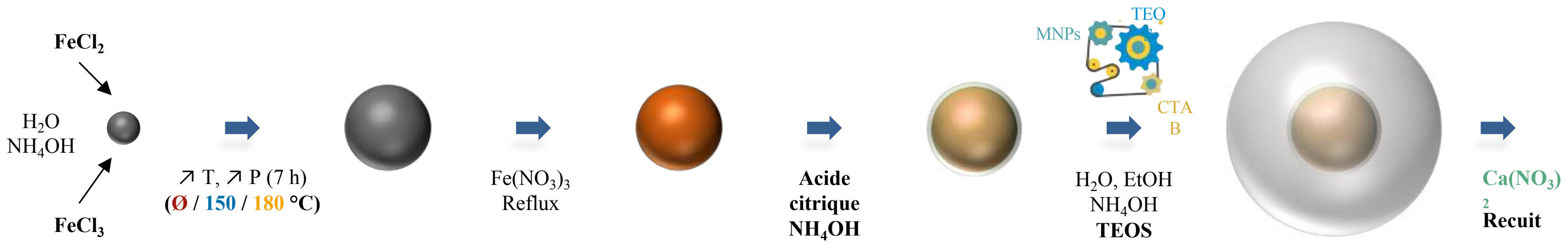
Synthèse des cœurs magnétiques (MNPs) et encapsulation

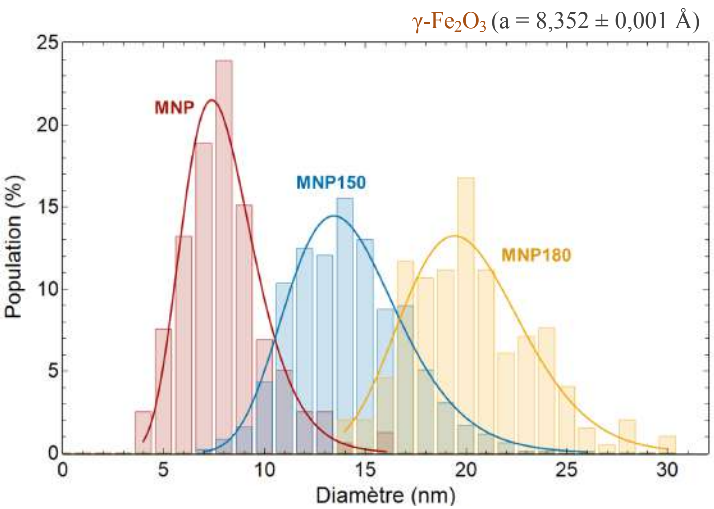
Coprécipitation & étape hydrothermale — $Fe_{3-\delta}O_4$ [1]

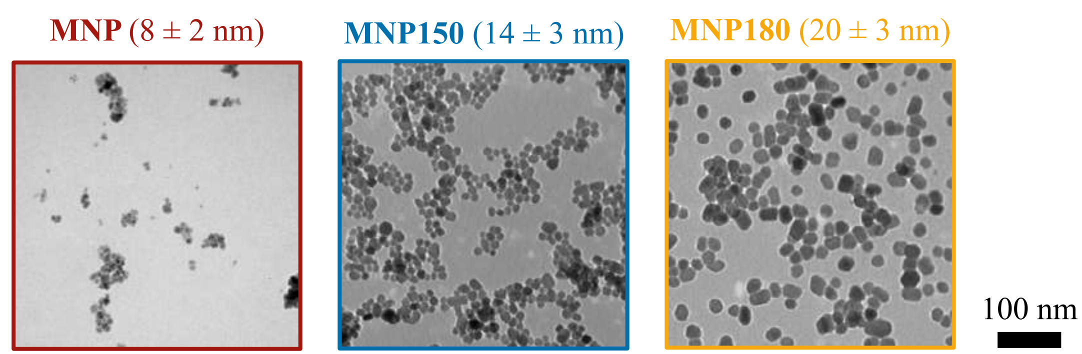
Oxydation — γ-Fe_2O_3

Citratation — γ-Fe_2O_3

Croissance de la coquille — γ-Fe_2O_3@SiO_2 [2]

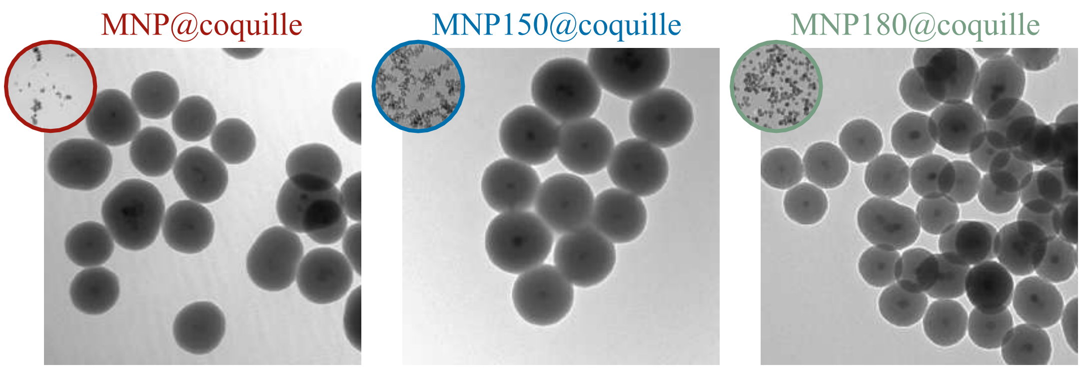




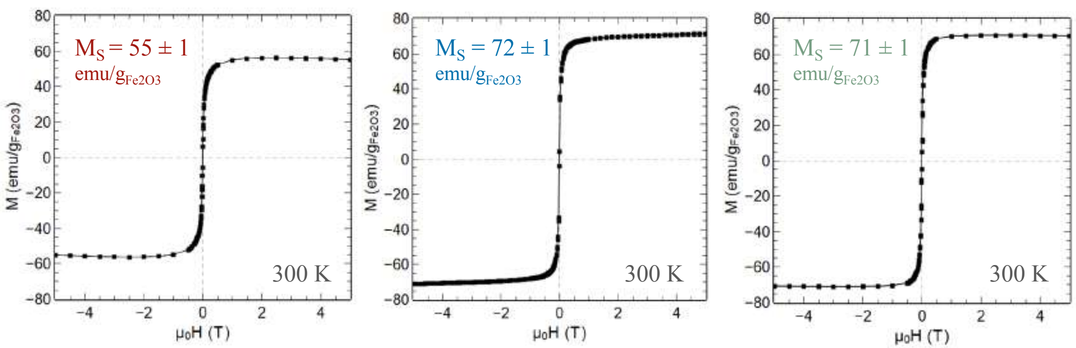


[1] **Ozel** *et al., Journal of Superconductivity and Novel Magnetism* 28(3), **2015**, 823-829
[2] **Kesse** *et al., ACS Applied Materials & Interfaces* 12(42), **2020**, 47820-47830

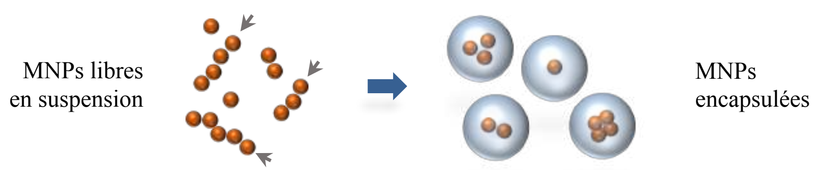
Effet du type de cœur et de la coquille sur le pouvoir chauffant

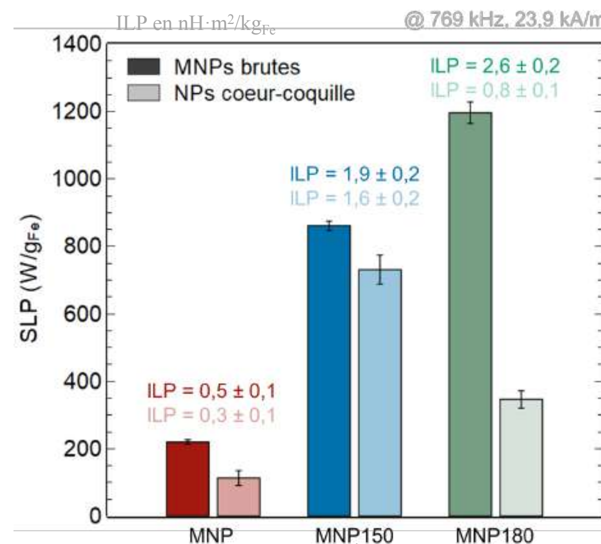


100 nm



γ-Fe_2O_3 massive : **74 emu/g**





↗ taille MNPs brutes = ↗ M_S et ↗ SLP

Encapsulation = chute du SLP

MNP150 à privilégier

Merci de votre attention…