

CH 679836 A5



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 679836 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 6/00

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑫① Numéro de la demande: 3113/89

⑫② Date de dépôt: 28.08.1989

⑫③ Priorité(s): 31.08.1988 JP 63-214835

⑫④ Brevet délivré le: 30.04.1992

⑫⑤ Fascicule du brevet
publié le: 30.04.1992

⑫⑥ Titulaire(s):
G-C Dental Industrial Corp., Itabashi-ku/Tokyo (JP)

⑫⑦ Inventeur(s):
Ikada, Yoshito, Uji-shi/Kyoto-fu (JP)
Gen, Shokyu, Kyoto-shi/Kyoto-fu (JP)

⑫⑧ Mandataire:
Pierre Ardin & Cie, Genève 1

⑫⑨ **Produits de régénération du périodonte.**

⑫⑩ Produit de régénération du périodonte, pour le traitement de régénération du périodonte, composé de copolymères biodégradables et absorbables de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide, présentant un poids moléculaire moyen de 40.000 à 500.000, un module dynamique de 5×10^6 à 5×10^8 Pa et un taux d'allongement à la rupture de 100 à 2000 %, ces deux valeurs étant mesurées à température ambiante (25 °C). Ces copolymères peuvent être utilisés sous la forme d'une feuille ou d'un film poreux ou non.



CH 679836 A5

Description

L'invention se rapporte à un produit dentaire biodégradable et absorbable utilisé pour la régénération des tissus d'un corps vivant atteint de périodontite.

5 Dans les traitements périodontiques courants du cément sain et du ligament périodontique affectés par des maladies périodontiques, l'hydroxyapatite et le phosphate de calcium sont utilisés comme charges des os alvéolaires qui doivent être introduites dans des tissus périodontiques perdus.

Toutefois, de tels traitements sont considérés comme n'étant efficaces que pour empêcher des affec-
10 tions périodontiques d'atteindre un stade avancé ou de réapparaître à certains degrés. Ces dernières années, la technique guidée de régénération des tissus, mise au point par le Professeur S. Nyman et ses collaborateurs (Université de Gothenburg), a attiré l'attention des milieux dentaires, sur un plan biolo-
gique. En ce qui concerne une telle technique considérée comme faisant date, on a relevé que certains
15 résultats pouvaient être obtenus avec une membrane dite «de Goretex», laquelle n'est ni dégradable, ni absorbable dans un organisme vivant. Se reporter à ce sujet à S. Nyman et al., «The regenerative po-
tential of the periodontal ligament – An experimental study in the monkey», 3. Clin. Periodontol, 9:257, 1982.

Du fait que la membrane de Goretex n'est ni dégradable, ni absorbable dans un corps vivant, elle constitue une substance étrangère au corps vivant et est réactive vis-à-vis des tissus. De ce fait, il convient de retirer la membrane de Goretex après un premier traitement, ce qui rend nécessaire une
20 seconde opération. Partant d'un tel point de vue, un rapport portant sur les études entreprises sur l'utili-
sation de membranes biodégradables et absorbables pour la technique guidée de régénération des tis-
sus a été présenté. Se reporter à ce sujet à I. Magnusson et al., «New Attachment Formation Following
Controlled Tissue Regeneration Using Biodegradable Membranes», J. Periodontol, 59, 1-6, January, 1988.

25 Toutefois, étant donné qu'un homopolymère formé de 100% d'acide polylactique est utilisé comme mem-
brane biodégradable absorbable, il est impossible d'agir simultanément, à la fois sur des propriétés dyna-
miques (ou mécaniques) et sur un taux d'hydrolyse.

Du fait de sa température de transition vitreuse supérieure à la température du corps, l'homopolymère
composé de 100% d'acide polylactique donne une impulsion physique aux tissus mous du corps vivant, ce
30 qui entraîne une inflammation. Avec l'homopolymère, il est difficile de faire varier librement le taux d'hy-
drolyse.

Les présents inventeurs ont procédé à des études poussées et étendues en vue d'éliminer les points
faibles de l'homopolymère d'acide polylactique précité, c'est-à-dire d'améliorer notamment ses proprié-
tés dynamiques (ou mécaniques), ses propriétés thermiques et le taux d'hydrolyse. On a trouvé en consé-
35 quence qu'un film ou une feuille de lactide/ ϵ -caprolactone ou d'un copolymère de glycolide convenait
au mieux pur la technique guidée de régénération des tissus, ce qui a abouti à la réalisation de la pré-
sente invention.

Une nouveauté de l'invention réside dans l'utilisation d'une lactide/ ϵ -caprolactone ou d'un copolymère
de glycolide, comme produits hautement moléculaires biodégradables appliqués à la technique guidée de
40 régénération des tissus, en vue d'obtenir l'efficacité voulue pour empêcher les affections périodon-
tiques. De tels produits biodégradables et absorbables peuvent être façonnés en films ou en feuilles en
mettant en solution de la lactide/ ϵ -caprolactone ou de copolymères de lactide/glycolide dans un solvant
tel qu'un solvant organique, par exemple chlorure de méthylène, chloroforme, dioxanne, toluène, ben-
zène, diméthylformamide ou acétone, puis en soumettant les solutions obtenues au coulage ou au pres-
45 sage à chaud. Pour que de tels films ou feuilles soient en mesure de transmettre des fluides du corps en
tant que milieu nutritif à travers eux, ou de présenter de la souplesse, ils peuvent être rendus poreux
par traitement d'étirage ou de lyophilisation dans une solution de benzène ou de dioxanne.

Les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables selon l'invention excellents non
seulement en souplesse, mais également en biocompatibilité. C'est ainsi qu'ils tendent à disparaître immé-
diatement après traitement des sites affectés, sans risque d'interférence avec l'ankylose osseuse des
50 tissus conjonctifs séparés de la surface d'une racine par dissection ou lésion. La raison de l'obtention
d'une telle biocompatibilité excellente réside dans le fait qu'il est possible d'utiliser des produits dont les
propriétés dynamiques et thermiques, ainsi que le taux d'hydrolyse peuvent varier par copolymérisation
du lactide, c'est-à-dire d'un polyester aliphatique avec la ϵ -caprolactone ou le glycolide, utilisés dans
55 des proportions convenables, et que les produits peuvent être sélectionnés pour une application en
fonction de la mesure dans laquelle les sites affectés doivent être traités.

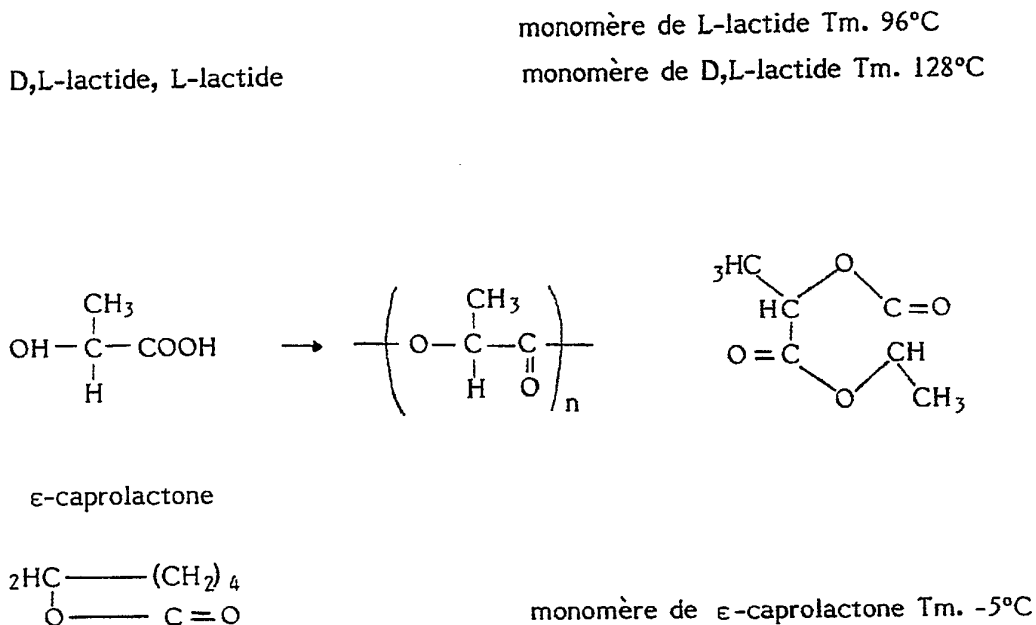
L'invention sera maintenant décrite plus en détail en référence au dessin annexé, donné uniquement à
titre d'exemple et sur lequel:

60 – la fig. 1 est un graphique illustrant la relation existant entre la fraction molaire de ϵ -caprolactone
dans le copolymère de L-lactide/ ϵ -caprolactone et la température de transition vitreuse de ce copoly-
mère;

– la fig. 2 est un graphique illustrant la relation existant entre la fraction molaire de ϵ -caprolactone
dans le copolymère de L-lactide/ ϵ -caprolactone et le module dynamique d'élasticité de celui-ci à tempéra-
65 ture ambiante;

- la fig. 3 est un graphique illustrant la relation existant entre le temps d'hydrolyse et le poids et le rapport du poids moléculaire résiduel du copolymère de L-lactide/ε-caprolactone;
- la fig. 4 est un graphique illustrant la relation existant entre le temps d'hydrolyse et la résistance à la fraction du copolymère de L-lactide/ε-caprolactone.

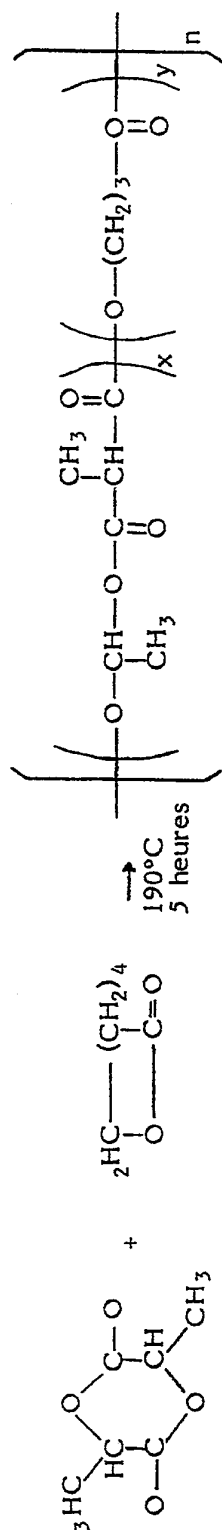
Les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables utilisés dans l'invention sont répartis largement à l'état naturel et sont constitués par un copolymère de lactide/ε-caprolactone ou de lactide/glycolide que l'on trouve dans les organismes animaux. La composition et le poids moléculaire de ce polymère peuvent être sélectionnés en fonction des propriétés mécaniques et du taux de biodégradation et d'absorption du produit convenant pour un état d'affection périodontique. Les copolymères de lactide/ε-caprolactone utilisés dans l'invention sont synthétisés conformément au schéma suivant:



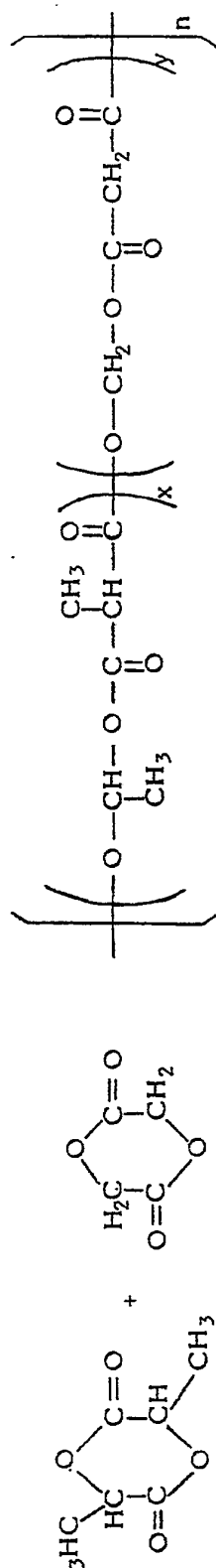
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Polymérisation par ouverture du cycle

Copolymère de lactide/caprolactone



Les copolymères de lactide/glycolide utilisés dans la présente invention sont synthétisés conformément au schéma suivant :



Lactide

Glycolide

Copolymère de lactide/glycolide

Les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables utilisés dans l'invention viennent en contact avec les tissus mous d'un corps vivant. Il est donc nécessaire qu'ils possèdent une certaine souplesse, du fait que des réactions inflammatoires se produisent par des stimuli physiques, alors qu'il existe une différence notable entre les propriétés dynamiques de ces produits et celles des tissus mous d'un corps vivant, notamment lorsque leur dureté devient excessive. Pour atteindre ce but, il est préférable que leur température de transition vitreuse soit voisine de la température du corps. Pour répondre à cette condition, il est indispensable de choisir une composition des copolymères de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide correspondant à des rapports convenables. La fig. 1 illustre un changement de la température de transition vitreuse, agissant sur la fraction molaire de la ϵ -caprolactone dans le copolymère de lactide/ ϵ -caprolactone. Il convient de noter que la mesure de la température de transition vitreuse a été effectuée au moyen d'un calorimètre analyseur différentiel (DSC) (valeurs représentées par Δ) et d'un appareil de mesure du module dynamique (valeurs représentées par $\odot$).

Les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables utilisés dans l'invention doivent présenter une certaine résistance dynamique. En d'autres termes, lorsqu'il y a lieu de fixer des films ou des feuilles biodégradables et absorbables, sur une zone déterminée, au moyen d'une suture, de sérieux problèmes se posent si les parties fixées se déchirent. D'autre part, en l'absence d'une certaine résistance ou d'un certain module d'élasticité, on se trouve en présence d'un problème lié au maintien d'une forme qui a tendance à se modifier, en raison de l'hydrolyse, de sorte que le but recherché ne peut être atteint. Il s'ensuit que les produits utilisés dans l'invention devront présenter, de préférence, un module dynamique compris entre 5×10^6 et 5×10^8 Pa correspondant à 5×10^7 et 5×10^9 dynes/cm², ce que l'on peut obtenir par le choix de la composition des copolymères. La fig. 2 illustre un changement du module dynamique d'élasticité, se produisant à température ambiante et agissant sur la fraction molaire de la ϵ -caprolactone dans le copolymère de L-lactide/ ϵ -caprolactone. Il convient de noter que le module dynamique d'élasticité a été mesuré avec un appareil du type «Rheo-Vibron» commercialisé par Toyo Baldwin.

D'une part, les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables utilisés dans l'invention doivent être maintenus sous la forme d'un film ou d'une feuille pendant une période durant laquelle la régénération des os alvéolaires et la recombinaison de la surface d'une racine avec les tissus conjonctifs sont réalisées. D'autre part, il n'est pas souhaitable que ces produits demeurent sous la forme de substances étrangères dans un corps vivant, après un traitement. Il est nécessaire qu'ils soient rapidement dégradés, absorbés et éliminés. Le taux de dégradation et d'absorption peut également être modifié en faisant varier la composition et le poids moléculaire des copolymères.

Des changements, dus à une hydrolyse in vitro, de la fraction molaire de ϵ -caprolactone dans le copolymère de L-lactide/ ϵ -caprolactone, sont représentés aux fig. 3 et 4, sur lesquelles le symbole $\circ$ désigne un poids moléculaire de 100% de L-lactide, $\square$ un poids moléculaire de 88% de L-lactide, Δ un poids

moléculaire de 65% de L-lactide, $\odot$ un poids moléculaire de 15% de L-lactide, $\times$ un poids moléculaire de 100% de ϵ -caprolactone, $\bullet$ une masse composée de 100% de L-lactide $\blacksquare$ une masse composée de 88% de L-lactide et $\blacktriangle$ une masse composée de 65% de L-lactide. Le taux d'hydrolyse d'échantillons in vitro a été évalué dans une solution ayant un certain volume (3 mm de longueur $\times$ 5 mm de largeur $\times$ 1 mm d'épaisseur) dans une solution tampon au phosphate à 37°C (pH:7,4) avec un appareil de contrôle d'élution, conformément à la pharmacopée japonaise. Le poids, la masse moléculaire et les taux de réduction de la résistance à la fraction des produits hydrolysés furent mesurés avant et après hydrolyse et exprimés en pourcentage.

Les taux de biodégradation et d'absorption et la réactivité vis-à-vis des tissus furent ensuite étudiés en effectuant des essais in-vivo. Les muscles dorsaux de lapins domestiques, d'un poids respectif d'environ 3 kg, ont été incisés dans la direction fibreuse, les échantillons ont été introduits, puis les bandes suturées. Avant d'être introduits, les échantillons ont été stérilisés avec de l'oxyde d'éthylène gazeux. Après introduction des échantillons, les lapins furent tués, en prévoyant un laps de temps suffisant pour examiner les modifications intervenant dans les propriétés physiques des échantillons et la réactivité des tissus périphériques. On a constaté que l'homopolymère composé de 100% d'acide polylactique demeurait sensiblement dans son intégralité, même après une durée de 6 mois, et que le tissu mou en contact avec la périphérie du produit souffrait d'une certaine inflammation. Toutefois, les copolymères de lactide/ ϵ -caprolactone (à un rapport molaire de 70:30 mol %) et de lactide/glycolide (à un rapport molaire de 75:25 mol %) furent complètement dégradés et absorbés sans aucun signe d'une quelconque réaction tissulaire.

Les résultats précités permettent de conclure que les copolymères de lactide/ ϵ -caprolactone et de lactide/glycolide sont supérieurs à l'homopolymère formé de 100% d'acide polylactique, au point de vue propriétés dynamiques et taux d'hydrolyse, ainsi que sur le plan biocompatibilité. Les copolymères de lactide/ ϵ -caprolactone et de lactide/glycolide sont des produits intéressants du fait que, comme dans le cas de l'homopolymère à 100% d'acide polylactique, ils provoquent une hydrolyse non enzymatique dans un corps vivant pour donner des hydrolysats qui sont dégradés et absorbés et finalement rejetés du corps vivant sous la forme d'eau et de dioxyde de carbone. Ainsi, les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables selon l'invention sont non seulement des produits utilisés pour la technique gui-

dée de régénération des tissus, mais également des produits convenant, sur un plan clinique, dans d'autres domaines dentaires.

Les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables selon l'invention seront maintenant décrits spécifiquement, mais sans aucun caractère limitatif, en se référant aux exemples ci-après.

Exemple 1

Un chien de race bâtarde parvenu à un stade de complet développement était affecté d'une maladie périodontique provoquant une rétraction gingivale. Un film poreux biodégradable et absorbable a été utilisé sous la forme d'une feuille d'environ 200 μm d'épaisseur, composée d'un copolymère de L-lactide/ ϵ -caprolactone (à un rapport molaire de 70:30 mol%) ayant un poids moléculaire moyen d'environ 220 000, un module dynamique d'élasticité de $9,5 \times 10^6$ Pa et un taux d'allongement à la rupture de 150%, ces deux valeurs étant mesurées à température ambiante (25°C). Une fois la surface de la racine recouverte d'une telle feuille, à la manière d'une toile rapiécée, un rabat de tissu gingival a été contre-suturé afin d'empêcher le tissu conjonctif de venir en contact avec la surface de la racine et de prendre part au processus de cicatrisation. Après une durée de 3 mois, le processus de cicatrisation a été observé. On a constaté que le copolymère de L-lactide/ ϵ -caprolactone avait perdu une fraction notable de sa résistance dynamique et provoqué une hydrolyse considérable, bien que sa forme soit conservée. Toutefois, une nouvelle fixation comprenant une formation du nouvel os alvéolaire a mis en évidence la guérison de l'affection périodontique.

Exemple 2

Comme film biodégradable et absorbable, on utilise un produit en film d'environ 180 μm d'épaisseur, formé d'un copolymère de D,L-lactide/glycolide (à un rapport molaire de 80:20 mol%) ayant un poids moléculaire moyen de 170 000, un module dynamique d'élasticité de $9,8 \times 10^6$ Pa et un taux d'allongement à la rupture de 200%, tous deux mesurés à température ambiante (25°C). En se conformant au mode opératoire de l'exemple 1, le processus de cicatrisation a été évalué après une durée de 3 mois. On a trouvé que le film formé d'un polymère de D,L-lactide/glycolide était sensiblement dégradé et absorbé et que les fibres ligamenteuses périodontiques se formaient en même temps qu'on assistait à la formation d'un nouvel os, ce qui était un signe de guérison de l'affection périodontique.

Exemple 3

Une solution à 10% de dioxanne d'un copolymère de L-lactide/glycolide (à un rapport molaire de 90:10 mol%) ayant un poids moléculaire moyen d'environ 260 000, un module dynamique d'élasticité de $1,8 \times 10^7$ Pa et un taux d'allongement à la rupture de 1000%, tous deux mesurés à température ambiante (25°C) a été lyophilisée de manière à préparer un film poreux biodégradable et absorbable, se présentant sous la forme d'une feuille d'environ 220 μm . Au moyen de ce film, une expérimentation animale a été effectuée d'une manière identique à celle décrite dans l'exemple 1. Après une durée de 3 mois, on a trouvé que le film poreux du genre en feuille, formé du copolymère de L-lactide/glycolide, était complètement dégradé et absorbé, avec guérison de l'affection périodontique.

Exemple 4

Une solution à 10% de dioxanne d'un copolymère de D,L-lactide/glycolide (à un rapport molaire de 75:25 mol%) ayant un poids moléculaire moyen d'environ 190 000, un module dynamique d'élasticité de $3,2 \times 10^7$ Pa et un taux d'allongement à la rupture de 1500%, tous deux mesurés à température ambiante (25°C), a été lyophilisée de manière à préparer un film poreux biodégradable et absorbable, se présentant sous la forme d'une feuille d'environ 160 μm . Au moyen de ce film, une expérimentation animale a été effectuée d'une manière identique à celle décrite dans l'exemple 1. Après une durée de 3 mois, on a trouvé que le film poreux du genre en feuille, formé du copolymère de D,L-lactide/glycolide, était complètement dégradé et absorbé, avec guérison de l'affection périodontique.

Exemple comparatif 1

Un essai a été effectué conformément à l'exemple 1, en utilisant comme film biodégradable et absorbable un produit d'environ 200 μm d'épaisseur, formé d'acide polylactique ayant un poids moléculaire d'environ 220 000, afin d'observer le degré de guérison après une période de 3 mois. On a constaté que le film d'acide polylactique n'était pas sensiblement dégradé lors du développement d'une inflammation partielle du tissu gingival en contact avec les bords du film composé de 100% d'acide polylactique.

Les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables de l'invention présentent les avantages suivants, comparativement aux produits hautement moléculaires qui ne sont ni dégradables, ni absorbables dans un corps vivant.

Conformément à la technique guidée de régénération des tissus, proposée par le professeur S. Ny-

man et ses collaborateurs (University of Gothenburg), il est essentiel d'éliminer le produit implanté dans le périodonte aussitôt après que ledit périodonte se révèle cicatrisé par un tel implant. Pour une telle élimination, il est nécessaire de procéder à une nouvelle opération. Par contre, avec les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables selon l'invention, il n'y a pas à effectuer une nouvelle opération, atténuant ainsi la douleur du patient et réduisant considérablement la charge économique.

Le produit implanté dans le périodonte doit présenter initialement de la résistance, mais il doit perdre cette résistance après guérison de la maladie périodontique. Aucune modification de la résistance n'a tendance à provoquer une inflammation. Toutefois, les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables selon l'invention présentent initialement une résistance qui peut décroître progressivement ou brusquement avec le temps, de sorte qu'il n'y a aucun risque d'inflammation du périodonte.

De plus, les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables selon l'invention présentent les avantages suivants, comparativement à ceux composés d'homopolymères à 100% d'acide polylactique.

Les propriétés dynamiques et mécaniques convenant pour les conditions du périodonte peuvent être conférées aux produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables selon l'invention, du fait que ces produits sont composés de copolymères de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide. Il est nécessaire de faire varier les taux de biodégradation et d'absorption du produit implanté dans le périodonte, suivant le degré de l'affection périodontique. En particulier, lorsqu'on cherche à réduire brusquement les propriétés dynamiques et mécaniques des produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables au bout d'un certain temps après mise en place de l'implant dans le périodonte, des difficultés se présentent lorsqu'on fait varier librement le taux d'hydrolyse du produit hautement moléculaire biodégradable et absorbable composé de l'homopolymère à 100% d'acide polylactique. Par contre, avec les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables selon l'invention, il est possible de contrôler et de modifier librement les taux de dégradation et d'absorption.

En outre, les produits hautement moléculaires biodégradables et absorbables selon l'invention ne confèrent que peu, ou aucun stimuli physique, aux tissus mous d'un corps vivant, du fait que leur température de transition vitreuse est voisine de la chaleur du corps comparativement aux produits biodégradables et absorbables composés de l'homopolymère à 100% d'acide polylactique.

Revendications

1. Produit de régénération du périodonte, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de poids moléculaire élevé biodégradable et absorbable.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé est un copolymère de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide.

3. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit copolymère de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide présente un poids moléculaire moyen compris entre 40 000 et 500 000.

4. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit copolymère de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide présente un rapport moléculaire compris entre 95:5 et 5:95.

5. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit copolymère de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide se présente sous la forme d'un film ou d'une feuille ayant une épaisseur comprise entre 10 et 500 μm .

6. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que le film ou la feuille dudit copolymère de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide est poreux.

7. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit copolymère de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide présente un module dynamique d'élasticité compris entre 5×10^6 et 5×10^8 Pa correspondant à 5×10^7 et 5×10^9 dynes/cm² et un taux d'allongement à la rupture de 100 à 2000%, ces deux valeurs étant mesurées à température ambiante de 25°C.

8. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit copolymère de lactide/ ϵ -caprolactone ou de lactide/glycolide présente un taux de rétention de la résistance à la traction réduit à zéro, après une durée de 1 à 6 mois, en raison d'une action d'hydrolyse in vitro dans une solution tampon au phosphate à 37°C et à pH 7,4.

FIG. 1

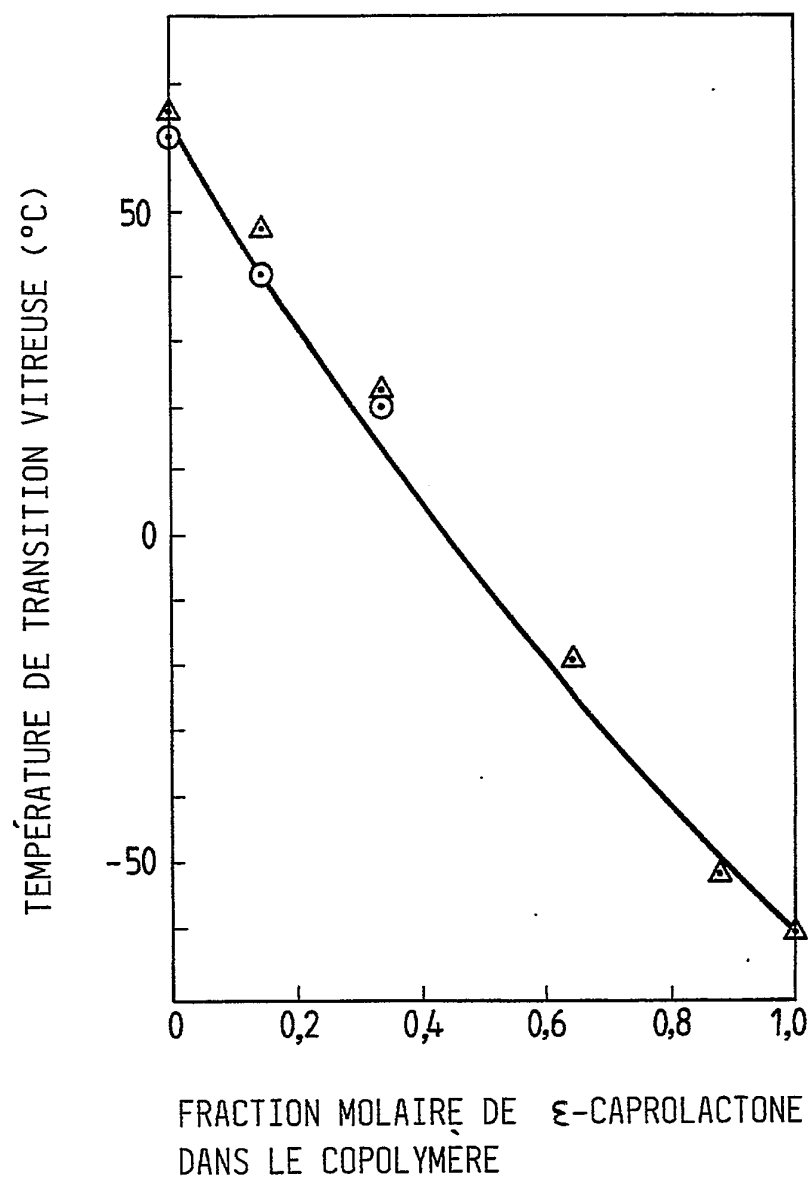


FIG. 2

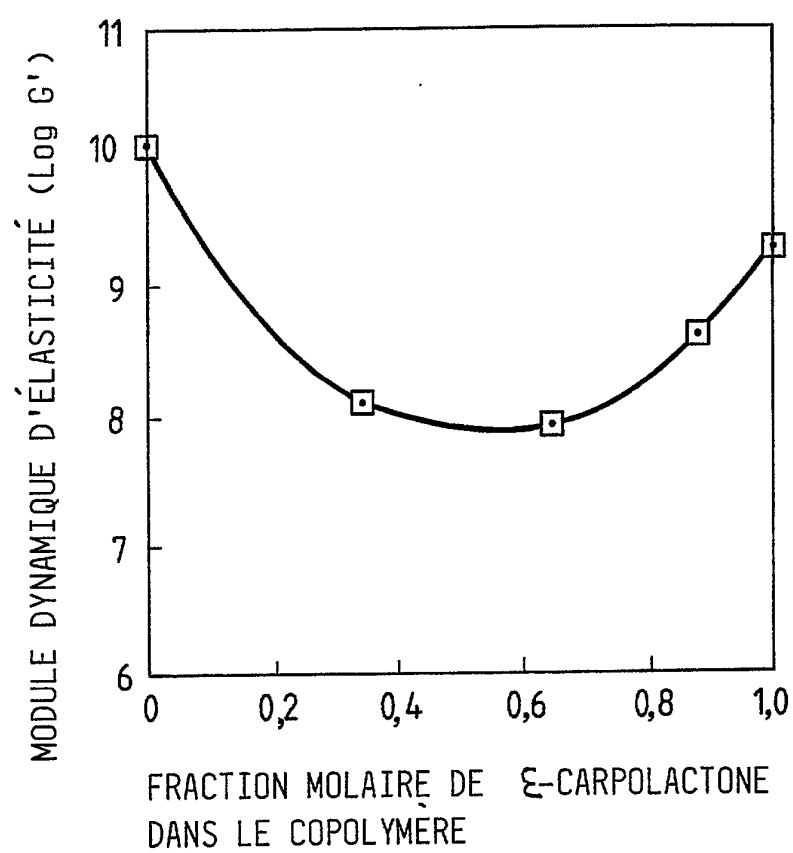


FIG. 3

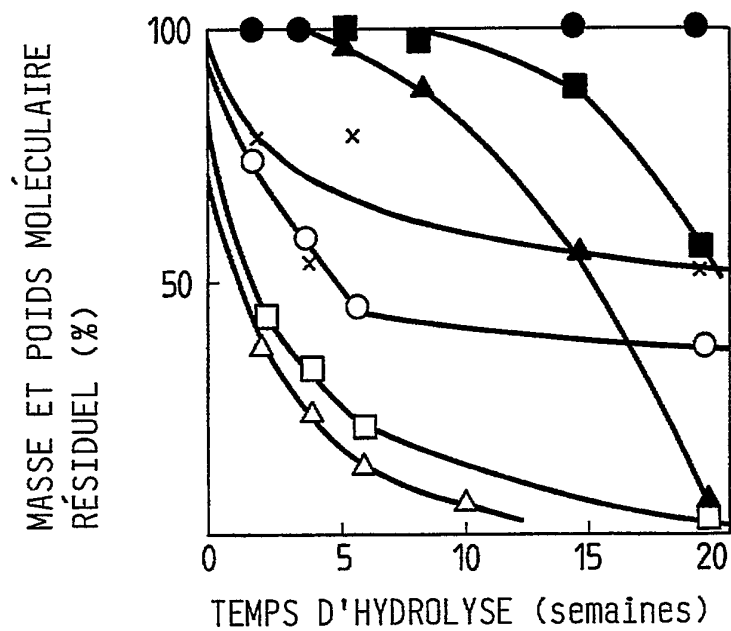


FIG. 4

