

2M11.3004.10

Université de Montréal

**Étude et développement d'un enrobage polymérique à
libération lente pour endoprothèses vasculaires**

par

Tahmer Sharkawi

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences
en sciences pharmaceutiques
option technologie pharmaceutique

Janvier, 2002



© Tahmer Sharkawi, 2002

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Étude et développement d'un enrobage polymérique à libération lente pour endoprothèses
vasculaires

présenté par :
Tahmer Sharkawi

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Patrice Hildgen, président-rapporteur
Jean-Norbert McMullen, directeur de recherche
Françoise Winnik, membre du jury

Résumé

L'angioplastie est une procédure effectuée par la voie percutanée permettant la réouverture d'une artère obstruée par une plaque athéromateuse. La resténose qui est la réocclusion du vaisseau traité est souvent source d'échec de ce traitement. La pose d'endoprothèse fut proposée comme moyen de remédier à cette complication. Cependant, malgré l'amélioration significative de cette mesure, il reste tout de même une incidence élevée de resténose chez les patients ayant eu une endoprothèse vasculaire.

Une technique suggérée pour améliorer les traitements avec pose d'endoprothèses est d'utiliser ces implants comme plate-forme pour la libération de médicaments de sorte à freiner la resténose et d'obtenir une concentration significative de médicament au site même du traumatisme vasculaire. La technique consiste à enrober les endoprothèses avec un polymère contenant un médicament qui pourrait être libéré lentement par le système.

Au cours de ce travail, la faisabilité d'enrober des modèles d'endoprothèses vasculaires par deux techniques d'enrobage soit l'enrobage par trempage et l'enrobage par nébulisation a été évalué dans un premier temps. Deux polymères biocompatibles et biodégradables soit l'acide poly(lactique) et l'acide poly(lactique-co-glycolique) ont été utilisés. Le modèle de médicament utilisé était la dexaméthasone qui est un anti-inflammatoire stéroïdien. Par la suite, la libération in vitro du médicament à partir de ces films polymériques a été évalué en faisant varier différents facteurs de formulation soit la composition polymérique, le chargement en principe actif du film polymérique, l'épaisseur du film polymérique ainsi que la technique d'enrobage.

Ce travail a démontré qu'il est possible de moduler la cinétique de libération à partir de ces films polymériques en faisant varier les paramètres de formulations mentionnés précédemment. Un besoin d'une cinétique de libération spécifique peut donc être comblé.

Mots-clés : resténose-endoprothèses vasculaires enrobées-acide poly(lactique)-acide poly(lactique-co-glycolique)-enrobage par trempage-enrobage par nébulisation

Summary

Biodegradable polymers have been, and continue to be extensively studied as drug delivery systems. Coating implants and medical devices with such polymers presents a practical way to administer and concentrate drug to a specific site and at the same time greatly improve the biocompatibility of the implanted device.

One such application is the coating of coronary stents with a drug loaded polymer in order to achieve high local drug concentrations and diminish the thrombogenicity of their metallic surfaces. These coatings can diminish the event of in-stent restenosis which is the major complication limiting the use of metallic stents. The goal of this study was to evaluate the possibility of coating stainless steel square plates as a stent model, with PLA and PLGA by two different techniques and to evaluate the effect of film composition, drug loading and film thickness on the in-vitro release of a drug.

We demonstrated that it is possible to engineer different release profiles from polymer loaded films by varying blending different molecular weight fractions of the same polymer. Equally by modifying the film thickness and the drug loading different release profiles are achieved. Finally we demonstrated that the manufacturing technique of the polymer film can greatly influence the release profile.

Key words: restenosis-coated stents-polymer coating, poly(lactic) acid, poly(lactic-co-glycolic) acid, polymer blending-dip coating-spray coating

Remerciements

Je remercie tout d'abord le P^f Jean Norbert McMullen pour avoir bien crû en moi et pour ses précieux conseils.

Je remercie mes collègues de laboratoire et de l'aile de techno pour ces beaux moments. Je remercie également le personnel du 2^{ième} étage, en particulier, Ginette et Andrée, pour leur support et leur patience.

Finalement, un grand merci à ma famille pour leur présence et encouragements constants.

Table des matières

Introduction : l'athérosclérose et ses traitements	1
1.1 L'athérosclérose	1
1.2 L'angioplastie.....	1
1.3 La resténose post-angioplastie	4
1.4 La prévention et les traitements de la resténose.....	7
1.4.1 Les approches pharmacologiques	7
1.4.2 Les approches mécaniques.....	8
1.4.3 Les traitements locaux.....	11
2. L'acide polylactique et l'acide poly(lactique-co-glycolique)	23
2.1 Généralités.....	23
2.2 Caractérisation.....	23
2.3 Dégradation	25
3. Buts du travail	26
Chapitre 2 : In Vitro Release of Dexamethasone from a polylactide and a poly(lactide-co-glycolide) polymer film obtained by dip and spray coating	28
Chapitre 3 : Discussion	63
Conclusion	66
Bibliographie.....	67

Liste des tableaux

Tableau 1 Liste des différents stents	10
---	----

Liste des figures

Figure 1 Vaisseau resténoisé versus vaisseau normal	3
Figure 2 Mécanismes impliqués dans la resténoisé	6
Figure 3 Endoprothèse vasculaire	8
Figure 4 Le double ballonnet	15
Figure 5 Le Dispatch Catheter	16
Figure 6 Le ballonnet Wolinsky	17
Figure 7 Le ballonnet microporeux	18
Figure 8 Le Transport Catheter	19
Figure 9 Synthèse du PLA et du PLGA	24

Introduction : l'athérosclérose et ses traitements

1.1 L'athérosclérose

L'athérosclérose coronaire ainsi que ses conséquences cliniques sont parmi les premiers responsables de la mortalité de la société occidentale. Cette pathologie fréquente du système cardio-vasculaire se traduit par un dépôt lipidique initial entraînant la formation d'une plaque athéromateuse. L'athérosclérose affecte principalement les artères élastiques, telle l'aorte et les carotides, de même que les artères musculaires moyennes et de petit calibre, telles les coronaires.

La composition de ces plaques varie en fonction du stade d'évolution et va généralement déterminer si elles sont pathologiques ou non. À l'état pathologique, on peut retrouver une composition relativement structurée avec un centre lipidique constitué de lipides extracellulaires (cholestérol), de cellules spumeuses, de débris cellulaires et de thrombi, avec présence possible de zones calcifiées. Ce centre est entouré d'une couche cellulaire composée essentiellement de macrophages et d'une capsule fibreuse de leucocytes et de cellules musculaires lisses. Selon la nature des constituants de cette plaque, les complications varient de l'angine de poitrine (due au rétrécissement de la lumière du vaisseau) à un infarctus (obstruction complète du vaisseau). Ces complications nécessitent souvent une technique de revascularisation afin de réduire l'obstruction du vaisseau qui en résulte.

1.2 L'angioplastie

L'angioplastie coronaire avec un ballonnet fut la première technique de revascularisation myocardique développée par Dotter et Judkins en 1964 [1]. Plus de 20 ans après, il se pratique plus d'un million d'angioplasties par année dans le monde [2]. La technique de revascularisation qui s'est vue constamment améliorée depuis ses premiers jours consiste à faire pénétrer un cathéter à travers la voie de l'artère fémorale droite par une ponction percutanée jusqu'au point de lésion situé majoritairement au niveau des

coronaires. Sur le cathéter, est glissé le ballonnet qui est centré au niveau de la lésion sténosique. Le ballonnet est ensuite gonflé avec une pression de huit à dix atmosphères de façon répétée jusqu'à obtention du résultat désiré. Une angioplastie est considérée réussie s'il y a une réduction de la sténose initiale d'au moins cinquante pour cent sans occurrence de complications post-intervention (par exemple un événement hémorragique majeur, un infarctus du myocarde), de mortalité ou d'événement justifiant un autre geste de revascularisation [3].

Avec l'amélioration de la technique ainsi que de l'équipement de plus en plus moderne, on rapporte aujourd'hui un taux de succès immédiat dans quatre-vingt dix pour cent des interventions pratiquées [4]. L'action mécanique de l'angioplastie produit deux changements morphologiques de la paroi qui sont également, malgré leurs effets bénéfiques, sources de complications potentielles. Premièrement, le simple fait de glisser le cathéter ou le ballonnet à l'intérieur d'une paroi artérielle, entraîne la destruction focale de l'endothélium. La dilatation du ballonnet au niveau de la plaque athéromateuse, a pour effet de comprimer et d'entraîner la rupture de celle-ci. Il en résulte une dissection de la paroi qui, selon la gravité, peut entraîner des complications thrombo-occlusives, d'où l'importance d'une thérapie anti-aggrégation plaquettaire péri-opératoire [5].

Les complications de l'angioplastie coronaire peuvent être aiguës ou chroniques. Les principales complications aiguës sont l'occlusion de l'artère et ses conséquences, soit l'infarctus ou la mortalité dépendamment de la sévérité et de la région. Suite au dommage artériel, il y a un processus de réparation qui se met en place. Elle consiste en un remaniement cicatriciel, soit un remodelage, accompagné également d'une prolifération de cellules musculaires lisses qui migrent de la média vers l'intima pour produire une matrice extracellulaire. Il y a également formation d'une nouvelle couche de cellules endothéliales. Ce phénomène de cicatrisation excessive est la source de complications à long terme de l'angioplastie et est communément appelé resténose (Figure 1).

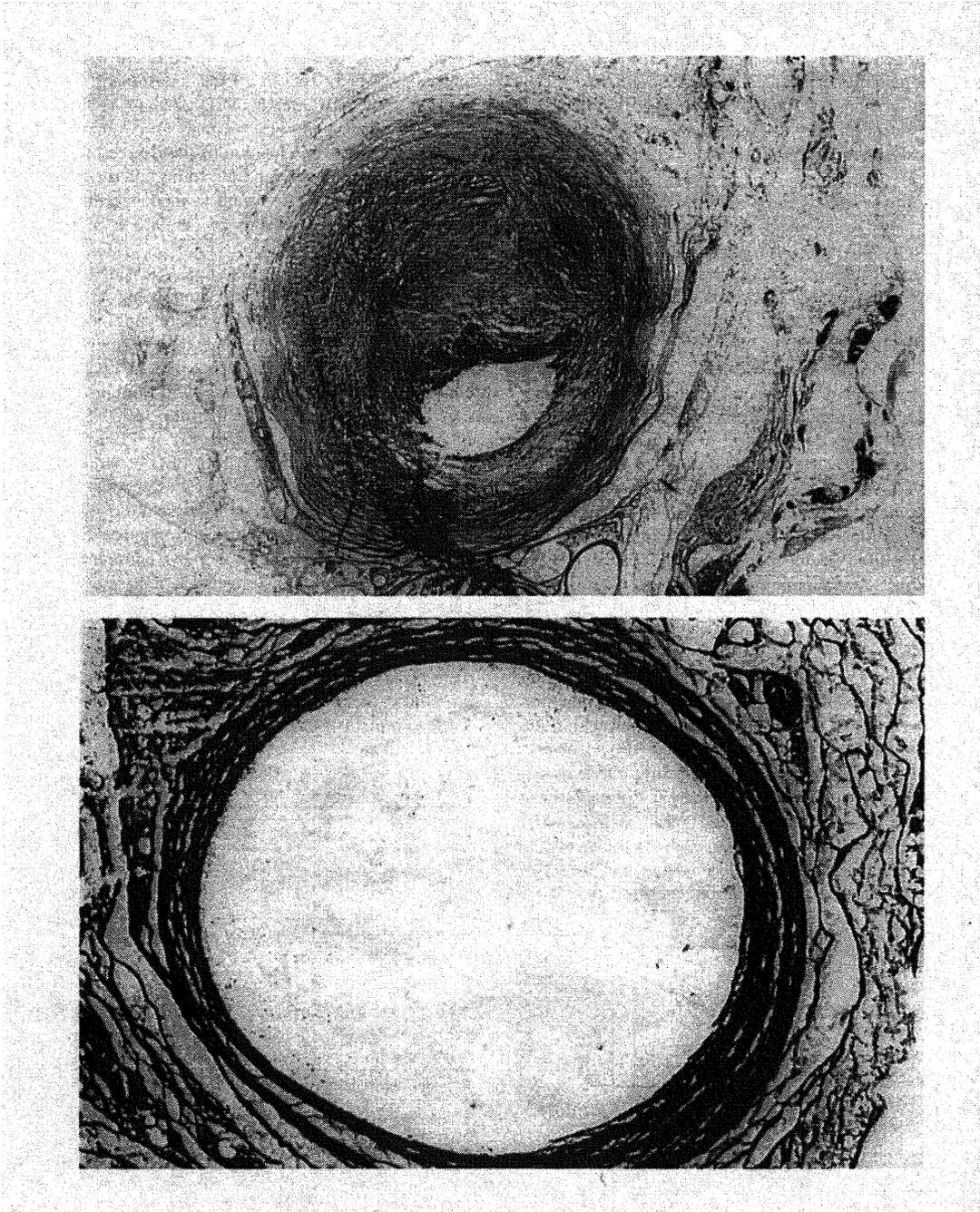


Figure 1 Vaisseau resténoisé versus vaisseau normal [6]

1.3 La resténose post-angioplastie

La resténose demeure depuis vingt ans la complication limitante de l'angioplastie coronaire, et affecte, selon la définition, la technique d'angioplastie et des facteurs affectants, dix à cinquante pour cent des patients ayant subi une angioplastie [7]. Les taux de resténose sont proches de quarante pour cent après une angioplastie au ballonnet et de vingt pour cent après la mise en place d'une endoprothèse [8]. La période critique à risque de développer une lésion resténotique, correspond aux six premiers mois suivant une angioplastie réussie. L'estimation des coûts engendrés par cette complication est de 3,5 milliards de dollars aux États-Unis seulement [9].

La pathophysiologie de la resténose post angioplastie est très complexe et multifactorielle (Figure 2). Elle dépend de divers facteurs comme la technique de l'angioplastie utilisée, la nature de la lésion initiale, les facteurs liés au patient, le degré de dommage causé à l'artère lors de l'angioplastie et bien d'autres. Il a été clairement démontré que la resténose après angioplastie résultait de deux mécanismes distincts mais toujours associés à des degrés divers : la formation d'un tissu néointimal et le remodelage géométrique du vaisseau. La réponse cicatricielle est très semblable à la réparation tissulaire suite à un dommage tissulaire et a été parfois associée aux phénomènes de cicatrisation excessive chez des patients présentant des chéloïdes [10].

Encore mal élucidés chez l'homme et essentiellement basés sur des études expérimentales chez le rat et le porc, les événements pathologiques semblent suivre un certain ordre chronologique. La séquence d'événements suivant une angioplastie artérielle comprend : le rappel élastique du vaisseau suivant sa dilatation, la formation rapide de thrombus souvent riche en plaquettes, l'activation suivie de la migration des cellules musculaires lisses de la media vers l'intima, conduisant ultimement à la formation d'un tissu néointimal [11]. Ces événements déclenchent le premier mécanisme de la resténose : l'hyperplasie néointimale. Le traumatisme vasculaire associé à l'angioplastie entraîne une

réaction de cellules musculaires lisses aboutissant à la formation d'un tissu néointimal. Ce tissu est majoritairement composé d'une matrice extracellulaire, correspondant au volume important associé à cette néointima, ainsi que de cellules musculaires lisses qui ont migré depuis la média sous l'effet de diverses chémokines.

Le deuxième mécanisme responsable de la resténose implique le remodelage vasculaire. Pendant longtemps négligé voir même inconnu comme mécanisme responsable de la resténose, ce n'est que dernièrement, après l'échec de nombreuses tentatives visant à bloquer l'hyperplasie, que les chercheurs ont commencé à investiguer et soupçonner le remodelage vasculaire comme facteur impliqué dans la resténose [12]. Depuis, il devient de plus en plus clair que le remodelage vasculaire occupe un rôle primordial dans la resténose post-angioplastie. Le remodelage vasculaire reflète globalement un changement dans la dimension du vaisseau. Il peut être défavorable (remodelage constrictif) lorsque la taille du vaisseau est diminué ou ne s'adapte pas à la formation du tissu néointimal. Il peut être aussi favorable (compensateur) lorsque la taille du vaisseau augmente.

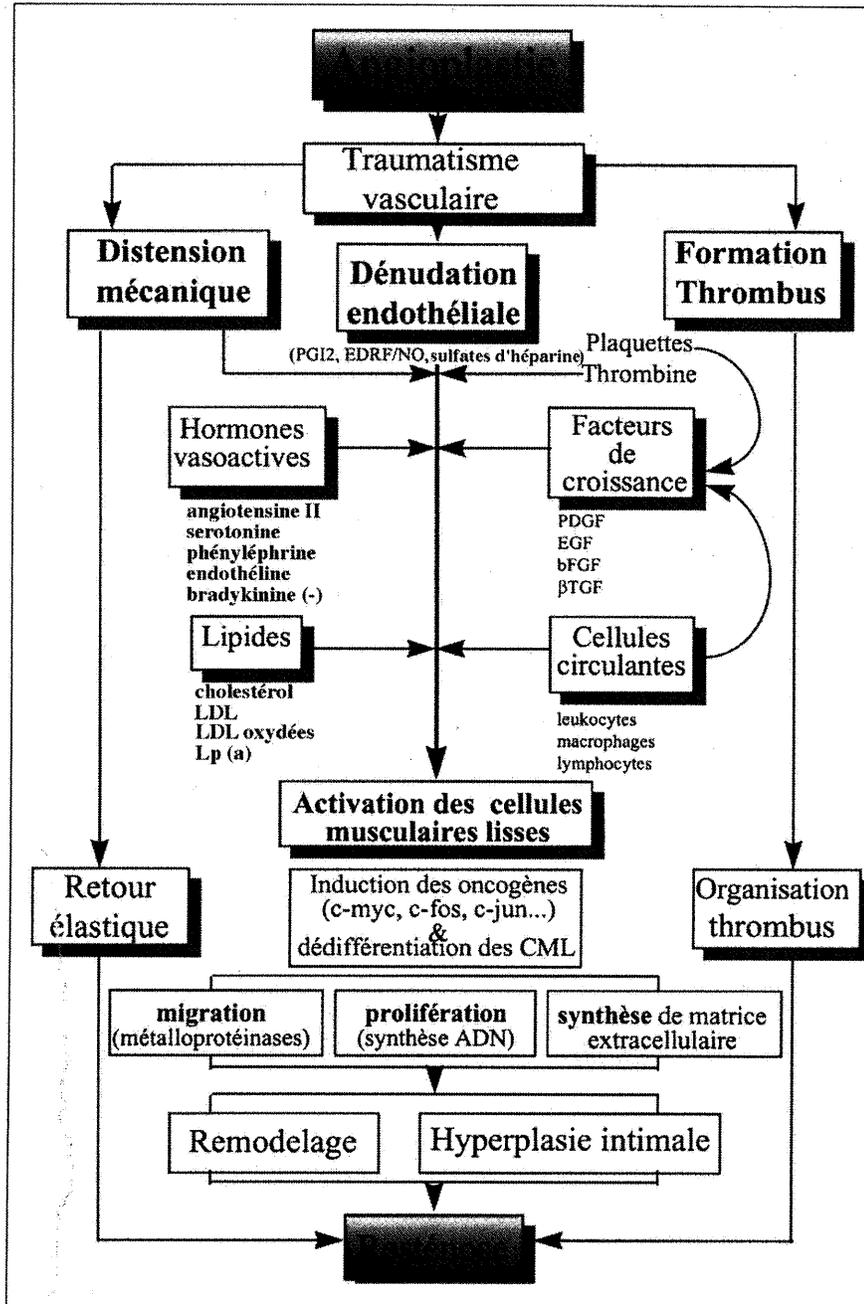


Figure 2 Mécanismes impliqués dans la resténose [13]

1.4 La prévention et les traitements de la resténose

Les stratégies thérapeutiques pour minimiser la resténose correspondent à des approches pharmacologiques systémiques ou locales ou des approches mécaniques. On retrouve également des stratégies associant ces deux approches.

1.4.1 Les approches pharmacologiques

On peut trouver dans la littérature de nombreux agents pharmacologiques qui ont fait l'objet d'études dans la prévention de la resténose après angioplastie [14] [15]. Malgré des résultats prometteurs chez les modèles animaux, les essais cliniques chez l'homme se sont avérés négatifs. Ceci peut s'expliquer par les différences entre les modèles animaux entre eux ainsi qu'avec l'homme quant aux mécanismes de la resténose qui sont à priori très complexes. Chaque modèle animal a généralement une composante majoritaire de la resténose qui lui est propre. Par exemple la réponse proliférative dans le modèle de l'injure vasculaire chez le porc est exagérée et ne correspond pas généralement à la réponse pouvant être observée chez l'homme [16].

De plus, on sait maintenant que le principal mécanisme de la resténose après angioplastie au ballonnet est le remodelage vasculaire alors que la plupart des résultats expérimentaux positifs concernent l'inhibition de l'hyperplasie néointimale. Également, les doses chez l'animal sont souvent beaucoup plus importantes que chez l'homme et il n'y a souvent aucun prétraitement dans les études cliniques contrairement aux études expérimentales [7]. Parmi les agents pharmacologiques, on compte de nombreuses molécules de différentes classes thérapeutiques tel les anti-plaquettaires, les anticoagulants, les anti-prolifératifs, les vasodilatateurs, les hypolipémiants ainsi que les anti-inflammatoires stéroïdiens [17]. Tel que mentionné précédemment, on retrouve des résultats expérimentaux intéressants mais rien de concluant au niveau des études cliniques chez l'homme.

La diversité des agents pharmacologiques utilisés démontre bien la complexité de la pathophysiologie de la resténose. On peut donc suggérer qu'une approche multithérapeutique soit peut-être favorable à la prévention de la resténose.

1.4.2 Les approches mécaniques

Lors d'une angioplastie au ballonnet, on peut procéder au déploiement d'une endoprothèse vasculaire (stent) dans le but de rétablir la lumière artérielle. Les stents sont des tubes fenestrés composés d'un enchevêtrement de filaments de métal d'une longueur variant de douze à trente millimètres et dont la forme et la composition peuvent varier (Figure3).

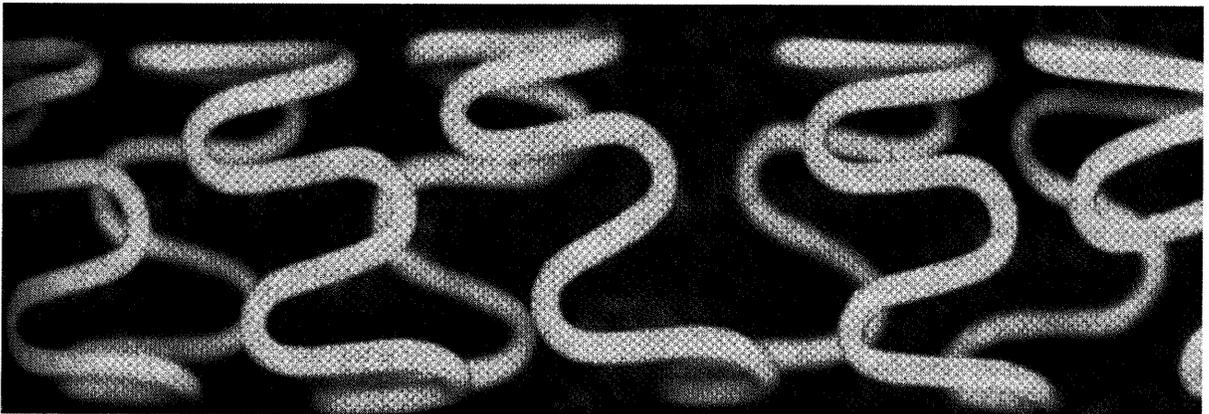


Figure 3 Endoprothèse vasculaire [18]

Ces supports mécaniques sont déployés lors d'une angioplastie en les glissant par-dessus le ballonnet. Lors de l'inflation de ce dernier, le stent est immobilisé, voire même incrusté dans la paroi, et agit comme échafaudage pour maintenir le vaisseau ouvert. L'utilisation des stents, combinées à des thérapies anticoagulantes, a permis une réduction de vingt cinq à trente pour cent du taux de resténose six mois après intervention, et cette réduction est maintenue jusqu'à cinq ans après l'intervention initiale [19].

Malgré ces excellents résultats et la forte réduction de complications à court terme, l'implantation des endoprothèses reste encore associée à un taux de resténose intra-stent de vingt à trente pour cent [20]. Cependant, les mécanismes de resténose intra-stent diffèrent de ceux de la resténose après angioplastie. Le support mécanique prévient le rappel élastique ainsi que le remodelage vasculaire qui est majoritairement en cause suite à l'angioplastie au ballonnet. La resténose intra-stent aurait essentiellement une composante d'hyperplasie néointimale [20], [16], [7].

La majorité des stents est en matière métallique. Les stents diffèrent quant à leur composition, leur géométrie et la méthode de déploiement. Les stents métalliques les plus fréquemment utilisés sont présentés dans le Tableau 1.

Nom du stent	Composition	Géométrie	Déploiement
Gianturco-Roubin	Acier inoxydable	Spiral	Ballonnet
Palmaz-Schatz	Acier inoxydable	Tube quadrillé	Ballonnet
Witkor	Tantalum	Hélicoïdale	Ballonnet
Strecker	Tantalum	Mèche tubulaire	Ballonnet
Nitinol	Titanium-Nickel	Tubulaire	Auto-expansif
Wallstent	Acier inoxydable	Mèche filamentée	Auto-expansif
Z stent	Acier inoxydable	Cylindrique	Auto expansif

Table 1 Liste des différents stents

Les stents métallique sont souvent composés d'acier inoxydable 316L (L signifiant low carbon content). Cet amalgame est composé majoritairement de fer (60 à 65 pour cent) avec du chrome (17 à 18 pour cent) et du nickel (12 à 14 pour cent). L'acier inoxydable offre donc une excellente résistance à la corrosion ainsi que de bonnes propriétés mécaniques. Cependant, sa biocompatibilité due aux problèmes de thromboses demeure contraignante. Les stents Nitinol (nickel/titanium 55/45) offrent des avantages qui ne sont pas encore bien exploré quant à sa meilleure biocompatibilité, cependant, il existe des soucis concernant le relargage de nickel à partir de tels amalgames pouvant déclencher des réactions immunologiques [21]. Le tantalum offre également quelques avantages par rapport à l'acier inoxydable. Théoriquement, il aurait une meilleure radiopacité, biocompatibilité ainsi que de meilleures propriétés mécaniques cependant, les études cliniques ne démontrent pas ces caractéristiques [22].

Il est établi que les stents métalliques posent certains problèmes quant à leur biocompatibilité. La surface des métaux est généralement chargée positivement. Elle peut donc attirer certains éléments du sang comme les plaquettes qui sont chargées négativement ; ceci contribue alors à la formation d'un thrombus. La corrosion des métaux est également un problème majeur ; les ions métalliques peuvent diffuser dans les tissus environnants et leur accumulation peut induire la prolifération de tissus fibreux, contribuant à la resténose [23]. Plusieurs essais visant à modifier la surface métallique ont été rapportés dans le but de diminuer la thrombogénicité des surfaces métalliques. Il a été rapporté une réduction significative dans la formation néointimale dans les coronaires de porcs suite à un polissage électrochimique de la surface de stents en acier inoxydable [24].

1.4.3 Les traitements locaux

L'échec des traitements systémiques dans la prévention de la resténose a stimulé un grand intérêt pour la conception d'un traitement local. Parmi les raisons justifiant un tel intérêt, on retrouve : 1) La resténose est une réponse locale à la première angioplastie sur

un site limité du réseau coronaire ; 2) L'angioplastie initiale permet a priori de déterminer le site de la resténose ; 3) Ce site de resténose est facilement accessible par la voie percutanée, permettant donc une thérapie locale [25]. Cette approche aurait comme avantage de diminuer les effets secondaires associés à la nécessité d'avoir des concentrations élevées au niveau du site vasculaire atteint qui est très local en soit. De plus, selon le vecteur utilisé, l'administration locale peut permettre un temps de résidence et une durée d'action suffisante pour la prévention de la resténose. Il est entendu que la durée d'action nécessaire pour arrêter la resténose à partir d'une administration locale varie de quelques jours à quelques semaines [4]. Un médicament peut être administré localement soit de façon périvasculaire (à l'extérieure de l'artère) soit par voie intraluminale (par la lumière de l'artère).

1.4.3.1 L'administration périvasculaire

Parmi les systèmes d'administration périvasculaire, on compte des dépôts d'implants ou de gels polymériques, des micro- ou nanosphères ainsi que des mousses polymériques. Un dépôt local de médicament en périphérie de la région ciblée permettrait à ce médicament de diffuser passivement grâce à un gradient de concentration à l'intérieur de la paroi vasculaire. Cette diffusion est facilitée par le grand réseau vasculaire, le vasa vasorum, qui nourrit l'artère. Une matrice d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle pouvant incorporer des médicaments lipophiles ou hydrophiles fut un des premiers systèmes d'implants périvasculaires à être étudié dans la prévention de la resténose [26]. Dans cette étude, il a été démontré que l'administration périvasculaire d'héparine était plus efficace que l'administration intermittente systémique du même médicament quant à la prévention de la resténose.

Également, on rapporte l'utilisation de silicone et de polyanhydrides comme matrice servant à administrer des agents thérapeutiques en périvasculaire. Les médicaments exposés au vasa vasorum ont donc une grande distribution dans la paroi artérielle.

L'administration périvasculaire est utile à l'évaluation d'agents thérapeutiques. Cependant, et malgré sa facilité d'emploi et sa reproductibilité, elle nécessite une chirurgie invasive et elle ne peut donc pas être utilisée en concomitance d'une procédure percutanée.

1.4.3.2 L'administration intraluminale

L'administration intraluminale a l'avantage de pouvoir se faire simultanément à la technique de revascularisation par la voie percutanée, et donc de limiter les procédures chirurgicales. L'administration intraluminale doit cependant répondre à quelques critères supplémentaires par rapport à l'administration périvasculaire. Le système utilisé pour administrer le médicament ainsi que le médicament même ne doivent pas aggraver la lésion de l'artère traitée. Également, quand un véhicule est utilisé et laissé en place pour administrer un agent thérapeutique, il se doit d'être biocompatible afin de ne pas contribuer à la réaction inflammatoire. Les systèmes à administration intraluminale peuvent être grossièrement classifiés en recouvrements luminaux, en cathéters à ballons ou en stents (polymériques ou recouverts). Ces systèmes sont évalués selon plusieurs critères. Parmi ceux-ci, l'efficacité du transfert de médicaments du système vers le vaisseau traité est d'une importance primordiale. Ces systèmes sont conçus initialement pour permettre une concentration élevée au niveau du vaisseau et pour limiter la distribution systémique de l'agent en question. Également, l'homogénéité de la distribution du médicament à l'intérieur du vaisseau va déterminer l'efficacité du traitement.

1.4.3.2.1 Les recouvrements luminaux

L'implication des plaquettes sécrétrices de cytokines et de facteurs de croissances, dans la pathogénèse de la resténose a poussé plusieurs chercheurs à investiguer la possibilité d'isoler physiquement la lésion vasculaire du sang circulant. Slepian et al. [27] ont signalé une diminution de la resténose après une angioplastie au ballonnet chez le rat par l'application d'un hydrogel photopolymérisé créant un film séparant la lumière de la paroi vasculaire. Ils ont également évalué la possibilité d'incorporer un médicament dans

cet hydrogel. Par la suite, Zarge et al [28] ont rapporté une diminution de la réaction d'hyperplasie néointimale chez le chien suite à l'application d'une colle de fibrine dans laquelle étaient incorporés des agents thérapeutiques.

1.4.3.2.2 Les cathéters à ballons

Le premier système de délivrance locale de médicaments fut le double ballon de perfusion (USCI, Bard) (Figure 4). Ce système comporte deux ballonnets séparés d'un espace et placés de façon proximale et distale par rapport à la lésion vasculaire. Lorsqu'ils sont gonflés, la chambre séparant les deux ballonnets peut être infusée de médicaments par l'intermédiaire d'un orifice sur le cathéter. L'agent thérapeutique diffuse passivement par gradient de concentration dans la paroi vasculaire. Avec ce système, Bonnan et al ont démontré un transfert pariétal d'anticorps anti-facteurs de croissance détectables jusqu'à soixante-douze heures suivant l'administration [29]; dans cette étude, il n'y avait cependant aucune inhibition de la resténose. Les désavantages de ce système sont nombreux. Il faut un temps de gonflement relativement long pour permettre une diffusion significative d'agents thérapeutiques, ce qui n'est pas possible pour les artères coronaires en raison de l'ischémie distale qui en résulte. Également, une importante ramification du réseau coronaire rend difficile l'isolement d'un segment suffisamment long.

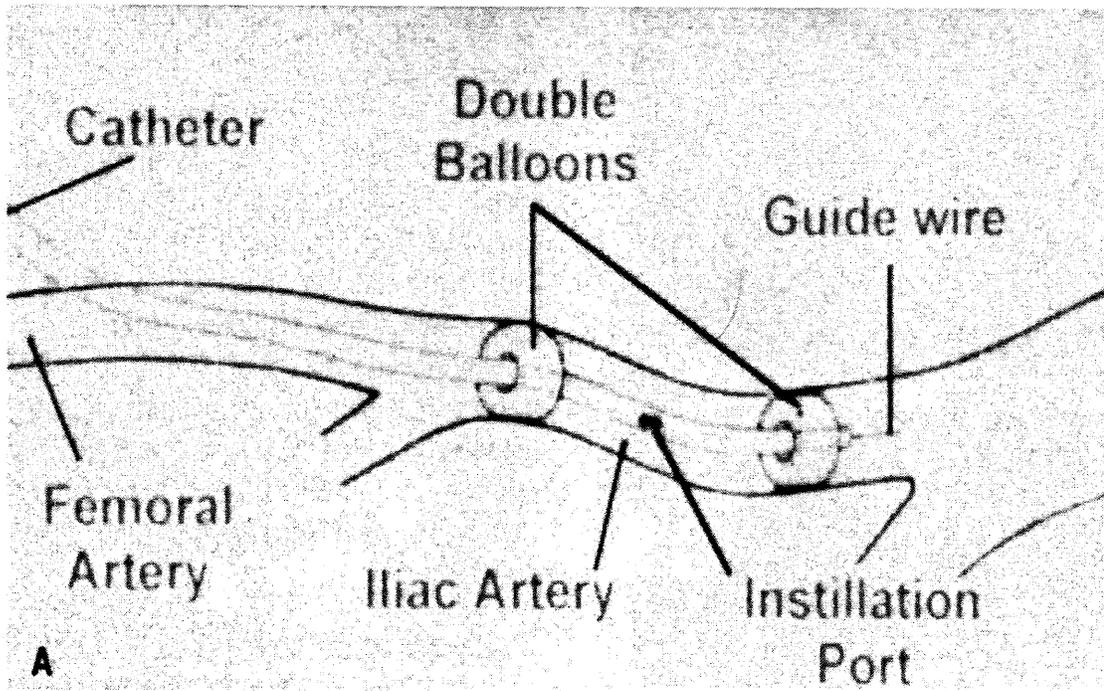


Figure 4 Le double ballonnet [18]

Un deuxième système à délivrance de médicaments utilisant la diffusion passive pour cibler la paroi vasculaire est le Dispatch Catheter (Scimed Life Systems) (Figure 5). Ce système utilise comme structure de base un ballonnet hélicoïdal qui recouvre une deuxième membrane en uréthane permettant ainsi le maintien de la lumière et, par là même, le flot sanguin. Les hélices du ballonnet et la membrane d'uréthane forment des chambres de diffusion par où les agents thérapeutiques, isolés du flot sanguin entrent directement en contact avec l'intima. Le système peut ainsi être maintenu gonflé par le maintien du flot sanguin. Le temps d'infusion peut alors atteindre de trente à soixante minutes [18].

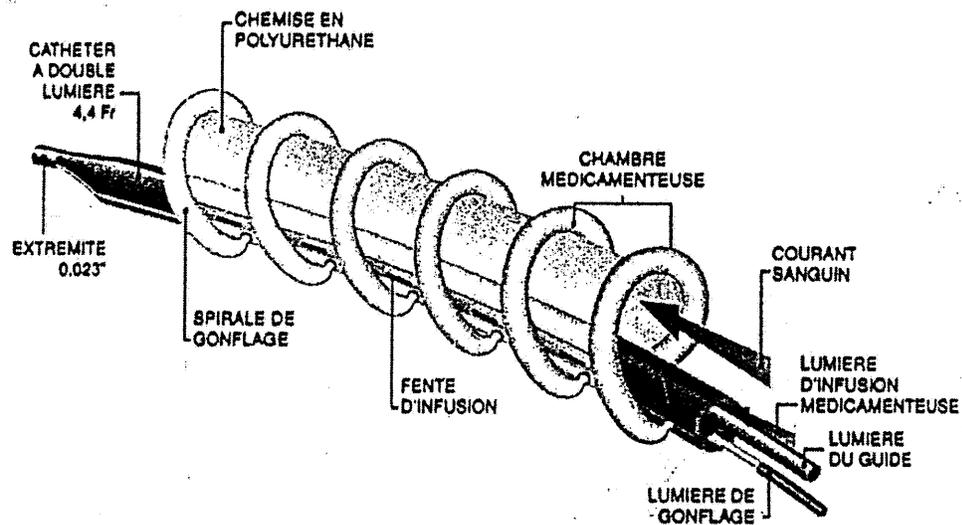


Figure 5 Le Dispatch Catheter [25]

Finalement, une technique alternative permettant la dilatation des lésions tout en administrant des agents thérapeutiques consiste à enrober les ballonnets avec des hydrogels médicamenteux. Le ballon Hydrogel (Boston Scientific) est un ballonnet à angioplastie recouvert d'un hydrogel polymérique d'acide polyacrylique. L'hydrogel agit comme une éponge en milieu aqueux et absorbe les agents thérapeutiques. Lors de l'inflation, le recouvrement entre en contact avec l'intima, et son contenu diffuse vers celle-ci grâce à la compression du gel. La capacité de transfert de plusieurs agents a été testée avec ce système et reste très négligeable [25].

Des systèmes dit actifs ont été conçus afin de remédier aux problèmes de transfert des substances des systèmes à diffusion passive. Le ballonnet perforé de Wolinsky (USCI Bard) fut le premier système actif qui assurait un transfert de substances dans la paroi vasculaire par pression [30] (Figure 6). Ce ballonnet comporte vingt huit perforations au laser de 25 μm . À l'inflation, il y a éjection de l'infusât à travers les trous pour atteindre l'adventice de la paroi. Cependant, malgré un transfert efficace de substances thérapeutiques, cette technique cause un traumatisme important au vaisseau. De même, les perforations peuvent s'obstruer, causant ainsi une distribution non-homogène de l'infusât.

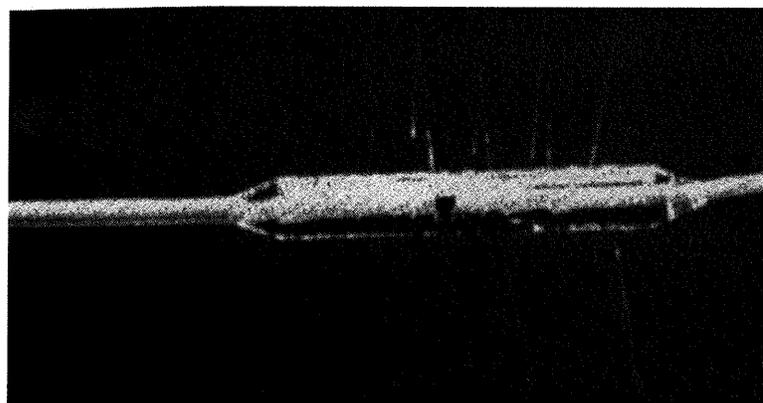


Figure 6 Le ballonnet Wolinsky [30]

Aussi, le ballonnet microporeux (Cordis Corp) (Figure 7) comportant des milliers de pores ayant un diamètre inférieur à un micron a été développé. L'infusât peut alors

suinter du ballonnet pour permettre une meilleure distribution tout en minimisant le dommage vasculaire. Cependant, la distribution des agents thérapeutiques reste dépendante de la pression à l'inflation qui influence elle-même grandement le dommage vasculaire.

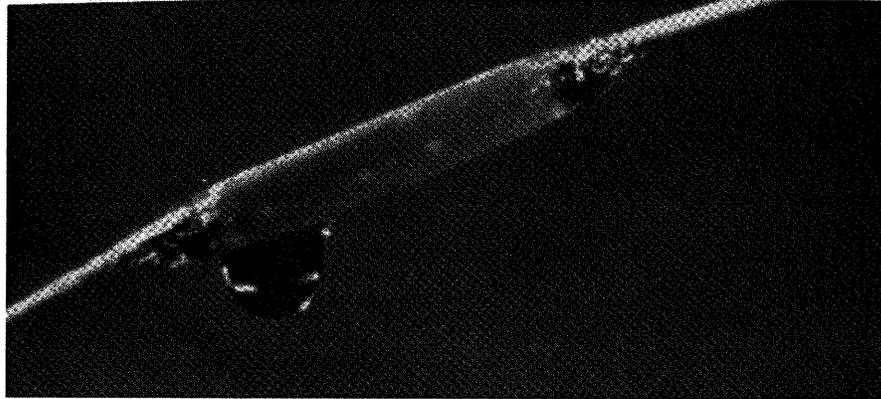
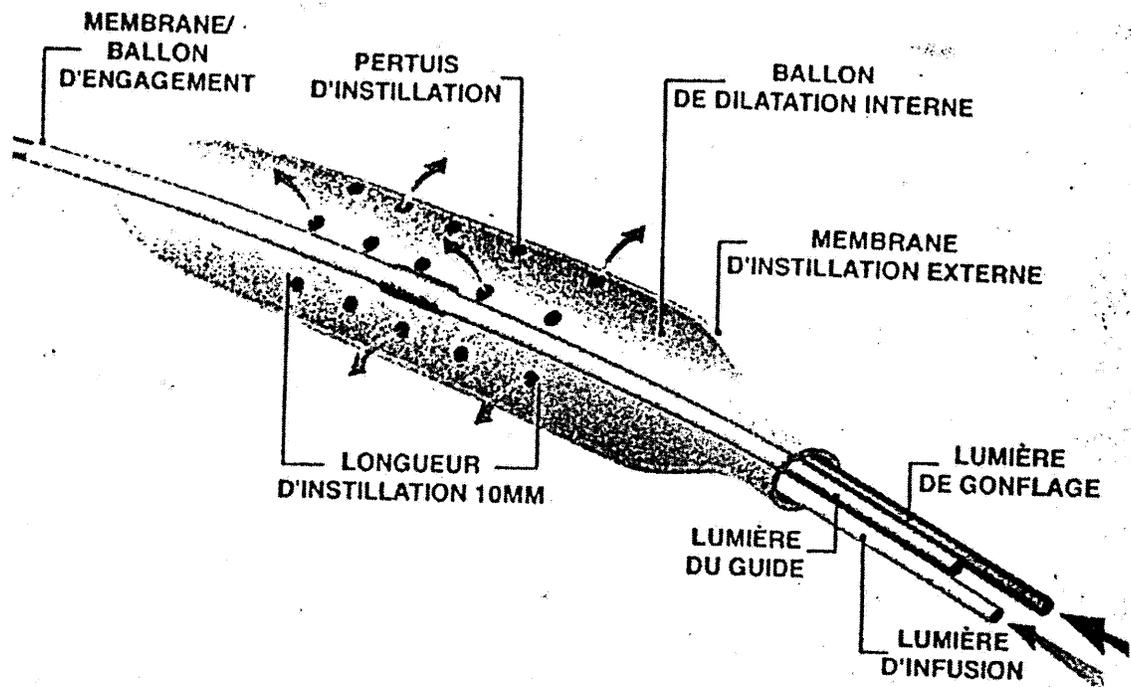


Figure 7 Le ballonnet microporeux [18]

Deux nouveaux systèmes ont été développés dans le but de dissocier la pression à l'inflation et la pression nécessaire pour un transfert et une distribution adéquate d'agents thérapeutiques. Le Channel Balloon (Boston Scientific) et le Transport Catheter (SciMed Life Systems) (Figure 8) sont deux systèmes permettant la diffusion de diverses substances à faible pression ainsi que la dilatation des lésions à haute pression. Ces systèmes ont en commun la séparation des chambres servant à administrer les agents thérapeutiques de la



chambre servant à dilater la lésion vasculaire.

Figure 8 Le Transport Catheter [25]

Il n'existe aucune étude comparant les différents systèmes entre eux ni quant à l'efficacité de transfert ni quant au temps résidence des agents délivrés. Il est possible de prolonger ce temps de résidence en incorporant les principes actifs dans des véhicules polymériques à libération prolongée avant qu'ils ne soient administrés avec ces systèmes. Ces véhicules sont généralement des particules de polymères biodégradables qui sont logées dans la paroi vasculaire. Ils libèrent leur contenu par les pores formés suite à leur dégradation. [31],[32],[33].

1.4.3.2.3 Les stents enrobés

L'enrobage des stents représente un moyen intéressant pour administrer des médicaments de façon locale suite à leur déploiement. De plus, ces enrobages peuvent augmenter la biocompatibilité de ces implants métalliques. La plupart des enrobages étudiés sont des enrobages de polymères qui peuvent être biodégradables. Cependant, dernièrement, on a rapporté l'effet bénéfique d'un enrobage en or. Cet enrobage doit toutefois être appliqué selon une technique précise pour produire un effet bénéfique [34]. Un polymère seul tel le polyuréthane ou le polyphosphazène peut être utilisé comme enrobage dans le but d'augmenter la biocompatibilité du stent [35], [36]. Plus récemment, le biomimétisme a été introduit dans la conception de polymère synthétique à enrobage [37]. Tel est le cas avec l'application de la phosphorylcholine (PC). Ce phospholipide hydrophile est un constituant normal de la membrane cellulaire. Zheng et al. ont rapporté une implantation sans événements délétères ainsi que la diminution de lésions sténotiques d'un stent enrobé de phosphorylcholine [38]. Il a aussi été démontré dernièrement, qu'un enrobage de polyuréthane conçu avec des micropores permettait la réendothélialisation contrôlée de la lésion sténotique, favorisant ainsi une architecture bénéfique de la néointima [39].

Cependant, l'intérêt majeur d'un enrobage polymérique est de pouvoir y incorporer un agent thérapeutique qui pourrait être libéré directement au tissu lésé environnant [40].

Plusieurs stents libérant des agents thérapeutiques ont été étudiés. De Sheeder et al. [41] ont rapporté l'utilisation d'un stent enrobé avec un polymère biodégradable de polyphosphazène contenant de l'angiopeptine. Dans cette étude, ils ont démontré qu'avec ce stent il était possible d'observer des concentrations élevées d'angiopeptine dans les tissus environnants huit jours après leur implantation. Lincoff et al. [42], ont rapporté une libération de dexaméthasone sur vingt huit jours à partir de stents enrobés avec de l'acide poly(l-lactique) comme polymère biodégradable. Dernièrement, Nakayama et al. ont rapporté l'enrobage de stent avec un hydrogel gélatineux capable d'incorporer des agents peptidiques ainsi que des vecteurs viraux pour la thérapie génique [43], [44].

Aucune de ces études ne fait mention de l'effet sur la resténose chez l'homme. Toutefois, une autre étude impliquant la dexaméthasone a démontré une diminution de l'hyperplasie néointimale dans l'artère fémorale du chien [45]. Dans cette étude, la dexaméthasone était incorporée dans une matrice d'acide poly(d,l-lactique) et d'un copolymère d'acide lactique dans laquelle les stents étaient trempés jusqu'à obtention d'un enrobage mesurant cent cinquante microns. Plusieurs autres polymères tels le polycoprolactone, les polyorthoesters et le polyuréthane ainsi que des polymères non dégradables (le silicone et les dérivés d'acide methacrylique) ont été étudiés. Ce sont les polyesters comme l'acide polylactique et ses copolymères qui paraissent les plus biocompatibles [46].

La libération de l'agent thérapeutique à partir de ces systèmes à administration directe de peut se produire selon différents mécanismes. Il existe les systèmes diffusionnels qui peuvent prendre la forme de systèmes réservoirs où le principe actif est entouré d'un film polymérique contrôlant la libération du principe actif. Dans ce cas la libération se fait par un gradient de concentration à l'interface de la membrane polymérique et à travers laquelle le principe actif peut diffuser passivement. Un autre système à base de diffusion est le système monolithique. Dans de tels systèmes, le principe actif est dissous ou dispersé dans une matrice polymérique. Ici, la libération est gouvernée par la diffusion du principe

actif à travers la matrice polymérique lorsque celle-ci se fait hydrater par le milieu de dissolution. Il peut aussi y avoir une dégradation de la matrice polymérique permettant la libération d'un principe actif. Il existe également la possibilité de greffés des principes actifs sur un squelette polymérique et ainsi un clivage chimique, enzymatique ou autre du lien entre principe actif et le squelette polymérique donnerait une libération du principe actif.

La cinétique de libération peut être modulée selon les applications éventuelles en modifiant plusieurs paramètres : la grandeur des pores, l'hydrophilie du polymère, les dimensions de la matrice, la vitesse d'érosion et les propriétés du système biodégradable. Les enrobages faisant l'objet de la présente étude sont des enrobages composés de systèmes monolithiques avec une matrice polymérique dégradable d'acide poly(lactique) (PLA) et d'acide poly(lactique-co-glycolique) (PLGA).

2. L'acide polylactique et l'acide poly(lactique-co-glycolique)

2.1 Généralités

Le PLA et le PLGA sont des polymères obtenus à partir de monomères d'acide lactique et d'acide glycolique, deux constituants impliqués dans le métabolisme des carbohydrates. Les propriétés de ces polymères sont exploitées depuis la fin des années 1960 où leur commercialisation sous forme de sutures fut développée [47]. Leurs propriétés mécaniques, leur biocompatibilité relative et biodégradabilité ainsi que leur faible toxicité ont fait de ces polymères un champ d'intérêt énorme quant à leur application médicale potentielle. Parmi ces applications, on peut compter la fermeture des plaies, la réparation dentaire, le traitement des fractures orthopédiques et la libération contrôlée de médicaments [47], [48].

2.2 Caractérisation

L'acide lactique possède un carbone asymétrique qui permet à la molécule d'adopter trois formes optiquement actives : la forme lévogyre (L), la forme dextrogyre (D) et la forme racémique (D,L). Il devient donc possible de synthétiser le PLA en utilisant une de ces trois formes [6]. L'isomère utilisé va également déterminer la cristallinité du polymère. La cristallinité du polymère est un facteur important quant à ses propriétés physiques. Le degré de cristallinité qui reflète la quantité de régions cristallines à l'intérieur même du polymère est un bon indicateur de sa rigidité mécanique et détermine souvent son application potentielle. Le (L) PLA possède une structure cristalline avec un point de transition vitreuse autour de 65°C alors que le (D,L) PLA est plutôt amorphe ayant un point de transition vitreuse autour de 57°C [49]. La synthèse du PLA et du PLGA se fait généralement par une polymérisation de masse à partir des monomères. Cette polymérisation procède par ouverture de cycle des diesters d'acide lactique et glycolique

par un catalyseur (souvent l'octoate stanneux) suivie d'une polymérisation à une température élevée (Figure 9).

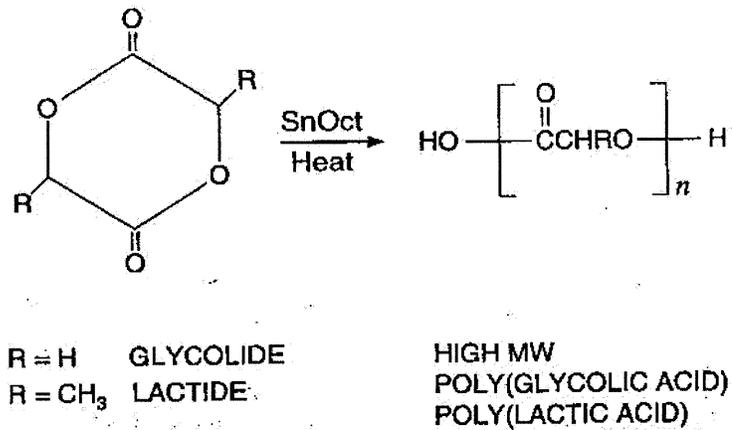


Figure 9 Synthèse du PLA et du PLGA [49]

L'acide lactique est plus hydrophobe que l'acide glycolique en raison de la présence des groupes méthyles. Conséquemment le PLA est plus hydrophobe que le PLGA ; il absorbe moins d'eau, est plus résistant à l'hydrolyse et se dégrade donc plus lentement. Il est possible de contrôler la masse moléculaire du polymère en variant la température et le temps de réaction. La masse moléculaire est également importante quant à la rigidité mécanique du polymère et affectera sa vitesse de dégradation [50].

2.3 Dégradation

Le PLA et le PLGA subissent une dégradation dans un milieu aqueux par une hydrolyse des liens esters. Cette susceptibilité en milieu aqueux est responsable de leur dégradation en milieu biologique et en fait des polymères biodégradables. De plus, comme mentionné, leur produits de dégradation qui sont les acides lactique et glycolique, entrent dans le métabolisme des carbohydrates et sont complètement biocompatibles. La dégradation du PLA et du PLGA est un processus qui peut être décomposé en plusieurs étapes.

Premièrement, lorsque le polymère est placé en milieu biologique ou aqueux, il y a hydratation de ce dernier. Par la nature hydrophile de ce polymère, l'eau peut pénétrer dans la matrice et la faire gonfler [51]. L'eau pénètre d'abord dans les régions amorphes du polymère où les chaînes sont moins bien organisées créant ainsi une région moins dense. Par la suite, les régions cristallines peuvent être hydratées. Cette hydratation initiale est responsable de la dégradation en masse de ces polymères contrairement aux polymères hydrophobes où la dégradation a lieu en surface. Durant cette étape, il y a déstabilisation des structures secondaires et tertiaires maintenues par les forces de van der Waal ainsi que les liens hydrogènes. Il y a ensuite clivage des liens covalents du squelette de la matrice polymérique, créant une réduction dans sa rigidité mécanique. À ce moment, l'hydrolyse débute et produit des groupes carboxyliques libres qui accélèrent la dégradation. La prochaine étape est caractérisée par le clivage en masse du squelette polymérique entraînant une baisse importante de la masse moléculaire du polymère. Finalement, le polymère commence à perdre de sa masse physique et il y a solubilisation des oligomères dans les liquides environnants.

La vitesse de dégradation dépend de plusieurs facteurs. Principalement, on peut compter les facteurs intrinsèques au polymère comme sa composition monomérique, son hydrophilie, sa masse moléculaire, son niveau de cristallinité et son point de transition

vitreuse [52]. La composition du polymère en monomères d'acide lactique ou d'acide glycolique influence la susceptibilité de l'hydrolyse du polymère. Les groupes méthyles de l'acide lactique créent un encombrement stérique autour du PLA rendant l'attaque par l'eau plus difficile contrairement aux polymères d'acide glycolique. Également, les régions cristallines sont plus denses que les régions amorphes. Là encore, l'eau aura plus de difficulté à pénétrer une région cristalline qu'une région amorphe. Ceci confère ainsi aux polymères de niveau de cristallinité supérieure une meilleure stabilité. Pour ce qui est du point de transition vitreuse, ce facteur détermine la mobilité des chaînes polymériques. Cette mobilité va elle-même déterminer la facilité de l'eau à diffuser à travers les chaînes polymériques et en conséquence la susceptibilité à l'hydrolyse. Un polymère dans un milieu de dégradation à une température au-dessus de son point de transition vitreuse va se dégrader plus rapidement qu'un polymère placé dans un milieu où la température est inférieure à son point de transition vitreuse.

Le PLA et le PLGA représentent une classe importante de biomatériaux. Ces polymères induisent une très faible réaction inflammatoire lorsqu'ils sont implantés dans le corps et sont considérés comme des polymères biocompatibles. Les propriétés physiques et chimiques de ces polymères sont relativement faciles à faire varier en modifiant la composition chimique et la masse moléculaire. Ils peuvent donc être synthétisés de façon à répondre à une application spécifique. Ce sont des polymères thermoplastiques qui peuvent être confectionnés selon diverses méthodes : par extrusion, par injection, par moulage, par formation de fibres ou par microencapsulation pour produire des pièces médicales, des remplacements de tissus ou encore des systèmes à libération de médicaments.

3. Buts du travail

Les objectifs du présent travail consistaient dans un premier temps à évaluer deux techniques d'enrobage dites par trempage et par nébulisation, des modèles de stents avec des polymères biocompatibles et biodégradables : le PLA et le PLGA. L'enrobage par

trempage consistait à tremper successivement des plaques d'acier inoxydable dans une suspension polymérique de dexaméthasone jusqu'à obtention d'un film désiré. L'enrobage par nébulisation consistait à vaporiser ces mêmes suspensions sur les plaques d'acier inoxydable.

Dans un second temps, les effets de la composition polymérique, de l'épaisseur du film polymérique ainsi que du chargement en principe actif du film ont été évalués sur la cinétique de libération. Pour la composition polymérique, des films ont été fait à partir de PLA et du PLGA de poids moléculaires différents ainsi que des films avec des mélanges de poids moléculaires différents. On a évalué trois épaisseurs différentes soit de 70, 135 et 200 um et finalement trois chargements différents, soit de 6, 50 et 70%.

Afin de caractériser les films polymériques, des études thermogravimétriques ont été faites pour étudier le comportement des points de transition vitreuse des films avant et après l'étude de libération pour des indices de dégradation polymérique. Finalement, la surface des films a été observée par microscopie à force atomique durant l'étude de libération pour suivre la cinétique de dégradation en surface des films.

**Chapitre 2 : In Vitro Release of Dexamethasone from a
polylactide and a poly(lactide-co-glycolide) polymer film
obtained by dip and spray coating**

In Vitro release of dexamethasone from polylactide polymer films obtained by dip and spray coating

Tahmer Sharkawi*, Daniel Leyni-Barbaz and Jean Norbert McMullen

Faculty of Pharmacy

University of Montreal

C.P. 6128 Succ Centre-Ville

Montreal, Québec, Canada

H3C 3J7

Tel:(514)-343-6338 ext. 3238

Fax: (514)-343-2102

*Email of corresponding author: tahmer.sharkawi@umontreal.ca

Submitted to Journal of Pharmaceutical Sciences

ABSTRACT

Objective: The objective of this work was to compare two film processing techniques using poly(lactic) acid (PLA) and poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA) polymers as well as the effect of polymer composition, film thickness and drug loading on the in-vitro release of a model drug. **Methods:** Stainless steel square plates (SSSP) were either dip or spray coated with different polymer proportions of PLA of two different molecular weights 25000 and 120000 and PLGA with a molecular weight of 48000 with the desired drug content and film thickness. The release study was carried out over four months by placing the coated SSSP in a phosphate buffer solution pH 7.4 (PBS). Surface topography was investigated throughout the release study by atomic force microscopy (AFM). Finally differential scanning calorimetry (DSC) analyses were performed on samples before and after the release study. **Results:** Dip coating produced a much slower release profile than the spray coated films. The polymer composition affected the release profile with the dip coated film but not with the spray coated films. Drug loading and film thickness equally modified the release profile. DSC and AFM results showed progression in the polymer film degradation and erosion throughout the study. **Conclusion:** One can modify the release of a drug from a polymer film by using different processing techniques and the release can be engineered to a desired release profile by varying the polymer composition, film thickness and drug loading.

Key words: polymer coating, poly(lactic) acid, poly(lactic-co-glycolic) acid, sustained release, surface topography.

INTRODUCTION

Biodegradable polymers have been, and continue to be extensively studied as drug delivery systems[1]. Poly (DL-lactic acid) (PLA) and poly (DL-lactic-co-glycolic acid) (PLGA) are of particular interest because of the biocompatibility of their degradation products, lactic and glycolic acid, which enter the tricarboxylic acid cycle to be metabolized and eliminated from the body as carbon dioxide and water[2]. Coating implants and medical devices with such polymers presents a practical way to administer and concentrate drug to a specific site and at the same time greatly improve the biocompatibility of the implanted device. One such application is the coating of coronary stents with a drug loaded polymer in order to achieve high local drug concentrations and diminish the thrombogenicity of their metallic surfaces. Several attempts have been made to evaluate stent coatings loaded with drugs such as corticosteroids, anti-thrombotic agents, antimitotic agents, etc. [3], [4],[5],[6]. These coatings can diminish the event of in-stent restenosis which is the major complication limiting the use of metallic stents [7]. The requirements of the coating materials for this application should be as follows: 1. Pharmacological active substances must be immobilized in the coating without significant loss of their activities, 2. Such bioactive substances must be released from the coating, 3. Such coating should maintain its integrity throughout the desired implantation period, 4. The coating material should not induce adverse effects of inflammatory reaction [8]. The

goal of this study was to evaluate the possibility of coating stainless steel square plates (SSSP) as a stent model, with PLA and PLGA by two different techniques and to evaluate the effect of film composition, drug loading and film thickness on the in-vitro release of a drug.

MATERIALS AND METHODS

Polymer and drug

Two different molecular weight PLA were obtained from PURAC Biochem (Gorinchem, The Netherlands). The molecular weights (Mw) were calculated by the Mark-Houwink equation from their inherent viscosities. The first one had a Mw of 25000 and the second one, a Mw of 120000. PLGA (Resomer RG 504) was obtained from Boehringer Ingelheim and had a Mw of 48000. The model drug used was micronised dexamethasone (DXM) obtained from Hoechst Marion Roussel. The average DXM particles size were found by light scattering to be of $3,0 \pm 0,55$ microns at an angle of $11, 1^\circ$ in water, using a Coulter N4 plus submicron particle sizer. All reagents were used without further purification.

Film composition

In order to prepare different film compositions and different loadings, the polymers were weighed in the desired proportions and dissolved in chloroform in order to obtain a 2% (w/v) solution to which was added the desired quantity of DXM. The resulting

suspension was kept homogenized using a magnetic stirrer throughout the coating process. Table 1 shows the different film compositions. For the sake of simplification, acronyms were used which reflected the polymer composition (PLAX:Y) where X reflected the percent of PLA 25000, Y the percent PLA 120000.

Film Processing

Stainless steel square plates measuring 1 cm X 1 cm X 0.73 mm were used as supports on to which the films were cast. Two different coating techniques were used to obtain the polymer films. The first technique consisted in dipping the SSSP in the polymer-drug suspension and allowed to dry at room temperature for 24 hours. The dipping was done as a series of five SSSP at a time: one plate was dipped in the suspension and placed to dry for an average of 45 seconds during which the other four plates were consecutively dipped. After resting for 24 hours at room temperature, the coated SSSP were then placed under vacuum until constant weight for twelve hours in order to remove residual solvent. Dippings were carried out until target thicknesses were achieved. The second coating technique consisted of spraying the polymer-drug suspension onto the SSSP which were mounted onto a rotating wheel. Five SSSP were fixed radially onto a wooden wheel with a 25 cm diameter which rotated at 30 rpm. The polymer-drug suspension was sprayed with a pressure of 0.8 kg/cm^2 onto one surface at a time of the SSSP through a glass nozzle (Desaga, Heidelberg, Germany) with a 0.5 mm diameter placed at a distance of 10 cm from the surface of the SSSP. An air blower was placed on the opposite side of the nozzle and

the SSSP passed through the jet of dry air before receiving another coat of the polymer-drug suspension. In this case the desired thickness was obtained by controlling the number of rotations during which the SSSP were exposed to the spray. Once again the coated SSSP were allowed to dry at room temperature for 24 hours and were then placed under vacuum to remove residual solvent until constant weight for 12 hours . After which the film thickness was measured with a digital micrometer (Mitutoyo Digimatic Micrometer). All films were done in triplicate in order to ensure reproducibility of the data collected.

In-Vitro Dissolution studies

The coated SSSP were suspended in 300 ml Erlenmeyer flasks containing 200 ml of release medium. The medium was a 0.06 M phosphate buffer solution pH 7.4 (PBS). The Erlenmeyer's were then placed in a water shaking bath (Fisher Shaking Water Bath Model 129) sealed with a rubber stopper and maintained at a temperature of 37 ° Celsius. Aliquots of the release medium were sampled and analysed using a UV-spectrophotometer (Hewlett Packard 8452 Diode Array spectrophotometer) at a range of 242-252 nm, for their DXM content at different time intervals ranging from 1 hour to 4 months. After analysis, the aliquots were resuspended in their respective flasks. The flasks were replenished regularly with fresh PBS when concentration in the release medium reached a level of three times lower than the DXM solubility concentration in order to maintain sink conditions.

Initial and residual DXM loading

Initial and residual drug loading of the SSSP was measured by dissolving the polymer film in 50 ml of tetrahydrofuran and the resulting solution was diluted accordingly to fit concentrations of a standard curve before being analysed for drug using a UV-spectrophotometer (Hewlett Packard 8452 Diode Array spectrophotometer) at 238 nm. Table 1 shows initial drug loading and residual drug content of the polymer films.

Thermal analysis

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed on 5 mg samples of the polymer films taken at the beginning and at the end of the release studies using a Mettler Model TC11 TA processor. Samples were heated from 10 to 400° Celsius at a rate of 10° Celsius per minute. Glass transitions and melting points were examined for shifting trends, which would indicate the occurrence of film degradation.

Surface topography

Surface topographies of the films were analysed over time for evidence of film degradation by atomic force microscopy (AFM). Tapping mode AFM measurements were performed with a NanoScope III Dimension 3100 AFM (Digital Instruments, Santa Barbara, CA, USA) on film surfaces sampled at days 0, 6, 30 and 126 in the release medium. The tapping mode was done with a TESP tip (Digital Instruments, Santa Barbara, CA, USA)

across the film surface. The resonance frequencies of $F_0 = 296\text{-}357$ kHz were used. The sharp tip had a radius 5-10 nm. Images were recorded with a slow scan rate below 1 Hz. Height images were computed from the changes in vertical position. Film surfaces and topography could be observed with high resolution by controlling the contrasts of height images. Each image had a resolution of 512 x 512 pixels. Images were then analysed using Scanning probe microscopy software WSxM 2.0 Beta 2.1 from Nanotec Electronica S.L. (Spain).

RESULTS AND DISCUSSION

In-Vitro release of dip coated films

Figure 1 shows the fraction of DXM released as a function of time. It shows that the PLA 75:25 and the PLA 50:50 films have a three fold higher amount released than the other blends over a period of a hundred days. The releases of these two blends are practically superimposable and no real difference can be seen in their release profile. Both exhibit an initial burst following a near zero release throughout the first 3 days during which they released around 5% of their initial drug load. The release kinetics then follows a first order rate during the rest of the study. The three other polymer blends, PLA 100 :0, PLA 25 :75 and PLA 0 :100, exhibit a much slower release rate. It can be seen that after the initial burst there was a slow but constant release up until the end of the study with released fractions ranging from 18% to 22% of the initial drug loading. These results demonstrate that the actual blending of polymers has an effect of increasing the release rate of the polymer film.

Figure 1 shows that the two slowest release rates are from films composed entirely of pure high and low molecular weight polymers, and that by blending polymers you can increase the release rate. This is expected as the pure polymers have a more ordered molecular arrangement, which slows the diffusion process. The addition of a low molecular weight homopolymer interferes with this molecular arrangement leading to a more disorganised or more amorphous state with a corresponding higher diffusion. As the proportion of low molecular weight homopolymer is increased, this amorphous state increases until a maximum after which it decreases as the blend becomes increasingly pure. The introduction of different molecular weight domains in a matrix is thought to disturb the molecular arrangement in the said matrix in comparison to a matrix composed entirely of one molecular weight polymer. Consequently, an increase in the release profile does not proportionally follow an increase of a lower molecular weight fraction. There is an initial correlation between the release and the low molecular weight fraction of a matrix, however, a matrix composed entirely of a low molecular weight polymer should have a tighter molecular arrangement than a matrix composed in majority of low molecular weight polymer and a minor high molecular weight homopolymer fraction and therefore should release slower than the blend. This plasticizing effect of the low molecular weight fraction of the film increases the permeability to the release medium thus, increasing the amount of drug that can diffuse and be released. The plasticizing effect of a low molecular weight homopolymer on the release kinetics has been reported previously [9] [10].

In-Vitro release of spray coated films

In this series of experiments the effect of film thickness, drug loading and polymer composition of the film on the release profile was evaluated.

Three different thicknesses, 67, 135 and 200 μm , were evaluated using a PLA 50:50 film composition. Figure 2 a) and b) demonstrates the effect of the thickness of the polymer film. All three films have an initial release burst during the first 10 days where all three release profiles are practically identical with release ranging from 5.9 to 6.9 mg of DXM. After these 10 days the 67 μm film released nearly 75% of its initial drug load and the following release plateau is characteristic of the depletion of the polymer matrix. As for the 135 and 200 μm films, their release rates slow down after the initial burst, but continued to be very similar for the first 56 days. After this period, the 135 μm film, which released 88 % of its initial drug load, started to be depleted which consequently slowed its release rate. The 200 μm film maintains a steady release until the end of the study after releasing 85% of its initial drug load. Figure 2 shows that the thickness of the film does not effect the release rate. All three films have identical release rates up until the depletion of their respective matrices. As drug content should be similar per unit of area and volume of the coating, the amount released is the same up to the point where the drug is exhausted. As expected, these results clearly demonstrate that the amount released is dependent on the initial thickness of the loaded coating.

The effect of the drug loading of the polymer film on the release profile was evaluated for the spray coated films with loadings of 6 and 50 % w/w in a PLA 50:50 film

composition. It was proposed that a film with a greater loading would release faster than a film of a lesser drug content. This might be expected for dispersed systems since the drug is solubilised and as it is released in the medium it leaves a void which can then be replaced by solvent and consequently solubilise more drug from particles which come in contact with the solvent. This process leads to a greater access of the solvent to the drug which should translate in higher release profiles. As the loading increases so does the probability of contact between drug particles and the solvent. Figure 3 shows two different release profiles for the two different loadings. The film with the lowest initial drug load of 6% had a slower release taking up to 60 days in order to release its entire load of 2.3 mg of DXM. Both loadings follow a first order release and the differences in release was not as evident as expected. This lack of difference is thought to be due to our spray coating technique which is thought to give highly porous matrixes as discussed further on. A dispersed matrix system is expected to give different releases depending on the loading of the system. This particular release profile can be explained by the fact that once you exceed the percolation threshold of randomly dispersed drug, your system does not depend anymore on the diffusion of the drug through the polymer but rather on the porous network that is formed as the drug particles are released [11]. As the loading increases, the porosity accordingly increases resulting in higher release rates.

The last parameter that was evaluated with the spray coated SSSP was the effect of the polymer composition of the film on the release. The results of the of dip coated films showed a different release profile for the different polymer compositions so we expected to

see the same effect for the spray coated films. Four different film compositions were evaluated and consisted of two blended films PLA 50:50 and PLA 75:25, as for a PLA 100:0 film and a film composed of 100% PLGA 48000. Figure 4 shows that the release profile for all PLA films are not readily affected by the film composition. However, The PLGA film to differed slightly in its release profile from the PLA films. After the initial burst, the release rate of the PLGA film starts to decrease from day 20 to day 37 after which the release picks up until the 100% released. PLGA has a greater susceptibility to hydrolysis because of its glycolic units than does the PLA, therefore its degradation is faster [12]. Equally, the bulk erosion of the PLGA should occur faster than that of the PLA. This erosion was actually visible as a physical degradation of the film occurring after the first 35 days explaining the increase in release of the PLGA film at around 37 days. The release profile for the PLA films are all similar and indicate that the effect of the low molecular weight polymer is not significant as it was in the dip coated films. When comparing both coating techniques, the dip coated films have a lower release rate than the spray coated films. Since the dip coated films did not reach a 50% release after 3 months while the spray coated films had released nearly 100% of their initial load. One explanation comes from the processing techniques of the film. The dipping technique produces films which are homogeneous and where the polymer is continuously redissolved during consecutive dippings and has a chance to completely fuse together to obtain a highly homogeneous film. On the other hand, when spray coating the polymer-drug suspension onto the SSSP, the coating is actually applied as successive sheets of micro drops which

may not completely fuse together before the next coat is applied. This makes a film which is in fact composed of microparticles of the polymer-drug mixture resulting in a highly porous network which releases a drug at a faster rate than a film of a polymer which has completely fused together as is the case in the dip coating technique. This phenomenon has been documented previously for spray coated tablets where the tablets have to go through a sintering process in order to fuse the coating [13].

Thermal analysis

Thermograms of crystalline or semi crystalline polymers usually show a decrease in their melting points after being degraded by means of a reduction in their molecular weight [14]. However the polymers used in this study were amorphous so no melting point or range could be detected. Thermograms showed the melting point of DXM in the various films is in the range of 230 to 249 °C which is very close to the melting point reported in the literature of 250 °C [15]. This peak is absent in all but one of the thermograms done after the release study confirming the entire release of the DXM content during the study. Figure 5 shows the thermogram of the 200 µm film where a small peak at 244 °C after dissolution indicating that there still was some DXM left in the polymer film, this is confirmed in the release graph of figure 2 where 85% of the drug content was released at the end of the study. Another point of interest is the appearance of a change of baseline at around 55 °C in some of the thermograms after the dissolution study. This temperature is very similar to the Tg of PLA reported in literature [12]. However as seen in figures 6 and 7

this change in baseline is not present in the thermogram taken before the dissolution study. One explanation can be that the T_g of the polymer is either absent or greatly diminished due to the presence dissolved DXM in the initial film formulation acting as a plasticizer. This hypothesis is reinforced by the thermogram in figure 7 of the poorly loaded film (6% DXM) taken before the release study where one can also observe a change in baseline at 45 °C which is increased to 53 °C after the release of DXM. This suggest that a very small loading of DXM can significantly diminish the T_g of the polymer and could explain why we do not see a T_g in the much higher loaded films before the dissolution studies.

Surface topography

AFM was used to visualize the surface erosion of the different polymer films throughout the dissolution study. Figures 7 a), b), c) and d), show the surface of the PLA 50:50 film loaded with 70% DXM taken after 0, 6, 29 and 120 days. Figures 8 a), b), c) and d), are the surface of a PLA 75:25 film loaded with 50% DXM at the same time intervals and Figure 9 a), b) and c) represent the PLGA film taken at 0, 6 and 29 days after which it was not possible to analyze the film due to its degradation. All films show a progressive erosion throughout the study, with the PLGA film showing a faster erosion than the others. Once again this confirms the greater susceptibility of PLGA to water up-take and consequently hydrolysis and degradation [16]. One can observe pores after 6 days for the PLGA film and after 29 days for the PLA films. Finally AFM proved to be a valuable tool

with which to study the influence of the degradation of erodable polymers on the surface morphology [17].

Conclusion

We demonstrated that it is possible to engineer different release profiles from polymer loaded films by varying blending different molecular weight fractions of the same polymer. Equally by modifying the film thickness and the drug loading different release profiles are achieved. Finally we demonstrated that the manufacturing technique of the polymer film can greatly influence the release profile. It would be interesting to investigate further this concept by evaluating the mechanism of film formation during different coating techniques.

BIBLIOGRAPHY

1. Lewis, D.L., *Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymers*, in *Biodegradable polymers as drug delivery systems*, R.S.L. M. Chasin, Editor. 1990, Marcel Dekker: New York. p. 1-41.
2. Gopferich, A., *Mechanisms of polymer degradation and elimination*, in *Handbook of biodegradable polymers*, J.K. A. J. Domb, D. M. Wiseman, Editor. 1997, Harwood Academic Publishers: Amsterdam. p. 451-471.
3. Ernest-Peter Strecker, et al., *Effect on intimal hyperplasia of dexamethasone released from coated metal stents compared with non-coated stents in canine femoral arteries*. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 1998. **21**: p. 487-496.
4. Michael Lincoff, et al., *Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1997. **29**: p. 808-816.
5. R. Hermann, et al., *Antithrombogenic Coating of stents using a biodegradable drug delivery technology*. *Thrombosis and Haemostasis*, 1999. **82**: p. 51-57.
6. Ulrich Sigwart, et al., *Stent coatings*. *Journal of Invasive Cardiology*, 2001. **13**(2): p. 139-140.

7. G. Golomb, D.M., I. Fishbein, D. Mishaly, *Perivascular polymeric controlled-release therapy*, in *Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering*, Wise, Editor. 1995, Marcel Dekker: New York. p. 1043-1055.
8. Yasuhide Nakayama, et al., *Development of high-performance stent: gelatinous photogel-coated stent that permits drug delivery and gene transfer*. *Journal of Biomedical Materials and Research*, 2001. **57**: p. 559-566.
9. R. Bodmeier, K.H.O., H. Chen, *The effect of the addition of low molecular weight poly(DL-lactide) on drug release from biodegradable poly(DL-lactide) drug delivery systems*. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989. **51**: p. 1-8.
10. Targhi, M.S., *Preparation and evaluation of sustained release trinitroglycerine capsules*, in *Faculty of Pharmacy*. 1990, University of Montreal: Montreal. p. 272.
11. J. Mauduit, N.B., M. Vert, *Gentamycin/poly(lactic acid) blends aimed at sustained release local antibiotic therapy administered per-operatively. II. The case of gentamycin sulfate in high molecular weight poly (DL-lactic acid) and poly(L-lactic acid)*. *Journal of Controlled Release*, 1993. **23**.
12. Wu, X.S., *Synthesis and properties of biodegradable lactic/glycolic acid polymers*, in *Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering*, W.e. al., Editor. 1995, Marcel Dekker: New York. p. 1015-1054.

13. Rangaiah, K.V., S.C. Chattaraj, and S.K. Das, *Effects of solvents, temperature and plasticizer on film coating of tablets*. Drug Development & Industrial Pharmacy, 1997. **23**(4): p. 419-423.
14. P.Mainil-Varlet, R., Curtis, S. Gogolewski, *Effect of in vivo and in vitro degradation on molecular and mechanical properties of various low-molecular-weight polylactides*. Journal Of Biomedical Materials and Research, 1997. **36**: p. 360-380.
15. Gennaro, A.R., ed. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 17th ed. 1985, Mack Publishing Company: Easton. p. 965.
16. L. Lu, C.A.G., A. G. Mikos, *In vitro degradation of thin poly(DL-lactic-co-glycolic acid) films*. Journal Of Biomedical Materials and Research, 1999. **46**: p. 236-244.
17. A. Shard, K.M.S., C. J. Roberts, S. J. B. Tendler M. C. Davies, *Surface characterisation of biodegradable polymers using XPS, SIMS and AFM*, in *Handbook of biodegradable polymers*, J.K. A. J. Domb, D. M. Wiseman, Editor. 1997, Harwood Academic Publishers: Amsterdam. p. 417-449.

List of Tables:

Table 1 Different processing parameters of the coated stainless steel plates. 49

Table 2 DSC peaks before and after release study of spray coated films 50

Polymeric film composition	Coating Technique	Film Thickness μm	Theoretical drug loading	Initial DXM quantity (mg)	Residual DXM quantity (mg)
PLA 100:0	Dip	393 ± 5.9	50 %	51	11.2
	Spray	88 ± 0.9	50 %	10.0	N/A
PLA 25 :75	Dip	391 ± 3.6	50 %	55.7	11.8
PLA 75 :25	Dip	406 ± 8.1	50 %	53	25.9
	Spray	98 ± 0.9	50 %	11.0	0.5
PLA 50:50	Dip	398 ± 3.9	50 %	49	23.3
	Spray	58 ± 1.1	6 %	2.3	N/A
		67 ± 3.6	50 %	7.8	N/A
		135 ± 6.8	50 %	15.5	N/A
		169 ± 2.5	70 %	23.7	N/A
		200 ± 5	50 %	23	3.3
PLA 0 :100	Dip	388 ± 8.0	50 %	42	33.4
PLGA 48000	Spray	97 ± 3.2	50 %	10.7	N/A

Table 1 Different processing parameters of the coated stainless steel plates

Table 2. DSC endothermal peaks before and after release study of spray coated films

Sample	Peaks before dissolution (Time 0 days) (° C)			Peaks after dissolution (Time 126 days) (° C)		
PLA 50/50-50%DXM-135um	157	244	348	55	328	
PLA 50/50-50%dxm-200um	N/A			55	244	329
PLA 50/50-6%DXM-60um	45	230	351	53	350	
PLA 50/50-70%DXM-170um	242	348		53	330 (300)	
PLA 75/25-50%DXM-100um	239	343		53	320 (285)	
PLA 100/0-50%DXM-90um	246	320		53	290	315
PLGA -50%DXM-100um	247	346		N/A		

Table 2 DSC peaks before and after release study of spray coated films

List of Figures

Figure 1: In vitro fractional release of dexamethasone from dip coated films of different polymer compositions	20
Figure 2: In vitro fractional release of dexamethasone from spray coated films of different thicknesses	21
Figure 3: In vitro fractional release of dexamethasone from spray coated films with different drug loadings	22
Figure 4: In vitro fractional release of dexamethasone from spray coated films of different polymer compositions	23
Figure 5: DSC thermogram of PLA 200 μm film after dissolution study	24
Figure 6: DSC thermograms of PLA50:50-50%-135 μm film before and after the dissolution study	25
Figure 7: DSC thermograms of PLA 50:50-6%-60 μm film before and after the dissolution study	26
Figure 8-a-b-c-d Surface topography of a spray coated film of PLA 50 :50 loaded with 70% dexamethasone at different time intervals : a) 0 days, b) 6 days, c) 29 days and d) 120 days	27

Figure 9-a-b-c-d Surface topography of a spray coated film of PLA 75 :25 loaded with 50% dexamethasone at different time intervals : a) 0 days, b) 6 days, c) 29 days and d) 120 days 28

Figure 10-a-b-c Surface topography of a spray coated film of PLGA loaded with 50% dexamethasone at different time intervals : a) 0 days, b) 6 days, c) 29 days..... 29

Figure 1: In vitro fractional release of dexamethasone from dip coated films of different polymer compositions

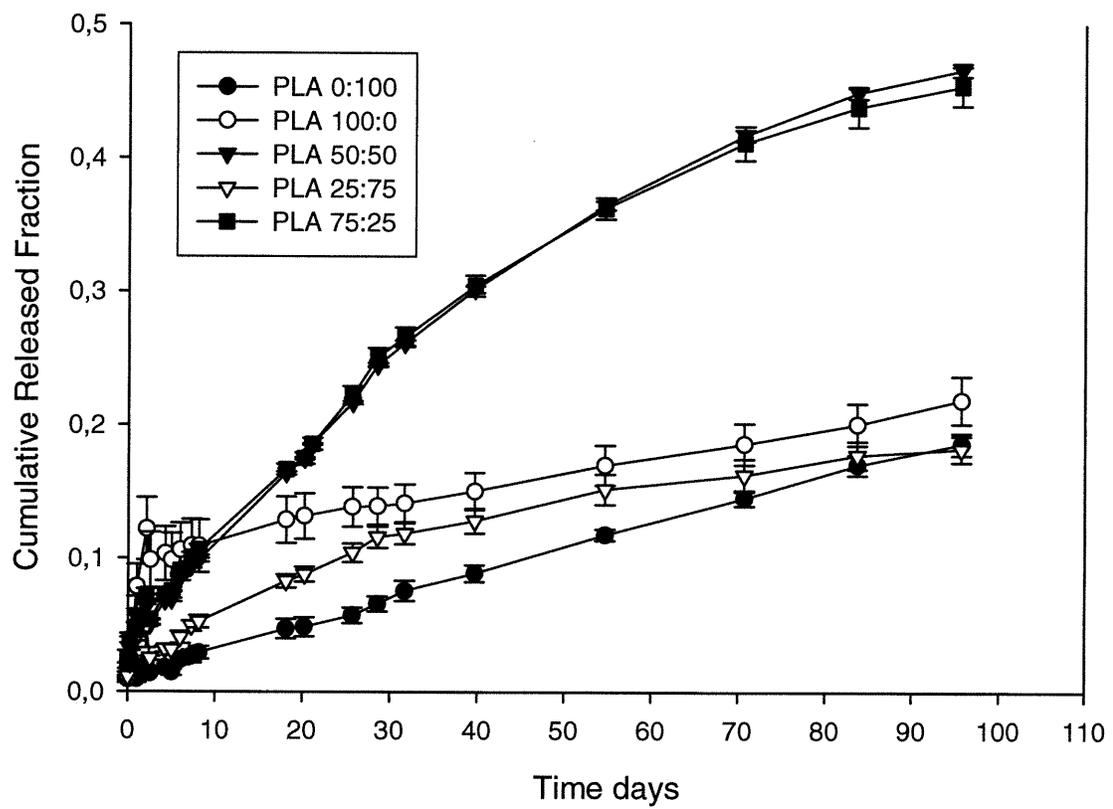


Figure 2: In vitro fractional release of dexamethasone from spray coated films of different thicknesses

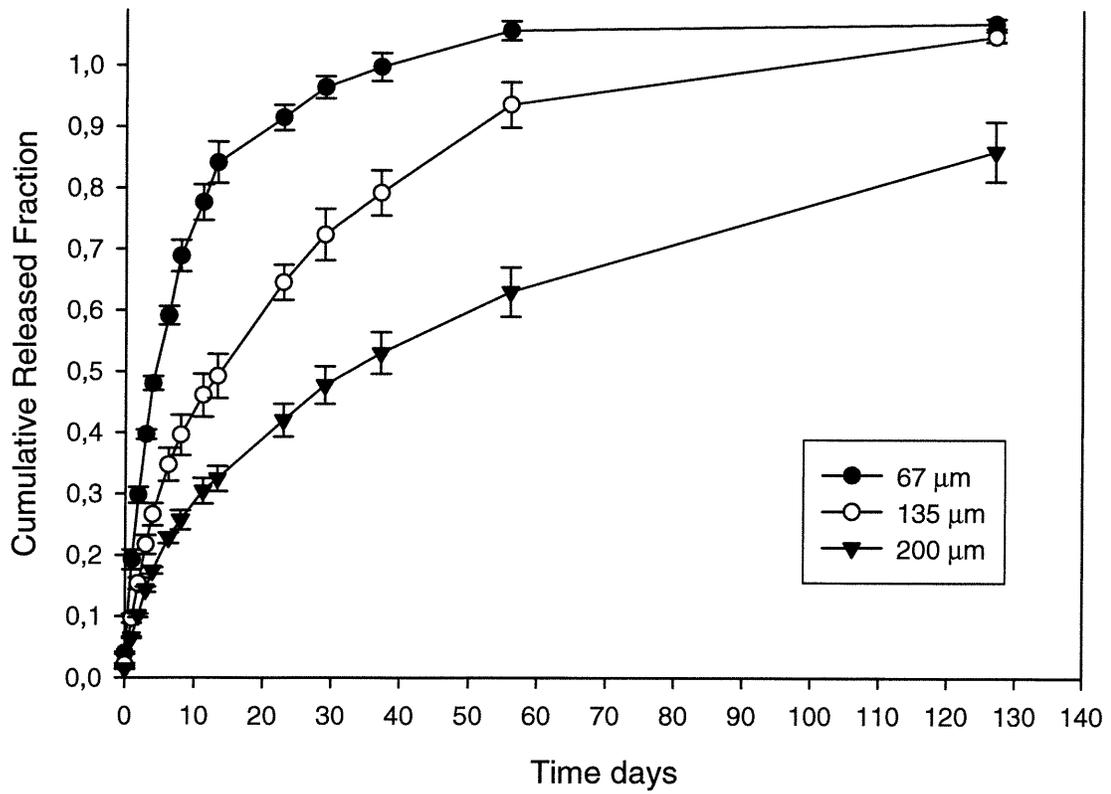


Figure 3: In vitro fractional release of dexamethasone from spray coated films with different drug loadings

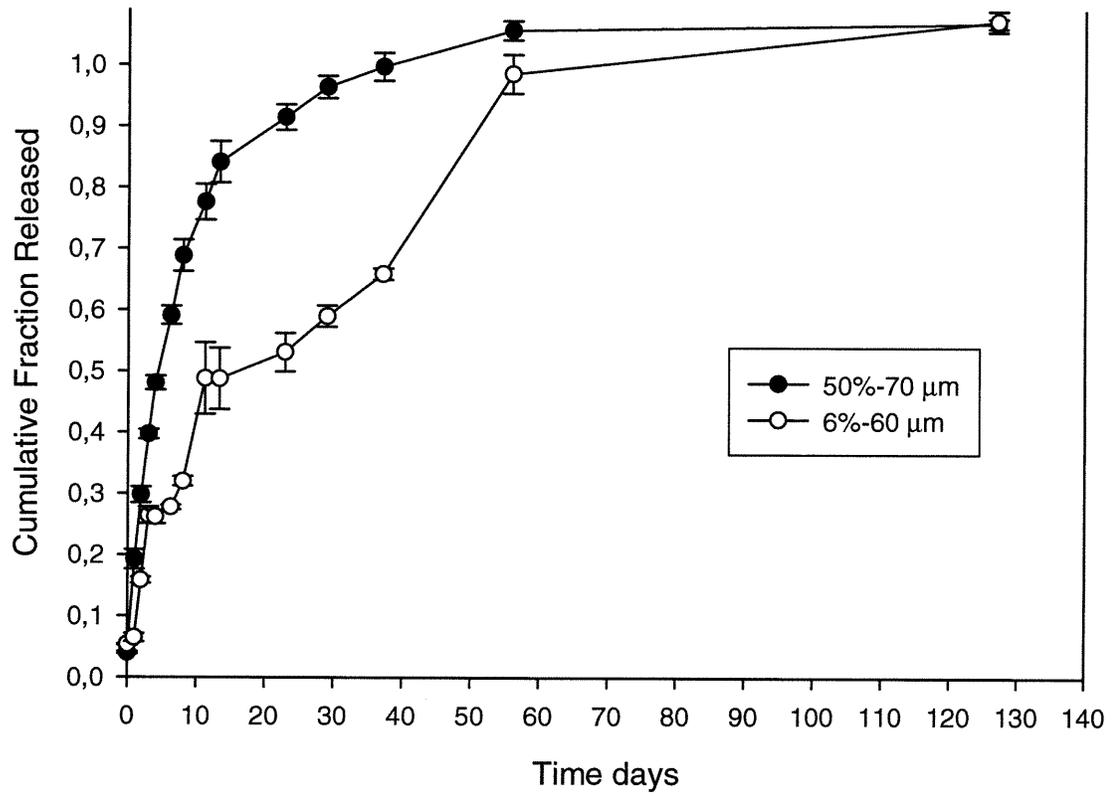


Figure 4: In vitro fractional release of dexamethasone from spray coated films of different polymer compositions

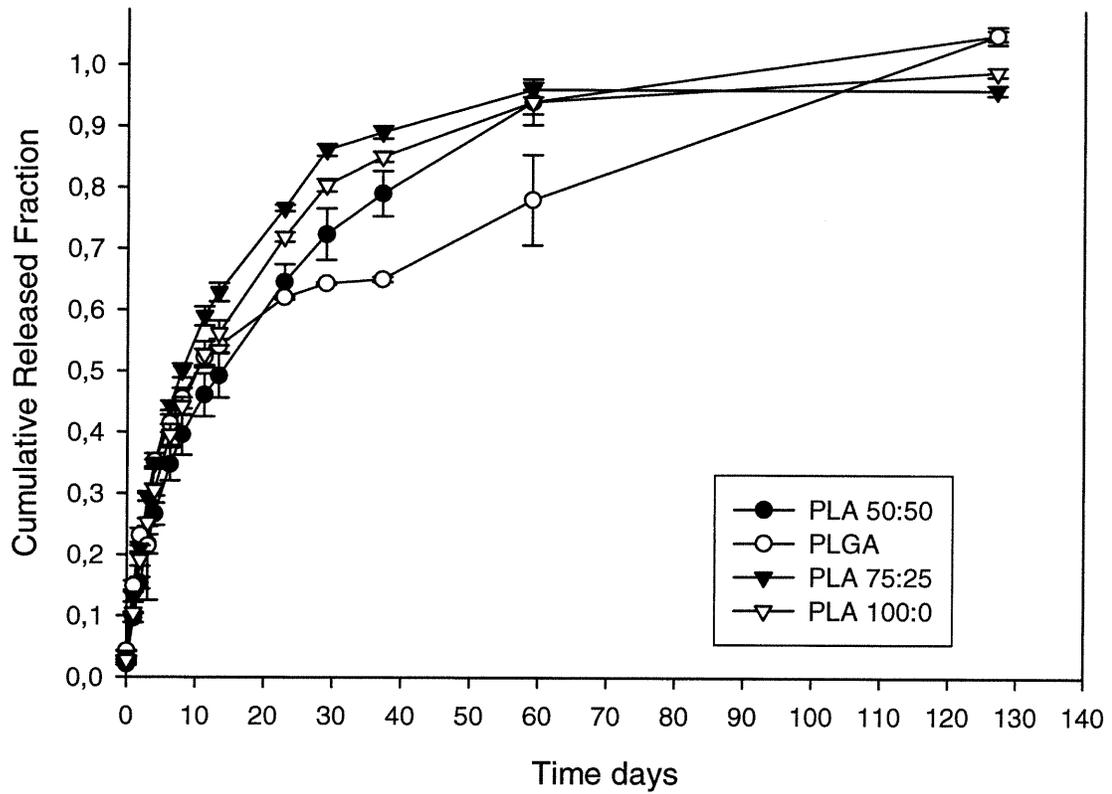


Figure 5: DSC thermogram of PLA 200 μm film after dissolution study

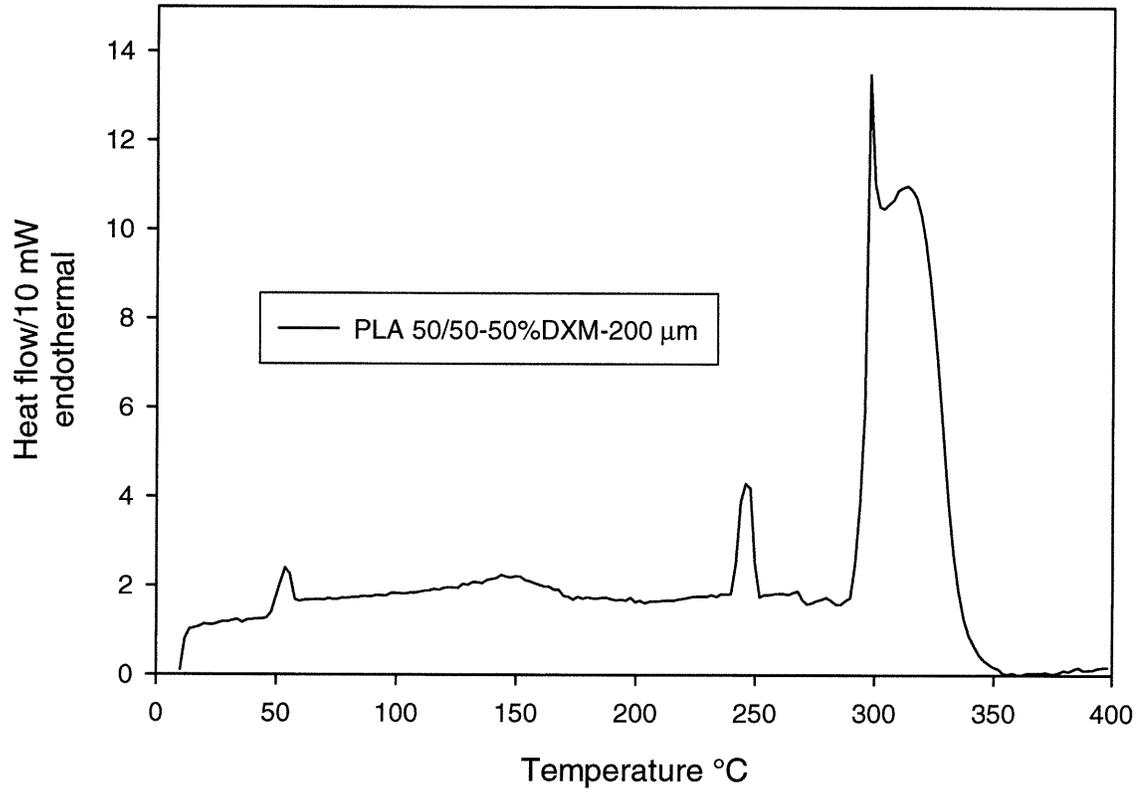


Figure 6: DSC thermograms of PLA50:50-50%-135 μ m film before and after the dissolution study

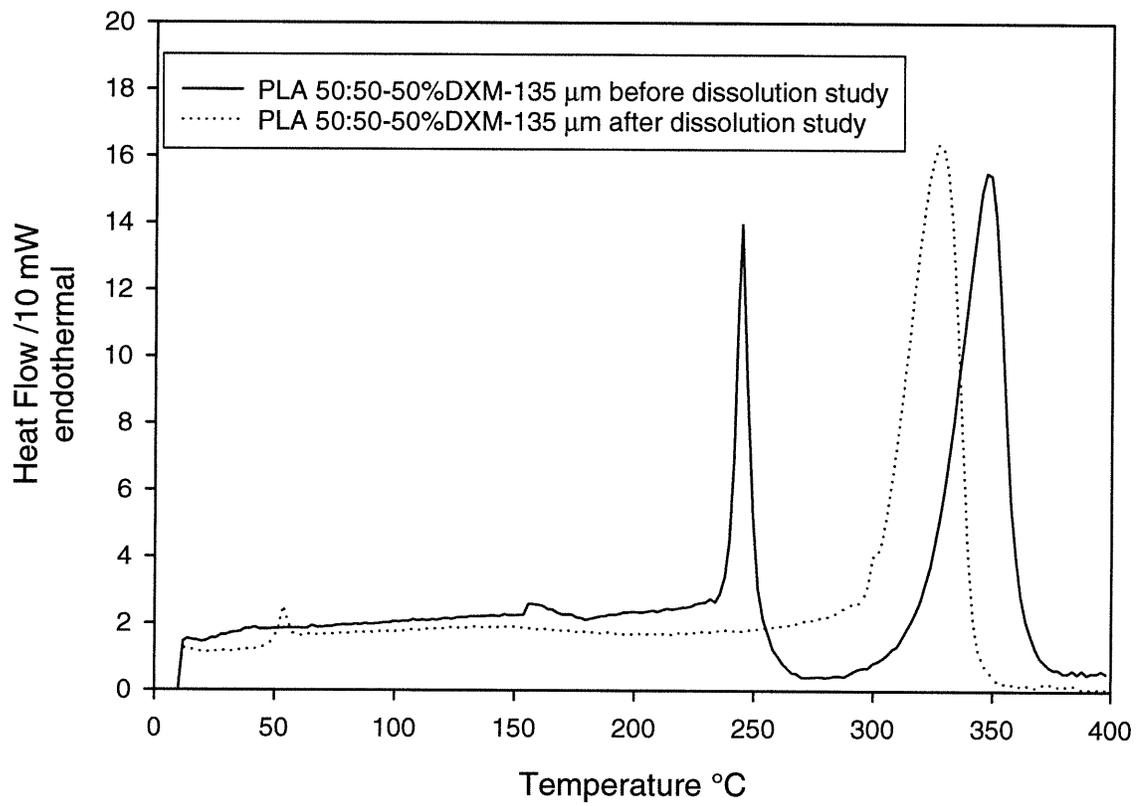


Figure 7: DSC thermograms of PLA 50:50-6%-58 μ m film before and after the dissolution study

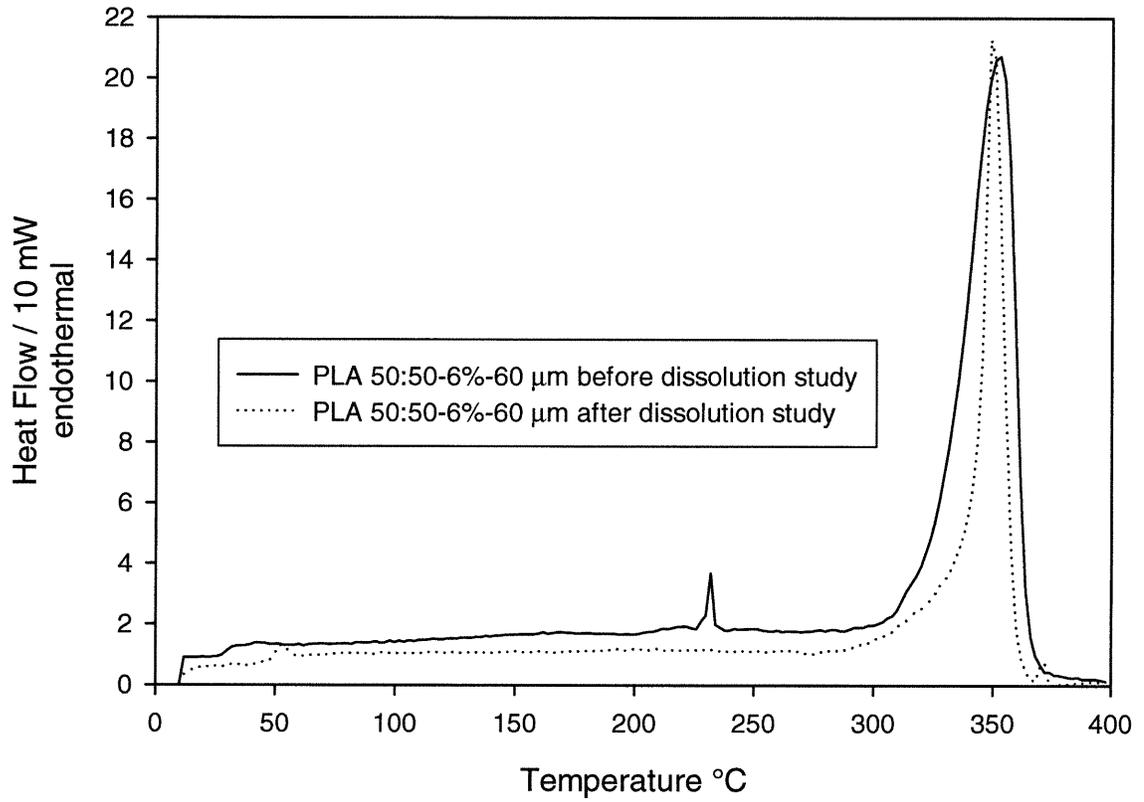
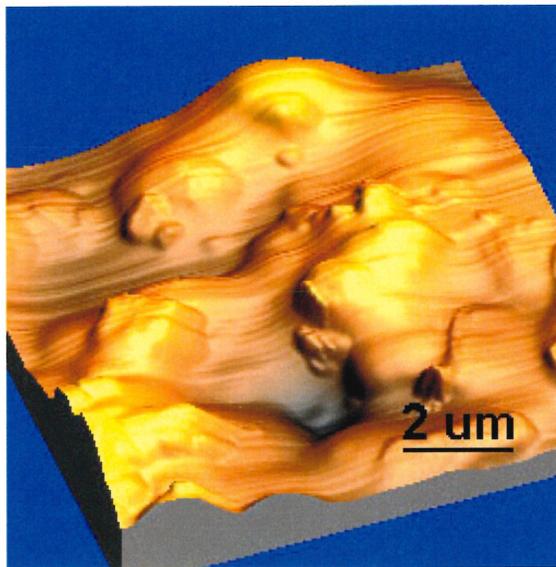
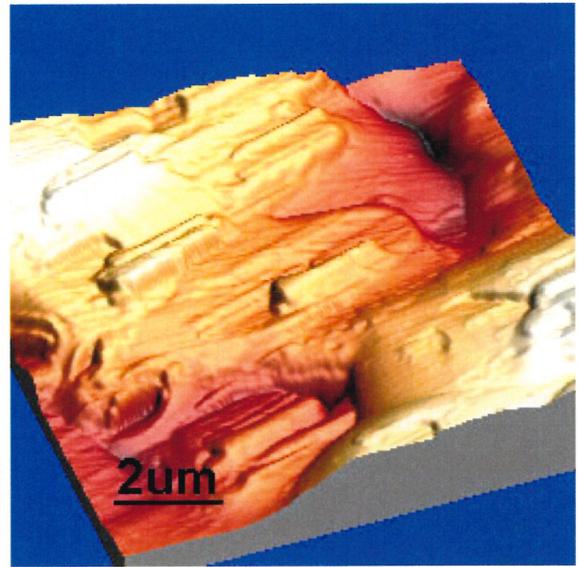


Figure 8- Surface topography of a spray coated film of PLA 50 :50 loaded with 70% dexamethasone at different time intervals : a) 0 days, b) 6 days, c) 29 days and d) 120 days

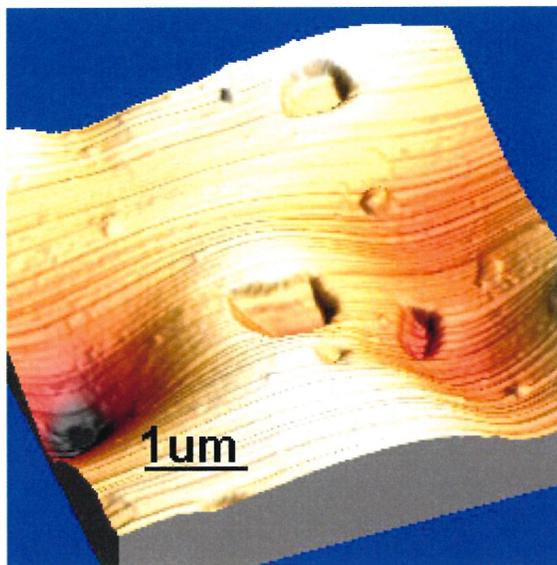
A)



B)



C)



D)

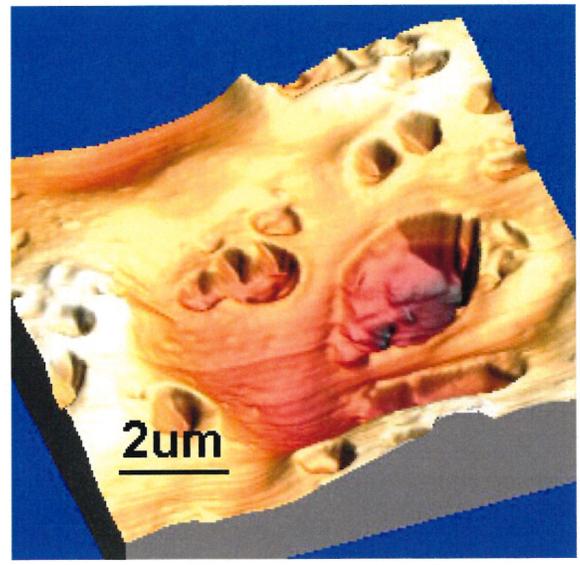
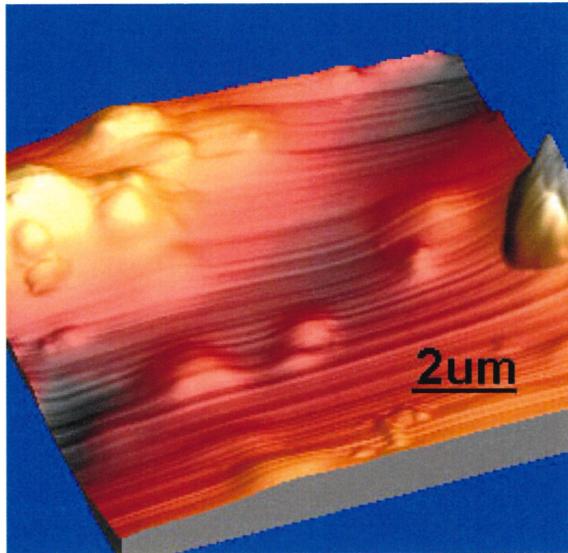
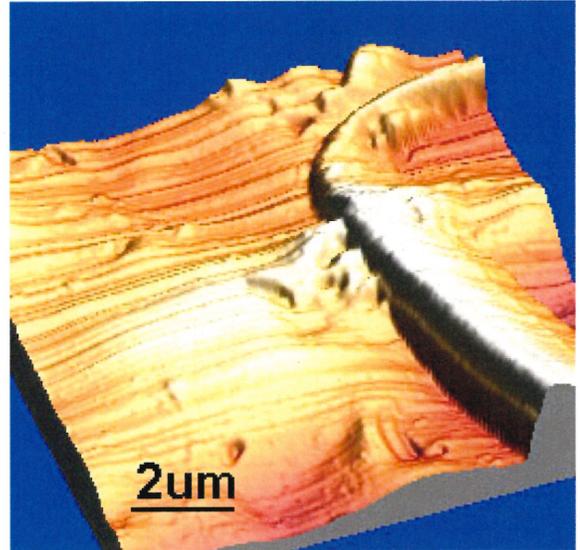


Figure 9 Surface topography of a spray coated film of PLA 75 :25 loaded with 50% dexamethasone at different time intervals : a) 0 days, b) 6 days, c) 29 days and d) 120 days

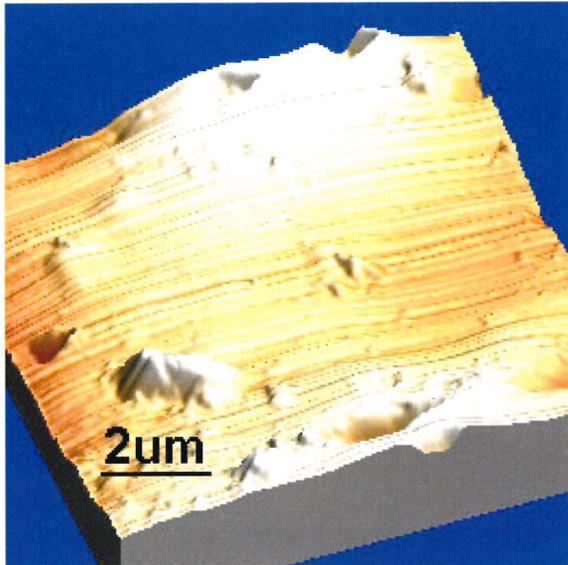
A)



B)



C)



D)

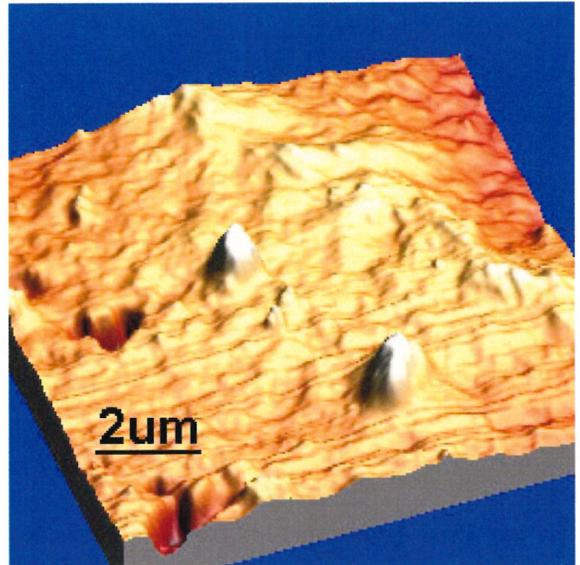
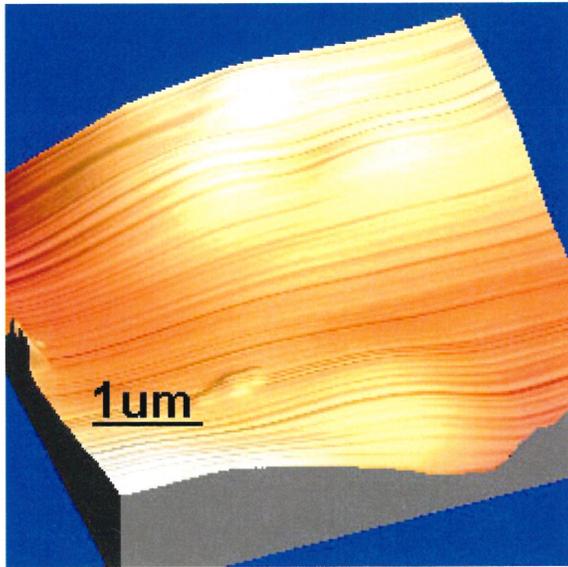
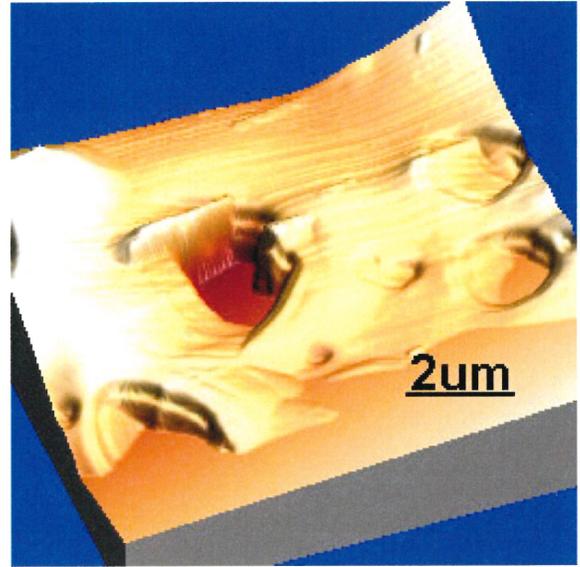


Figure 10 Surface topography of a spray coated film of PLGA loaded with 50% dexamethasone at different time intervals : a) 0 days, b) 6 days, c) 29 day

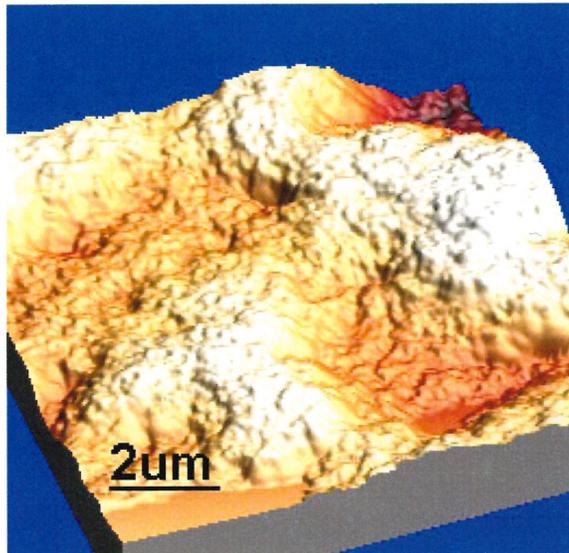
A)



B)



C)



Chapitre 3 : Discussion

Deux techniques d'enrobage de modèles d'endoprothèses capables de libérer un agent thérapeutique de façon prolongée ont été mises au point dans ce travail. La technique par trempage a démontré une libération très lente pour la durée de l'étude de libération. Néanmoins, cette technique d'enrobage a su produire une différence de libération selon la composition polymérique des films. La technique d'enrobage par nébulisation a produit une libération plus rapide que la technique précédente. Cependant, il n'y avait pas de différence de cinétique de libération attribuable aux différentes compositions polymériques. Une explication de cette différence de cinétique de libération entre les deux méthodes d'enrobage serait l'homogénéité des couches qui sont appliquées durant la production du film. L'enrobage par trempage produirait des couches beaucoup plus homogènes quant à l'application du polymère que l'enrobage par nébulisation. Durant l'enrobage par trempage, les trempages successifs auraient comme effet de redissoudre partiellement la couche appliquée durant le trempage précédent et de le fusionner avec la nouvelle couche qui est appliquée par la suite. Ce phénomène produit un film qui est très homogène quant à la distribution du polymère.

La nébulisation produit un film par l'application d'une couche de microgouttelettes. Ces microgouttelettes n'auraient pas le temps de complètement fusionner avant l'application de la couche suivante et produiraient un film composé de plusieurs microparticules au lieu d'un film de polymère uni. Les films composés de microparticules sont beaucoup plus poreux et produisent donc une libération beaucoup plus rapide. Ainsi, la méthode utilisée pour produire un film polymérique chargé en médicament influence la cinétique de libération de ce médicament. Pour expliquer cette variation, il faudrait étudier la formation du film polymérique au cours de sa production. Il serait aussi intéressant d'évaluer une autre technique d'enrobage telle la technique dite par déposition électrostatique et d'étudier son effet sur la cinétique de libération.

Dans la série d'enrobage par trempage, un effet dû à la composition polymérique a été démontré. Le mélange d'une portion de PLA de faible poids moléculaire a pour effet de plastifier le film polymérique et d'augmenter sa perméabilité au milieu de dissolution, augmentant ainsi la vitesse de libération. Le poids moléculaire n'affecte généralement pas la perméabilité du médicament cependant il affecte la vitesse de dégradation. Un film avec des régions de polymères de faible poids moléculaire se dégrade plus vite qu'un film composé uniquement de polymères de haut poids moléculaire. Cependant, il n'y a pas que le poids moléculaire qui gouverne la libération. Les résultats démontrent un effet de mélange. Un film composé uniquement de PLA de faible poids moléculaire libère moins qu'un film composé d'un mélange de PLA de haut et bas poids moléculaire. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus précédemment dans notre laboratoire où le mélange de différents poids moléculaire de PLA augmente la libération du système [53].

Le chargement en principe actif a modifié les profils de libération. Le film avec le chargement le plus faible (6%) a été associé à la libération la plus lente, en prenant 2 mois pour libérer la totalité de son contenu. Les films à 50 et 70 % ont une cinétique trop similaire pour déduire une conclusion significative. Il aurait été intéressant d'avoir des chargements un peu plus bas de l'ordre de 5, 10, 20 et 30 % pour pouvoir détecter le point de percolation. A ce point, le système passe d'un système diffusionnel où le médicament doit diffuser à travers le polymère pour être libéré à un système poreux où le médicament peut être libéré par les pores créés par les départs des particules de médicaments. Ici, on peut impliquer l'affinité du médicament envers le polymère et le coefficient de partage de la dexaméthasone entre le PLA et le milieu de diffusion. Des médicaments avec des coefficients de diffusion différents auraient sûrement des cinétiques de libération différentes.

Quant à l'effet de l'épaisseur du film polymérique, une relation proportionnelle entre celle-ci et le profil de libération a été démontrée. Les trois courbes de libération sont superposables durant les dix premiers jours de l'étude. Elles commencent à différer lorsque

la matrice polymérique s'épuise en médicament. Ces données sont intéressantes pour étudier l'effet du burst de notre système. En effet, on peut attribuer une épaisseur de couche polymérique au burst. On peut voir que le burst dure environ dix jours pour ces systèmes. Durant ces dix jours, l'enrobage de soixante-dix microns libère presque quatre-vingt cinq pour cent de son chargement. Il est donc justifié de proposer que le burst implique une couche d'environ cette épaisseur.

Les études thermogravimétriques effectuées au début et à la fin de l'épreuve de dissolution sont utiles quant à l'information qu'elles fournissent sur le contenu en dexaméthasone et les changements de point de transition vitreuse des films. Cependant, Il aurait été intéressant de faire des lectures thermogravimétriques sur des échantillons à différents moments durant l'étude de libération.

Conclusion

Les recouvrements polymériques pour les stents présentent un domaine d'étude en pleine expansion. Plusieurs auteurs suggèrent que cette approche au traitement de la resténose est la voie future dans les procédures de revascularisation. Il reste à trouver un principe actif efficace ainsi qu'une formulation polymérique adéquate. Cette formulation se devrait de libérer le principe actif selon une cinétique nécessaire pour freiner les mécanismes responsables de la resténose.

Dans ce travail, la possibilité de faire varier ces cinétiques en modifiant la formulation de l'enrobage polymérique ainsi qu'en modifiant les paramètres de fabrication de cet enrobage polymérique a été démontrée.

Bibliographie

1. C. T. Dotter and M. P. Judkis, *Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction*. *Circulation*, 1964. **30**: p. 654-670.
2. J. A. Bittl, *Advances in coronary angioplasty*. *New England Journal of Medicine*, 1996. **335**: p. 1290-1302.
3. L. Maillard, B. Desveaux, and L. Quillet, *Angioplastie au ballonnet*. *Archives des maladies du coeur et vaisseaux*, 1999. **92**(11): p. 1539-49.
4. Michael Chorny, Ilia Fishbein, and G. Golomg, *Drug delivery systems for the treatment of restenosis*. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 2000. **17**(3): p. 249-284.
5. J.-L. Bonnet, et al., *Complications aiguës de l'angioplastie coronaire: prévention et mise en charge*. *Archives des maladies du coeur et vaisseaux*, 1999. **92**(11): p. 1571-1577.
6. Lacasse, F.X., *Développement et mise au point d'un vecteur microparticulaire pour administration vasculaire et périvasculaire*, in *Faculté de Pharmacie*. 1999, Université de Montreal: Montreal. p. 207.
7. C. Bauters, et al., *La resténose après angioplastie*. *Archives des maladies du coeur et vaisseaux*, 1999. **92**(11): p. 1579-82.
8. LeBreton, H., *Le diagnostic de la resténose*. *Archives des maladies du coeur et vaisseaux*, 1999. **92**(11): p. 1583-1587.
9. E. J. Topol, et al., *Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with insurance-claims database*. *Circulation*, 1993. **87**: p. 1489.
10. J.S. Forrester, et al., *A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new therapies*. *Journal of American College of Cardiology*, 1991. **17**: p. 758-769.

11. C. Bauters, et al., *Mechanism and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice*. Cardiovascular Research, 1996. **31**: p. 835-846.
12. M. J. Post, C. Borst, and R. E. Kuntz, *The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty*. Circulation, 1994. **89**: p. 2816-2821.
13. M. Hamon and G. Grollier, *Endoprothèses coronaires*. Archives des maladies du coeur et vaisseaux, 1999. **92**(11): p. 1551-61.
14. J.P.R. Herrmann, et al., *Pharmacological approaches to the prevention of restenosis following angioplasty: Part I*. Drugs, 1993. **46**: p. 18.
15. J.P.R. Herrmann, et al., *Pharmacological approaches to the prevention of restenosis following angioplasty: Part II*. Drugs, 1993. **46**: p. 249.
16. Stephen N. Oesterle, et al., *The stent decade: 1987 to 1997*. American heart journal, 1998. **136**: p. 578-99.
17. J. Lefkovits and Eric J. Topol, *Pharmacological approaches for the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention*. Progresses in Cardiovascular Diseases, 1997. **40**: p. 141.
18. Michael A. Lincoff, Eric J. Topol, and Stephen G. Ellis, *Local drug delivery for the prevention of restenosis*. Circulation, 1994. **90**(4): p. 2070-2084.
19. Benesten-1 study group, *continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year follow-up of BENESTENT-I trial*. Circulation, 1999. **100**(suppl): p. I-233.
20. H. Eltchaninoff, *Traitement curatif de la resténose*. Archives des maladies du coeur et vaisseaux, 1999. **92**: p. 1589-1593.
21. J. B. Park, *Metallic Biomaterials*, in *The Biomedical Engineering Handbook*, J. D. Branzino, Editor. 1995, CRC Press: Boca Raton. p. 537-571.
22. Olivier F. Bertrand, et al., *Biocompatibility aspects of new stent technology*. Journal of the America College of Cardiology, 1998. **32**(3): p. 562-571.
23. C. Beythien, et al., *Biocompatibility to reduce thrombogenicity of intracoronary stents*. Infusion Therapy And Transfusion Medicine, 1999. **26**(2): p. 37-41.

24. Ivan De Scheerder, et al., *Metalic surface treatment using electrochemical polishing decreases thrombogenicity and neointimal hyperplasia after coronary stent implantation in a porcine model*. European Heart Journal, 1997. **18**: p. 153 (abstract).
25. C. Brasselet, et al., *Traitement local lors de l'angioplastie*. Archives des maladies du coeur et vaisseaux, 1999. **92**(11): p. 1699-706.
26. E. R. Edelman and M.J. Karnovsky, *Contrasting effects of intermittent and continuous administration of heparin in experimental restenosis*. Circulation, 1994. **89**: p. 770.
27. M. J. Slepian and J. A. Hubbell, *Polymeric endoluminal gel paving: Hydrogel systems for local barrier creation and site specific drug delivery*. Advanced Drug Delivery Reviews, 1997. **24**: p. 11-15.
28. J. L. Zarge, et al., *Fibrin glue containing fibroblast growth factor type 1 and heparin with autologous endothelial cells reduces intimal hyperplasia in canine carotid artery balloon injury model*. Journal of Vascular Surgery, 1997. **25**: p. 840-844.
29. R. Bonnan, et al., *In situ administration of anti transforming growth factor b antibodies and prevention of coronary restenosis in swine model (abstract)*. European Heart Journal, 1994. **15**: p. 560.
30. H. Wolinsky and S.N. Thung, *Use of a perforated ballon catheter to deliver concentrated heparin into the arterial wall of normal canine artery*. Journal of American College of Cardiology, 1990. **15**: p. 475-481.
31. Gladwin S. Das, et al., *Controlled delivery of taxol from poly(ethylene glycol)-coated poly(lacti acid) microspheres*. Journal of Biomedical Materials and Research, 2001. **55**: p. 96-103.
32. Hearan Suth, et al., *Regulation of smooth muscel cell proliferation using paclitaxel-loaded poly(ethylene oxyde)-poly(lactide-co-glycolide) nanospheres*. Journal of Biomedical Materials and Research, 1998. **42**: p. 331-338.

33. V. Dev, et al., *Biodegradable microspheres for sustained drug delivery to the arterial wall*. *Circulation*, 1993. **88**(Suppl D): p. I-308 (abstract).
34. Elazer R. Edelman, et al., *Gold-coated NIR stents in porcine coronary arteries*. *Circulation*, 2001. **103**: p. 429-434.
35. Ivan De Scheerder, et al., *Biocompatibility of biodegradable and nonbiodegradable polymer coated stents implanted in porcine peripheral arteries*. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 1995. **18**: p. 227-232.
36. Ivan De Scheerder, et al., *Biocompatibility of polymer-coated oversized metallic stents implanted in normal porcine coronary arteries*. *Arteriosclerosis*, 1995. **114**: p. 105-114.
37. J. Gunn and D. Cumberland, *Stent coatings and local drug delivery*. *European Heart Journal*, 1999. **20**: p. 1693-1700.
38. Hong Zheng, et al., *Clinical experience with a new biocompatible phosphorylcholine-coated coronary stent*. *Journal of Invasive Cardiology*, 1999. **11**(10): p. 608-614.
39. Yasuhide Nakayama, et al., *Surface microarchitectural design in biomedical applications: In vivo analysis of tissue ingrowth in excimer laser-directed micropored scaffold for cardiovascular tissue engineering*. *Journal of Biomedical Materials and Research*, 2000. **51**: p. 520-528.
40. Ulrich Sigwart, et al., *Stent coatings*. *Journal of Invasive Cardiology*, 2001. **13**(2): p. 139-140.
41. Ivan De Scheerder, et al., *Local angiopeptin delivery using coated stents reduces neointimal proliferation in overstretched porcine coronary arteries*. *Journal of Invasive Cardiology*, 1996. **8**: p. 215-222.
42. Michael Lincoff, et al., *Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model*. *Journal of the America College of Cardiology*, 1997. **29**: p. 808-816.

43. Yasuhide Nakayama, et al., *Development of high-performance stent: gelatinous photogel-coated stent that permits drug delivery and gene transfer*. Journal of Biomedical Materials and Research, 2001. **57**: p. 559-566.
44. Matsuda, T., *Device-directed therapeutic drug delivery systems*. Journal of Controlled Release, 2002. **78**: p. 125-131.
45. Ernest-Peter Strecker, et al., *Effect on intimal hyperplasia of dexamethasone released from coated metal stents compared with non-coated stents in canine femoral arteries*. Cardiovascular and Interventional Radiology, 1998. **21**: p. 487-496.
46. Willem J. van der Giessen, et al., *Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries*. Circulation, 1996. **94**: p. 1690-1697.
47. Wu, X.S., *Synthesis and properties of biodegradable lactic/glycolic acid polymers*, in *Handbook of Biomaterials and Bioengineering*, W.e. al., Editor. 1995, Marcel Dekker: New York. p. 1015-1054.
48. Lewis, D.H., *Controlled release of bioactive agents from lactic/glycolic acid polymers*, in *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, M. Chasin and R.S. Langer, Editors. 1990, Marcel Dekker: New York. p. 1-41.
49. Perrin, D.E. and J.P. English, *Polyglycolide and Polylactide*, in *Handbook of Biodegradable Polymers*, A.J. Domb, J. Kost, and D.M. Wiseman, Editors. 1997, Harwood Academic Publishers: Amsterdam. p. 3-27.
50. Andreopoulos, A.G., E. Hatzi, and M. Doxastakis, *Synthesis and properties of poly(lactic acid)*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1999. **10**: p. 29-33.
51. Ginde, R.M. and R.K. Gutpa, *In vitro chemical degradation of poly(glycolic acid) pellets and fibers*. Journal of Applied Polymer Science, 1987. **33**: p. 2411-2429.
52. Zhu, J.H., et al., *In Vitro degradation of polylactide and poly(lactide-co-glycolide) microspheres*. Journal of Applied Polymer Science, 1991. **43**: p. 2099-2106.

53. Targhi, M.S., *Preparation and evaluation of sustained release trinitroglycerine capsules*, Doctoral Thesis 1990, Faculty of Pharmacy University of Montreal: Montreal. p. 272.