

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 909 285**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **06 10544**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 31/78** (2006.01), A 61 K 31/728, 31/727, 31/
715, A 61 P 27/06, 17/02

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 01.12.06.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 06.06.08 Bulletin 08/23.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : ANTEIS SA — CH.

⑦② Inventeur(s) : HERMITTE LAURENCE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET LOYER.

⑤④ "UTILISATION D'UN GEL ANTI-ADHESIF ET ANTI FIBROTIQUE".

⑤⑦ La présente invention a pour objet l'utilisation d'un gel
anti-adhésif, anti-fibrotique à base d'un ou de plusieurs po-
lymères biocompatibles et/ou de synthèse, dans laquelle le-
dit ou lesdits polymères formant le gel présentent un
potentiel d'écoulement négatif à pH physiologique, un taux
d'hydratation et de longues chaînes latérales pour le traite-
ment du glaucome ou des cicatrises post-chirurgicales.

FR 2 909 285 - A1



La présente invention concerne l'utilisation d'un gel anti-adhésif, anti-fibrotique injectable ou implantable, dans le domaine chirurgical afin de traiter directement chez le mammifère tel que l'homme des zones lésées, survenues notamment suite à des opérations chirurgicales.

5 L'invention a également pour objet l'utilisation d'un tel gel en complément de matériaux biocompatibles usuellement utilisés en médecine/chirurgie.

Nombreuses sont les chirurgies qui induisent des complications liées à la réaction cellulaire et au phénomène de cicatrisation. Ces

10 chirurgies peuvent être notamment les chirurgies abdominales, orthopédiques ou encore les neurochirurgies ou les opérations du glaucome. En effet, après une opération chirurgicale, les tissus affectés cicatrisent naturellement, une adsorption protéique et une réaction inflammatoire aboutissant à une fibrose sont ainsi observées quel que

15 soit le tissu.

Par exemple, la cicatrisation tendineuse se déroule suivant le schéma suivant: tout d'abord, il y a une phase de migration des cellules fibroblastiques d'origine périphériques vers la plaie tendineuse assurant la production de collagène, puis une phase de production de protéines

20 agrégantes et de fibres collagènes qui collent les extrémités tendineuses et les tissus environnants (4^{ème} jour) et enfin une phase de cicatrisation tendineuse qui remodèle et réoriente axialement les fibres collagènes entre la 3^{ème} et la 8^{ème} semaine.

Cette cicatrisation peut ainsi provoquer des adhérences cellulaires

25 incontrôlées, notamment dès la deuxième phase où une tendance au collage avec les tissus environnants est constatée.

Ainsi, en chirurgie orthopédique, la colonisation fibroblastique initiale conduit à la formation d'adhérences entre divers tissus provoquant une perte fonctionnelle dudit muscle qui est accompagnée le

30 plus souvent d'une rééducation tardive du membre affecté. Par conséquent, il est important de contrôler l'adsorption protéique et l'adhésion cellulaire par des inhibiteurs d'adhérence ou des inducteurs de surface de glissement, afin d'éviter les cicatrisations intempestives.

De nombreuses tentatives ont été effectuées, afin de résoudre ce

35 problème.

Tout d'abord, des tubes de cellulose, des plaques de Silastic, de polyéthylène, de péricarde bovin ou encore de Gore-tex ont été utilisés (Benichoux R., Lacoste J., eds. Progrès récents des biomatériaux. Paris :

Masson, 1988, 193-210). Toutefois, il s'est avéré que l'utilisation de ces produits n'évitaient pas les adhérences de façon satisfaisante ou n'étaient pas faciles d'utilisation.

5 D'autres approches médicamenteuses par voie orale ou locale ont été proposées, telles que des corticoïdes, un dérivé de l'acide phénylpropionique, commercialisé sous le nom d'ibuprofen, ou encore des médicaments non stéroïdiens qui exercent une action anti-inflammatoire, comme l'indométhacine. Ces traitements médicamenteux agissant au niveau systémique peuvent être proposés en complément
10 d'un système physique de séparation des tissus.

Un produit se démarque actuellement des autres sur le marché afin d'éviter les adhérences cellulaires, il s'agit du produit Adcon® de la société GLIATECH. Ce produit comprend une gélatine et un ester de polyglycan. De nombreux tests cliniques, tels que l'étude d'Ahmad et
15 Col. sur une patte de lapin, ont montré que l'ADCON-T avait un effet d'inhibition sur les adhérences péri-tendineuses et entraînait peu d'altération de la cicatrisation tendineuse et des tissus environnants.

Toutefois, ce gel chirurgical présente une rémanence de quelques jours, ce qui peut dans certaines applications être insuffisant pour éviter
20 les adhérences, notamment si l'immobilisation post-opératoire est longue. Par exemple, dans le cas de la chirurgie des tendons de la main, si la mobilisation est retardée au cinquième jour post-opératoire, il a été constaté que des adhérences se développaient. De plus, comme indiqué ci-dessus, la phase de production de protéines agrégantes et de fibres
25 collagènes qui collent les extrémités tendineuses et les tissus environnants débute vers le quatrième jour. Ainsi, la rémanence du gel au sein de l'organisme hôte doit être supérieure à 4 jours.

En outre, dans le domaine ophtalmique et notamment dans le cas des opérations du glaucome, une voie d'approche permettant de
30 contribuer à la réussite de l'opération est la mise en place d'un gel chirurgical servant de drain dont la rémanence est la plus longue possible.

Le document US 6 383 219 concerne un implant pour les sclérectomies profondes pratiquées dans le cas de glaucome afin de
35 drainer l'humeur aqueuse pendant le traitement chirurgical. L'implant à base d'acide hyaluronique réticulé présente une forme polyédrique avec au moins cinq faces. Ce gel solide qui occupe ainsi pendant une certaine

période l'espace créé chirurgicalement permet un flux normal de l'humeur aqueuse à partir de la chambre antérieure.

Cependant, ce gel solide d'acide hyaluronique peut s'effriter voire se casser. Il est très difficile à manipuler, ce qui complique l'acte du chirurgien. De plus, la rémanence et l'effet anti-fibrotique de ce gel ne sont pas optimisés pour le traitement du glaucome.

Le document US2003/0069205 décrit une composition à base de polymères anioniques biocompatibles, tels que le dermatan-sulfate, la chondroïtine sulfate ou encore l'héparine dans un gel de collagène dénaturé, de collagène natif ou encore de dextrane, afin d'inhiber l'invasion cellulaire inhérente au processus de cicatrisation. Ce document montre que la charge anionique de ces polymères joue un rôle dans l'inhibition de l'invasion des fibroblastes. Toutefois, d'après le tableau 7, les gels tels que décrits n'empêchent pas l'adhérence cellulaire au-delà de quatre jours. Ainsi ces gels ne présentent pas une rémanence suffisante afin d'éviter une cicatrisation mal contrôlée.

L'invention a pour but de proposer l'utilisation d'un gel chirurgical qui évite tout ou partie des inconvénients précités. En particulier, l'invention a pour but l'utilisation d'un gel ou d'une matrice de polymères biodégradables ou non biodégradables possédant des propriétés anti-adhésives, anti-prolifératives, anti-fibrotiques afin de réduire les complications post-chirurgicales qui peuvent quelquefois survenir.

A cet effet, l'invention concerne l'utilisation d'un gel anti-adhésif, anti-fibrotique injectable ou implantable à base d'un ou de plusieurs polymères réticulés, d'origine naturelle ou de synthèse, dans laquelle ledit ou lesdits polymères formant le gel présentent un potentiel d'écoulement négatif à pH physiologique, un taux d'hydratation supérieur à 20 % lorsque le gel est essentiellement à base de polymère de synthèse et un taux d'hydratation supérieur à 50 %, de manière préférée supérieur à 90%, lorsque le gel est essentiellement à base de polymères d'origine naturelle et de longues chaînes latérales dont le poids moléculaire est supérieur à 65 Da, pour le traitement du glaucome.

L'utilisation de ce gel permet d'optimiser la chirurgie actuelle du glaucome et les résultats de cette opération. Par exemple, il peut correspondre à un drain anti-fibrotique à longue rémanence.

L'invention concerne également l'utilisation d'un gel anti-adhésif, anti-fibrotique injectable ou implantable à base d'un ou de plusieurs

polymères réticulés, d'origine naturelle ou de synthèse, dans laquelle ledit ou lesdits polymères formant le gel présentent un potentiel d'écoulement négatif à pH physiologique, un taux d'hydratation supérieur à 20 % lorsque le gel est essentiellement à base de polymère de
5 synthèse et un taux d'hydratation supérieur à 50 %, de manière préférée supérieur à 90%, lorsque le gel est essentiellement à base de polymères d'origine naturelle et de longues chaînes latérales dont le poids moléculaire est supérieur à 65 Da, pour le traitement des cicatrises post-chirurgicales.

10 L'utilisation du gel selon la présente invention sur un site de lésions d'un mammifère, tel que l'homme présente l'avantage de retarder voire d'inhiber l'adhésion et la prolifération cellulaires sur ledit site de lésions, donc le phénomène de fibrose.

Par site de lésions, on entend toute plaie anormalement ouverte et
15 susceptible d'entraîner une cicatrisation intempestive, survenue par exemple à la suite d'une opération chirurgicale.

Selon un premier mode de réalisation, le ou les polymères biocompatibles sont choisis parmi les polysaccharides, tels que l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le kératane, le kératane sulfate,
20 l'héparane sulfate, ou d'autres glycosaminoglycanes, la cellulose et ses dérivés ou un mélange de polysaccharides.

De manière avantageuse, le polymère biocompatible est l'acide hyaluronique.

Selon un second mode de réalisation, le ou les polymères de
25 synthèse sont choisis parmi les acrylates d'hydroxyéthyle, ou les acrylates d'hydroxypropyle

Selon une caractéristique de l'invention, le nombre et la longueur des chaînes latérales peuvent être augmentés par greffage d'autres chaînes de longueur variable, dites chaînes greffées, sur le ou les
30 polymères formant le gel.

De préférence, lesdites chaînes greffées sont formées par au moins un des polymères choisis parmi : l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, la kératane, le kératane sulfate, l'héparane sulfate, les glycosaminoglycanes, la cellulose et ses dérivés, l'héparine ou leurs
35 mélanges.

Préférentiellement, les chaînes latérales greffées sont de l'héparine.

Les longues chaînes polymères de la présente invention présentent l'avantage de perturber la reconnaissance enzymatique de l'organisme hôte de par l'encombrement stérique qu'elles provoquent et ainsi augmentent la rémanence du gel. Enfin, ces longues chaînes polymères évitent la repousse et la prolifération cellulaire grâce à leurs charges négatives et à leur mobilité.

De manière avantageuse de l'héparine est dispersée au sein dudit gel.

L'adjonction d'héparine à la matrice par greffage, réticulation et/ou par simple dispersion, permet de fortement réduire les risques de cicatrisation et de colonisation de la matrice. L'héparine permet ainsi d'éviter les cicatrisations intempestives et, dans le cas particulier de la chirurgie du glaucome, une nouvelle augmentation de la pression intraoculaire après opération.

L'héparine présente de plus l'avantage de posséder des propriétés anti-hyaluronidases, ce qui permet de protéger la matrice, et donc d'augmenter sa rémanence si celle-ci est à base d'acide hyaluronique.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un gel, selon l'une des caractéristiques ci-dessus, dans laquelle ledit gel est directement utilisé sur une zone opérée et/ou en complément d'un matériau biocompatible tel qu'un shunt, afin d'éviter les adhérences cellulaires, notamment suite à des opérations de chirurgie, telles que la chirurgie orthopédique, la chirurgie dentaire, la chirurgie plastique ou encore la chirurgie ophtalmique.

En outre, le gel selon la présente invention peut être utilisé seul ou en combinaison avec un traitement médical visant à empêcher les adhérences et les proliférations cellulaires.

L'invention sera mieux comprise et d'autres buts, détails, caractéristiques et avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement au cours de la description explicative détaillée qui va suivre d'un mode de réalisation de l'invention, donné à titre purement illustratif et non limitatif.

Tel qu'indiqué précédemment, le gel anti-adhésif, anti-fibrotique injectable ou implantable selon la présente invention est à base selon un premier mode de réalisation d'un ou de plusieurs polymères d'origine naturelle réticulés ou selon un second mode de réalisation à base de polymères de synthèse réticulés.

Les polymères d'origine naturelle sont progressivement résorbés par l'organisme dans lequel ils ont été placés, via les mécanismes naturels d'élimination (réactions chimiques et biochimiques induits par cet organisme). De plus, ils sont parfaitement tolérés par les cellules de l'organisme hôte après leur introduction, et ne provoquent pas d'effets indésirables car ils sont non reconnus comme corps étranger.

Les polymères d'origine naturelle convenant pour la présente invention sont par exemple : l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le kératane, le kératane sulfate, l'héparane sulfate, d'autres glycosaminoglycanes, la cellulose et ses dérivés, ou un mélange de polysaccharides.

Toutefois, tous les polymères biocompatibles d'origine naturelle ne conviennent pas à la présente invention car certains comme le chitosane, favorisent l'adhésion cellulaire.

Les polymères de synthèse, contrairement aux polymères naturels, ne sont pas résorbables. Ils présentent ainsi une forte rémanence.

Les polymères de synthèse qui conviennent pour la présente invention sont par exemple les acrylates d'hydroxyéthyle ou d'hydroxypropyle.

Le taux de réticulation, défini comme le rapport entre le nombre de moles du réticulant assurant le pontage des chaînes polymères et le nombre de moles de motifs polymères, est compris de manière avantageuse entre 0,001 % et 40 %.

Plus particulièrement, le gel selon la présente invention est caractérisé en ce que le ou lesdits polymères formant le gel présentent un potentiel d'écoulement négatif, un fort taux d'hydratation et de longues chaînes latérales.

De manière surprenante, il a été en effet découvert par le demandeur que ces trois caractéristiques permettent d'obtenir un gel qui empêche l'adhésion et la prolifération cellulaires.

Il s'est avéré de manière avantageuse qu'un potentiel d'écoulement négatif de la matrice à un pH physiologique est un réel avantage afin d'éviter les adhésions cellulaires.

Le potentiel d'écoulement est l'une des méthodes permettant de mesurer le potentiel qui s'établit au sein de la double couche électrocinétique lors du mouvement relatif d'une solution d'électrolyte par rapport à un solide ayant une surface chargée. Cette méthode concerne des échantillons pouvant être retenus dans une colonne

d'analyse à travers laquelle la solution d'électrolyte est mise en mouvement par pression. Elle consiste à mesurer la différence de potentiel qui s'établit aux bornes de la colonne lors de la circulation de la phase liquide. L'électrolyte utilisé va en effet s'écouler au travers de l'échantillon (positionné dans une cellule spécifique) en appliquant des gradients de pression. La mesure du potentiel électrique aux bornes de la cellule de mesure en fonction de la différence de pression permet de déterminer le potentiel d'écoulement. Cette technique est extrêmement sensible mais non spécifique. C'est une méthode d'analyse du matériau à l'échelle microscopique.

Le gel selon la présente invention est également caractérisé par un fort taux d'hydratation, c'est-à-dire une forte hygroscopie. Par hygroscopie, on entend la capacité d'une substance à d'absorber l'eau environnante. Une forte hygroscopie d'un gel est donc caractérisée par une facilité d'hydratation dudit gel.

Ainsi, la matrice selon la présente invention est très hydrophile et présente un taux d'hydratation supérieur à 20 % lorsque le gel est essentiellement à base de polymères de synthèse et de préférence supérieur à 50 %, de manière encore plus préférée supérieur 90 % et encore plus avantageuse supérieur à 95 % d'eau lorsque les polymères formant le gel sont essentiellement des polymères d'origine naturelle. Cette caractéristique présente l'avantage d'éviter une mouillabilité moyenne et donc les adhérences cellulaires.

La mouillabilité traduit l'affinité d'un solvant pour une surface donnée. Le mouillage est un des phénomènes importants intervenant dans les collages des tissus. De façon générale, lorsqu'un liquide est mis en contact avec la surface d'un solide, il se forme un angle de raccordement du premier sur le second. Lorsque le mouillage est parfait, l'angle de raccordement devient nul. Dans ce cas l'énergie d'adhérence est maximum.

Les gels selon la présente invention présentent également de longues chaînes latérales.

Pour les gels à base de polymères réticulés d'origine naturelle, c'est-à-dire selon le premier mode de réalisation, les chaînes latérales correspondent aux groupements pendants de la chaîne principale, qui peuvent être très variés. Ces groupements pendants correspondent aux chaînes liées à l'ossature desdits polymères d'origine naturelle.

Pour les gels à base de polymères réticulés de synthèse, c'est-à-dire selon le deuxième mode de réalisation, les chaînes latérales correspondent également aux groupements pendants des monomères utilisés, c'est-à-dire aux chaînes liées à la chaîne principale desdits polymères synthétiques.

Dans les deux cas, le nombre et la longueur des chaînes latérales peuvent être augmentés par greffage sur le ou les polymères formant le gel d'autres chaînes plus ou moins longues.

Quelque soit le mode de réalisation, les chaînes greffées à la surface du gel sont choisies parmi : la cellulose et ses dérivés ou l'héparine, l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, du kératane, du kératane sulfate, de l'héparane sulfate, les glycosaminoglycanes ou leurs mélanges.

Plus leur longueur est importante, plus les chaînes latérales telles que définies ci-dessus du ou des polymères réticulés contribuent, de par leur mobilité, à limiter l'adsorption protéique et l'adhésion cellulaire. Elles présentent en effet l'avantage de contribuer aux propriétés non adhésives de la matrice et perturbent la reconnaissance enzymatique, du fait de l'encombrement stérique. Il est donc possible grâce à ces chaînes de contrôler la rémanence d'un gel. Il est à noter également que des « bouts de chaînes » des polymères réticulés qui sont de longueur variable et aléatoire d'une synthèse (réticulation) à une autre, contribuent également à ce phénomène. Ces « bouts de chaînes » correspondent aux parties de chaînes polymères restantes lorsque la réticulation du ou des polymères ne s'est pas faite aux terminaisons desdites chaînes du ou des polymères réticulés. Ces « bouts de chaînes » n'entrent toutefois pas dans la définition de chaînes latérales selon la présente invention car leur longueur n'est pas déterminable.

Plus particulièrement, le gel de la présente invention est caractérisé par de longues chaînes polymères latérales. Ces chaînes possèdent un poids moléculaire supérieur à 65 Da.

Les chaînes latérales greffées en supplément peuvent présenter un poids moléculaire supérieur à 5 000 Da, préférentiellement supérieur à 10000Da.

De manière préférentielle, les chaînes latérales greffées sont de l'héparine.

L'héparine peut être également dispersée au sein de la matrice quelque soit la nature des polymères utilisée.

L'héparine est usuellement utilisée en médecine pour ses propriétés anti-coagulantes. Or, de manière avantageuse, il s'est avéré que ce polymère biocompatible potentialise à faible dose l'activité de la matrice afin d'éviter les adhérences cellulaires.

5 En effet, l'adjonction d'héparine dispersée et/ou greffée et/ou réticulée présente les avantages supplémentaires de fortement réduire les risques de cicatrisation et de colonisation de la matrice. En outre, l'héparine présente une activité anti-hyaluronidase et va ainsi protéger la matrice et augmenter sa rémanence si celle-ci est à base d'acide
10 hyaluronique. L'héparine évite par conséquent les adhérences post-chirurgicales ou encore la nouvelle augmentation de la pression intraoculaire après opération du glaucome.

Il est également possible de disperser et/ou greffer au sein de la matrice, outre les polymères cités ci-dessus, des chaînes non polymères
15 ayant des propriétés antioxydantes ou des propriétés inhibitrices de réactions de dégradation de la matrice (inhibition des réactions enzymatiques ou radicalaires). Ces constituants actifs sont connus de l'homme du métier.

Les chaînes latérales selon la présente invention pour les chaînes
20 non polymères citées ci-dessus sont greffées selon les techniques connues de l'homme du métier.

Ces chaînes latérales vont ainsi occuper un grand nombre de sites de la matrice. L'augmentation de l'encombrement stérique et de la densité de la matrice et par conséquent du temps nécessaire au produit
25 pour être dégradé par une action chimique et biochimique, permet d'augmenter la rémanence de la matrice.

Le taux de greffage qui est défini comme le rapport entre le nombre de moles de molécules greffées ou le nombre de moles de motifs du polymère greffé et le nombre de moles de motifs du (des) polymère(s)
30 réticulé(s), est compris de préférence entre 0,001 % et 40 % et particulièrement entre 0,5 % et 30 %.

Ainsi, la fonctionnalisation du gel permet de contrôler la rémanence. Tel qu'indiqué précédemment, la réticulation du ou des polymères formant le gel permet d'augmenter la rémanence. En outre,
35 cette dernière sera davantage augmentée en fonction des chaînes dispersées et/ou greffées ou réticulées sur le gel. Il sera par conséquent possible d'adapter le gel au besoin lié au site traité (sclère, tendons, membrane abdominale...).

Par exemple, dans le cas du glaucome, un gel présentant une longue durée de vie sera souhaité. Ainsi, un gel à base de polymères synthétiques, ou un gel résorbable à longue rémanence sera préféré. Ce gel pourra être utilisé seul ou en complément d'un shunt ou tout autre matériau biocompatible. Dans ce dernier cas, le gel sera résorbable.

Dans le cas de la chirurgie orthopédique, des gels rapidement résorbables pour une élimination rapide après avoir lutté contre les adhérences suite à des opérations orthopédiques, seront davantage désirés.

Le contrôle de la rémanence pour les produits résorbables peut s'effectuer en modifiant le taux de réticulation, la nature et la quantité des chaînes latérales du polymère, et/ou en intégrant des molécules agissant contre la dégradation de la matrice polymère.

Lorsqu'une molécule possédant des propriétés anti-fibrotiques comme l'héparine est simplement dispersée dans la matrice, elle se libère en premier car non retenue par la matrice. Elle agit ainsi rapidement et évite la cicatrisation intempestive observée après intervention. Tandis que les chaînes réticulées/greffées agissent dans un second temps car elles sont libérées au fur et à mesure de la dégradation de la matrice. Ainsi, les gels biocompatibles présentent différents degrés de libération de matière active qui pourront être contrôlés en fonction du besoin lié au site traité.

L'invention a également pour objet, l'utilisation du gel selon les caractéristiques précédentes, dans laquelle ledit gel peut être utilisé directement sur le site de lésions par exemple d'une zone opérée. Dans ce cas, le gel est appliqué directement sur les points de suture ou sur des agrafes refermant une plaie ou deux organes sectionnés.

Le gel résorbable selon la présente invention peut également être utilisé en complément d'un implant tel qu'un matériau biocompatible comme un tube de drainage péritonéal, une prothèse de réparation de nerf périphérique, une articulation coxofémorale artificielle, un drain ophtalmique. Pour cela, le matériau biocompatible est enduit dudit gel selon la présente invention. Le revêtement dudit gel sur le matériau biocompatible permet par conséquent d'éviter les cicatrisations intempestives au niveau de l'implant.

Exemples

Des exemples sont proposés afin d'illustrer, mais en aucun cas ils ne sauraient être interprétés comme limitant la portée de l'invention.

5

Exemple 1 :

1,3g d'acide hyaluronique est mélangé à 0,4g d'héparine (masse moléculaire : 12000Da). Le tout est dilué et homogénéisé dans une solution basique pH=12,5 pendant 1h30. 100µl de 1,4-butanediol diglycidyl éther (BDDE) sont ensuite ajoutés à la solution et le tout est mélangé pendant 2h à 50°C. Le gel obtenu est neutralisé par addition de HCl 1N et mis à gonfler par addition de tampon phosphate pH 7 afin d'obtenir une concentration finale en polysaccharides de 28mg/ml. La matrice obtenue est ensuite dialysée pendant 32h (cellulose régénérée, limite de séparation, M = 3 000Da) contre une solution de tampon phosphate de pH 7. Le gel est ensuite mis en seringue et stérilisé à l'autoclave.

Un gel hygroscopique, chargé négativement à pH physiologique et ayant de longues chaînes latérales mobiles de différentes longueurs, est obtenu. L'héparine est ici greffée et réticulée sur la matrice d'acide hyaluronique.

Ce gel présente une bonne rémanence au sein de l'organisme hôte et empêche les adhérences cellulaires.

L'héparine présente l'avantage de protéger la matrice d'acide hyaluronique, ce qui augmente sa rémanence et donc l'action du gel.

Par conséquent, si ce gel est utilisé lors d'opérations chirurgicales, les adhérences post-chirurgicales seront évitées. S'il est utilisé pour le cas particulier de l'opération du glaucome, ce gel, facile d'utilisation puisqu'injectable, permet d'éviter la nouvelle augmentation de la pression intraoculaire qui survient après ce type d'opération.

Exemple 2 :

1,3g d'acide hyaluronique est dilué et homogénéisé dans une solution basique pH=12,5 pendant 1h. 0,4g d'héparine sont alors ajoutés à l'acide hyaluronique hydraté et le tout est homogénéisé à nouveau 15 minutes. 100µl de 1,4-butanediol diglycidyl éther (BDDE) sont ensuite

ajoutés à la solution et le tout est mélangé pendant 2h à 50°C. Le gel obtenu est neutralisé par addition de HCl 1N et mis à gonfler par addition de tampon phosphate pH 7 afin d'obtenir une concentration finale en polysaccharides de 28mg/ml. La matrice obtenue est ensuite
5 dialysée pendant 32h (cellulose régénérée, limite de séparation, M = 3000) contre une solution de tampon phosphate de pH 7. Le gel est ensuite mis en seringue et stérilisé à l'autoclave.

Un gel hygroscopique, chargé négativement à pH physiologique et présentant de longues chaînes d'acide hyaluronique et d'héparine, est
10 obtenu.

Ce gel est destiné aux mêmes applications que le gel selon l'exemple 1.

Exemple 3 :

15 1,3g d'acide hyaluronique est dilué et homogénéisé dans une solution basique pH=12,5 pendant 1h. 0,4g d'héparine sont alors ajoutés à l'acide hyaluronique hydraté et le tout est homogénéisé à nouveau 15 minutes. 150µl de 1,4-butanediol diglycidyl éther (BDDE) sont ensuite
20 ajoutés à la solution et le tout est mélangé pendant 2h à 50°C. Le gel obtenu est neutralisé par addition de HCl 1N et mis à gonfler par addition de tampon phosphate pH 7 afin d'obtenir une concentration finale en polysaccharides de 28mg/ml. La matrice obtenue est ensuite
25 dialysée pendant 32h (cellulose régénérée, limite de séparation, M=3000) contre une solution de tampon phosphate de pH 7. Le gel est ensuite mis en seringue et stérilisé à l'autoclave.

Un gel hygroscopique, chargé négativement à pH physiologique présentant une résorption plus lente que les précédents gels, est ainsi
30 obtenu.

Exemple 4 :

1,3g d'acide hyaluronique est dilué et homogénéisé dans une solution basique pH=12,5 pendant 1h. 0,15g d'héparine sont alors
35 ajoutés à l'acide hyaluronique hydraté et le tout est homogénéisé à nouveau 15 minutes. 100µl de 1,4-butanediol diglycidyl éther (BDDE) sont ensuite ajoutés à la solution et le tout est mélangé pendant 2h à 50°C. Le gel obtenu est neutralisé par addition de HCl 1N et mis à

gonfler par addition de tampon phosphate pH 7 afin d'obtenir une concentration finale en polysaccharides de 28mg/ml. La matrice obtenue est ensuite dialysée pendant 32h (cellulose régénérée, limite de séparation, M = 3000) contre une solution de tampon phosphate de pH 7.

5 Le gel est ensuite mis en seringue et stérilisé à l'autoclave.

Un gel hygroscopique, chargé négativement à pH physiologique et présentant de longues chaînes d'acide hyaluronique et d'héparine, est obtenu.

10 Ce gel est destiné aux mêmes applications que les gels selon les exemples 1 à 3. Il présente en effet des propriétés biologiques proches. Toutefois, il présente des propriétés rhéologiques différentes, son module élastique est en effet plus élevé par rapport par exemple au gel de l'exemple 2.

15 **Exemple 5 :**

1,3g d'acide hyaluronique est dilué et homogénéisé dans une solution basique pH=12,5 pendant 1h. 0,4g d'héparine sont alors ajoutés à l'acide hyaluronique hydraté et le tout est homogénéisé à nouveau
20 15minutes. 100µl de 1,4-butanediol diglycidyl éther (BDDE) sont ensuite ajoutés à la solution et le tout est mélangé pendant 2h à 50°C. Le gel obtenu est neutralisé par addition de HCl 1N et mis à gonfler par addition de tampon phosphate pH 7 contenant de l'héparine à une concentration de 0,5mg/ml, afin d'obtenir une concentration finale en
25 polysaccharides greffés/réticulés de 28mg/ml. La matrice obtenue est ensuite dialysée pendant 32h (cellulose régénérée, limite de séparation, M = 3000) contre une solution de tampon phosphate de pH 7. Le gel est ensuite mis en seringue et stérilisé à l'autoclave.

30 Un gel hygroscopique chargé négativement à pH physiologique contenant de longues chaînes latérales d'héparine réticulées, greffées mais aussi dispersées dans la matrice, est obtenu.

Ce gel présente ainsi l'avantage d'empêcher les adhésions cellulaires. Par rapport aux gels des exemples précédents, du fait que de l'héparine est également dispersée dans la matrice, le gel va, en plus, agir
35 très rapidement afin de lutter contre la « cicatrisation intempestive ».

Exemple 6 :

Du méthacrylate d'hydroxyéthyle est mélangé à du diméthacrylate d'éthylène glycol (0,6%*m/m*) et du peroxyde de benzoyle (0,2%*m/m*).
5 Le tout est homogénéisé, filtré, puis passé sous flux d'argon afin d'effectuer une polymérisation dans des conditions optimisées, en absence d'oxygène. La polymérisation est effectuée après mise en seringue du mélange réactionnel selon le cycle de température suivant : 24h à 40°C, 24h à 60°C puis 30h à 100°C. Suite au démoulage, à
10 l'usinage et à l'extraction du polymère par un mélange Isopropanol/EDI, le polymère est mis à sécher. Il est ensuite placé dans une solution de tampon phosphate pH 7 enrichie en héparine (5UI/ml). Le produit est ensuite autoclavé.

Ainsi un hydrogel hygroscopique, implantable (non injectable) et
15 non résorbable, présentant un potentiel d'écoulement négatif et des chaînes latérales mobiles, est obtenu.

Ce gel présente grâce à ces caractéristiques des propriétés anti-adhésives et anti-fibrotiques. En outre, ce gel à base de polymère de synthèse est non dégradé par l'organisme hôte.

20 Ce gel à base de polymère synthétique pourra être utilisé en tant que gel chirurgical permanent pour le traitement du glaucome. Il aura une superficie variable en fonction de son utilisation.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'un gel anti-adhésif injectable ou implantable, anti-fibrotique à base d'un ou de plusieurs polymères réticulés d'origine naturelle ou de synthèse, dans laquelle ledit ou lesdits polymères formant le gel présentent un potentiel d'écoulement négatif à pH physiologique, un taux d'hydratation supérieur à 20 % lorsque le gel est essentiellement à base de polymère de synthèse et un taux d'hydratation supérieur à 50 %, de manière préférée supérieur à 90% lorsque le gel est essentiellement à base de polymères d'origine naturelle et de longues chaînes latérales dont le poids moléculaire est supérieur à 65 Da, pour la fabrication d'un gel pour le traitement du glaucome.

2. Utilisation d'un gel anti-adhésif injectable ou implantable, anti-fibrotique à base d'un ou de plusieurs polymères réticulés d'origine naturelle ou de synthèse, dans laquelle ledit ou lesdits polymères formant le gel présentent un potentiel d'écoulement négatif à pH physiologique, un taux d'hydratation supérieur à 20 % lorsque le gel est essentiellement à base de polymère de synthèse et un taux d'hydratation supérieur à 50 %, de manière préférée supérieur à 90% lorsque le gel est essentiellement à base de polymères d'origine naturelle et de longues chaînes latérales dont le poids moléculaire est supérieur à 65 Da, pour la fabrication d'un gel pour le traitement des cicatrises post-chirurgicales.

3. Utilisation d'un gel anti-adhésif, anti-fibrotique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle le ou les polymères biocompatibles sont choisis parmi les polysaccharides, tels que l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfatée, le kératane, le kératane sulfate, l'héparane sulfate, ou d'autres glycosaminoglycanes, la cellulose et ses dérivés ou un mélange de polysaccharides.

4. Utilisation d'un gel anti-adhésif, anti-fibrotique selon les revendications 1 ou 2, dans laquelle le ou les polymères de synthèse sont choisis parmi : les acrylates d'hydroxyéthyles, les acrylates d'hydroxypropyle.

5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle le nombre et la longueur des chaînes latérales peuvent être augmentés par greffage d'autres chaînes de longueur variable, dites chaînes greffées, sur le ou les polymères formant le gel.

6. Utilisation d'un gel anti-adhésif, anti-fibrotique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle les longues chaînes

greffées sont formées par au moins un des polymères choisi parmi : l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfatée, le kératane, le kératane sulfate, l'héparane sulfate, les glycosaminoglycanes, la cellulose et ses dérivés, l'héparine ou leurs mélanges.

5 7. Utilisation d'un gel anti-adhésif, anti-fibrotique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle les chaînes latérales greffées sont de l'héparine.

 8. Utilisation d'un gel anti-adhésif, anti-fibrotique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle de l'héparine est dispersée
10 au sein dudit gel.

 9. Utilisation d'un gel anti-adhésif, anti-fibrotique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle ledit gel est directement utilisé sur une zone opérée et/ou en complément d'un matériau biocompatible tel qu'un shunt, afin d'éviter les adhérences cellulaires,
15 notamment suite à des opérations de chirurgie, telles que la chirurgie orthopédique, la chirurgie dentaire, la chirurgie plastique ou encore la chirurgie ophtalmique.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche
voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
nationalFA 689870
FR 0610544

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 2005/187185 A1 (REINMULLER JOHANNES [DE]) 25 août 2005 (2005-08-25) * abrégé * * alinéas [0045], [0913], [0015], [0016], [0023], [0026] - [0028] * * revendications 1,2,4-8 *	2,3,5-9	A61K31/78 A61K31/728 A61K31/727 A61K31/715 A61P27/06 A61P17/02
D,X	FR 2 759 577 A1 (CORNEAL IND [FR]) 21 août 1998 (1998-08-21) * abrégé * * page 2, ligne 11-14 * * page 5, ligne 29 - page 6, ligne 15; revendication 1 *	1,3,9	
X	WO 98/08550 A (FUSION MEDICAL TECHNOLOGIES IN [US]) 5 mars 1998 (1998-03-05) * abrégé; revendications 1,3,14-18,34,35 * * page 4, ligne 24-30 * * page 5, ligne 16-24 * * page 9, ligne 6-25 * * page 11, ligne 30-32 * * page 12, ligne 20-25 * * page 6, ligne 29-38 * * page 7, ligne 19-23 * * page 19, ligne 28-32 * * exemples 3,4,8 *	2-4,9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61L A61K
X	WO 86/00912 A (PHARMACIA AB [SE]) 13 février 1986 (1986-02-13) * abrégé * * revendications 1-4; exemples 1,2,5,6 * * page 6, ligne 1-9 *	2,3,9	
X	WO 00/27887 A (AQUISITIO S P A [IT]; BARBUCCI ROLANDO [IT]; RAPUOLI ROBERTO [IT]) 18 mai 2000 (2000-05-18) * abrégé; revendications 1,6,9 *	2,3,9	
		-/--	
		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
		5 juillet 2007	GOLEBIEWSKA, K
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche
voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 689870
FR 0610544

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 2005/012364 A (ANTEIS S A [CH]; HERMITTE LAURENCE [FR]; BENOIT OLIVIER [FR]) 10 février 2005 (2005-02-10) * abrégé; exemples 3,7 *	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	FR 2 865 737 A1 (ANTEIS SA [CH]) 5 août 2005 (2005-08-05) * abrégé * * page 1, ligne 1-29 * * page 9, ligne 3-14; exemple 4 *	1-9	
Y	WO 97/04012 A (AAGERUP BENGT [SE]) 6 février 1997 (1997-02-06) * abrégé; revendications 1-5,28; exemples 1,6,7 *	1-9	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 juillet 2007		GOLEBIEWSKA, K	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35) 5

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0610544 FA 689870**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05-07-2007

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2005187185 A1	25-08-2005	WO 03041723 A1	22-05-2003
		EP 1443944 A1	11-08-2004

FR 2759577 A1	21-08-1998	CA 2281798 A1	20-08-1998
		DE 69825974 D1	07-10-2004
		DE 69825974 T2	01-09-2005
		EP 0967947 A1	05-01-2000
		ES 2227809 T3	01-04-2005
		WO 9835639 A1	20-08-1998
		JP 2001512339 T	21-08-2001
		US 6383219 B1	07-05-2002

WO 9808550 A	05-03-1998	AU 4241297 A	19-03-1998

WO 8600912 A	13-02-1986	CA 1263647 A1	05-12-1989
		DE 3573785 D1	23-11-1989
		EP 0190215 A1	13-08-1986
		JP 6069490 B	07-09-1994
		SE 456346 B	26-09-1988
		SE 8403817 A	24-01-1986
US 4886787 A	12-12-1989	-----	
WO 0027887 A	18-05-2000	AT 225371 T	15-10-2002
		AU 757102 B2	30-01-2003
		AU 2660000 A	29-05-2000
		BR 9915235 A	24-07-2001
		CA 2350667 A1	18-05-2000
		CN 1328573 A	26-12-2001
		CZ 20011650 A3	12-09-2001
		DE 69903351 D1	07-11-2002
		DE 69903351 T2	03-07-2003
		DK 1144459 T3	03-02-2003
		EP 1144459 A2	17-10-2001
		ES 2184521 T3	01-04-2003
		HK 1041011 A1	08-10-2004
		HU 0104296 A2	28-03-2002
		IT MI982440 A1	11-05-2000
		JP 2002529550 T	10-09-2002
		NO 20012315 A	06-07-2001
		NZ 511306 A	30-05-2003
		PT 1144459 T	31-01-2003
		RU 2230752 C2	20-06-2004
TR 200101324 T2	21-09-2001		
US 6831172 B1	14-12-2004		
ZA 200103799 A	12-08-2002	-----	

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0610544 FA 689870**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05-07-2007

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005012364 A	10-02-2005	AU 2004261752 A1	10-02-2005
		BR PI0413086 A	03-10-2006
		CA 2534033 A1	10-02-2005
		CN 1829743 A	06-09-2006
		EP 1648942 A2	26-04-2006
		JP 2007500027 T	11-01-2007
		KR 20070012306 A	25-01-2007
		US 2006246137 A1	02-11-2006

FR 2865737 A1	05-08-2005	AU 2005219595 A1	15-09-2005
		CA 2554597 A1	15-09-2005
		CN 1918219 A	21-02-2007
		EP 1711552 A1	18-10-2006
		WO 2005085329 A1	15-09-2005
		KR 20070004611 A	09-01-2007

WO 9704012 A	06-02-1997	AT 204000 T	15-08-2001
		AU 700215 B2	24-12-1998
		AU 6371896 A	18-02-1997
		BR 9609534 A	23-02-1999
		CN 1190974 A	19-08-1998
		CZ 9800129 A3	17-06-1998
		DE 69614391 D1	13-09-2001
		DE 69614391 T2	14-02-2002
		DE 839159 T1	07-10-1999
		DK 839159 T3	08-10-2001
		EA 980133 A1	29-10-1998
		EP 0839159 A1	06-05-1998
		ES 2161368 T3	01-12-2001
		GR 3037065 T3	31-01-2002
		HU 9901714 A2	28-09-1999
		JP 11509256 T	17-08-1999
		JP 3094074 B2	03-10-2000
		NO 980213 A	16-03-1998
		NZ 312229 A	25-11-1998
		PL 324608 A1	08-06-1998
		PT 839159 T	30-11-2001
		SK 6198 A3	11-01-1999
		TR 9800072 T1	21-05-1998
US 5827937 A	27-10-1998		

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 689870

FR 0610544

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:
1-9

Raison pour la limitation de la recherche:

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

Les revendications 1-9 présentes ont trait à l'utilisation de polymères ayant des propriétés dispositifs défini au moyen des paramètres suivants:

"un potentiel d'écoulement (négatif à pH physiologique)", "un taux d'hydratation (supérieur...)" et des chaînes latérales dont "le poids moléculaire est supérieur à 65 Da".

L'utilisation de ces paramètres est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté.

Il est impossible de comparer les paramètres que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible.

De plus, les revendications 1-2 couvrent des compositions définisse seulement par leur fonction, contrairement aux exigences de clarté car celles-ci tentent de définir cet objet par le résultat à atteindre ("...un potentiel d'écoulement négatif à pH physiologique..."), ce qui revient simplement à énoncer le problème fondamental que doit résoudre l'invention, sans fournir les caractéristiques techniques nécessaires pour parvenir à ce résultat.

Par conséquent, la recherche des revendications 1-9 a été effectuée pour les parties de la demande qui apparaissent être claires, c'est-à-dire que la recherche a été limitée pour ces revendication aux gels antiadhésifs injectables ou implantables, antifibrotiques à base d'un ou de plusieurs polymères réticulés d'origine naturelle comme défini par la revendication 3, de polymères réticulés synthétiques comme défini par la revendication 4 préparés dans les exemples 1-6 (p. 11, l. 6 - p. 14, l. 22) ainsi qu'à leur utilisation en thérapie.