

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale
WO 2022/034169 A1

(43) Date de la publication internationale
17 février 2022 (17.02.2022)

(51) Classification internationale des brevets :

A61L 27/18 (2006.01) A61L 27/38 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)

Publiée:

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2(h))

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2021/072473

(22) Date de dépôt international :

12 août 2021 (12.08.2021)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

FR2008460 12 août 2020 (12.08.2020) FR

(71) Déposant : PH TECH [FR/FR] ; 4 bis Chemin de la Croisière, 33550 LE TOURNE (FR).

(72) Inventeurs : PERES, Anthony ; 1 rue Georges Clémenceau, 17139 DOMPIERRE SUR MER (FR). HOFMANSKI, Guillaume ; Les Fourneaux, 61250 MIEUXCE (FR).

(74) Mandataire : AQUINOV ; Allée de la Forestière, 33750 BEYCHAC ET CAILLAU (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: MEDICAL DEVICE COMPRISING AN ASSEMBLY OF ACELLULAR BIOLOGICAL MATRIX ELEMENTS AND AT LEAST ONE POLYMER

(54) Titre : DISPOSITIF MEDICAL COMPRENANT UN ASSEMBLAGE D'ELEMENTS DE MATRICES BIOLOGIQUES ACELLULAIRES ET AU MOINS UN POLYMERE

(57) Abstract: The invention relates to a medical device comprising: - an assembly of at least two acellular biological matrix elements; and - at least one polymer. The invention also relates to a method for producing such a medical device and to the use thereof, in particular as an implant, for example as a breast implant.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à un dispositif médical comprenant : - un assemblage d'au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire, et - au moins un polymère. L'invention concerne également un procédé de fabrication d'un tel dispositif médical et son utilisation en particulier comme implant par exemple comme implant mammaire.



WO 2022/034169 A1

Description**DISPOSITIF MEDICAL COMPRENANT UN ASSEMBLAGE D'ELEMENTS DE MATRICES
BIOLOGIQUES ACELLULAIRES ET AU MOINS UN POLYMERE****Domaine technique**

L'invention concerne le domaine des dispositifs médicaux et notamment des implants en trois dimensions avec des formes diverses.

L'invention a pour objet un dispositif médical particulier, son procédé de fabrication et ses utilisations.

Etat de la technique

Beaucoup d'applications chirurgicales requièrent le renforcement de tissus mous et/ou le remplacement de sections anatomiques perdues comme par exemple les reconstructions mammaires.

Ces interventions nécessitent l'insertion de dispositifs médicaux avec des éléments conjuguant résistance mécanique, souplesse et compatibilité biologique.

A cet effet, les matrices biologiques sont de plus en plus utilisées pour la fabrication de dispositifs médicaux du fait de leur compatibilité biologique.

Pour des dispositifs médicaux plans, la matrice biologique peut être utilisée seule. En revanche, pour les indications chirurgicales nécessitant une forme particulière en trois dimensions, comme la pose d'implants mammaires, la matrice dermique plane couvre l'implant/la prothèse.

Ainsi, actuellement, l'utilisation d'une matrice biologique acellulaire en tant qu'implant en trois dimensions, n'est possible qu'en présence d'un support (prothèse, implant en un autre matériau) permettant le maintien en trois dimensions de la matrice biologique. De plus, les techniques actuelles sont complexes et nécessitent soit de perforer la matrice biologique acellulaire pour lui permettre d'épouser une forme en trois dimensions, soit de découper des éléments de la matrice pour les assembler par suture, collage, etc.

Il existe par conséquent un besoin pour des implants biologiques en trois dimensions, de formes variées, en matrice biologique acellulaire, qui ne nécessitent pas la présence d'un support mécanique permettant le maintien en trois dimensions de la matrice biologique, conjuguant intégrité mécanique, renfort optimal et adaptabilité pour la reconstruction tissulaire de formes complexes.

L'objectif de l'invention est de répondre à ce besoin en proposant un dispositif médical en matrice dermique palliant les problématiques de l'art antérieur.

Résumé de l'invention

A cet effet, l'invention a pour objet un dispositif médical comprenant :

- un assemblage d'au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire, et
- au moins un polymère.

5 En particulier les éléments biologiques acellulaires sont assemblés et maintenus par au moins une couche comprenant au moins un polymère : une ou plusieurs couche(s) de polymère(s) partiellement ou totalement autour de l'assemblage des deux éléments de matrice biologique acellulaire et/ou une ou plusieurs couche(s) de polymère(s) partiellement ou totalement entre les deux éléments de matrice biologique acellulaire.

10 L'invention vise ainsi un dispositif obtenu par l'assemblage de différents éléments découpés dans des matrices biologiques acellulaires, et maintenus par au moins un polymère.

Avantageusement, en plus de permettre le maintien des différents éléments de matrices biologiques acellulaires, la présence d'au moins un polymère permet de rendre la matrice biologique résistante aux infections, tout en conservant les qualités de la matrice biologique en termes de
15 résistance mécanique, souplesse et comptabilité biologique. Le dispositif médical selon l'invention est ainsi particulièrement adapté et avantageux pour des applications médicales en particulier en chirurgie.

Selon un autre aspect, l'invention a également pour objet un procédé de fabrication d'un tel dispositif médical. Le procédé comprend au moins la mise en œuvre des étapes suivantes :

20 -a. prendre au moins une matrice biologique acellulaire et éventuellement la préparer sur au moins une partie de la matrice de façon à permettre l'adhérence d'une solution comprenant au moins un polymère sur ladite partie,

-b. découper au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire dans la ou les matrice(s) biologique(s) acellulaire(s) de l'étape a.

25 - c. si la ou les parties de matrice(s) biologique(s) cellulaire(s) dans la ou laquelle(s) les éléments de matrice biologique acellulaire qui ont été découpés à l'étape b. n'ont pas été préparés à l'étape a., alors au moins un élément de matrice biologique acellulaire est préparé au moins sur une partie de façon à permettre l'adhérence d'une solution comprenant au moins un polymère sur ladite partie,

30 - d. éventuellement enduire partiellement ou totalement, au moins un élément de matrice biologique acellulaire avec une solution comprenant au moins un polymère,

- e. assembler les éléments de matrice biologique acellulaire ensemble sous une forme donnée,

- f. obligatoirement si l'étape d. n'a pas été réalisée, ou optionnellement si l'étape d. a été réalisée : enduire partiellement ou totalement, au moins un élément de matrice biologique acellulaire et/ou l'assemblage d'éléments de matrice biologique acellulaire, avec une solution comprenant au moins un polymère.

5 D'autres caractéristiques et avantages ressortiront de la description en détail de l'invention qui va suivre.

Brève description des Figures

- la Figure 1 représente un exemple de dispositif médical selon l'invention, constitué par des couches de matrice biologique acellulaires de tailles différentes, superposées les unes sur les autres, maintenues ensemble par des couches de polymère, pour former un implant mammaire.

Description détaillée de l'invention

Définitions

Par matrice biologique « acellulaire » au sens de l'invention on entend une matrice biologique dans laquelle les éléments cellulaires ont été éliminés par un procédé de décellularisation dans l'objectif de détruire et/ou enlever les cellules et leurs composants de la matrice extracellulaire de la matrice biologique tout en maintenant sa structure et ses propriétés. En effet, pour qu'une matrice biologique puisse être implantée chez un receveur, elle doit être décellularisée de façon à diminuer son immunogénicité.

Par « Allograft » au sens de l'invention on entend une matrice biologique, un greffon, provenant d'un donneur faisant partie de la même espèce biologique que le receveur.

Par « élément de matrice biologique acellulaire » on entend tout ou partie d'une matrice biologique acellulaire. Préférentiellement il s'agit d'un élément découpé ou formé dans une matrice biologique acellulaire.

Par « implant » au sens de l'invention on entend un dispositif médical utilisé en chirurgie.

25 Par « lamelle » au sens de l'invention, on entend une couche de matrice biologique acellulaire d'épaisseur variable, pleine ou évidée, d'une certaine forme géométrique.

Par « matrice biologique » au sens de l'invention on entend un biomatériau dérivé de l'espèce humaine ou animale.

30 Par « P4HB » au sens de l'invention on entend un PHA particulier qui signifie Poly-4-hydroxybutyrate. Il s'agit d'un homopolymère d'unité 4-hydroxybutyrate.

« Peel test » est utilisé ici en référence à un test permettant de déterminer la force d'adhésion entre 2 matériaux. Chaque matériau est placé dans des mâchoires pneumatiques à une pression donnée puis séparé à vitesse constante comme précisé dans les exemples.

Par « PHAs » au sens de l'invention on entend des polyhydroxyalcanoates qui sont des polyesters biodégradables.

Par « solution » au sens de l'invention on entend un mélange homogène résultant de la dissolution d'un ou plusieurs soluté(s) dans un solvant.

5 Par « Suture Retention Force » (« force de rétention de suture ») ou « Suture Retention Strength » (« Tension de rétention de suture ») au sens de l'invention on entend un test permettant de déterminer la force (N) nécessaire pour tirer une suture hors d'un spécimen.

Par « Uniaxial tensile Strength » (« résistance uniaxiale à la traction ») au sens de l'invention on entend un test permettant de déterminer la tension avant rupture du spécimen testé. Les propriétés mesurées sont Ultimate Tensile Strength (résistance maximale à la traction), la force de rupture, l'élongation à la rupture.

10 Par « Viscosité » au sens de l'invention on entend une propriété de résistance à l'écoulement d'un fluide pour un écoulement sans turbulence.

Par « Xenograft » au sens de l'invention on entend une matrice biologique, un greffon, provenant d'un donneur faisant partie d'une espèce biologique différente de celle du receveur.

Dispositif médical selon l'invention

Selon un premier aspect, l'invention vise donc un dispositif médical comprenant :

- un assemblage d'au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire, et
- 20 - au moins un polymère.

Les matrices biologiques acellulaires regroupent une large classe de biomatériaux extraient de greffons d'origines diverses.

Préférentiellement la ou les matrice(s) biologique(s) des éléments de matrice biologique dans le dispositif médical selon l'invention, sont d'origine humaine et/ou animale non humaine (Allograft ou Xenograft).

Selon un mode de réalisation particulièrement adapté la ou les matrice(s) biologique(s) des éléments de matrice biologique sont choisies parmi les matrices biologiques d'origine animale non humaines, préférentiellement parmi les matrices biologiques d'origine porcine, bovine, équine, caprine, de poissons et leurs mélanges.

30 De façon préférée, la ou les matrice(s) biologique(s) des éléments de matrice biologique sont choisies parmi toutes les matrices biologiques animales et/ou humaines, préférentiellement parmi l'une des matrices biologiques suivantes : derme, sous-muqueuse intestinale, aorte,

vessie, membrane amniotique, péritoine, péricarde, dure-mère, tendons, os, cartilage et leurs mélanges.

La ou les matrice(s) biologique(s) des éléments de matrice biologique du dispositif médical selon l'invention sont acellulaires. Il existe de nombreux procédés connus permettant d'obtenir une matrice biologique acellulaire. Les procédés utilisés peuvent être enzymatiques et/ou à base de solutions chimiques et/ou s'appuyant sur des procédés mécaniques. Le procédé utilisé doit être un procédé permettant d'obtenir une matrice biologique acellulaire apte à être utilisée en chirurgie en particulier pour la reconstruction des tissus mous.

La ou les matrice(s) biologique(s) des éléments de matrice biologique du dispositif médical selon l'invention sont préférentiellement choisies parmi les matrices biologiques acellulaires qui présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes, encore plus préférentiellement toutes :

- « Uniaxial Tensile Strength » supérieur ou égal à 5N/mm² pour un spécimen de 5 mm x 50 mm avec une épaisseur prise en compte dans le calcul. Chaque extrémité est attachée dans des mords pneumatiques dans le sens de la longueur à 1 cm de chaque bord. La vitesse d'écartement des bords est de 30 mm/min. « Uniaxial Tensile Strength » est reporté en divisant la force maximale (N) / (5 (mm) x épaisseur (mm)).

- « Suture Retention Force » supérieure ou égale à 5N pour un échantillon de 1cm x 1cm en utilisant une suture appropriée de (type 4-0 polypropylène) enfilée à 3 mm du bord de l'échantillon en son centre, le côté opposé étant clampé dans un mord pneumatique à 5 mm approximativement. Les deux extrémités du fil de suture sont clampées dans le mord inférieur. La vitesse de séparation des mords est de 20mm/min. La force (N) maximum est retenue.

Préférentiellement la ou les matrice(s) biologique(s) utilisée(s) présentent les spécifications définies dans les standards applicables (« USP official monographs » dernière version, ASTM) selon le type de matrice biologique utilisée.

Préférentiellement les éléments de matrice biologique acellulaire du dispositif selon l'invention :
- sont secs : de façon préférée, ils présentent un taux d'humidité résiduel compris entre 10% et 18%, et/ou

- ils présentent, au moins sur une partie, un aspect de surface améliorant l'adhérence d'au moins un polymère sur la matrice biologique acellulaire, en particulier l'adhérence d'au moins une couche de solution de polymère(s).

Selon une variante de l'invention, tous les éléments de matrice biologiques acellulaire proviennent d'une matrice biologique identique. Selon une autre variante de l'invention au moins deux éléments de matrice biologiques acellulaire proviennent de matrices biologiques différentes.

Les éléments de matrice biologique acellulaire du dispositif selon l'invention peuvent avoir différentes formes (rondes, carrées, circulaires, irrégulières ...), êtres planes ou en relief, éventuellement avec des canaux ou trous ou toute forme géométrique creuse (inclusion), creusées totalement ou partiellement à l'intérieur ou peuvent avoir au moins une des surfaces texturées. Préférentiellement chaque élément de matrice biologique acellulaire a une forme variée et variable qui peut être différente ou identique dans un même dispositif médical. Leurs formes peuvent être obtenues par découpage dans une matrice biologique acellulaire. Les éléments de matrice biologique acellulaire peuvent être réalisés selon les plans d'un fichier 3D du dispositif médical final spécifiant la forme et les dimensions de chaque élément de matrice à assembler.

Chaque élément de matrice biologique acellulaire est préférentiellement sous forme d'une couche. Ainsi les éléments de matrices biologiques acellulaires sont des couches de matrices biologiques acellulaires. Préférentiellement les éléments de matrices biologiques acellulaires sont des lamelles de matrices biologiques acellulaires.

Chaque élément de matrice biologique acellulaire a une taille variable et une épaisseur régulière ou irrégulière, la taille et l'épaisseur pouvant être différentes ou identiques dans un même dispositif médical. Préférentiellement les éléments de matrices biologiques acellulaires ont une épaisseur maximale comprise entre 0,5 et 5 mm. Selon une variante, au moins un élément de matrice biologique acellulaire est une couche ou une lamelle de matrice biologique acellulaire, d'épaisseur variable dont l'épaisseur maximale est comprise entre 0,5 et 5 mm. Selon une autre variante, au moins un élément de matrice biologique acellulaire est une couche ou une lamelle de matrice biologique acellulaire, d'épaisseur constante dont l'épaisseur constante est comprise entre 0,5 et 5 mm.

Dans le dispositif médical selon l'invention, au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire sont assemblés entre eux pour former un assemblage.

Préférentiellement, les éléments de matrices biologiques acellulaires sont superposés les uns sur les autres horizontalement ou sont alignés verticalement les uns à côté des autres. Lorsque deux éléments de matrice biologique acellulaire sont superposés l'un sur l'autre, c'est tout ou partie de l'un des éléments de matrice biologique acellulaire qui est superposé sur tout ou partie de l'autre élément de matrice biologique acellulaire. Lorsque deux éléments de matrice biologique acellulaire sont alignés l'un à côté de l'autre, c'est tout ou partie de l'un des éléments de matrice biologique acellulaire qui est aligné verticalement à côté de tout ou partie de l'autre élément de matrice biologique acellulaire.

Un exemple de dispositif médical avec des lamelles de matrice biologique superposées les unes sur les autres est présenté sur la photo de la figure 1. Les lamelles sont des cercles de tailles différentes et d'épaisseurs identiques, disposés les uns sur les autres, du plus grand au plus petit, pour former un implant mammaire.

5 Les éléments de matrice biologique cellulaire dans le dispositif selon l'invention, sont maintenues ensemble, assemblés grâce à la présence d'au moins un polymère, préférentiellement d'au moins une couche de polymère. Ainsi le polymère peut être disposé dans le dispositif médical en une ou plusieurs couche(s).

Préférentiellement, le polymère :

- 10 - recouvre partiellement ou totalement au moins un élément de matrice biologique acellulaire (il peut notamment être présent partiellement ou totalement entre au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire) et/ou,
- recouvre partiellement ou totalement chaque élément de matrice biologique acellulaire
- recouvre partiellement ou totalement l'assemblage d'éléments de matrice biologique acellulaire.
- 15

Selon une variante, le dispositif selon l'invention est préférentiellement sous une forme lamellé-collé : des lamelles de matrice biologique acellulaire maintenues, assemblées par enduction partielle ou totale par un polymère (enduction de l'enveloppe externe finale et/ou dépose de couches de polymères entre une ou plusieurs des lamelles de matrice.

20 Le polymère présent dans le dispositif médical selon l'invention peut être tout type de polymère adapté à une utilisation comme dispositif médical et en particulier comme implant chirurgical.

Le ou les polymères présents dans le dispositif selon l'invention sont préférentiellement choisis parmi les polymères suivants : poly(glycolides), poly(lactide-co-glycolides); poly(lactic acid), poly(glycolic acid), poly(lactic acid-co-glycolic acids), polycaprolactones, poly(orthoesters), polyanhydrides, poly(phosphazenes), polyhydroxyalkanoates (incluant notamment P4HB et poly-3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxy valerate (PHBV)), polyesters, poly(lactide-co-caprolactones), polycarbonates, tyrosine polycarbonates, polyamides, polyesteramides, poly(dioxanones), poly(alkylene alkylates), polyethers, polyvinyl pyrrolidones ou PVP, polyurethanes, polyetheresters, polyacetals, polycyanoacrylates, poly(oxyethylene)/poly(oxypropylene) copolymers, polyacetals, polyketals, polyphosphates, polyphosphoesters, polyalkylene oxalates, polyalkylene succinates, poly(maleic acids), chitin, chitosan, et leurs mélanges.

25

30

Selon un mode de réalisation particulièrement adapté, le dispositif selon l'invention comprend au moins un PHA et encore plus préférentiellement un PHA choisi parmi au moins le P4HB, les

copolymères du P4HB et leurs mélanges. Les PHAs constituent une famille de matériaux produits par de nombreux micro-organismes. On peut citer par exemple le brevet US 6,316,262 de la société Metabolix, Inc. Of Cambridge MA, USA, qui décrit une méthode permettant l'obtention d'un système biologique permettant la production de polymères de polyhydroxyalkanoate contenant du 4-hydroxyacides. Les brevets US 6,245,537, US 6.623.748, US 7,244,442 et US 8,231,889 décrivent également des méthodes d'élaboration de PHAs. Préférentiellement le PHA et en particulier le P4HB et/ou ses copolymères présentent un niveau bas d'endotoxines (inférieur à 20 EU/device).

Le dispositif selon l'invention peut donc comprendre une ou plusieurs matrices biologiques acellulaires, une ou plusieurs couches de polymère(s) et éventuellement d'autres constituants, chaque élément de matrice biologique acellulaire pouvant être recouvert totalement ou partiellement par une ou plusieurs couche(s) de polymère(s).

La présence du ou des polymères dans le dispositif médical permet un renfort optimal durant la reconstruction tissulaire supportée par la matrice biologique et cela même en cas d'infection.

La ou les couches de polymères peu(ven)t comprendre un ou plusieurs canaux, cavités ou élément creux à géométrie variable qui permettent d'incorporer lors de l'utilisation en chirurgie, des éléments favorisant une reconstruction optimale des tissus dans lequel le dispositif est utilisé comme implant (PRP, cellules souches, antibiotiques, tissu adipeux, etc). Ils peuvent être circulaires ou de géométries différentes. Ils peuvent être obtenus par impression d'une forme dans la matrice biologique par pressage avant enduction de la matrice biologique. La forme étant alors retirée après enduction et séchage.

Le dispositif médical dans sa forme finale (implant mammaire, tube pour des remplacements de trachées, etc...) peut également inclure des canaux, cavités, ou tout élément creux à géométrie variable à l'intérieur. Ces éléments (canaux, cavités, ou tout élément de géométries variables à l'intérieur) peuvent être intégrés par découpe dans chacune des éléments de matrice biologique acellulaire pour obtenir la géométrie finale désirée du dispositif médical.

Les canaux, cavités, ou tout élément creux à géométrie variable à l'intérieur du dispositif médical et/ou de la ou des couche(s) de polymère(s) et/ou de la ou des couches de matrice biologique acellulaire, ont préférentiellement une surface interne comprise entre 0,007 mm² et 1 mm².

Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon l'invention

Le dispositif médical selon l'invention peut être obtenu par tous procédés adaptés. En particulier l'invention a pour objet un procédé de fabrication d'un dispositif médical comprenant la mise en œuvre des étapes suivantes :

- 5 -a. prendre au moins une matrice biologique acellulaire et éventuellement la préparer sur au moins une partie de la matrice de façon à permettre l'adhérence d'une solution comprenant au moins un polymère sur ladite partie,
- b. découper au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire dans la ou les matrice(s) biologique(s) acellulaire(s) de l'étape a, éventuellement en incluant des découpes pour la création de canaux, cavités, ou tout élément creux à géométrie variable (inclusions à géométries variables) à l'intérieur du dispositif médical (après l'étape e d'assemblage),
- 10 - c. si la ou les parties de matrice(s) biologique(s) cellulaire(s) dans la ou laquelle(s) les éléments de matrice biologique acellulaire ont été découpés n'ont pas été préparés à l'étape a., alors au moins un élément de matrice biologique acellulaire est préparé au moins sur une partie de façon
- 15 à permettre l'adhérence d'une solution comprenant au moins un polymère sur ladite partie,
- d. éventuellement enduire partiellement ou totalement, au moins un élément de matrice biologique acellulaire avec une solution comprenant au moins un polymère,
- e. assembler les éléments de matrice biologique acellulaire ensemble sous une forme donnée,
- f. obligatoirement si l'étape d. n'a pas été réalisée ou optionnellement si l'étape d. a été réalisée :
- 20 enduire partiellement ou totalement, au moins un élément de matrice biologique acellulaire et/ou l'assemblage d'éléments de matrice biologique acellulaire, avec une solution comprenant au moins un polymère.

La ou les matrice(s) biologique(s) acellulaire(s) en début de procédé, à l'étape a., peuvent avoir différentes formes (rondes, carrés, circulaires, irrégulières ...), êtres planes ou en relief, et/ou

25 avec des canaux, cavité ou éléments creux à géométries variables (inclusions à géométries variables) et/ou avec l'une des surfaces texturées, et être d'épaisseur régulière ou irrégulière.

Préférentiellement au moins une des matrices biologiques acellulaires de l'étape a. est une matrice biologique acellulaire plane. Selon un mode de réalisation, toutes les matrices biologiques acellulaires de l'étape a., s'il y en a plusieurs, sont planes.

30 Dans un mode de réalisation préférée, la matrice biologique acellulaire avant enduction et/ou après enduction, doit être sèche ou séchée de façon à présenter un taux d'humidité résiduel de l'ordre de 10% à 18%. Le taux d'humidité résiduel est préférentiellement mesuré à l'aide d'un dessiccateur type Halogen Moisture Analyzer de marque Mettler Toledo.

Une technique de séchage utilisée est préférentiellement celle du Loss on Drying décrite dans l'USP 41 (scaffold bovine dermis):

- 1- une coupelle vide en aluminium est positionnée dans l'appareil et la tare est réalisée,
- 2- la coupelle est remplie avec un échantillon de 1,0 g +/- 0,2 g coupé en morceaux de 4 mm²,
- 5 -3- le programme de chauffe à 130°C est lancé
- 4- lorsque le poids ne varie plus sur un temps donné, le résultat est affiché en %.

Une autre méthode de séchage par étuve conventionnelle peut également être utilisée. Dans ce cadre une coupelle en aluminium préalablement pesée à vide est remplie avec un échantillon de 5,0 g +/- 0,2 g coupé en morceaux 4 mm². L'ensemble est placé à 100°C pendant 16h. L'ensemble

10 est alors pesé et le « loss on drying » (perte au séchage) est calculé :

- matière sèche % = [(poids de l'extrait sec + coupelle (g) – poids de la coupelle (g))/g de l'échantillon] x 100

- humidité % = 100 – matière sèche %.

La ou les matrice(s) biologique(s) acellulaire(s) et/ou les éléments de matrice(s) biologique(s) acellulaire(s), sur tout ou partie, avant enduction, doivent être préparé(e)s de façon à permettre

15 l'adhérence d'une ou plusieurs solution(s) de polymère(s).

Préférentiellement, la préparation de la matrice biologique cellulaire à l'étape a. ou à l'étape c. consiste en un traitement de surface chimique et/ou mécanique et/ou électrochimique et/ou physique. Il peut s'agir par exemple d'un traitement par abrasion et/ou fraisage et/ou microtexturation et/ou laser et/ou UV.

20

La ou les matrice(s) biologique(s) ou élément(s) de matrice(s) biologique(s), préparé(e)s peuvent ensuite être utilisé(e)s comme support pour l'enduction d'une ou plusieurs solution(s) de polymère(s) à l'étape d. et/ou à l'étape f.

Le ou les polymères utilisé(s) pour enduire la ou les matrice(s) biologique(s) acellulaire(s) ou le ou les élément(s) de matrice(s) biologique(s) acellulaire(s) dans le procédé selon l'invention sont préférentiellement choisis parmi les polymères suivants : poly(glycolides), poly(lactide-co-glycolides); poly(lactic acid), poly(glycolic acid), poly(lactic acid-co-glycolic acids), polycaprolactones, poly(orthoesters), polyanhydrides, poly(phosphazenes), polyhydroxyalkanoates (incluant notamment P4HB et poly-3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxy valerate (PHBV)), polyesters, poly(lactide-co-caprolactones), polycarbonates, tyrosine polycarbonates, polyamides, polyesteramides,

30 poly(dioxanones), poly(alkylene alkylates), polyethers, polyvinyl pyrrolidones ou PVP, polyurethanes, polyetheresters, polyacetals, polycyanoacrylates,

poly(oxyethylene)/poly(oxypropylene) copolymers, polyacetals, polyketals, polyphosphates, polyphosphoesters, polyalkylene oxalates, polyalkylene succinates, poly(maleic acids), chitin, chitosan, et leurs mélanges.

Préférentiellement la solution comprenant au moins un polymère a été préalablement obtenue par solubilisation du ou des polymère(s) sec(s) dans au moins un solvant, préférentiellement au moins un solvant polaire.

Le ou les polymères doivent en effet préférentiellement être convertis en une solution propre à permettre l'enduction en utilisant le solvant adéquat.

Lorsque le polymère est un PHA et en particulier le P4HB et/ou un de ses copolymères, le solvant est préférentiellement choisi parmi les solvants polaires suivants : dichlorométhane, chloroforme, tétrahydrofurane, dioxane, acétone et leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation préféré, le P4HB est solubilisé dans une solution d'acétone, préférentiellement selon un ratio 5% à 25% (w/w). Les quantités respectives sont mises en présence, l'ensemble est chauffé et maintenu à une température inférieure au point d'ébullition de l'acétone (approximativement 56°C) jusqu'à dissolution complète du P4HB et obtention de la viscosité désirée au moins 10%, plus préférentiellement 15% et encore plus préférentiellement 20% (w/w). Préférentiellement, après solubilisation du ou des polymère(s) dans un solvant, la solution de polymère(s) est dégazée et/ou débullée pour purger le mélange de bulles d'air. De façon préférée la solution est placée sous vide (minimum -1 bar) pendant le temps nécessaire à un dégazage / débullage complet.

L'étape d'enduction de la matrice biologique acellulaire par une solution de polymère(s) est préférentiellement réalisée à une température inférieure ou égale à la température de dénaturation du collagène. De façon particulièrement adaptée, l'enduction est réalisée à une température comprise entre 10 et 60°C, préférentiellement entre 10 et 50°C, encore plus préférentiellement entre 20 et 50°C.

L'enduction peut être réalisée par tout moyen adapté, préférentiellement par solvant casting (enduction par coulage), spray coating (enduction par vaporisation), dip coating (enduction par immersion).

Avantageusement, le procédé selon l'invention permet l'application directe d'une solution de polymère(s) à la concentration désirée sur une matrice biologique acellulaire ou un élément de matrice biologique acellulaire préalablement préparée et il n'est pas nécessaire de préalablement fabriquer un film ou une feuille de polymère pour ensuite le disposer sur le support afin de permettre l'adhésion des éléments entre eux par chauffage.

Lorsqu'elle est réalisée par « solvent casting », l'enduction peut être réalisée avec différentes technologies : knife (couteau), double side (double face), commabar, case knife (couteau), engraved roller (rouleau gravé), 2 roller (2 rouleaux), 3 roller combi (combi 3 rouleaux), micro roller (micro rouleau), 5 roller (5 rouleaux), reverse roller (rouleau inversé), rotary screen (rotation), dipping (immersion), slot Die (fente), curtain coating (enduction rideau), hotmelt slot die (fondeur). La méthode la plus simple repose sur l'utilisation d'un casting knife (couteau de coulée) type Elcometer. La matrice biologique est disposée sur une table. En fonction de l'épaisseur souhaitée et de la surface à traiter, la quantité nécessaire de solution de polymère(s) est disposée sur la matrice biologique acellulaire. Le Gardener Knife (couteau de jardinier) est alors déplacé sur la matrice biologique acellulaire afin d'uniformiser l'enduction sur l'implant. Le Gardener Knife a préalablement été ajusté à une certaine hauteur.

Dans le but d'automatiser l'opération de « coating machine » (machine de revêtement) peut être utilisée. La solution de polymère(s) est pompée à travers un « slot die » (matrice de fente) pour être appliquée sur l'implant biologique plan en mouvement. Dans un mode de réalisation préféré la largeur du slot die est de 600 mm, la vitesse de progression de l'implant est de 1 – 10 m/min. La vitesse de pompage, la vitesse de progression, la largeur du « slot die » et la concentration de la solution peuvent être ajustées afin d'obtenir l'implant avec une enduction d'épaisseur et de largeur souhaitées.

Lorsque l'enduction est réalisée par « spray coating » ou pulvérisation, la solution de polymère(s) est pompée jusqu'à une buse qui projette des gouttelettes sur la surface à traiter. Cette technique est particulièrement avantageuse pour le traitement de matrices biologiques qui présentent des formes 3D (exemple : implant biologique ayant une forme hémisphérique, ovoïde, tubulaire, en forme d'implants mammaires anatomiques...).

Lorsque l'enduction est réalisée par « Dip coating » (revêtement par immersion), ou par trempage, la pièce à traiter est trempée dans une matière dissoute, fondue, ramollie ou en poudre fluidisée afin de la recouvrir d'une couche de cette matière. Cette technique est particulièrement avantageuse pour le traitement d'implants biologiques en relief et plan.

Après l'étape d. le dispositif selon l'invention peut déjà avoir sa forme définitive, celle-ci étant dictée par la forme et les dimensions des éléments de matrice biologique acellulaire et par l'assemblage desdits éléments.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, un fichier 3D de la forme souhaitée est réalisé. La forme est pleine ou constituée de canaux, cavités, ou autres inclusions géométriques creuse (élément creux à géométrie variable). La forme est alors décomposée en différents

éléments de matrice biologique acellulaire constitutifs. Ce fichier 3D permet ensuite la découpe des éléments de matrice biologique acellulaire correspondant, à assembler pour former le dispositif médical à la forme finale désirée. Les éléments sont donc ensuite assemblés selon le fichier 3D. Selon un exemple particulier de variante, tel que représenté sur la figure 1 avec l'exemple de dispositif médical pour une utilisation comme implant mammaire, les éléments de matrice biologique acellulaire constitutifs du dispositif médical sont maintenus en position par l'utilisation d'un guide traversant l'ensemble desdits éléments.

Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, les éléments de matrice biologiques acellulaires ne sont pas découpés de façon à former le dispositif médical selon l'invention une fois assemblées. Dans ce mode de réalisation, les éléments de matrices biologiques acellulaires sont assemblés (superposés ou juxtaposés), préférentiellement pour former un bloc et le procédé comprend, après l'étape e. (avant ou après l'étape f.), une étape de découpe, détournage ou sculptage, dans l'objet formé par l'assemblage d'éléments de matrices biologiques acellulaires et éventuellement de polymère(s), pour obtenir une forme différente correspondant à la forme désirée pour le dispositif médical selon l'invention.

Optionnellement, après l'étape f., le dispositif médical obtenu est ensuite :

- séché d'une part et/ou
- pressé pour obtenir une épaisseur uniforme d'autre part.

Pour le séchage, le dispositif médical selon l'invention peut être placé dans une étuve ou un four ou une enceinte de chauffe afin de permettre l'évaporation complète du solvant, à une température entre 0°C et 50°C, comprise entre 15 et 40°C, préférentiellement 30°C plus ou moins 5°, de façon à éviter une évaporation trop rapide et une déformation de la matrice biologique.

Pour le pressage, le dispositif médical selon l'invention est pressé dans une presse hydraulique sur une durée de 30 à 60 s, entre 50 bars et 200 bars et à une température entre 50°C et 100°C.

Selon une variante, ce n'est pas le dispositif médical qui est pressé mais ce sont les matrices biologiques acellulaires e début de procédé ou les éléments de matrice cellulaire à tout moment en court de procédé. Lorsque les matrices ou les éléments de matrices sont plans, ils peuvent être pressés dans une presse hydraulique entre 2 plateaux. Les matrices biologiques en relief ou les éléments de matrices biologiques en relief (non plans) ou les dispositifs médicaux selon l'invention peuvent être pressés dans des moules disposant des empreintes souhaitées (par exemple type molding machine for fabric cup).

Utilisation du dispositif médical selon l'invention

Le dispositif médical selon l'invention peut être utilisé pour toute application médicale en particulier comme implant en particulier en chirurgie. Il peut être utilisé en tant que tel ou comme implant, notamment comme implant biologique chirurgical. Selon une variante il s'agit par exemple d'un implant pour reconstruction mammaire ou d'un implant sous forme de tube pour des remplacements de trachées.

En particulier et de façon non limitative les dispositifs médicaux selon l'invention peuvent être utilisés pour les applications suivantes : réparation, régénération et remplacement des tissus mous et durs, dispositif de cicatrisation, bandage, patch, pansement, pansement pour brûlures, pansement pour ulcère, substitut cutané, hémostatique, dispositif de reconstruction trachéale, dispositif de sauvetage d'organes, substitut dural, patch dural, nerf guide, dispositif de régénération ou de réparation nerveuse, dispositif de réparation de hernie, maille de hernie, bouchon de hernie, dispositif de support temporaire de plaie ou de tissu, échafaudage d'ingénierie tissulaire, dispositif de réparation / régénération de tissu guidé, dispositifs de fixation pour mailles, membrane anti-adhérence, adhérence barrière, membrane de séparation des tissus, membrane de rétention, élingue, dispositif de reconstruction du plancher pelvien, dispositif de suspension urétrale, dispositif de traitement de l'incontinence urinaire, dispositif de réparation de la vessie, dispositif de gonflement ou de remplissage, dispositif de réparation de la coiffe des rotateurs, dispositif de réparation du ménisque, dispositif de régénération du ménisque, membrane de régénération tissulaire guidée pour les tissus parodontaux, dispositif d'anastomose, dispositif ensemençé de cellules, dispositif d'encapsulation cellulaire, dispositif de libération contrôlée, dispositif d'administration de médicaments, dispositif de chirurgie plastique, dispositif de lifting mammaire, dispositif de mastopexie, dispositif de reconstruction mammaire, dispositif d'augmentation mammaire, dispositif de réduction mammaire, appareils de reconstruction mammaire après mastectomie avec ou sans implants mammaires, appareil de rhinoplastie.

L'invention est à présent illustrée par des exemples.

Exemples

Exemple 1 : traitement d'une matrice biologique acellulaire

Une matrice dermique acellulaire plane sèche (taux d'humidité résiduel compris entre 10% et 18%) est placée sur une machine-outil à commande numérique. Une fraise carbure diamètre 5 mm est montée sur la machine-outil. Une vitesse de rotation de 20000 à 40000 tours/min est utilisée avec une avance de 2 m/min. La profondeur est variable en fonction de l'épaisseur finale

souhaitée. Le surfaçage peut être total ou ne concerner qu'une partie de l'implant de manière à délimiter des formes.

Exemple 2 : traitement d'une matrice biologique acellulaire

5 Une matrice dermique acellulaire plane sèche (taux d'humidité résiduel compris entre 10% et 18%) est placée sur une machine brosseuse / cardeuse. La surface de l'implant est ainsi traitée par des cartes de diamètre souhaitée (par exemple 105 mm) composées de fils métalliques (de diamètre par exemple 0,2 mm).

10 *Exemple 3 : traitement d'une matrice biologique acellulaire*

Une matrice biologique acellulaire plane est placée dans une machine de découpe numérique avec couteau oscillant. Un couteau oscillant découpe chaque lamelle selon le fichier 3D réalisé incluant ou non des éléments géométriques.

15 *Exemple 4 : traitement d'une matrice biologique acellulaire*

Une matrice dermique acellulaire sèche (taux d'humidité résiduel compris entre 10% et 18%) est traitée avec un champ électrique haute fréquence type Telea Biotech (4-64 MHz) de façon à créer des cavités et/ou perforations de 0,6mm de diamètre.

20 *Exemple 5 : Formation d'éléments de matrice biologique acellulaire et enduction*

25 Une lamelle est découpée dans une matrice dermique acellulaire traitée selon l'exemple 1 en un cercle de 12 cm de diamètre. Cette lamelle est disposée sur une table. La quantité souhaitée de P4HB étant de 0,0164 g/cm², une solution P4HB/acétone à 18% (w/w) est préparée. La quantité nécessaire est prélevée et déposée sur l'implant. Le casting knife est alors déplacé par translation sur l'implant afin d'uniformiser l'épaisseur de l'enduction. Dans le but d'automatiser l'opération une « coating machine » peut être utilisée. Une solution acétone/P4HB est préparée afin d'alimenter la machine. La solution est pompée à travers un « slot die » pour être appliquée sur l'implant biologique plan en mouvement. Dans un mode de réalisation préféré la largeur du slot die est de 600 mm (adaptée à la largeur de la pièce traiter), la vitesse de progression de l'implant est de 1 – 10 m/min. La lamelle suivante est alors ajoutée sur le polymère encore à l'état visqueux afin de permettre l'adhérence. Une pression peut être exercée pour favoriser l'adhérence. L'opération d'enduction peut être répétée sur la couche supérieure pour ajouter une couche supplémentaire.

30

Exemple 6 : exemple de procédé de dip coating

Un implant mammaire constitué de 24 lamelles de matrices biologiques acellulaires obtenues par exemple selon l'exemple 5 est maintenu assemblé par une traverse. La traverse est fixée sur une machine de dip coating en position verticale puis immergé par une machine dans un bac contenant une solution acétone/P4HB à la concentration souhaitée. L'implant mammaire est alors extrait du bac par un mouvement verticale ascendant à une vitesse de 25mm/min. La densité de P4HB obtenue par l'enduction est alors de 0,02 à 1 g/cm².

Exemple 7 : exemple de procédé par dip coating

Un implant mammaire (tel que celui de la figure 1) constitué de 24 lamelles de matrices biologiques acellulaires obtenues par exemple selon l'exemple 5 est maintenu assemblé par une traverse. L'implant est ensuite immergé dans un bac contenant une solution acétone/P4HB à la concentration souhaitée. L'implant mammaire est alors extrait du bac et soumis à une rotation planétaire de façon à uniformiser la couche de polymère.

Exemple 8 : exemple de séchage et pressage et caractéristiques des dispositifs médicaux obtenus

Une lamelle de matrice dermique obtenue selon l'exemple 5 est enduite à approximativement 0,03g/cm² de P4HB et est pressée pendant 30s à 100 bars de pression et 50°C (plateaux presse préalablement chauffée). Sur 3 éprouvettes testées, d'une épaisseur moyenne 1,35 mm, l'uniaxial tensile strength (UTS) max moyen est de 26,50 MPa.

Le test est réalisé sur un banc de mesure Instron modèle 3342/L2345. Le spécimen est découpé avec un emporte-pièce type bone shape type V cutter tel que décrit dans le standard ASTM D-638-5. La pièce ainsi découpée est introduite par chaque extrémité dans les mords pneumatiques du banc (60psi) en laissant une partie centrale de 2,5 cm. Une vitesse de 25 mm/min est appliquée jusqu'à rupture de la pièce. L'uniaxial tensile strength est reporté (max. force / surface sectionnelle).

Un T peel test est réalisé. Des spécimens de 2 cm x 6 cm sont découpés. L'enduction de P4HB est séparée de l'implant biologique sur une section de 1,5 cm x 2 cm. Les 2 morceaux ainsi séparés sont placés dans les mords pneumatiques (45 psi). La section de l'implant biologique enduite est séparée à une vitesse de 25 mm/min. La T-peel force est mesurée sur une largeur normalisée de 20 mm et sur une moyenne de 5 pics (charges). Sur les 3 spécimens testés, l'adhésion était plus forte de sorte que le test n'a pas permis de peler la couche enduite.

Exemple 9 : exemple de séchage et pressage et caractéristiques des dispositifs médicaux obtenus

Selon les mêmes conditions de tests précédentes, une lamelle découpée dans une matrice dermique traitée selon l'exemple 2 est enduite à approximativement 0,03 g/cm² de P4HB puis pressée pendant 60 s à 200 bars et 100°C aboutit à une valeur UTS max moyenne sur 3 éprouvettes de 27,65 MPa.

5

Exemple 10 : exemple de séchage et pressage et caractéristiques des dispositifs médicaux obtenus

Selon les mêmes conditions de tests précédentes, une lamelle découpée dans une matrice dermique traitée selon l'exemple 3 est enduite à approximativement 0,03 g/cm² de P4HB puis pressée pendant 30 s à 100 bars et 100°C aboutit à une valeur UTS max moyenne sur 3 éprouvettes de 33,07 MPa.

10

Revendications

[Revendication 1] Dispositif médical comprenant :

- un assemblage d'au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire, et
- au moins un polymère.

5 [Revendication 2] Dispositif médical selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polymère recouvre au moins un élément de matrice biologique acellulaire partiellement ou totalement.

[Revendication 3] Dispositif médical selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le polymère recouvre l'assemblage d'éléments de matrice biologique acellulaire partiellement ou totalement.

10 [Revendication 4] Dispositif médical selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le polymère est disposé en une ou plusieurs couche(s).

[Revendication 5] Dispositif médical selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce que les éléments de matrices biologiques acellulaires sont des couches de matrices biologiques acellulaires.

15 [Revendication 6] Dispositif médical selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce que les éléments de matrices biologiques acellulaires sont des lamelles de matrices biologiques acellulaires.

[Revendication 7] Dispositif médical selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce que les éléments de matrices biologiques acellulaires ont une épaisseur
20 maximale comprise entre 0,5 et 5 mm.

[Revendication 8] Dispositif médical selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce que les éléments de matrices biologiques acellulaires sont superposés les uns sur les autres horizontalement ou sont alignés verticalement les uns à côté des autres.

25 [Revendication 9] Dispositif médical selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce que tous les éléments de matrice biologique acellulaire proviennent d'une matrice biologique identique.

[Revendication 10] Dispositif médical selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce qu'au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire proviennent de matrices biologiques différentes.

[Revendication 11] Dispositif médical selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce que les éléments de matrice biologique acellulaire sont des éléments de matrice biologique d'origine humaine et/ou animale.

5 [Revendication 12] Dispositif médical selon la précédente revendication, caractérisé en ce qu'au moins un élément de matrice biologique acellulaire est un élément d'une matrice biologique acellulaire d'origine animale choisie parmi les matrices biologiques acellulaires d'origine porcine, bovine, équine, caprine, de poissons et leurs mélanges.

10 [Revendication 13] Dispositif médical selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce qu'au moins un élément de matrice biologique acellulaire est un élément d'une matrice biologique acellulaire choisie parmi les matrices biologiques suivantes : derme, sous-muqueuse intestinale, aorte, vessie, membrane amniotique, péritoine, péricarde, dure-mère, tendons, os, cartilage et leurs mélanges.

15 [Revendication 14] Dispositif médical selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le ou les polymère(s) sont choisis parmi les polymères suivants : polyhydroxyalkanoates, poly(glycolides), poly(lactide-co-glycolides), poly(lactic acid), poly(glycolic acid), poly(lactic acid-co-glycolic acids), polycaprolactones, poly(orthoesters), polyanhydrides, poly(phosphazenes), polyhydroxyalkanoates, polyesters, poly(lactide-co-caprolactones),
20 polycarbonates; tyrosine polycarbonates, polyamides, polyesteramides, poly(dioxanones), poly(alkylene alkylates), polyethers, polyvinyl pyrrolidones, polyurethanes, polyetheresters, polyacetals, polycyanoacrylates, poly(oxyethylene), copolymères de poly(oxypropylene), polyacetals, polyketals, polyphosphates, polyphosphoesters, polyalkylene oxalates, polyalkylene
25 succinates, poly(maleic acids), chitin, chitosan, et leurs mélanges.

[Revendication 15] Dispositif médical selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le ou les polymère(s) sont choisis parmi les polymères suivants : P4HB, co-polymères, et leurs mélanges.

30 [Revendication 16] Dispositif médical selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'au moins un élément de matrice biologique acellulaire comprend un ou plusieurs canaux ou cavités ou éléments creux à géométries variables.

[Revendication 17] Dispositif médical selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend un ou plusieurs canaux, cavités ou éléments creux ou plein à géométries variables.

[Revendication 18] Dispositif médical selon l'une des revendications 16 à 18, caractérisé en ce que les canaux, cavités ou élément creux ou plein à géométrie variable, ont une surface interne comprise entre $0,007 \text{ mm}^2$ et 1 mm^2 .

[Revendication 19] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon l'une des précédentes revendications, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en œuvre des étapes suivantes :

-a. prendre au moins une matrice biologique acellulaire et éventuellement la préparer sur au moins une partie de la matrice de façon à permettre l'adhérence d'une solution comprenant au moins un polymère sur ladite partie,

-b. découper au moins deux éléments de matrice biologique acellulaire dans la ou les matrice(s) biologique(s) acellulaire(s) de l'étape a., éventuellement en incluant des découpes destinées à la création de canaux, cavités, ou tout élément creux à géométrie variable à l'intérieur du dispositif médical,

- c. si la ou les parties de matrice(s) biologique(s) cellulaire(s) dans la ou laquelle(s) les éléments de matrice biologique acellulaire ont été découpés n'ont pas été préparés à l'étape a., alors au moins un éléments de matrice biologique acellulaire est préparé au moins sur une partie de façon à permettre l'adhérence d'une solution comprenant au moins un polymère sur ladite partie,

- d. éventuellement enduire partiellement ou totalement, au moins un élément de matrice biologique acellulaire avec une solution comprenant au moins un polymère,

- e. assembler les éléments de matrice biologique acellulaire ensemble sous une forme donnée,

- f. obligatoirement si l'étape d. n'a pas été réalisée ou optionnellement si l'étape d. a été réalisée : enduire partiellement ou totalement, au moins un élément de matrice biologique acellulaire et/ou l'assemblage d'éléments de matrice biologique acellulaire, avec une solution comprenant au moins un polymère.

[Revendication 20] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon la précédente revendication, caractérisé en ce qu'après l'étape e. il comprend une étape de découpe dans

l'objet formé par l'assemblage d'éléments de matrices biologiques acellulaires et de polymère, pour obtenir une forme différente.

5 [Revendication 21] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon l'une des revendications 19 ou 20, caractérisé en ce qu'au moins une des matrices biologiques acellulaires de l'étape a. est une matrice biologique acellulaire plane.

[Revendication 22] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon l'une des revendications 19 à 21, caractérisé en ce que l'enduction est réalisée à une température inférieure ou égale à la température de dénaturation du collagène.

10 [Revendication 23] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon la précédente revendication, caractérisé en ce que l'enduction est réalisée à une température comprise entre 10 et 60°C.

[Revendication 24] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon l'une des revendications 19 à 23, caractérisé en ce que la matrice biologique est séchée de façon à présenter un taux d'humidité résiduel compris entre 10% et 18%.

15 [Revendication 25] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon l'une des revendications 19 à 24, caractérisé en ce que l'étape de préparation de la matrice biologique cellulaire consiste en un traitement de surface chimique et/ou mécanique et/ou mécanique et/ou électrochimique et/ou physique.

20 [Revendication 26] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon l'une des revendications 19 à 25, caractérisé en ce que l'enduction est réalisée par solvant casting, spray coating ou dip coating.

[Revendication 27] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon l'une des revendications 19 à 26, caractérisé en ce que la solution comprenant au moins un polymère a été préalablement obtenue par solubilisation du ou des polymère(s) dans au moins un solvant polaire.

[Revendication 28] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon la précédente revendication, caractérisé en ce qu'après solubilisation du ou des polymère(s), la solution est dégazée et/ou débullée sous vide pour purger le mélange de bulles d'air.

30 [Revendication 29] Procédé de fabrication d'un dispositif médical selon l'une des revendications 19 à 28, caractérisé en ce la solution de polymère(s) comprend au moins du P4HB solubilisé dans une solution d'acétone.

[Revendication 30] Utilisation d'un dispositif médical selon l'une des revendications 1 à 18 en tant que tel ou comme implant.

[Revendication 31] Utilisation selon la revendication 30, d'un dispositif médical selon l'une des revendications 1 à 18 comme implant mammaire ou implant sous forme de tube pour le remplacement de trachée.

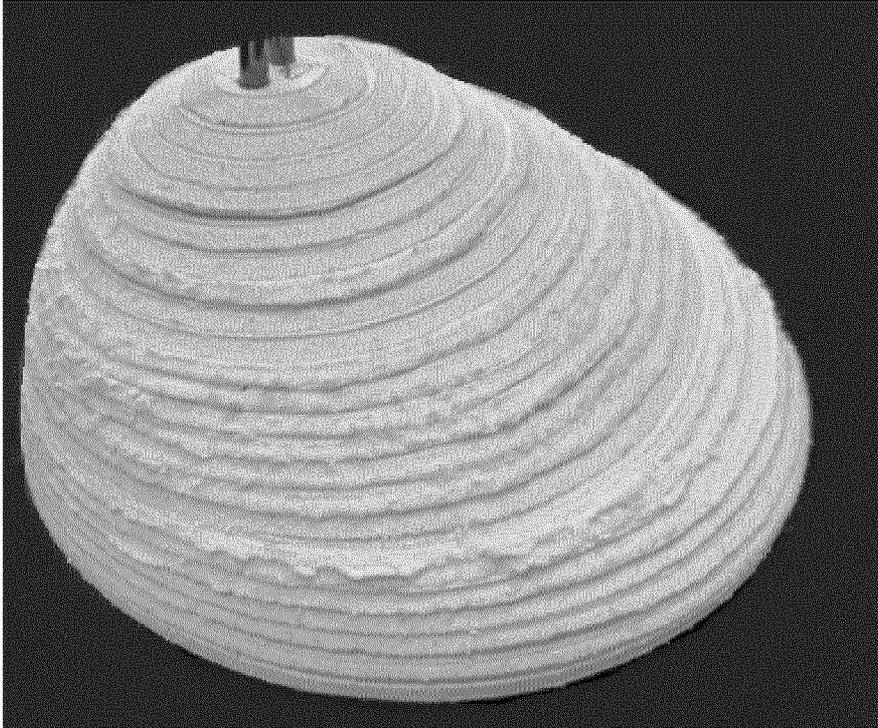


Figure 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/072473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61L 27/18(2006.01)i; A61L 27/34(2006.01)i; A61L 27/38(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016094166 A1 (CORMATRIX CARDIOVASCULAR INC [US]) 16 June 2016 (2016-06-16) columns 102-105 columns 118-123 claims; examples	1-31
A	WO 2015100120 A1 (TEPHA INC [US]) 02 July 2015 (2015-07-02) page 6, line 28 - page 7, line 30 page 11, line 30 - page 16, line 28	1-31
A	WO 2017139100 A1 (LIFECCELL CORP [US]) 17 August 2017 (2017-08-17) the whole document	1-31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 25 November 2021		Date of mailing of the international search report 03 December 2021
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Derrien, Anne-Cécile Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2021/072473

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016094166	A1	16 June 2016	EP	3229732	A1	18 October 2017
				WO	2016094166	A1	16 June 2016
WO	2015100120	A1	02 July 2015	CA	2933746	A1	02 July 2015
				EP	3086820	A1	02 November 2016
				ES	2834498	T3	17 June 2021
				US	2015182670	A1	02 July 2015
				WO	2015100120	A1	02 July 2015
WO	2017139100	A1	17 August 2017	AU	2017216898	A1	09 August 2018
				CA	3012849	A1	17 August 2017
				EP	3413938	A1	19 December 2018
				US	2017224869	A1	10 August 2017
				WO	2017139100	A1	17 August 2017

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2021/072473

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61L27/18 A61L27/34 A61L27/38 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61L		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2016/094166 A1 (CORMATRIX CARDIOVASCULAR INC [US]) 16 juin 2016 (2016-06-16) colonnes 102-105 colonnes 118-123 revendications; exemples -----	1-31
A	WO 2015/100120 A1 (TEPHA INC [US]) 2 juillet 2015 (2015-07-02) page 6, ligne 28 - page 7, ligne 30 page 11, ligne 30 - page 16, ligne 28 -----	1-31
A	WO 2017/139100 A1 (LIFECCELL CORP [US]) 17 août 2017 (2017-08-17) le document en entier -----	1-31
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
25 novembre 2021	03/12/2021	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Derrien, Anne-Cécile	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2021/072473

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2016094166 A1	16-06-2016	EP 3229732 A1 WO 2016094166 A1	18-10-2017 16-06-2016

WO 2015100120 A1	02-07-2015	CA 2933746 A1 EP 3086820 A1 ES 2834498 T3 US 2015182670 A1 WO 2015100120 A1	02-07-2015 02-11-2016 17-06-2021 02-07-2015 02-07-2015

WO 2017139100 A1	17-08-2017	AU 2017216898 A1 CA 3012849 A1 EP 3413938 A1 US 2017224869 A1 WO 2017139100 A1	09-08-2018 17-08-2017 19-12-2018 10-08-2017 17-08-2017
