

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : 2 955 258

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : 10 50355

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 31/728 (2006.01), A 61 K 31/717, 31/715, 9/50,
8/73, A 61 P 41/00, 17/00, 13/10, A 61 Q 19/08

①2 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20.01.10.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 22.07.11 Bulletin 11/29.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : BIOPHARMEX HOLDING LIMITED—
HK.

⑦2 Inventeur(s) : LAUGIER ELIZABETH.

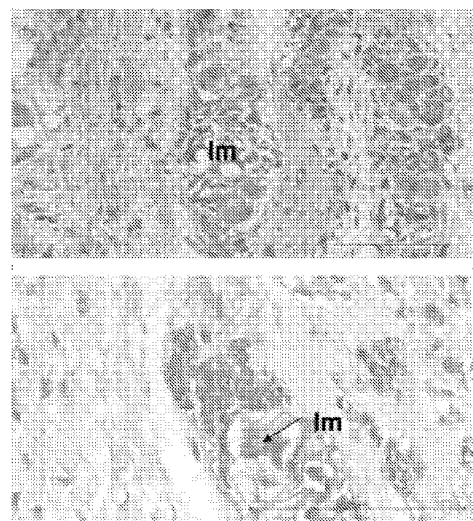
⑦3 Titulaire(s) : BIOPHARMEX HOLDING LIMITED.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

⑤4 COMPOSITION INJECTABLE.

⑤7 L'invention concerne une composition injectable des-
tinée à l'induction tissulaire des tissus mous par un système
de libération progressive immédiate et prolongée.

En particulier, l'invention concerne une composition
comprenant un gel d'au moins un premier polymère biodé-
gradable formant un premier agent de comblement de tis-
sus mous chez un animal, et une suspension dans ce gel de
microsphères d'un diamètre moyen compris entre 5 et 50
micromètres, lesdites microsphères comprenant 50 à 90%
en poids d'au moins un polysaccharide biodégradable par
rapport au poids total des microsphères, lesdites micros-
phères induisant un 2eme comblement par induction tissui-
laire et renfermant au moins un second polymère
biodégradable formant au moins un troisième comblement
des tissus mous chez un animal.



FR 2 955 258 - A1



L'invention concerne une composition injectable destinée à l'induction tissulaire des tissus mous par un système de libération progressive immédiate et prolongée.

5 **ETAT DE L'ART**

Depuis des dizaines d'années un grand nombre de produits ont été utilisés pour induire une néocollagenèse afin d'augmenter l'épaisseur d'un tissu mou ceci grâce à l'injection ou la mise en place d'implants induisant une réaction à corps étranger décrite dans l'art antérieur (Woodward, 1999; Curtis et coll, 10 1990; Salthouse, 1984; Cotran et coll., 1994; Tizard, 1996; Anderson 1994a).

Chacun de ces produits possédant des avantages et des inconvénients. Il existe essentiellement deux catégories de produits :

Les produits non dégradables:

15

Le plus ancien le gel de silicone, bon marché mais interdit aujourd'hui en raison de certaines réactions inflammatoires chroniques retardés, au delà de 20 années après l'injection. La fibrose de départ étant faible, les injections devaient être réitérées et des masses dures ayant tendance à la gravitation pouvaient 20 apparaître lors du vieillissement du tissu donnant des résultats inesthétiques à long terme, aspect boursoufflé et dur des tissus, ce produit n'étant pas résorbable.

Le Téflon a provoqué des infections et de grosses réactions inflammatoires et a aussi été interdit.

25

Les microsphères de PMMA dans un gel de gélatine ou de collagène , permettant une néo collagénose du tissu a représenté un progrès dans la durabilité des résultats mais le gel de collagène est susceptible de déclencher des réactions inflammatoires allergiques (test obligatoire) et les particules non résorbables ont amené les tissus à faire des capsules fibreuses (tendance des 30 tissus à isoler le corps étranger) et à enclencher de par leur non résorbabilité là aussi des réactions inflammatoires tardives qui bien que rares sont impossibles à maîtriser en raison de la non résorbabilité des particules.

Les produits dégradables:

L'implant à base d'acide polylactique (PLA) constitué d'un gel de carmellose contenant des microsphères de PLA de 40 à 60 microns. Atout majeur
5 pour les lipoatrophies où le tissu graisseux est inexistant et où la fibrose induite permet de remplacer les vides par une augmentation du derme avec une longue durée de vie. Inconvénient, il est extrêmement difficile à injecter et les particules de PLA de résorbabilité trop lente (plus de 3 ans) laissent la possibilité de création de réaction inflammatoire à long terme et obligent à des injections dans
10 le tissu profond en ôtant la possibilité de traiter les défauts superficiels.

Le gel d'acide hyaluronique contenant des microsphères de triphosphate de calcium, entraîne aussi une réaction à corps étranger, mais la durée de vie des particules est longue et peut aussi aboutir à des capsules fibreuses épaisses et donner des réactions inflammatoires non maîtrisées dans le temps.

15 Une demande de brevet WO/2001/012247 des Laboratoires Bioform qui décrit un gel de polysaccharide sélectionné dans le groupe des celluloses contenant de multiples particules de céramiques de 20 à 200 microns pour l'augmentation des tissus. Les particules ont une durée de vie longue (jusqu'à 7 ans) et peuvent entraîner là aussi des réactions inflammatoires des tissus non
20 contrôlées à type de nodules inflammatoires dits granulomes impossible à maîtriser et entraînant des répercussions à la fois esthétiques et psychologiques.

Il existe une demande de brevet WO 2008/147817 décrivant des microcapsules contenant de l'acide hyaluronique recouvert d'une couche de polymère, protéine ou polysaccharide, pour protéger l'acide hyaluronique lors
25 d'un injection et bénéficier d'un effet retard de la libération de l'acide hyaluronique. Cependant les particules décrites pour apporter suffisamment d'acide hyaluronique pour un effet de comblement sont de diamètre important allant jusqu'à 2mm. Les capsules réalisées par « coating » contiennent le principe actif qui sera libéré en totalité lors de la résorption membranaire, celle ci variant
30 dans le temps selon le matériau choisi (de quelques jours à plusieurs années).

Ce système d'encapsulation fait appel à un enrobage sous forme de membrane pour protéger l'actif contenu, c'est un système réservoir, la substance

ne pouvant être généralement libérée que lors de la dégradation de la membrane, il s'agit donc d'un mécanisme de libération retard.

La demande de brevet EP 0 499 164 décrit une composition comprenant une suspension d'une poudre fine d'un polymère hydrophile dans un vecteur
5 liquide constitué par un polymère hydrophobe. Le vecteur liquide est un polymère hydrophobe nécessaire selon ce document pour conserver une suspension des particules de polymère. En particulier ces polymères hydrophobes sont selon les exemples des alcools, le glycérol ou ses dérivés, ou un acide carboxylique. Cette composition est particulièrement adaptée pour remplacer un
10 fluide lubrifiant du corps humain ou animal. Ainsi le but est différent de celui de la présente invention, et les particules sont des particules de méthacrylate non dégradables.

La demande de brevet WO 2009/100422 décrit une composition injectable comprenant une matrice d'un gel biodégradable et un système de microparticules
15 contenant un agent bioactif. Cependant, d'une part l'hydrogel prévoit la présence de polyéthylène glycol, mais les microparticules sont également préparées à partir de polymères du type polyester, etc., et en particulier du type PLGA. Ainsi ce système injectable est relatif à l'art antérieur et n'est pas particulièrement adapté aux buts de la présente invention.

Enfin, la demande de brevet WO 2005/105167 décrit une composition
20 injectable comprenant des microparticules préparées à partir d'une solution d'alginate réticulé dans un bain de chlorure de baryum. Cependant, les microparticules, notamment d'une taille d'environ 200 microns et constituées uniquement d'alginate réticulé, ne sont pas particulièrement adaptées aux buts
25 de la présente invention.

Dans d'autres domaines techniques éloignés, de nombreux matériaux, surtout des polymères ont été *étudiés pour la conception de systèmes à libération contrôlée*. On retrouve les Polyesters, Poly anhydrides, POE, Polyamides et plusieurs polysaccharides. L'intérêt d'un polymère biodégradable
30 pour une libération prolongée de principe actif a démarré dans les années 1970 notamment avec le travail de Yoller et al., polymer news 1:9-15 (1970), depuis de nombreux polymères ont été préparés pour la libération d'agents actifs. Ces

matériaux ne doivent pas contenir d'impuretés (solvants) ni de résidus (monomères) provenant de leur fabrication. Les produits de dégradation ne doivent pas faire l'objet de toxicité.

5 **BUTS DE L'INVENTION**

L'invention a pour but principal de résoudre le problème technique consistant en la fourniture d'une composition injectable pour l'augmentation ou le comblement des tissus mous.

- 10 En particulier la présente invention a pour but de fournir une composition injectable utilisable dans le domaine de la chirurgie plastique, et notamment de la chirurgie esthétique, notamment pour la reconstruction ou comblement des tissus mous du corps humain, la restauration des déplétions tissulaires accidentelles ou médicamenteuse (lipoatrophies), ainsi que celles liées au
- 15 vieillissement (diminution du derme et perte du tissu adipeux) des soins dentaires à type de comblement des poches parodontales, ou de la chirurgie des cordes vocales ou des soins de l'incontinence urinaire.

Un des buts de l'invention est de remédier aux inconvénients des produits connus et d'améliorer les performances des traitements de comblement des

20 tissus mous du visage et du corps tant quantitativement, en particulier par la durée de leur action, le problème majeur des produits dégradables pour le comblement des tissus étant leur courte durée de vie ; que qualitativement par un mécanisme de collagenèse douce et contrôlée n'induisant qu'un très faible, voire aucun, risque inflammatoire incontrôlable à long terme, tout en

25 garantissant un comblement sur de longs mois et un non retour à l'état antérieur même après la disparition de la dite composition. L'invention a donc pour but de fournir une composition injectable pour le comblement des tissus mous avec une biodégradation optimale pour stimuler le mécanisme de collagenèse en évitant une réponse inflammatoire

- 30 Avantageusement, l'invention a pour but de fournir une composition injectable permettant dans un même temps, la néo-collagenèse induite couplée à une hydratation simultanée des tissus mous. Il s'agit de préférence non pas d'un

simple comblement retard mais de 2 actions simultanées: la formation d'un néo-tissu et une hydratation de ce nouveau tissu ceci dans le même temps dès la mise en place de la composition injectable.

L'invention a pour but également de limiter le nombre d'interventions, soit
5 en d'autres termes limiter le nombre d'injections sur une période de temps.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

Ainsi, la présente invention décrit une composition comprenant un gel
10 d'au moins un premier polymère biodégradable formant un premier agent de comblement de tissus mous chez un animal, et une suspension dans ce gel de microsphères d'un diamètre moyen compris entre 5 et 50 micromètres, lesdites microsphères comprenant 50 à 90% en poids d'au moins un polysaccharide biodégradable par rapport au poids total des microsphères, lesdites microsphères
15 renfermant au moins un second polymère biodégradable formant un second agent de comblement de tissus mous chez un animal.

Ledit polysaccharide biodégradable forme avantageusement un support matriciel pour les microsphères.

Il a été découvert qu'une telle composition permet de résoudre l'ensemble
20 des problèmes techniques énoncés ci-dessus, de manière fiable, reproductible et utilisable à l'échelle industrielle. L'invention est particulièrement utilisable dans le domaine de la reconstruction des tissus mous, notamment de la face et du corps humain, reconstruction par exemple suite à des pertes de tissu accidentelles, ou liées à une maladie (lipoatrophies), ou au vieillissement, dans le comblement
25 des poches parodontales (pyorrhées alveolo-dentaires), dans le traitement de l'incontinence urinaire, ou dans le traitement chirurgical des cordes vocales.

Par « gel d'au moins un polymère biodégradable » on entend un gel d'au moins un polymère dégradé progressivement, et typiquement sur plusieurs jours mais sur une période inférieure à environ 6 mois, en composants de bas poids
30 moléculaires et éliminés par des processus naturels lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée ou intradermique, dans le corps d'un animal à sang chaud, et typiquement d'un être humain. Un gel est généralement défini comme un réseau

tri-dimensionnel de solides dilué dans un fluide. On parle d'hydrogel lorsque le fluide est l'eau. Le gel de l'invention est constitué typiquement d'un agent de comblement de tissus mous, et par exemple d'alginate, ou de glycosaminoglycannes, comme le chondroïtine sulfate, le dermatane sulfate, le
5 kératane sulfate, l'héparine ou le sulfate d'héparane, et de préférence d'acide hyaluronique. L'invention couvre également des gels à base de mélanges d'alginate et/ou de glycosaminoglycannes, et de préférence d'acide hyaluronique. Des agents de comblement de tissus mous sont connus par l'homme du métier de la chirurgie plastique, et certains sont référencés dans l'ouvrage : "Esthétique
10 du visage: Techniques de comblement et remodelage, Avancées en dermatologie cosmétique, Jean Carruthers, Daphné Thioly-Bensoussan, Elsevier Masson, 2005" ou dans "L'art du comblement et de la volumétrie en esthétique, Dr Annick Pons Guiraud, 1999".

Les « microsphères » sont dans le cadre de l'invention des matrices
15 comprenant un ou plusieurs polysaccharides biodégradables. Ce terme ne couvre pas des microcapsules qui visent un enrobage du gel par une couche de protection du type « coating ».

La microsphère ou système matriciel dispersé est une matrice de polymère où le ou les agents de comblement sont dispersés dans la dite matrice,
20 la libération est immédiate dès la mise en place du système, elle est progressive, continue jusqu'à la résorption complète de la matrice. Il s'agit donc d'une libération immédiate, progressive et contrôlée dépendante de la vitesse de résorption de la dite matrice dans le milieu vivant. Le système matriciel dispersé ou microsphère de l'invention délivre donc par diffusion progressive l'agent de
25 comblement dès la mise en place dans le tissu, où la diffusion dudit agent de comblement est concomitante à la résorption de la matrice sur un temps déterminé et connu.

La combinaison d'un polysaccharide biodégradable et d'un agent de comblement polymérique biodégradable permet de former des microsphères
30 particulièrement adaptées pour résoudre l'ensemble des problèmes technique à résoudre.

D'autre par les microsphères de la présente invention permettent d'induire un 2^{ème} comblement par induction tissulaire, au-delà du premier effet de comblement physique.

La proportion de 50 à 90% en poids d'au moins un polysaccharide
5 biodégradable par rapport au poids total des microsphères s'entend du polysaccharide biodégradable à l'exclusion du ou des agents de comblement contenu dans les microsphères qui peuvent être eux aussi des polysaccharides (par exemple: hyaluronate).

Avantageusement, les microsphères sont biorésorbables. On
10 entend par « biorésorbable » des microsphères se résorbant de manière naturelle, et de préférence dont les métabolites, atoxiques sont éliminés via les processus naturels de l'organisme, de préférence entre environ un et six mois de présence dans le corps d'un animal à sang chaud, et typiquement d'un être humain.

15 Ainsi, selon l'invention, les microsphères sont en suspension dans le gel d'au moins un polymère biodégradable formant agent de comblement. Ce gel de polymère peut formé par un polymère ou mélange de polymères identiques à ceux refermés dans les microsphères. Ceci permet avantageusement de suppléer l'effet ou l'action de comblement du gel de polymère par l'apport d'un agent de
20 comblement libéré par les microsphères.

Les microsphères sont préparées notamment par atomisation.

Avantageusement, les microsphères ont un diamètre moyen compris entre 5 et 50 microns, et de préférence compris entre 10 et 40 microns, et encore de préférence compris entre 20 et 40 microns.

25 Typiquement la densité apparente des microsphères est comprise entre 100 et 800 g/L.

Selon un mode de réalisation préférée, le polysaccharide biodégradable servant à la préparation des microsphères est choisi parmi le groupe consistant en un dérivé de la cellulose, un éther de cellulose, comme par exemple une
30 carboxyalkyl cellulose, et de préférence la carboxyméthyl cellulose, une alkylhydroxy cellulose, et de préférence l'éthylhydroxyméthyl cellulose, l'éthylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl méthyl cellulose, l'hydroxy méthyl

microsphères comprenant 4 composants (deux polymères formant agents de comblement et deux polysaccharides), et de préférence un mélange de hyaluronate, alginate, cellulose, et amidon, ou leurs dérivés.

5 Selon une variante préférée, la composition de l'invention comprend un gel d'acide hyaluronique, ou l'un de ses sels et éventuellement un dérivé cellulosique, et de préférence la carboxyméthyl cellulose, et une suspension de microsphères comprenant 5 composants (deux polymères formant agents de comblement et trois polysaccharides), et de préférence un mélange de hyaluronate, alginate, cellulose, agarose, maltodextrine, ou tréhalose.

10 Avantageusement les microsphères de l'invention comprennent à titre de polysaccharide biodégradable un mélange d'au moins deux dérivés de cellulose, et de préférence de Carboxyméthyl cellulose (CMC) et de HydroxyPropyl Cellulose (HPC).

La présente invention concerne également un implant injectable pour le comblement des tissus mous caractérisé en ce qu'il comprend ou est constitué d'une
15 composition telle que définie précédemment.

Avantageusement, La présente invention concerne également un implant injectable pour l'hydratation des tissus mous, et en particulier des tissus comblés, caractérisé en ce qu'il comprend ou est constitué d'une composition telle que définie
précédemment.

20 Selon une variante l'implant est injectable par voie sous-cutanée, intradermique, intragingival, intraarticulaire, ou intramusculaire, ou intracartilagineux, ou intramuqueux.

Selon un mode de réalisation particulier, l'implant est destiné à la chirurgie reconstructrice ou esthétique des tissus mous, en particulier du visage et du corps, notamment dans le cadre de pertes de tissu liées à un accident, au vieillissement, ou
25 secondaire à certaines maladies telles qu'une immunodéficience, comme pour des patients atteints du VIH, et particulièrement la lipo-atrophie, à une maladie parodontale (poche parodontale), ou le traitement de l'incontinence urinaire, ou la chirurgie des cordes vocales.

La présente invention permet notamment d'obtenir un effet stimuloire
30 (induction tissulaire, c'est-à-dire induire la formation tissulaire) avec simultanément création d'un néo-tissu et hydratation locale.

cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, l'hydroxyméthylpropyl cellulose, une alkyl cellulose, et de préférence une éthyl cellulose ou une méthyl cellulose, ou un ester de cellulose, comme par exemple une cellulose acétate, une cellulose propionate ; une cellulose nitrate; une gomme telle que la gomme arabique, une maltodextrine, un amidon, un dérivé d'amidon (par exemple choisi selon *The International Numbering System for Food Additives*), un chitosane, une chitine, 5 un agarose, un tréhalose et l'un quelconque de leurs mélanges.

De manière préférée, microsphères comprennent ou sont constituées d'un mélange sous forme matricielle de carboxyméthyl cellulose et d'alginate de calcium, ou de carboxyméthyl cellulose, d'alginate, et d'acide hyaluronique, ou un 10 de ses sels, ou de carboxyméthyl cellulose, d'alginate, d'acide hyaluronique, ou un de ses sels, et d'amidon, et/ou de maltodextrine, et/ou de tréhalose.

Parmi les sels d'acide hyaluronique on fait référence aux hyaluronates, notamment sous forme de sel de sodium, de calcium, de baryum ou de potassium. 15

Parmi les sels d'alginate, on fait référence en particulier aux sels de calcium ou de sodium.

Avantageusement, les polymères biodégradables sont d'origine végétale ou synthétique notamment pour éliminer tout risque de possibilité allergique des dérivés animaux. 20

Selon un mode de réalisation préféré, les microsphères comprennent ou sont constituées d'un mélange sous forme matricielle de dérivés cellulosiques, de préférence de carboxyméthyl cellulose et hydroxypropyl cellulose ; et/ou d'un dérivé d'amidon et/ou de maltodextrine et/ou de tréhalose ; et d'un élément 25 choisi dans la famille des glycosaminoglycannes, comme par exemple un dérivé de hyaluronate (sel de sodium, de calcium, de baryum ou de potassium) et/ou un dérivé d'alginate (sel de calcium ou de sodium).

Avantageusement, les microsphères comprennent à titre de polysaccharide biodégradable un mélange d'au moins deux dérivés de cellulose, 30 et de préférence de Carboxyméthyl cellulose (CMC) et de HydroxyPropyl Cellulose (HPC).

De préférence, la suspension est stérile. Une étape typique de stérilisation est typiquement un traitement en autoclave à contre-pression.

Le gel vecteur des particules de l'invention est typiquement un hydrogel d'alginate ou un de ses sels, de préférence l'alginate de calcium ou de sodium, 5 ou un hydrogel d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels, et de préférence un hyaluronate de calcium ou de sodium.

Selon un mode de réalisation le gel vecteur est un hydrogel biodégradable comprenant ou composé d'au moins 2 polymères dont un choisi dans la famille des glycosaminoglycanes, et de préférence un hyaluronate de sodium, et un 10 autre choisi parmi un dérivé cellulosique, et de préférence la carboxyméthyl cellulose. La présence d'un dérivé cellulosique permet d'améliorer la stabilité de la suspension.

Selon une variante préférée, la composition de l'invention comprend un hydrogel d'alginate ou un de ses sels, de préférence l'alginate de calcium ou de 15 sodium, et une suspension de microsphères d'au moins un polysaccharide renfermant un hydrogel d'alginate ou un de ses sels, de préférence l'alginate de calcium ou de sodium.

Selon une variante préférée, la composition de l'invention comprend un gel d'acide hyaluronique, ou l'un de ses sels, et éventuellement un dérivé 20 cellulosique, et de préférence la carboxyméthyl cellulose, et une suspension de microsphères d'au moins un polysaccharide renfermant un gel d'acide hyaluronique, ou l'un de ses sels, de préférence le hyaluronate de calcium ou de sodium.

Selon une variante préférée, la composition de l'invention comprend un 25 gel d'acide hyaluronique, ou l'un de ses sels, et éventuellement un dérivé cellulosique, et de préférence la carboxyméthyl cellulose, et une suspension de microsphères comprenant 3 composants (deux polymères formant agents de comblement et un polysaccharide), et de préférence un mélange de hyaluronate, alginate, et cellulose, ou leurs dérivés.

30 Selon une variante préférée, la composition de l'invention comprend un gel d'acide hyaluronique, ou l'un de ses sels et éventuellement un dérivé cellulosique, et de préférence la carboxyméthyl cellulose, et une suspension de

La présente invention permet notamment de mettre en place 3 mécanismes distincts en une seule application. Un premier mécanisme de comblement lié au gel vecteur, simple et immédiat, un second mécanisme de comblement dans les 1 à 6 mois qui suivent par la réaction à corps étranger
5 représenté par les microsphères entraînant une néo-collagénèse contrôlée, et donc à la durabilité dudit comblement primeur et un troisième mécanisme d'hydratation direct par la diffusion progressive et continue du gel dans les tissus suivant la dégradation des particules améliorant la qualité du tissu in situ et du nouveau tissu sans intervention supplémentaire.

10 Ainsi l'invention concerne une composition destinée à une action triple au niveau de la zone tissulaire d'injection: effet de comblement direct du tissu, effet d'induction tissulaire par néo-collagénèse avec montée du tissu sur environ 45 jours, et comblement tissulaire par relargage du ou des agents de comblement progressivement suivant la dégradation des microsphères.

15 Lors de la mise en place d'un implant, la réaction inflammatoire est fondamentalement une réponse protectrice dont le but est de débarrasser le site d'implantation du corps étranger.

La première phase de courte durée est d'abord déclenchée par l'acte lui-même (chirurgie ou injection).

20 La deuxième phase est une phase vasculaire: augmentation du débit sanguin et de la perméabilité vasculaire pour permettre aux protéines plasmatiques et aux leucocytes de quitter la circulation pour se mettre sur le site d'implantation, neutrophiles et monocytes pour nettoyer le site du corps étranger.

25 La troisième phase correspond à la phagocytose, reconnaissance de l'implant ou des implants à ingérer et dégradation complète si le matériau est biodégradable. Il y a libération d'enzymes (collagénases et élastases), afflux de fibroblastes activé par des facteurs de croissance et activation de ces fibroblastes pour la réparation tissulaire entraînant la régénération du tissu in situ par
30 remodelage du tissu conjonctif se manifestant par une synthèse du collagène.

Si la surface de l'implant est trop grande il y a augmentation de la réaction inflammatoire en causant des dommages cellulaires, c'est la raison pour

laquelle l'implant choisi contient des matrices de préférence de 30 à 40 microns de diamètre moyen.

D'autre part un implant non dégradé ou dégradé lentement entraîne la formation d'une capsule fibreuse isolant le corps étranger pouvant donner lieu à des réactions intenses et sans fin puisque le corps étranger ne peut-être digéré par les dites cellules. C'est la raison pour laquelle il est choisi des polymères rapidement dégradables déclenchant la collagenèse mais n'entraînant quasiment aucune possibilité de réaction inflammatoire permanente et susceptible de créer des défauts inesthétiques, gênants ou non fonctionnels, à la surface du tissu mou.

L'implant de l'invention dès sa mise en place va se dégrader en libérant les différents polymères composant la matrice des microsphères tout en induisant la réaction cherchée de levée du tissu. Ceci est confirmé par les photographies des tissus (figures 4 et 5).

Dans ce choix il est important, pour que cette réaction tissulaire ait lieu, d'avoir un implant rapidement résorbable mais dégradé dans pas moins d'environ 1 mois à 2 mois afin de laisser le temps à la formation de mécanisme de néo-collagenèse. Plus d'environ 6 mois ne s'avère pas nécessaire car la collagenèse créée les premières semaines s'arrête de toute façon même si l'implant persiste mais n'arrêteront pas la réaction inflammatoire et la création de capsules fibreuses qui deviendront des inconvénients à ce mode thérapeutique choisi. Il vaut mieux alors une deuxième stimulation avec ce même implant à environ 3 mois pour une nouvelle poussée du tissu alors même que le tissu sera exempt totalement ou quasiment de la mise en place précédente des matrices qui auront été phagocytées.

Les échographies réalisées successivement à 15 jours puis à 30 jours démontrent bien que la levée du tissu (environ 1 à 2 mn selon l'âge du sujet et le lieu injecté en 1 seule mise en place de l'implant) est précoce et persistante dans le temps (au moins 4 mois) tout en permettant au tissu injecté de restaurer son intégrité. La réaction tissulaire de levée du tissu s'arrête de toute façon au bout de 2 mois même si l'implant est toujours en place.

Les figures 4 et 5 montrent les tissus après injection de l'implant.

L'apport de la conjugaison des différents polymères formant la matrice, au tissu lors de sa dégradation, et au fur et à mesure, permet de plus une hydratation dans le même temps du nouveau tissu grâce aux propriétés physico-chimiques desdits polymères utilisés et choisis et pour lesquels on connaît le fort pouvoir hydratant.

Ainsi, les agents de comblement préféré sont ceux hydratant les tissus néo-synthétisés.

En particulier, le rôle de l'acide Hyaluronique est connu dans celui de l'hydratation en agissant par ses interactions avec des protéines de liaison et surtout avec son récepteur transmembranaire (Tool B.P. 2001, sem.cell.Devel.Biol.12: 79-87, Stuart A.J., Drug Delivery, 12: 327-342,2005). L'activation de ce récepteur joue un rôle dans la multiplication et la prolifération cellulaire, l'angiogenèse. Donc cette action tertiaire (l'action 1 permet un volume simple lié au gel porteur, l'action 2 une collagenèse liée à la réaction du tissu où les matrices ont été placées) permet de garder le volume et l'hydratation de la peau véritable bain pour le tissu à régénérer, permettant une durée moyenne de 3 à 6 mois.

De même l'acide alginique ou ses sels est un polysaccharide qui possède des propriétés gonflantes et hydratantes de grande utilité dans la reconstruction tissulaire.

Ces polymères sont donc des polymères formant agents de comblement de choix pour la présente invention.

Les microsphères de l'invention ont une durée de vie de 1 à 6 mois avec une réponse inflammatoire très mesurée, évitant toute réaction tardive, le phénomène de granulation s'arrêtant lors de la disparition des microsphères et permettant un nouvel apport du ou des gels de polymère biodégradable progressivement libéré en remplacement du gel vecteur initial, augmentant encore les résultats de comblement, et améliorant la durée de comblement ainsi que la qualité du tissu.

En effet un implant est un corps étranger, il n'est pas souhaitable que sa durée de vie excède 6 mois puisque la réaction de collagenèse est rapide entre 30 et 60 jours pour une application du produit et sert de comblement mécanique

plus résistant au temps que les produits à base de hyaluronate natif ou d'alginate natif non encapsulés.

La présente invention permet le comblement des tissus, grâce notamment à la tolérance, à la durabilité (ni trop longue ni trop courte) et à la tolérance du corps aux produits utilisés, voire l'élimination de risques à long terme, tout en gardant une utilisation commode d'emploi, avec une bonne injectabilité, et un temps de résorption bien défini que ce soit celui du vecteur (gel) ou celui des microsphères.

Avantageusement, la présente invention permet d'éviter les tests d'allergénicité.

L'invention concerne également une trousse pour la chirurgie reconstructrice ou esthétique comprenant un implant injectable tel que défini précédemment et une seringue d'injection, de préférence prête à l'emploi.

Avantageusement, la seringue d'injection comprend une aiguille ayant une gauge comprise entre 26 G et 30 G. La composition de l'invention est particulièrement adaptée pour de telles aiguilles.

L'invention concerne une méthode de soin de dermatologie cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend l'injection d'une ou plusieurs doses d'une composition telle que définit précédemment ou d'un implant injectable tel que défini précédemment.

En particulier, la méthode de soin de dermatologie cosmétique est destinée à la chirurgie reconstructrice ou esthétique des tissus mous, en particulier du visage et du corps, notamment dans le cadre de pertes de tissu liées à un accident, au vieillissement, ou secondaire à certaines maladies telles qu'une immunodéficience, et particulièrement la lipo-atrophie, qu'une maladie parodontale (poche parodontale), le traitement de l'incontinence urinaire, ou la chirurgie des cordes vocales.

Une méthode de dermatologie cosmétique a pour but d'améliorer l'apparence du patient.

Avantageusement, la méthode de soin de dermatologie cosmétique de l'invention est destinée au comblement dermique, et/ou hypodermique, et/ou musculaire, et/ou du cartilage, et/ou des muqueuses.

Les microsphères de l'invention ne se dissolvent pas dans le gel. Les microsphères sont sensiblement résistantes aux contraintes mécaniques liées à leur mise en suspension dans le gel. Les microsphères également sont sensiblement stables (absence significative de libération de l'agent de comblement contenu dans les microsphères) lors de la stérilisation à 120°C - 20 à 40 minutes, et ne se dissolvent pas dans l'hydrogel dans le temps (environ 2 ans) à température ambiante après stérilisation.

Sur les figures :

10 - La figure 1 représente schématiquement une microsphère de l'invention comprenant une matrice de quatre polysaccharides biodégradables dont deux agents de comblement (HA et alginate) ;

15 - La figure 2 représente schématiquement une microsphère de l'invention comprenant une matrice de trois polysaccharides biodégradables dont deux agents de comblement ;

- La figure 3 représente schématiquement une microsphère de l'invention comprenant une matrice de deux polysaccharides biodégradables dont un agent de comblement ;

- Dans les figures 1, 2 et 3 :

20 A= Carboxyméthyl cellulose (CMC)

B= Amidon

C= Acide hyaluronique (HA)

D= Alginate

25 - La figure 4 représente une photographie d'une coupe histologique d'un tissu après injection sous-cutanée de 0,2mL de composition comprenant une suspension de microsphères de CMC et d'acide hyaluronique natif, dispersées dans un hydrogel de CMC à 0,5%.

30 - La figure 5 représente une photographie d'une injection sous-cutanée d'une composition de l'invention comprenant 0,2mL d'une suspension de microsphères de CMC, avec un acide hyaluronique natif et un alginate de calcium, dispersées dans un hydrogel de CMC à 0,5%.

Dans l'hydrogel utilisé la CMC (CarboxyMéthyl Cellulose) a été utilisée en lieu et place d'un agent de comblement comme l'acide hyaluronique pour étudier la biodégradation des microsphères seules.

5 Légende : Ep : Epiderme, D: Derme, HD: hypoderme, mu-P : muscle peauciers.

- La figure 6 représente une échographie réalisée 7 semaines après l'injection d'une composition de l'invention.

10 Les composés selon la présente invention sont préparés sous forme de compositions topiques, notamment de compositions cosmétiques, dermatologique, pour la dermatologie cosmétique.

Les termes « quantité efficaces », utilisés ici, signifient une quantité d'un composé ou de composition suffisante pour induire significativement un effet positif, incluant indépendamment ou en combinaison les effets décrits dans la présente invention.

15 D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à l'homme de l'art suite à la lecture de la description explicative qui fait référence à des exemples qui sont donnés seulement à titre d'illustration et qui ne sauraient en aucune façon limiter la portée de l'invention.

20 Les exemples font partie intégrante de la présente invention et toute caractéristique apparaissant nouvelle par rapport à un état de la technique antérieure quelconque à partir de la description prise dans son ensemble, incluant les exemples, fait partie intégrante de l'invention dans sa fonction et dans sa généralité.

Ainsi, chaque exemple a une portée générale.

25 D'autre part, dans les exemples, tous les pourcentages sont donnés en poids, sauf indication contraire, et la température est exprimée en degré Celsius sauf indication contraire, et la pression est la pression atmosphérique, sauf indication contraire.

EXEMPLES

Exemple 1 : Préparation d'un gel de polymère biodégradable:

5 On prépare une solution d'un fluide vecteur ou hydrogel permettant la suspension des microsphères (par exemple une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 2 millions de Daltons avec une concentration comprise entre 0,5 et 3 % en volume) tel que:

Dans un réacteur en verre de 1L, on introduit successivement 6g de chlorure de sodium dans 600ml d'eau stérile.

Après dissolution du chlorure de sodium au sonicateur, on ajoute 4g d'acide Hyaluronique (PM 2 Millions de Daltons) en prenant soin d'effiloche le plus possible les fibres d'acide Hyaluronique à la main.

Après avoir agité le milieu hétérogène à la spatule pendant 2 minutes, le réacteur est placé à 4°C pendant 20 h sans agitation et couvert de papier aluminium pour protéger le milieu réactionnel.

Exemple 2 : Préparation de microsphères de l'invention :

20 **Production des microsphères de l'invention par atomisation d'une solution et réaction chimique finale:**

On prépare un composé de gel de hyaluronate de sodium afin d'obtenir la résistance à la chaleur, en association avec un gel de CMC, un gel d'amidon et un gel de dextran, pour former les matrices, les dites matrices ayant une taille de 20 à 40 microns.

Les microsphères sont préparées indépendamment de l'hydrogel.

Méthode:

- préparation de la solution à atomiser:

dissoudre 64 g de carboxyméthylcellulose dans 800 ml d'eau purifiée préalablement chauffée (50 +/- 5°C) sous agitation;

5 ajouter 200ml d'isopropanol, puis 8g d'hyaluronate de sodium, 4g de maltodextrine, 4g de gel d'amidon natif;

maintenir la suspension sous agitation par barreau aimanté

-réglage de l'atomiseur pour obtenir des microsphères de 30 microns (sd 10 microns):

10 utilisation d'un atomiseur de type BÜCHI B-290;

réglage de l'air comprimé sur 6 bar;

pompe d'aspiration air/solvant à 100%;

pompe péristaltique de prélèvement de la suspension réglée à 30%;

15 température d'injection 180°C;

la température de sortie sera d'environ 80°C;

nettoyage automatique de la buse d'injection réglé sur 2" (échelle de 0 à 9);

20 -atomisation:

calibrage préalable de l'appareil avec l'eau de rinçage;

ajustement de la température d'injection pour obtenir une température de sortie de 80°C;

mise en route du traitement;

25 -récupération des matrices sous forme de microsphères;

laisser refroidir la machine;

démonter le cyclone et récupérer la poudre (environ 80g);

-réaction chimique finale:

30 T zéro dans un bécher de 500ml verser 400 ml d'isopropanol + 50 g de microsphères fabriquées ci-dessus; agiter;

T 10min ajouter du chlorure de calcium en quantité stoechiométrique, agiter 30 min;

T 40 min après 30 minutes, ajouter 50ml d'eau purifiée, agitation rapide;

T 50min après 10 minutes, mettre à l'étuve à 105°C pour séchage;
Récupération des matrices sous forme de microsphères.

5

Exemple 3 : Préparation de microsphères de l'invention :

Production des microsphères par atomisation directe:

10 On prépare un composé de gel d'alginate et de hyaluronate de calcium afin d'obtenir la résistance à la chaleur, en association avec un gel de CMC pour former des matrices, les dites matrices ayant une taille de 20 à 40 microns.

Les microsphères sont préparées indépendamment du gel de polymère biodégradable.

15

Méthode:

- préparation de la solution à atomiser:

dissoudre 40gr de carboxyméthylcellulose et 24 gr d'HPC dans 600 ml d'eau purifiée préalablement chauffée (60 +/- 5°C) sous agitation;

20 ajouter 400ml d'isopropanol, puis 8g d'alginate de Calcium et 8g de hyaluronate de Calcium;

maintenir la suspension sous agitation par barreau aimanté;

-réglage de l'atomiseur pour obtenir des matrices sous forme de microsphères de 30 microns (sd 10 microns):

25 utilisation d'un atomiseur de type BÜCHI B-290;

réglage de l'air comprimé sur 6 bar;

pompe d'aspiration air/solvant à 100%;

pompe péristaltique de prélèvement de la suspension réglée à

30%

30 température d'injection 180°C;

la température de sortie sera d'environ 80°C;

nettoyage automatique de la buse d'injection réglé sur 7" (échelle de 0 à 9):

- atomisation;
- calibrage préalable de l'appareil avec l'eau de rinçage;
- 5 ajustement de la température d'injection pour obtenir une température de sortie de 80°C;
- mise en route du traitement;
- récupération des matrices sous forme de microsphères:
- laisser refroidir la machine;
- 10 démonter le cyclone et récupérer la poudre (environ 80g);

Exemple 4 : Préparation d'un gel de biopolymère:

On prépare une solution d'un hydrogel (par exemple une solution ou un
15 gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 2,5 millions de Daltons avec une concentration comprise entre 1 et 2 % en volume) tel que:

Dans un réacteur en verre de 1l, on introduit successivement 6g de chlorure de sodium dans 600ml d'eau stérile.

Après dissolution du chlorure de sodium au sonicateur, on ajoute 4g
20 d'acide Hyaluronique (PM 2,5 Millions de Daltons) en prenant soin d'effiloche le plus possible les fibres d'acide Hyaluronique à la main.

Après avoir agité le milieu hétérogène à la spatule pendant 2 minutes, le réacteur est placé à 4°C pendant 20 h sans agitation et couvert de papier aluminium pour protéger le milieu réactionnel.

25

Exemple 5 : Mise en suspension des microsphères dans le gel de polymère biodégradable :

On introduit ensuite 40%, 30% ou 20% en volume de phase matricielle
30 dispersée (microsphères) de l'exemple 2 ou 3 de dans le gel de l'exemple 1 ou 4, de manière à obtenir une suspension homogène, typiquement par utilisation d'un moyen d'homogénéisation de type mélangeur.

L'implant injectable selon l'invention peut être présenté sous la forme d'une seringue pré-remplie prête à l'emploi, d'un flacon pré-rempli prêt à l'emploi, ou d'un lyophilisat à reconstituer extemporanément.

5 **Exemple 6 : Caractérisation des microsphères de l'invention :**

Le tableau 1 illustre certaines caractéristiques des microsphères de l'invention. On note que la taille ou diamètre moyen des microsphères peut être ajusté en fonction de la proportion des différents constituants.

H% signifie « pourcentage d'humidité ». C'est une mesure systématique après lyophilisation et atomisation. Cela permet de calculer la matière sèche résiduelle du produit, sachant que tous les calculs de formules sont réalisés sur la matière sèche.

5 Densité apparente : il s'agit du « Dzéro ». Cela signifie « densité de la poudre sans la tasser ». Cela s'entend par comparaison au « Ddix » (burette tapée 10 fois pour tasser la poudre). Le principe consiste à verser dans une éprouvette tarée exactement 250 ml de poudre, puis de peser pour obtenir une densité apparente en grammes par litre.

10 Le diamètre moyen est mesuré selon le protocole suivant : Le diamètre des microsphères est mesuré à l'aide d'un granulomètre laser, en l'occurrence de type MALVERN, d'où la précision des résultats donnés.

15 Plusieurs essais de fabrication des matrices ont été réalisés par la conjugaison de 1 ou plusieurs éléments afin de comprendre et d'analyser la réaction du tissu au contact desdites microsphères. Le diamètre des microsphères ainsi que l'évaluation de leur densité permet de modifier le procédé de fabrication en fonction des éléments choisis pour la formation des microsphères. L'agent de comblement (principe actif) incorporé aux microsphères
20 a été pour cet essai là du hyaluronate mais le but principal initial résidait dans le test des matrices dans un tissu vivant.

Exemple 7 : Injection d'une composition de l'invention :

25 **Etude et objectivation de l'induction tissulaire (réaction à corps étranger) par injection d'une composition de l'invention comprenant de 2 ou 3 polymères résorbables.**

30 L'objectif de l'étude était d'évaluer les effets locaux après implantation dans les tissus sous cutanés.

Chez le rat de 13 éléments de compositions et combinaisons différentes de matrices dans un essai pour visualiser la réaction d'induction tissulaire après une période de 4 semaines.

5 Chaque élément d'essai a été injecté une fois à plusieurs femelles à raison de 2 injections par élément; en parallèle les animaux ont reçu dans les mêmes conditions une injection d'élément contrôle (CMC à 0.5% ou 2%).

Les effets induits par les éléments d'essai ont été comparés à ceux des éléments contrôle sur les mêmes animaux.

10 Après implantation, les animaux ont été observés quotidiennement au cours de la période d'observation de 4 semaines ; à la fin de la période d'implantation, des examens histologiques des sites de peau injectés ont été réalisés.

15 Le rat est l'espèce « rongeur » habituellement utilisée et recommandée par les autorités officielles pour l'évaluation de la tolérance des éléments d'essais par ce type de méthode.

La méthodologie utilisée était adaptée de la norme NF EN ISO 10993-6 – Août 2007 concernant « Les effets biologiques des dispositifs médicaux – Essais concernant les effets locaux après implantation ».

20 **SYSTEME D'ESSAI**

Espèce : Rats albinos EOPS (exempts d'organisme pathogène spécifique) Sprague-Dawley

Origine : élevage JANVIER (53940 Le Genest-St-Isle, France)

Age : environ 8 semaines (au début de l'expérimentation)

25 **Nombre et sexe** : 13 femelles nullipares et non gravides

Acclimatation : les animaux ont été acclimatés aux conditions expérimentales pendant 5 jours avant l'implantation.

30 **Pesée** : avant l'implantation, les animaux ont été pesés. Ils ont été répartis en groupes par randomisation, selon la table de randomisation de Moses et Oakfoard. Pour chaque groupe, le poids moyen a été calculé et les limites acceptables ont été déduites, les poids individuels extrêmes des animaux ne doivent pas dévier du poids moyen de +/- 10%.

Identification : les animaux ont été identifiés individuellement par cage, par marquage à l'acide picrique à l'aide d'un pinceau : l'emplacement du marquage, différent pour chaque animal, a correspondu à un numéro. Un marquage supplémentaire au niveau de la patte avant droite et un marquage caudal représenté par un trait rouge au marqueur a permis d'identifier l'étude.

Hébergement : les animaux ont été hébergés à raison de 3 ou 4 par cage, dans des cages en polypropylène de 60 cm x 38.5 cm x 20 cm munies d'un couvercle en inox jusqu'à la fin de la période expérimentale.

Implants : (la CMC a été utilisée en lieu et place d'un agent de comblement comme un gel d'acide hyaluronique ou d'alginate pour étudier la biodégradation des microsphères seules)

15 Implant n°1 :

- Gel vecteur de CMC ;
- Microsphère :
 - HA natif 20% ;
 - CMC 80%.

20

Implant n° 2 :

- Gel vecteur de CMC
- Microsphère :
 - HA natif 20% ;

25

- CMC + HPC (HydroxyPropyl Cellulose) 80%.

Implantation des éléments à l'essai

La veille de l'implantation (**J-1**), tous les animaux ont été tondu au niveau dorsal sur 2 zones situées de chaque côté de la colonne vertébrale.

30 Le jour de l'expérimentation (**J1**), chaque animal pesé a été anesthésié à l'éther puis l'asepsie de la peau tondu a été assurée à l'aide d'une solution dermique antiseptique de Povidone® à 10%.

Chaque élément d'essai a été implanté dans les tissus sous cutanés des animaux tondus. Chaque élément a été injecté à raison de 2 injections de 0.2 ml à 2 animaux (seringue 1 ml, aiguille 26G) à l'exception des éléments d'essai 1 et 2 chez le rat 6919 (incision + trocard).

- 5 De la même façon, les animaux ont reçu 1 injection de l'élément contrôle dans les tissus sous cutanés dans les mêmes conditions

Période d'implantation

Une période d'implantation a été réalisée : 4 semaines.

- 10 La distribution des animaux a été la suivante :

13 Eléments d'essai

2 Eléments contrôles

2 x 0.2 ml chacun

1 x 0.2 ml chacun 4 semaines

- 15 (rat 1 à rat 13)

Globalement, 2 échantillons de chaque élément d'essai et 1 échantillon de chaque élément contrôle ont été testés. Aucune réaction locale (rougeur, œdème) n'a été noté pendant la durée de l'essai.

20

Les résultats obtenus pour l'implant n°1 peuvent être visualisés sur la figure 4.

- 25 En particulier la figure 4 (photographie en haut) montre deux petits amas d'implant (Im) entourés de rares lymphocytes, plasmocytes et nombreuses cellules géantes et macrophages, ou leurs cytoplasmes étant remplis d'éléments denses phagocytés, qui témoignent de la réaction à corps étranger, 1^{ère} phase de l'induction tissulaire liée à la présence des microsphères.

Dans la photographie en bas, les petits amas d'implants sont entourés de nombreux macrophages spumeux remplis d'éléments phagocytés.

- 30 Les résultats obtenus pour l'implant n°2 peuvent être visualisés sur la figure 5.

La figure 5 représente en particulier un implant (IM) situé dans le tissu conjonctif sous cutané (Tc-sC) sous forme d'amas violets entourés de bandes légères de fibrose (Fi), témoin de l'élévation tissulaire secondaire à la néocollagenèse.

5

Exemple 8 : Confirmation de l'effet de comblement :

On a réalisé une échographie (figure 6) d'une zone cutanée où un implant de l'invention (implant N°2) a été injecté selon l'exemple 7.

10 L'échographie a été réalisée 7 semaines après l'injection. On observe une induction tissulaire avec comblement de plus de 2 mm de derme post implantation grâce à l'implant de l'invention.

REVENDEICATIONS:

1. Composition comprenant un gel d'au moins un premier polymère biodégradable formant un premier agent de comblement de tissus mous chez un animal, et une suspension dans ce gel de microsphères d'un diamètre moyen compris entre 5 et 50 micromètres, lesdites microsphères comprenant 50 à 90% en poids d'au moins un polysaccharide biodégradable par rapport au poids total des microsphères, lesdites microsphères renfermant au moins un second polymère biodégradable formant un second agent de comblement de tissus mous chez un animal.
2. Composition, selon la revendication 1, caractérisé en ce que les microsphères ont un diamètre moyen compris entre 5 et 50 microns, et de préférence compris entre 10 et 40 microns, et encore de préférence compris entre 20 et 40 microns.
3. Composition, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le polysaccharide est choisi parmi le groupe consistant en un dérivé de la cellulose, et un éther de cellulose, comme par exemple une carboxyalkyl cellulose, et de préférence la carboxyméthyl cellulose, une alkylhydroxy cellulose, et de préférence l'éthylhydroxyméthyl cellulose, l'éthylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl méthyl cellulose, l'hydroxy méthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, l'hydroxyméthylpropyl cellulose, une alkyl cellulose, une éthyl cellulose, ou une méthyl cellulose ; ou un ester de cellulose, comme par exemple une cellulose acétate, une cellulose propionate ; une cellulose nitrate, ; une gomme telle que la gomme arabique, une maltodextrine, un amidon, un dérivé d'amidon, un chitosane, une chitine, un agarose, un tréhalose, et l'un quelconque de leur mélanges.
4. Composition, selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les microsphères comprennent ou sont constituées d'un mélange sous

- forme matricielle de dérivés cellulosique, de préférence de carboxyméthyl cellulose et hydroxypropyl cellulose ; et/ou d'un dérivé d'amidon et/ou de maltodextrine et/ou de tréhalose ; et d'un élément choisi dans la famille des glycosaminoglycannes, comme par exemple un dérivé de hyaluronate (sel de sodium, de calcium, de baryum ou de potassium) et/ou un dérivé d'alginate (sel de calcium ou de sodium).
- 5
5. Composition, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les microsphères comprennent à titre de polysaccharide biodégradable un mélange d'au moins deux dérivés de cellulose, et de préférence de Carboxyméthyl cellulose (CMC) et de HydroxyPropyl Cellulose (HPC).
- 10
6. Composition, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le gel vecteur est un hydrogel biodégradable comprenant ou composé d'au moins 2 polymères dont un choisi dans la famille des glycosaminoglycannes, et de préférence un hyaluronate de sodium, et un autre choisi parmi un dérivé cellulosique, et de préférence la carboxyméthyl cellulose.
- 15
7. Composition, selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une action triple au niveau de la zone tissulaire d'injection: effet de comblement direct du tissu, effet d'induction tissulaire par néocollagénèse avec montée du tissu sur environ 45 jours, et comblement tissulaire par relargage du ou des agents de comblement progressivement suivant la dégradation des microsphères.
- 20
8. Implant injectable pour le comblement des tissus mous caractérisé en ce qu'il comprend ou est constitué d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.
- 25

9. Implant injectable, selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est injecté par voie sous-cutanée, intradermique, intragingival, intraarticulaire, ou intramusculaire.
- 5 10. Implant injectable, selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce qu'il est destiné à la dermo-reconstruction des tissus par exemple lors pertes de tissu liées à un accident, au vieillissement, ou secondaire à certaines maladies telles qu'une immunodéficience, comme pour des patients atteints du VIH, et particulièrement la lipo-atrophie, à une maladie parodontale (poche parodontale),
- 10 ou le traitement de l'incontinence urinaire, ou la chirurgie des cordes vocales.
11. Trousse pour la chirurgie reconstructrice ou esthétique comprenant un implant injectable selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, et une seringue d'injection.

1/3

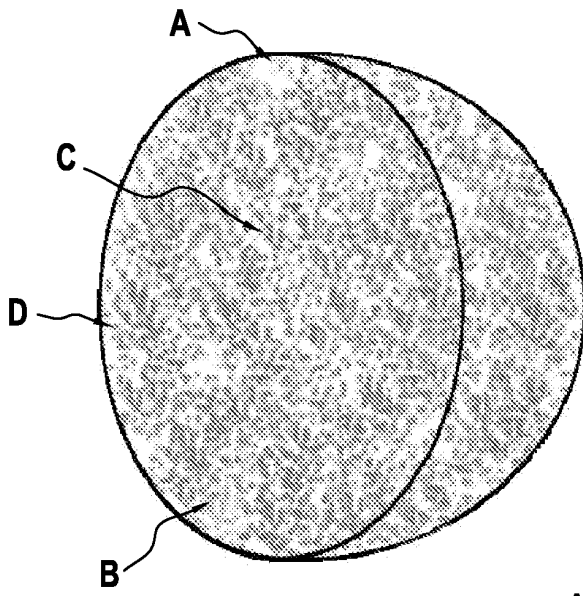


FIG. 1

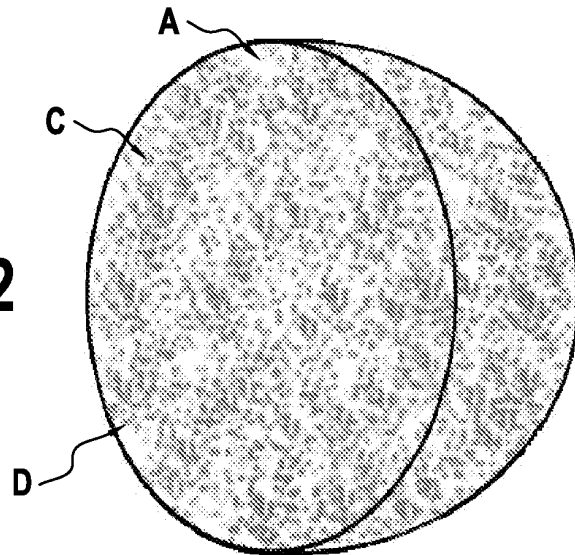


FIG. 2

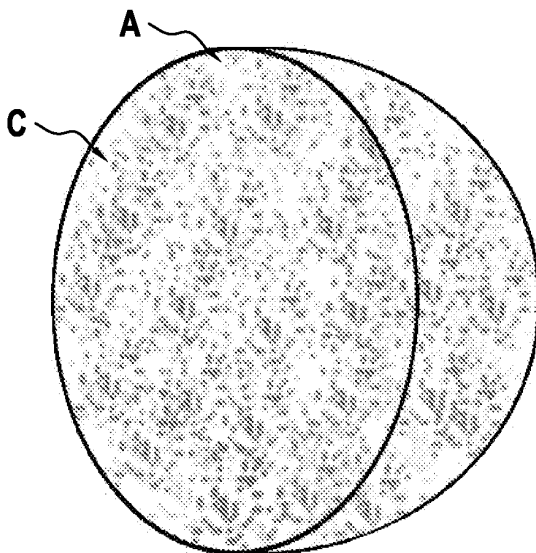


FIG. 3

2/3

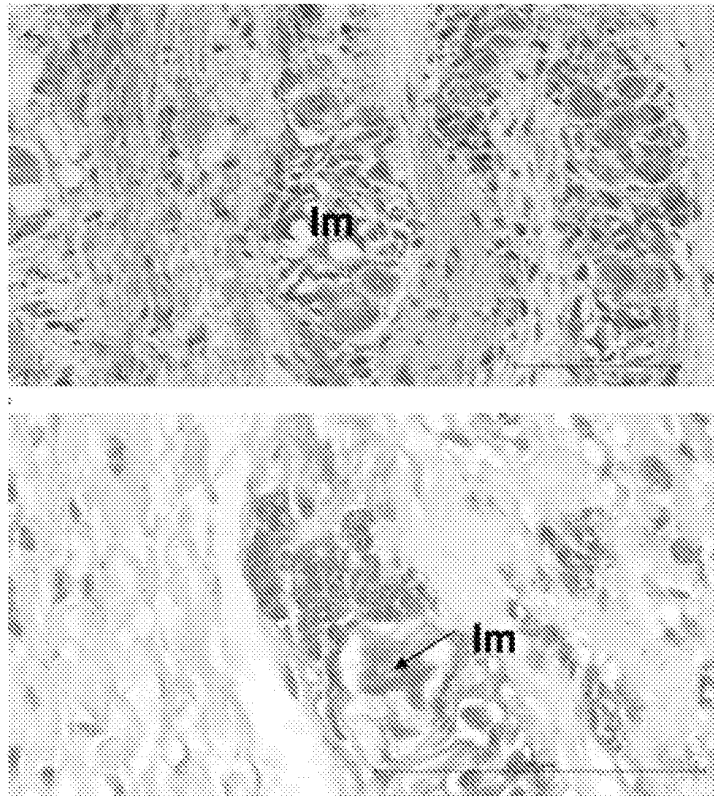


FIG.4

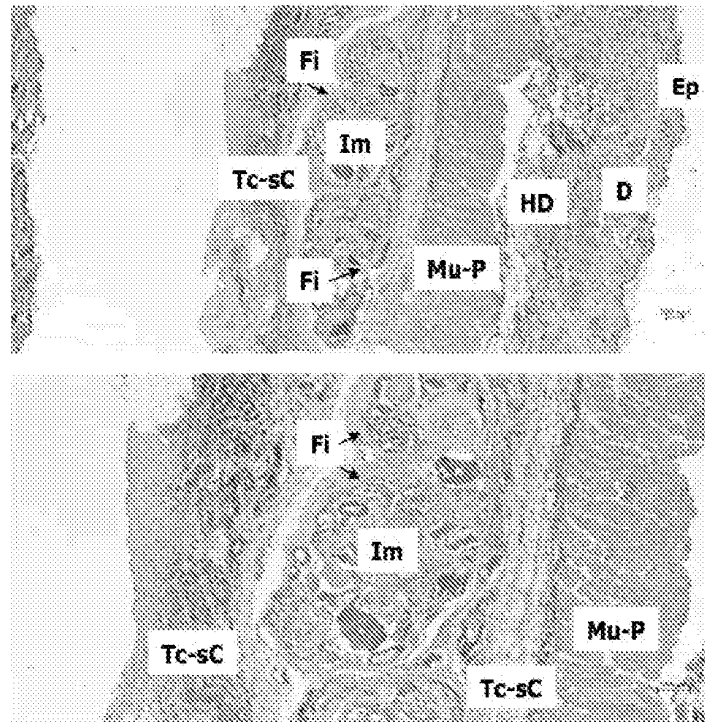


FIG.5

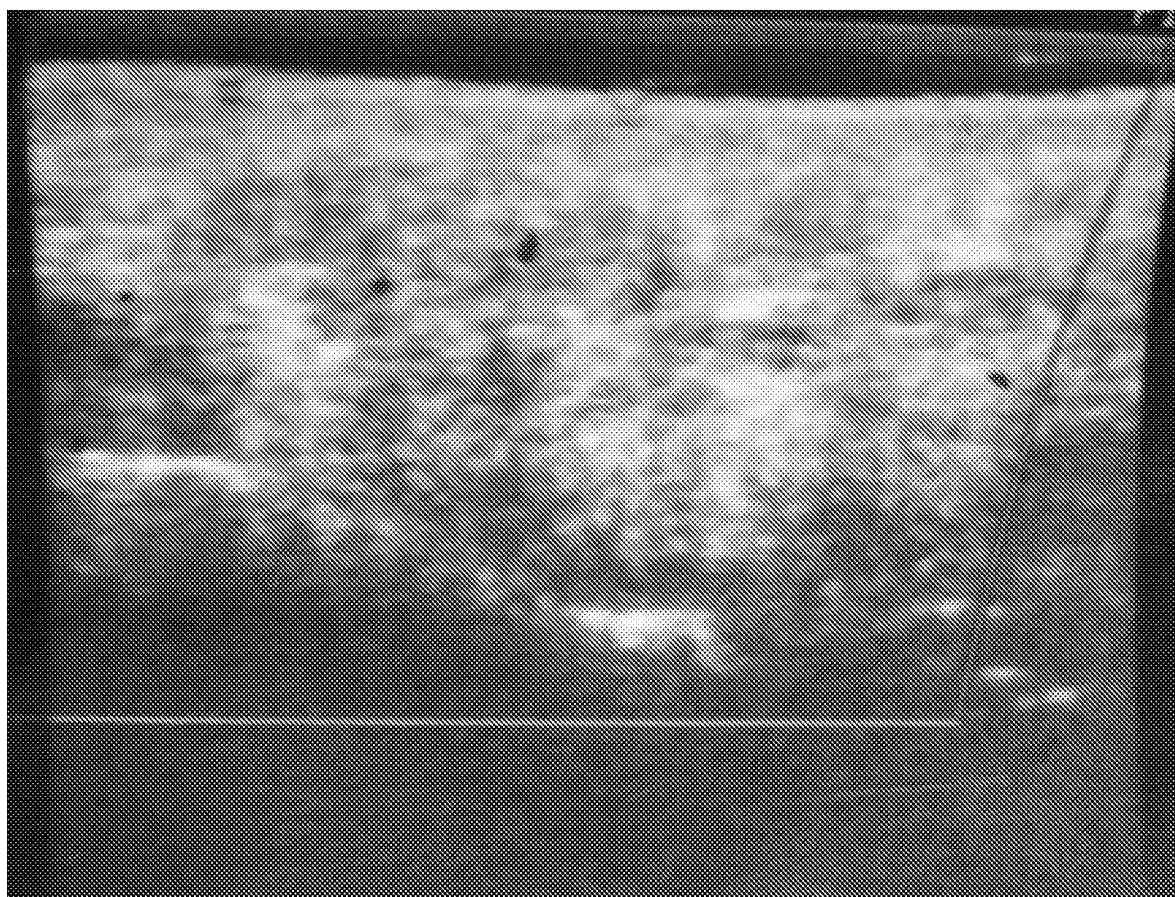


FIG.6



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 734425
FR 1050355

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 2 011 816 A1 (PIRON ESTELLE [FR]) 7 janvier 2009 (2009-01-07) * alinéa [0028] * * alinéas [0035] - [0039] * * alinéa [0044] * * exemple 4 * * revendications *	1-11	A61K31/728 A61K31/717 A61K31/715 A61K9/50 A61K8/73 A61P41/00 A61P17/00 A61P13/10 A61Q19/08
X	US 2007/202142 A1 (LAUGIER ELISABETH [CH] ET AL) 30 août 2007 (2007-08-30) * alinéas [0007] - [0008] * * alinéa [0025] * * alinéa [0029] * * revendications *	1-11	
X	FR 2 819 722 A1 (CORNEAL IND [FR]) 26 juillet 2002 (2002-07-26) * page 1, ligne 1 - ligne 12 * * page 3, ligne 31 - page 4, ligne 16 * * page 6, ligne 8 - ligne 22 * * page 7, ligne 1 - ligne 3 * * revendications *	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61L A61K A61Q
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		12 août 2010	Fey-Lamprecht, F
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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			

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 734425
FR 1050355

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>CHEN ET AL: "Novel glycidyl methacrylated dextran (Dex-GMA)/gelatin hydrogel scaffolds containing microspheres loaded with bone morphogenetic proteins: Formulation and characteristics" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.JCONREL.2006.11.016, vol. 118, no. 1, 24 février 2007 (2007-02-24), pages 65-77, XP005903634 ISSN: 0168-3659 * abrégé * * page 67, colonne de gauche, dernier alinéa - colonne de droite, alinéa second *</p>	1-3,7	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)</p>
X	<p>US 5 143 724 A (LESHCHINER EDWARD [US] ET AL) 1 septembre 1992 (1992-09-01) * colonne 2, ligne 59 - colonne 4, ligne 52 * * colonne 9, ligne 10 - ligne 22 * * revendications *</p>	1-11	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 août 2010		Fey-Lamprecht, F	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</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 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1050355 FA 734425**

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 **12-08-2010**

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
EP 2011816	A1	07-01-2009	FR 2918377 A1	09-01-2009

US 2007202142	A1	30-08-2007	AR 059598 A1	16-04-2008
			CA 2643783 A1	30-08-2007
			CN 101404977 A	08-04-2009
			EP 1986599 A2	05-11-2008
			FR 2897775 A1	31-08-2007
			WO 2007096748 A2	30-08-2007
			JP 2009527311 T	30-07-2009
			KR 20090003262 A	09-01-2009

FR 2819722	A1	26-07-2002	AUCUN	

US 5143724	A	01-09-1992	AT 165979 T	15-05-1998
			AU 629467 B2	01-10-1992
			CA 2041074 A1	10-01-1992
			DE 69129391 D1	18-06-1998
			DE 69129391 T2	08-10-1998
			DK 0466300 T3	07-10-1998
			EP 0466300 A2	15-01-1992
			ES 2117634 T3	16-08-1998
			HK 1011502 A1	09-07-1999
			JP 4261664 A	17-09-1992
			JP 7093943 B	11-10-1995



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 734425
FR 1050355

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 2 011 816 A1 (PIRON ESTELLE [FR]) 7 janvier 2009 (2009-01-07) * alinéa [0028] * * alinéas [0035] - [0039] * * alinéa [0044] * * exemple 4 * * revendications *	1-11	A61K31/728 A61K31/717 A61K31/715 A61K9/50 A61K8/73 A61P41/00 A61P17/00 A61P13/10 A61Q19/08
X	US 2007/202142 A1 (LAUGIER ELISABETH [CH] ET AL) 30 août 2007 (2007-08-30) * alinéas [0007] - [0008] * * alinéa [0025] * * alinéa [0029] * * revendications *	1-11	
X	FR 2 819 722 A1 (CORNEAL IND [FR]) 26 juillet 2002 (2002-07-26) * page 1, ligne 1 - ligne 12 * * page 3, ligne 31 - page 4, ligne 16 * * page 6, ligne 8 - ligne 22 * * page 7, ligne 1 - ligne 3 * * revendications *	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61L A61K A61Q
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		12 août 2010	Fey-Lamprecht, F
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 734425
FR 1050355

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>CHEN ET AL: "Novel glycidyl methacrylated dextran (Dex-GMA)/gelatin hydrogel scaffolds containing microspheres loaded with bone morphogenetic proteins: Formulation and characteristics" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.JCONREL.2006.11.016, vol. 118, no. 1, 24 février 2007 (2007-02-24), pages 65-77, XP005903634 ISSN: 0168-3659 * abrégé * * page 67, colonne de gauche, dernier alinéa - colonne de droite, alinéa second *</p>	1-3,7	
X	<p>----- US 5 143 724 A (LESHCHINER EDWARD [US] ET AL) 1 septembre 1992 (1992-09-01) * colonne 2, ligne 59 - colonne 4, ligne 52 * * colonne 9, ligne 10 - ligne 22 * * revendications * -----</p>	1-11	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 août 2010		Fey-Lamprecht, F	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</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>	

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1050355 FA 734425**

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 **12-08-2010**

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
EP 2011816	A1	07-01-2009	FR 2918377 A1	09-01-2009

US 2007202142	A1	30-08-2007	AR 059598 A1	16-04-2008
			CA 2643783 A1	30-08-2007
			CN 101404977 A	08-04-2009
			EP 1986599 A2	05-11-2008
			FR 2897775 A1	31-08-2007
			WO 2007096748 A2	30-08-2007
			JP 2009527311 T	30-07-2009
			KR 20090003262 A	09-01-2009

FR 2819722	A1	26-07-2002	AUCUN	

US 5143724	A	01-09-1992	AT 165979 T	15-05-1998
			AU 629467 B2	01-10-1992
			CA 2041074 A1	10-01-1992
			DE 69129391 D1	18-06-1998
			DE 69129391 T2	08-10-1998
			DK 0466300 T3	07-10-1998
			EP 0466300 A2	15-01-1992
			ES 2117634 T3	16-08-1998
			HK 1011502 A1	09-07-1999
			JP 4261664 A	17-09-1992
			JP 7093943 B	11-10-1995
