

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 décembre 2020 (10.12.2020)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2020/245324 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61L 27/36 (2006.01) A61L 27/52 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)

Publiée:

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2020/065565

(22) Date de dépôt international :

04 juin 2020 (04.06.2020)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

FR1905931 04 juin 2019 (04.06.2019) FR
FR1911673 18 octobre 2019 (18.10.2019) FR

(71) Déposant : **TBF GENIE TISSULAIRE (TBF)** [FR/FR] ;
6 rue d'Italie, 69780 MIONS (FR).

(72) Inventeur : **BARNOUIN, Laurence** ; 210, chemin du
moulin, VENERIEU, 38460 (FR).

(74) Mandataire : **TRIPOZ, Inès** ; Le Pôle Sud, 22 rue Seguin,
69002 LYON (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, 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: BIOLOGICAL LENS COMPRISING AN AMNIOTIC MEMBRANE

(54) Titre : LENTILLE BIOLOGIQUE COMPRENANT UNE MEMBRANE AMNIOTIQUE

(57) Abstract: The invention relates to the field of biological lenses, also known as "bandage lenses", which comprise an amniotic membrane and are used in particular for medical applications, for example when treating ocular surfaces. The invention also relates to a method for manufacturing such a biological lens and to a substrate for fitting same. The invention also relates to a method for securing a membrane to a ring.

(57) Abrégé : La présente invention concerne le domaine des lentilles biologiques appelées également « lentilles pansement » qui comprennent une membrane amniotique et sont utilisées notamment pour des applications médicales, par exemple dans le traitement des surfaces oculaires. La présente invention concerne également un procédé de fabrication d'une telle lentille biologique ainsi qu'un support pour son montage. La présente invention concerne également un procédé de fixation d'une membrane à un anneau.



WO 2020/245324 A1

LENTILLE BIOLOGIQUE COMPRENANT UNE MEMBRANE AMNIOTIQUE

5 [0001] La présente invention concerne le domaine des lentilles biologiques. De telles lentilles appelées également « lentilles pansement » comprennent une membrane amniotique et sont utilisées notamment pour des applications médicales, par exemple dans le traitement des surfaces oculaires. Par concision, on utilisera uniquement la terminologie « lentille » ci-après.

10

Art antérieur

[0002] La membrane chorioamniotique, qui sépare le fœtus de l'endomètre de la mère chez les mammifères, inclut la membrane amniotique, ou amnios, et la membrane chorale, ou chorion. Ces deux membranes sont reliées par une
15 membrane tissulaire spongieuse, aussi appelée couche spongieuse, constituée entre autres de collagène et de protéoglycanes, la membrane tissulaire spongieuse comportant des ponts protéiques, attachés de part et d'autre à l'amnios d'une part, et au chorion, d'autre part.

[0003] La membrane amniotique est la couche la plus interne de la membrane chorioamniotique. Elle a pour rôle de protéger le fœtus et de maintenir autour de lui le liquide amniotique. Cette membrane amniotique est un tissu très fin, transparent qui comporte plusieurs couches, à savoir une couche épithéliale, une membrane basale, une couche compacte et une couche fibroblastique.

[0004] Non vascularisée et non innervée, la membrane amniotique est riche
25 en collagène et en divers facteurs de croissance, et présente des propriétés participant au processus de cicatrisation.

[0005] La membrane amniotique, obtenue à partir du placenta après un accouchement, est un tissu utilisé depuis plus de cent ans dans le traitement des brûlures et des blessures. En effet, dès 1910, Davies utilisait des
30 membranes fœtales tant sur des brûlures que sur des tissus ulcérés. Trelford et Trelford-Sauder rapportent qu'en 1935 des auteurs ont publié des applications cliniques de la membrane amniotique en vaginoplastie, reconstruction conjonctivale, traitement des brûlures ou des blessures, et traitements relatifs à l'adhérence intra-abdominale. Trelford *et al.* rapportent aussi qu'en 1952
35 Douglas a utilisé de l'amnios pour traiter des blessures étendues. Pour la première fois, il fut indiqué que la couche stromale de la membrane amniotique, comprenant la couche compacte et la couche fibroblastique, permettait une adhérence plus importante de la greffe, et donc de son efficacité. En 1972, les travaux de Trelford *et al.* ont confirmé ce fait. Gindraux *et al.* rapportent qu'à

partir de 1972, et surtout depuis sa redécouverte en 1995, d'autres auteurs ont confirmé toutes les applications cliniques présentées précédemment, et ont également signalé de nouvelles indications telles que le tractus génito-urinaire, l'estomac, le larynx, la cavité orale, la tête et le cou, que ce soit dans des essais cliniques ou des rapports de cas.

[0006] Dans le domaine de l'ophtalmologie, c'est en 1940 que De Roetth a utilisé pour la première fois une membrane amniotique en ophtalmologie reconstructive pour traiter des altérations conjonctivales de patients.

[0007] Ce type de produit biologique est particulièrement apprécié dans le traitement des maladies inflammatoires de la cornée, telles que les ulcères cornéens ; ou dans le traitement de destructions de la surface de la cornée, induites par exemples par des brûlures à l'acide, le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell.

[0008] Dans ce type de pathologies, il existe donc une destruction progressive de l'épithélium cornéen. Cette destruction s'accompagne souvent par un remplacement par l'organisme d'un épithélium anormal, entraînant une vascularisation et une inflammation locale qui conduisent à une perte de la transparence du tissu cornéen.

[0009] Ces pathologies ne concernant que l'épithélium cornéen (la surface de la cornée), le remplacement de la cornée est inadapté. L'utilisation de membrane amniotique en tant que greffe est connue pour permettre la cicatrisation de la cornée du patient, en évitant ainsi le remplacement de celle-ci.

[00010] En effet, la greffe de membrane amniotique permet au niveau local la fourniture d'une structure, avasculaire et acellulaire, servant de membrane basale de support à l'épithélium cornéen. En conséquence, cette technique évite les phénomènes de rejet et d'inflammation locale, tout en facilitant la cicatrisation épithéliale cornéenne.

[00011] Outre la greffe, la membrane amniotique peut également être utilisée comme pansement, ou patch, lorsque sa propre surface épithéliale est suturée de sorte à être en contact avec la surface de l'œil. Dans ce cas, la membrane délivre les facteurs biologiques dont elle est riche vers la cornée du patient afin de promouvoir la cicatrisation de celle-ci.

[00012] Les membranes amniotiques sont particulièrement riches en facteurs de croissance de type EGF (Epidermal Growth Factor), TGF (Transforming Growth Factor) et KGF (Keratinocyte Growth Factor), ainsi qu'en acide hyaluronique. Ces facteurs de croissance et l'acide hyaluronique sont

particulièrement adaptés pour promouvoir les processus biologiques de cicatrisation, notamment la cicatrisation de l'épithélium cornéen.

[00013] Toutefois, que ce soit en greffe ou en pansement, ces techniques présentent pour inconvénient de devoir suturer la membrane amniotique à la surface du globe oculaire, ce qui nécessite un geste chirurgical et une anesthésie du patient.

[00014] Il existe donc un besoin pour un appareil médical permettant l'utilisation d'une membrane amniotique dans le traitement des lésions de l'épithélium cornéen, sans qu'il soit nécessaire de procéder à la suture de la membrane pour la maintenir en place.

[00015] Plusieurs supports pour membranes amniotiques, destinés à être utilisés dans le traitement des lésions de l'épithélium cornéen, sans qu'il soit nécessaire de procéder à la suture desdits supports, ont été proposés.

[00016] Dans le document WO2003077794 au nom de TISSUETECH sont décrits différents dispositifs où une membrane amniotique est fixée sur un anneau support de différentes manières. La membrane peut être fixée sur l'anneau support à l'aide d'une colle, s'enrouler autour de l'anneau support, être insérée dans l'anneau support, être clipsée à l'anneau support à l'aide d'un second anneau.

[00017] Dans le document US2009/143792 est décrit un dispositif où une membrane est fixée entre deux anneaux disposés de manière concentriques l'un par rapport à l'autre. L'anneau interne est de structure rigide, l'anneau externe est de structure élastique. Les deux anneaux associés présentent une surface interne commune en forme de cône tronquée de sorte à s'adapter à la convexité de l'œil. La membrane amniotique étant clipsée entre 2 anneaux, une contrainte mécanique est exercée sur celle-ci pouvant conduire à des risques de rupture au montage et à l'usage.

[00018] La demande WO2016138025 au nom de TISSUETECH divulgue un dispositif de lentille comprenant un support de membrane sous forme de structure tubulaire flexible pouvant être en différents matériaux incluant des tissus biologiques. Ce dispositif requiert l'utilisation de moyens flexibles pour fixer la membrane sur le support.

[00019] Le problème posé par ces dispositifs est qu'ils ont tous recourt à des moyens de fixation de la membrane amniotique à leur support. Lors de cette étape de fixation, mais également à l'usage, des contraintes mécaniques sont appliquées à la membrane amniotique qui est un matériau fragile, pouvant ainsi entraîner une rupture ou une dégradation de la membrane. La manipulation lors

de l'assemblage du dispositif et son utilisation se doit donc d'être très minutieuse et peut s'avérer contraignante.

[00020] Le dispositif selon la présente invention permet de résoudre le problème posé par les dispositifs de lentilles de l'art antérieur.

- 5 [00021] Le dispositif selon la présente invention ne requiert pas de moyens de fixation de la membrane au support, en ce qu'il s'agit du support qui est appliqué sur la membrane sous forme de 2 couches de gel formant une structure annulaire entourant le contour extérieur de la membrane, chacune des 2 couches étant appliquée sur une face différente du contour externe de la
- 10 membrane. Une étape ultérieure de solidification du gel permettra le maintien de la membrane entre les 2 couches de gel formant un support rigide pour la membrane. De ce fait aucune contrainte mécanique n'est appliquée à la membrane lors de l'assemblage du dispositif, ni lors de son utilisation.

15 **Résumé de l'invention**

[00022] La présente invention concerne un dispositif, utilisable comme lentille 10, comprenant :

- une membrane amniotique 20 ;
 - une structure annulaire 30 solidaire de ladite membrane et disposée à
- 20 la périphérie de celle-ci

[00023] Dans un mode de réalisation la membrane amniotique 20, est de forme sensiblement circulaire.

[00024] Dans un mode de réalisation la membrane amniotique 20, est de forme sensiblement ovale ou sous forme d'ellipse.

- 25 [00025] Dans un mode de réalisation la membrane amniotique 20, est en forme de calotte sensiblement circulaire.

[00026] Dans un mode de réalisation la membrane amniotique 20, est en forme de calotte sensiblement ovale ou elliptique.

- 30 [00027] La présente invention concerne également un procédé de fabrication d'un dispositif utilisable comme lentille 10 comprenant les étapes de :

- a) on dispose d'un support 50 ;
 - b) on prépare une première couche de gel 30 de forme annulaire ;
 - c) on dispose une membrane amniotique 20 sur ladite première couche 30 de façon à mettre en contact la périphérie de ladite membrane et le
- 35 gel ;
- d) on prépare une seconde couche de gel 30 de forme annulaire celle-ci étant appliquée sur la membrane et la première couche de façon à ce que la périphérie de la membrane soit entourée de gel ;

e) on procède à une étape de solidification du gel et on obtient un dispositif utilisable comme lentille 10 biologique.

[00028] La présente invention concerne également un support permettant l'assemblage d'un dispositif utilisable comme lentille 10 caractérisé en ce qu'il

5 comprend :

- un dôme à base sensiblement circulaire ou elliptique 51 ;
- un socle 52, comprenant une cavité, ou gorge 53, de forme convexe à la périphérie du dôme.

10 **Description des figures**

La FIGURE 1 illustre une coupe transversale d'un mode de réalisation d'un support selon l'invention,

La FIGURE 2 illustre une coupe transversale d'un autre mode de réalisation d'un support selon l'invention, dans lequel le dôme est amovible,

15 La FIGURE 3 illustre une vue de dessus d'un mode de réalisation d'un support selon l'invention,

La FIGURE 4 illustre une coupe transversale d'un mode de réalisation d'un support selon l'invention, sur lequel une membrane est positionnée, la périphérie de la membrane étant prise dans la masse d'une structure annulaire,

20 La FIGURE 5 illustre le mode de réalisation dans lequel la périphérie de la membrane est en outre prise dans la masse d'une structure annulaire stabilisée par un anneau.

La FIGURE 6 illustre une variante de la FIGURE 5, dans lequel l'anneau de stabilisation présente une autre forme,

25 La FIGURE 7 illustre une vue de dessus d'un mode de réalisation d'une lentille selon l'invention,

La FIGURE 8 illustre une vue de dessus d'un autre mode de réalisation d'une lentille selon l'invention, comprenant un anneau de stabilisation pris dans la masse d'une structure annulaire,

30 La FIGURE 9 illustre une vue de dessus d'un autre mode de réalisation d'une lentille selon l'invention, présentant une forme globalement ovale ou elliptique.

La FIGURE 10 illustre l'évolution de l'activité totale de gentamycine relarguée d'un dispositif de lentille selon l'invention rempli de gelée de Wharton imprégnée de ladite gentamycine en UI/ml (axe des ordonnées) en fonction du temps en

35 heures (axe des abscisses).

Description détaillée de l'invention

[00029] La présente invention concerne un dispositif de lentille 10 biologique ou lentille 10 pansement à des fins d'applications médicales, par exemple dans
5 le traitement des surfaces oculaires.

[00030] Par convention, on fera référence à un dispositif selon l'invention positionné sur l'œil d'un individu étant un être humain ou un mammifère en général allongé dans un plan horizontal et dont l'axe optique est vertical. Dans le cas d'une application vétérinaire, le dispositif sera adapté notamment en
10 fonction de la taille et la forme de l'œil de l'animal.

[00031] La présente invention concerne un dispositif, utilisable comme lentille 10, comprenant :

- une membrane amniotique 20 ;
- une structure annulaire 30 solidaire de ladite membrane et disposée à
15 la périphérie de celle-ci.

[00032] Dans un mode de réalisation la membrane amniotique 20, est de forme sensiblement circulaire.

[00033] Dans un mode de réalisation la membrane amniotique 20, est de forme sensiblement ovale ou sous forme d'ellipse.

20 [00034] Dans un mode de réalisation la membrane amniotique 20, est en forme de calotte sensiblement circulaire.

[00035] Dans un mode de réalisation la membrane amniotique 20, est en forme de calotte sensiblement ovale ou elliptique.

Membrane amniotique

25 [00036] Par « membrane amniotique », on entend l'enveloppe tissulaire qui se développe autour de l'embryon, puis du fœtus, chez le mammifère durant la grossesse. Elle a pour rôle de protéger l'organisme en développement en maintenant autour de lui le liquide amniotique. Elle s'accole à la deuxième membrane qui est le chorion. La membrane amniotique inclut les sous-couches
30 physiologiques suivantes : la couche cellulaire épithéliale, la membrane basale, la couche compacte, la couche fibroblastique, la couche spongieuse.

[00037] La membrane amniotique 20 est souple. Cette propriété est avantageusement utilisée par la présente invention. En effet, selon l'invention une membrane amniotique 20 est prédécoupée selon une forme prédéfinie, par
35 exemple sensiblement circulaire, comme illustrée sur la figure 8, ovale ou elliptique. Grâce à sa flexibilité intrinsèque, la membrane amniotique 20 peut présenter une forme convexe une fois le dispositif selon l'invention positionné sur une cornée, c'est à dire que la membrane 20 épouse la forme de la cornée.

[00038] La surface équivalente de la prédécoupe de la membrane amniotique 20 dépend du diamètre de la structure annulaire. Cette surface est inférieure ou égale à la surface équivalente de l'œil.

5 [00039] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la membrane amniotique 20 est stérile.

[00040] Les membranes amniotiques étant des tissus biologiques, le risque de transmission d'une infection d'un donneur vers un receveur, ou de contamination lors de la collecte du tissu à l'accouchement, lors des traitements préparatoires du tissu, ou lors du transport de ce tissu est important. De fait,
10 un procédé efficace tant de désinfection que de conservation de ces tissus est vital pour la sécurité des patients.

[00041] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la membrane amniotique 20 est viro-inactivée.

[00042] Par « viro-inactivation », on entend une technique qui permet de
15 réduire fortement ou totalement, et définitivement, la capacité d'action des virus. Ceux-ci, définis comme inactivés, perdent leurs capacités pathogéniques et de réplication par une diminution de leur population de 4 log lors des titrages résiduels qui suivent une ou deux étapes chimiques indépendantes, que ce soit sur des virus enveloppés, ou non enveloppés, ADN ou ARN.

20 [00043] Un tel procédé est par exemple décrit dans le document WO2017/140914 au nom de TBF GENIE TISSULAIRE.

[00044] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la membrane amniotique 20 est viro-inactivée selon les deux étapes de viro-inactivation chimiques du procédé décrit dans
25 WO2017/140914.

[00045] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la membrane amniotique 20 est obtenue selon le procédé décrit dans WO2017/140914.

[00046] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est
30 caractérisé en ce que la membrane amniotique 20 est constituée de deux fragments de membrane amniotique superposés de façon à ce que les faces épithéliales de chacun des fragments soient sur les faces externes de la membrane double épaisseur réalisée par la superposition.

[00047] La membrane amniotique 20 en double épaisseur est réalisée de façon
35 à ce que pour chaque épaisseur de membrane amniotique l'épithélium soit orienté de façon à être en contact avec l'œil pour une épaisseur, et en contact avec l'intérieur des paupières pour l'autre épaisseur. Une telle configuration de

membrane amniotique 20 est particulièrement utile dans le traitement du syndrome de Stevens-Johnson ou du syndrome de Lyell.

Structure annulaire

5 [00048] Le dispositif selon l'invention comprend une structure annulaire 30, solidaire de la membrane 20 et disposée à la périphérie de celle-ci.

[00049] En utilisation comme lentille 10, la membrane est au contact de la cornée. Elle est maintenue en forme grâce à la structure annulaire 30.

[00050] Par « structure annulaire », on entend une structure biocompatible de forme arrondie, par exemple en forme de cercle ou en forme d'ovale ou d'ellipse.
10 Cette structure est dite solidaire de la membrane 20 car elle ne peut en aucun cas s'en dissocier. Une fois mise en place, la structure annulaire 30 ne peut être dissociée de la membrane 20 sans que l'intégralité de ladite structure annulaire 30 ne soit détruite. La membrane est en effet complètement entourée sur toutes ses faces et ses bords dans la structure annulaire qui est formée autour de la
15 membrane.

[00051] Lorsque la structure annulaire est circulaire elle est définie par son diamètre lorsqu'elle est de forme elliptique ou ovale elle sera définie par un diamètre équivalent.

[00052] Le diamètre est fixé par la taille de la surface oculaire à traiter, cette
20 surface étant inférieure ou égale à la surface équivalente de l'œil.

[00053] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 possède un diamètre compris entre 1 et 3 cm.

[00054] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est
25 caractérisé en ce que la structure annulaire 30 possède un diamètre compris entre 2 et 2,5 cm.

[00055] La membrane amniotique 20 présente donc un diamètre équivalent. Par « diamètre équivalent », on entend l'une des définitions ci-dessous, dépendant de la forme de la membrane amniotique 20.

30 [00056]- lorsque la membrane amniotique 20 se présente sous forme de disque, le diamètre équivalent est le diamètre du cercle représentant la circonférence du disque;

[00057]- lorsque la membrane amniotique 20 se présente sous forme d'ellipse, le diamètre équivalent est compris entre le double de la longueur du petit axe, également appelé petit rayon et le double de la longueur du grand axe, également appelé grand rayon, de l'ellipse ;
35

[00058]- lorsque la membrane amniotique 20 se présente sous forme d'ovale, c'est à dire une courbe plane fermée convexe,

* le diamètre équivalent est inférieur ou égal à la longueur de l'axe de symétrie lorsque la courbe plane fermée convexe possède un unique axe de symétrie ; et

- 5 * le diamètre équivalent est compris entre la longueur de l'axe de symétrie le plus long et la longueur de l'axe de symétrie le plus court, lorsque la courbe plane fermée convexe possède deux axes de symétrie orthogonaux."

[00059] On prévoit de préférence que le diamètre équivalent de la prédécoupe de la membrane amniotique 20 est inférieur ou égal au diamètre moyen d'un œil humain adulte. En l'espèce, le diamètre équivalent de la prédécoupe de la

10 membrane amniotique 20 est compris entre 2 cm et 2,5 cm.

[00060] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 possède une épaisseur comprise entre 1 et 4 mm

[00061] La structure annulaire 30 présente de préférence une symétrie, en

15 l'espèce une symétrie de révolution sur l'exemple illustré la figure 7 ou la figure 8. Avantageusement lorsque le dispositif selon l'invention est positionné sur un œil, l'axe Z-Z de symétrie de révolution est confondu avec l'axe optique de l'œil.

[00062] La structure annulaire 30 est avantageusement constituée d'un matériau durcissable, c'est à dire que le matériau constitutif présente une

20 consistance de fluide (de préférence Newtonien), de pâte ou de gel lors de la fabrication du dispositif selon l'invention, et une consistance solide lors de l'utilisation du dispositif selon l'invention. Par consistance solide on entend que le matériau ne se déforme pas lorsqu'on le manipule.

[00063] Par matériau constitutif, on entend un unique matériau, une

25 combinaison ou un assemblage de matériaux constitutifs durcissables.

[00064] La solidification peut se faire par action chimique ou physique, par exemple par lyophilisation.

[00065] Par « lyophilisation », on entend une technique visant à dessécher un produit préalablement surgelé par sublimation. Plus précisément, le liquide à

30 ôter du produit est dans un premier temps transformé en glace par congélation ; puis par une dessiccation primaire, sous vide, la glace est sublimée ; enfin par une dessiccation secondaire, les molécules d'eau à la surface du produit sont extraites par désorption.

[00066] Par exemple, le matériau constitutif est une résine.

35 [00067] Alternativement, le matériau constitutif est un gel.

[00068] Par « gel » on entend une structure associée lâche, immergée dans une phase fluide, ou une masse de nature colloïdale homogène, de consistance molle.

[00069] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 est sous forme de gel durcissable, et choisi parmi le groupe des gels biocompatibles de polysaccharides, des gels de polymères de galactose, des gels de tissus biologiques, pris seuls ou en
5 combinaison.

[00070] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 est stérile, c'est à dire exempte de germe, que ce soit à l'état naturel ou après stérilisation.

[00071] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est
10 caractérisé en ce que la structure annulaire 30 est en gelée de Wharton.

Gelée de Wharton

[00072] La gelée de Wharton est un tissu conjonctif gélatineux entourant la veine et les deux artères du cordon ombilical des mammifères. La gelée de Wharton est une substance particulièrement riche en éléments constitutifs de la
15 matrice extracellulaire des tissus conjonctifs, notamment en glycosaminoglycanes et protéoglycanes ; ainsi qu'en fibres de collagène (types I, III, IV et V). La gelée de Wharton comprend également de nombreux facteurs de croissance tels que, notamment, les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), les facteurs de croissance I ressemblant à l'insuline (IGF-I), les facteurs
20 de croissance transformant (TGF), les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF) et les facteurs de croissance épidermique (EGF).

[00073] Ces propriétés structurelles de la gelée de Wharton peuvent être utilisées pour leurs propriétés d'aide à la cicatrisation des lésions, notamment des lésions cutanées ou des lésions de la surface oculaire. En effet, ces éléments
25 constitutifs de la gelée de Wharton participent à l'amélioration des processus biologiques de cicatrisation et de réduction de l'inflammation chez un patient.

[00074] Par « gelée de Wharton », on entend le tissu biologique gélatineux présent dans le cordon ombilical des mammifères dont la veine et les deux artères naturellement incluses au sein dudit tissu biologique gélatineux ont été
30 retirées. Dans la présente invention, le terme « gelée de Wharton » peut être entendu comme comprenant ou non la membrane amniotique entourant la gelée de Wharton du cordon ombilical. Dans la présente invention, le terme « gelée de Wharton » est entendu comme ne comprenant pas de fibres de collagène épaisses et/ou de lacunes et parois vasculaires (villosités et chambres
35 intervilleuses).

[00075] La demande WO2019/038411 au nom de TBF GENIE TISSULAIRE divulgue un biomatériau constituant en un broyat de gelée de Wharton et son procédé de viro-inactivation.

[00076] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton est viro-inactivée.

5 [00077] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton est viro-inactivée selon les deux étapes de viro-inactivation chimiques du procédé décrit dans WO2019/038411.

10 [00078] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton est obtenue selon le procédé décrit dans WO2019/038411.

[00079] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif.

15 [00080] Le au moins un principe actif peut être un principe actif ajouté, qui n'est pas naturellement présent dans la structure annulaire 30 en gelée de Wharton native.

[00081] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des antibiotiques, des antiseptiques, des antiviraux, des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs semi-synthétiques des métalloprotéases, des agents immunosuppresseurs, des anti-inflammatoires, des antifongiques, des anti-allergiques, des anesthésiques, ou des protéines immunoadhésives, des agents permettant d'éviter les sècheresses oculaires, seuls ou en combinaisons.

25 [00082] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des antibiotiques. Quelques exemples d'antibiotiques utilisables sont donnés ci-après : tétracyclines (daunomycine, tétracycline, chloretetracycline, oxytétracycline, etc.), glycopeptides (vancomycine, etc.), aminoglycosides (gentamycine, etc.), aminosides (tobramycine, néomycine, etc.), fluoroquinolones (ciprofloxacine, moxifloxacine, etc.), quinolones (gatifloxacine, etc.), polypeptides (bacitracine, polymyxine, etc.), phénicolés (chloramphénicol, etc.), macrolides (erythromycine, etc.), sulfonamides (sulfacétamide, sulfaméthoxazole, sulfisoxazole, etc.), céphalosporines (céfradoxil, céfoxitine, etc.), et tout autre antibiotique.

35 [00083] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend

au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et/ou non-stéroïdiens (AINS). Quelques exemples d'AIS sont donnés ci-après : triamcinolone, dexaméthasone, prednisolone, hydrocortisone, corticostérone, fluocinolone, prednisolone, méthylprednisolone, fluorométholone, betaméthasone, tétrahydrocortisol, riméxolone, etc. Quelques exemples d'AINS sont donnés ci-après : indométacine, népafénac, diclofénac, bromfénac, kétorolac, suprofène, etc.

[00084] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des immunosuppresseurs, une liste non-limitative est donnée ci-après : dexaméthasone, bétaméthasone, etc.

[00085] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des antiviraux, une liste non-limitative est donnée ci-après : ganciclovir, trifluorothymidine, aciclovir, DDI, AZT, foscarnet, vidarabine, trifluorouridine, idoxuridine, ribavirine, inhibiteurs de protéase, agent anti-cytomégalo virus, etc.

[00086] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des antifongiques, une liste non-limitative est donnée ci-après : fluconazole, nitrofurazone, amphotéricine B, kétoconazole, etc.

[00087] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des antiallergiques, une liste non-limitative est donnée ci-après : méthapyriline, chlorpheniramine, pyriline, prophepyridamine, etc.

[00088] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des anesthésiques, une liste non-limitative est donnée ci-après : lidocaïne, mépivacaïne, etc.

[00089] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des agents permettant d'éviter les sècheresses oculaires, une liste non-limitative est donnée ci-après : azithromycine, ciclosporine, lubrifiants etc...

Anneau de stabilisation

[00090] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la structure annulaire 30 comprend en outre un anneau de stabilisation 40.

5 [00091] Par « anneau de stabilisation » on entend un élément annulaire, de matière par exemple polymérique, métallique ou biologique, de consistance rigide ou flexible (élastique), et possédant un diamètre équivalent prédéfini, et autour duquel la membrane 20 est enroulée, ou sur lequel la membrane 20 est apposée. Le diamètre équivalent de l'anneau est lié au diamètre de la structure annulaire. L'anneau de stabilisation possède une épaisseur variable en fonction
10 de la forme de la structure annulaire désirée (ronde, ovale...).

[00092] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que l'anneau de stabilisation 40 est stérile.

[00093] L'anneau de stabilisation 40 est par exemple un matériau polymère, un métal ou un alliage, de préférence biocompatible.

15 [00094] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que l'anneau de stabilisation 40 est en matériau plastique biocompatible.

[00095] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que l'anneau de stabilisation 40 est en polypropylène ou en
20 PVC.

[00096] Les matériaux plastiques biocompatibles peuvent également être par exemple du polyéthylène (PE), du polytétrafluoroéthylène (PTFE), du polyétheréthercétone (PEEK), de l'acide polylactique (PLA), etc.

25 [00097] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que l'anneau de stabilisation 40 est en matière biologique.

[00098] Des exemples de matières biologiques utilisables sont du derme, de la paroi de cordon ombilical, ou tout tissu biologique ayant une tenue adéquate pour pouvoir stabiliser la structure annulaire.

30 [00099] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que l'anneau de stabilisation 40 est un segment de vaisseau ombilical rempli de gelée de Wharton.

[000100] L'anneau est constitué par emboîtement bout à bout des extrémités du segment de vaisseau ombilical ledit segment étant rempli de gelée de Wharton puis lyophilisé pour assurer une rigidité à l'ensemble.

35 [000101] On dispose ainsi d'un dispositif avec une structure annulaire stabilisée qui est 100% biologique.

[000102] L'anneau de stabilisation 40 présente une face interne, destiné à être au contact de la cornée par l'intermédiaire de la structure annulaire 30.

[000103] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que l'épaisseur de l'anneau de stabilisation 40 est comprise entre 0,1 mm et 3 mm.

5 [000104] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce que la section transversale d'un anneau de stabilisation 40 présente une face interne de forme convexe, de sorte à épouser la courbure de la cornée d'un œil, comme illustré sur la figure 6.

[000105] La section d'un anneau de stabilisation 40 peut également être ronde ou quelconque, sous réserve qu'elle ne présente pas d'angle aigu.

10 [000106] De préférence, la face interne de l'anneau de stabilisation 40 épouse localement la forme du dôme 51 du support 50 décrit ultérieurement. La forme de la face interne est de préférence arrondie ou tronconique.

Utilisation

15 [000107] Le dispositif selon l'invention est destiné à être utilisé dans le traitement des lésions oculaires.

[000108] Le dispositif selon l'invention est destiné à être utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires de la conjonctive et cornée.

[000109] Le dispositif selon l'invention est destiné à être utilisé dans le traitement des infections de la conjonctive et cornée.

20 [000110] Le dispositif selon l'invention est destiné à être utilisé dans le traitement de destructions de la surface de la conjonctive et cornée.

[000111] Le dispositif selon l'invention est destiné à être utilisé dans le traitement de lésions de la conjonctive et cornée choisies dans le groupe constitué des ulcères cornéens, des brûlures, du syndrome de Stevens-Johnson, du syndrome de Lyell, les keratoconjunctivites immunitaires, allergiques, inflammatoire, traumatiques.

[000112] Le dispositif selon l'invention est destiné à être utilisé dans le traitement des sècheresses oculaires.

Procédé de fabrication

30 [000113] La présente invention concerne également un procédé de fabrication d'un dispositif utilisable comme lentille 10 comprenant les étapes de :

- a) on dispose d'un support 50 ;
 - b) on prépare une première couche de gel 30 de forme annulaire ;
 - c) on dispose une membrane amniotique 20 sur ladite première
- 35 couche 30 de façon à mettre en contact la périphérie de ladite membrane et le gel;

- d) on prépare une seconde couche de gel 30 de forme annulaire celle-ci étant appliquée sur la membrane et la première couche de façon à ce que la périphérie de la membrane soit entourée de gel ;
e) on procède à une étape de solidification du gel et on obtient un
5 dispositif utilisable comme lentille 10 biologique, comme illustré sur la figure 7.

[000114] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend une étape de pose d'un anneau de stabilisation 40 entre l'étape c) et d) comme illustré sur la figure 8.

- 10 [000115] Dans un mode réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'aux étapes b) et d) le gel 30 est de la gelée de Wharton.

[000116] Dans un mode réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'à l'étape e) la solidification de la gelée de Wharton est réalisée par une lyophilisation.

- 15 [000117] Dans un mode réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'à l'étape e) la solidification par lyophilisation de la gelée de Wharton est réalisée avec ajout de tréhalose.

[000118] Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne également un procédé de fabrication d'un dispositif utilisable comme lentille 10

- 20 comprenant les étapes de :

- a) on dispose d'un support 50 ;
b) on prépare une première couche de gel 30 de forme annulaire ;
c) on dispose d'un anneau de stabilisation 40 sur lequel est
25 apposée ou enroulée une membrane amniotique 20, que l'on pose sur ladite première couche de façon à mettre en contact l'anneau et le gel;
d) on prépare une seconde couche de gel 30 de forme annulaire celle-ci étant appliquée sur la membrane et la première couche de
30 façon à ce que la périphérie de la membrane et l'anneau soit entourés de gel ;
e) on procède à une étape de solidification du gel.

- [000119] Dans un mode réalisation, le procédé de fabrication d'un dispositif utilisable comme lentille 10 selon l'invention est caractérisé en ce qu'aux étapes
35 b) et d) le gel 30 est de la gelée de Wharton.

[000120] Dans un mode réalisation, le procédé de fabrication d'un dispositif utilisable comme lentille 10 selon l'invention est caractérisé en ce qu'à l'étape e) la solidification de la gelée de Wharton est réalisée par une lyophilisation.

[000121] Dans un mode réalisation, le procédé de fabrication d'un dispositif utilisable comme lentille 10 selon l'invention est caractérisé en ce qu'à l'étape e) la solidification par lyophilisation de la gelée de Wharton est réalisée avec ajout de tréhalose.

5 Support

[000122] La présente invention concerne également un support 50 permettant l'assemblage d'un dispositif selon l'invention, utilisable comme lentille 10.

[000123] Avantageusement, le support 50 selon l'invention agit comme un demi-moule permettant de pré contraindre la membrane amniotique 20, et de
10 solidariser ladite membrane amniotique 20 et la structure annulaire 30.

[000124] Le support 50 selon l'invention, dont un exemple est illustré sur la figure 1, est essentiellement caractérisé en ce qu'il comprend :

- un dôme 51, et
- un socle 52, comprenant une cavité, ou gorge 53, de forme convexe à
15 la périphérie du dôme.

[000125] Le support 50 selon l'invention est avantagement à axe de symétrie, en l'espèce par rapport à un axe Z-Z confondu avec l'axe optique, c'est à dire vertical. En l'espèce, l'axe de symétrie est un axe de symétrie de révolution.

20 [000126] Le dôme 51 du support 50 selon l'invention présente une forme convexe et reproduit la forme d'un œil, sur lequel la membrane est posée pour la fabrication du dispositif selon l'invention.

[000127] De préférence, le dôme 51 du support 50 selon l'invention présente une forme sensiblement hémisphérique, dont le rayon est au plus égal au rayon
25 équivalent de l'œil.

[000128] Dans un mode de réalisation le support 50 selon l'invention est caractérisé en ce que le dôme 51 peut être désolidarisé du socle 52, comme illustré sur la figure 2 où la position du dôme dans le socle 52 est représentée en pointillés. Dans ce mode de réalisation, le dôme 51 est amovible par rapport
30 au socle 52.

[000129] Grâce à cette configuration, le dôme 51 et le socle 52 peuvent être réalisés dans des matériaux différents. Par exemple, le dôme 51 est en matériau plastique, et le socle 52 peut être en métal ou en alliage, en l'espèce en acier inoxydable. On peut ainsi mouler la membrane sur le dôme 51 en matériau
35 plastique solidaire ou non du socle 52 du support 50, ce qui évite à la membrane de coller sur le dôme 51 lors du processus de lyophilisation par exemple.

[000130] De préférence, le support 50 comprend une gorge 53 annulaire. En l'espèce, la gorge 53 est concentrique avec le dôme 51 et dans le prolongement

de la base du dôme 51, comme illustré sur la figure 3. Ainsi, il n'y a pas d'angle entre la gorge 53 et le dôme 51, ce qui limite les risques de déchirer la membrane lors de la fabrication du dispositif selon l'invention.

5 [000131] La gorge 53 permet de mouler la structure annulaire 30, en particulier la gelée de Wharton, comme illustré sur la figure 4.

[000132] Avantageusement, la périphérie de la membrane peut ainsi être prise dans la masse de la structure annulaire 30.

10 [000133] Du fait que la périphérie de la membrane amniotique 20 soit prise dans la masse de la structure annulaire en matériau durcissable comme il est également visible sur les figures 4 et 5, aucune contrainte mécanique n'est appliquée à la membrane lors de l'assemblage du dispositif, ni lors de son utilisation.

[000134] La gorge 53 possède un diamètre choisi en fonction du diamètre de la structure annulaire désirée.

15 [000135] Dans un mode de réalisation, la gorge 53 est caractérisé en ce qu'elle possède un diamètre compris entre 1 et 3 cm.

[000136] Dans un mode de réalisation, la gorge 53 est caractérisé en ce qu'elle possède un diamètre compris entre 2 et 2.5 cm.

Lentille imprégnée

20 [000137] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton.

[000138] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de
25 Wharton comprenant un principe actif imprégné.

[000139] Par « imprégnation » on entend que le principe actif pénètre dans la substance et s'y répand, s'y diffuse.

[000140] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de
30 Wharton comprenant un principe actif imprégné, ledit principe actif étant choisi dans le groupe constitué des antibiotiques, des antiseptiques, des antiviraux, des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs semi-synthétiques des métalloprotéases, des agents immunosuppresseurs, des anti-inflammatoires, des antifongiques, des anti-allergiques, des anesthésiques, ou des protéines
35 immunoadhésives, des agents permettant d'éviter les sècheresses oculaires, seuls ou en combinaisons.

[000141] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de

Wharton comprenant un principe actif imprégné, ledit principe actif étant choisi dans le groupe constitué des antibiotiques. Quelques exemples d'antibiotiques utilisables sont donnés ci-après : tétracyclines (daunomycine, tétracycline, chlortétracycline, oxytétracycline, etc.), glycopeptides (vancomycine, etc.), aminoglycosides (gentamycine, etc.), aminosides (tobramycine, néomycine, etc.), fluoroquinolones (ciprofloxacine, moxifloxacine, etc.), quinolones (gatifloxacine, etc.), polypeptides (bacitracine, polymyxine, etc.), phénicolés (chloramphénicol, etc.), macrolides (erythromycine, etc.), sulfonamides (sulfacétamide, sulfaméthoxazole, sulfisoxazole, etc.), céphalosporines (céfradoxil, céfoxitine, etc.), et tout autre antibiotique.

[000142] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton comprenant un principe actif imprégné, ledit principe actif étant choisi dans le groupe constitué des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et/ou non-stéroïdiens (AINS). Quelques exemples d'AIS sont donnés ci-après : triamcinolone, dexaméthasone, prednisolone, hydrocortisone, corticostérone, fluocinolone, prednisolone, méthylprednisolone, fluorométholone, betaméthasone, tétrahydrocortisol, riméxolone, etc. Quelques exemples d'AINS sont donnés ci-après : indométacine, népafénac, diclofénac, bromfénac, kétorolac, suprofène, etc.

[000143] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton comprenant un principe actif imprégné, ledit principe actif étant choisi dans le groupe constitué des immunosuppresseurs, une liste non-limitative est donnée ci-après : dexaméthasone, bétaméthasone, etc.

[000144] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton comprenant un principe actif imprégné, ledit principe actif étant choisi dans le groupe constitué des antiviraux, une liste non-limitative est donnée ci-après : ganciclovir, trifluorothymidine, aciclovir, DDI, AZT, foscarnet, vidarabine, trifluorouridine, idoxuridine, ribavirine, inhibiteurs de protéase, agent anti-cytomégalovirus, etc.

[000145] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton comprenant un principe actif imprégné, ledit principe actif étant choisi dans le groupe constitué des antifongiques, une liste non-limitative est donnée ci-après : fluconazole, nitrofurazone, amphotéricine B, kétoconazole, etc.

[000146] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton comprenant un principe actif imprégné, ledit principe actif étant choisi dans le groupe constitué des antiallergiques, une liste non-limitative est donnée

5 ci-après : méthapyriline, chlorpheniramine, pyrilamine, prophénpyridamine, etc.

[000147] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton comprenant un principe actif imprégné, ledit principe actif étant choisi

10 dans le groupe constitué des anesthésiques, une liste non-limitative est donnée ci-après : lidocaïne, mépivacaïne, etc.

[000148] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton comprenant un principe actif imprégné, ledit principe actif étant choisi

15 dans le groupe constitué des agents permettant d'éviter les sècheresses oculaires, une liste non-limitative est donnée ci-après : azithromycine, ciclosporine, lubrifiants etc...

[000149] Dans un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton comprenant un principe actif imprégné est caractérisé en ce qu'il est lyophilisé.

20

[000150] L'imprégnation de la gelée de wharton peut être réalisée avant ou après lyophilisation.

[000151] La présente invention concerne également un procédé de fixation d'une membrane à un anneau comprenant les étapes de :

- 25 a) on dispose d'un support 50 ;
b) on prépare une première couche de gel 30 de forme annulaire ;
c) on dispose d'un anneau sur lequel est apposée ou enroulée une membrane amniotique 20 que l'on pose sur ladite première couche
- 30 de façon à mettre en contact l'anneau et le gel ;
d) on prépare une seconde couche de gel 30 de forme annulaire celle-ci étant appliquée sur la membrane et la première couche de façon à ce que la périphérie de la membrane et l'anneau soit entourés de gel ;
- 35 e) on procède à une étape de solidification du gel.

[000152] Dans un mode réalisation, le procédé de fixation d'une membrane à un anneau selon l'invention est caractérisé en ce qu'aux étapes b) et d) le gel 30 est de la gelée de Wharton.

[000153] Dans un mode réalisation, le procédé de fixation d'une membrane à un anneau selon l'invention est caractérisé en ce qu'à l'étape e) la solidification de la gelée de Wharton est réalisée par une lyophilisation.

- 5 [000154] Dans un mode réalisation, le procédé de fixation d'une membrane à un anneau selon l'invention est caractérisé en ce qu'à l'étape e) la solidification par lyophilisation de la gelée de Wharton est réalisée avec ajout de tréhalose.

Exemples

- 10 Exemple 1 : Exemples de modes de réalisation d'une lentille biologique selon l'invention.

Fourniture d'une membrane amniotique viro-inactivée :

- [000155] Un donneur proprement informé et consentant en accord avec les exigences de la Déclaration d'Helsinki offre en don le tissu placentaire issu d'un
15 accouchement. Cet accouchement peut s'être déroulé par césarienne ou par voie basse. Par exigence sanitaire relative aux dons de tissus et de cellules d'origine humaine, une qualification en amont du donneur est systématique. Cette qualification implique une recherche de virus HIV, hépatites B, C, HTLV et de la bactérie tréponème pâle responsable de la syphilis.
- 20 [000156] Le tissu placentaire est récupéré le plus tôt possible en salle d'accouchement suite à un accouchement, que ce soit par voie basse ou par césarienne. Il peut être avantageusement placé dans une boîte stérile puis congelé à une température de -20°C.
- [000157] Ce tissu placentaire isolé peut être conservé à sec à une température
25 de -80°C jusqu'à une durée de deux ans ou être directement traité.
- [000158] Au laboratoire, en salle stérile, la procédure suivante est appliquée :
- [000159] La membrane amniotique est isolée du placenta et est nettoyée.
- [000160] La membrane amniotique subit une succession de bains assurant un
30 traitement chimique de celle-ci. Ce traitement a pour objectif une désinfection de la membrane amniotique, et tout particulièrement sa viro-inactivation. Une agitation douce à environ 30 rpm du milieu liquide est appliquée lors de chaque bain afin d'assurer une pénétration homogène des solvants dans les tissus.
- [000161] Dans un premier temps, la membrane amniotique est déposée dans
un bain d'eau purifiée à température ambiante pendant environ 3 heures. Cette
35 étape assure tant la décongélation du tissu physiologique qu'une première étape de lyse cellulaire par pression osmotique.

[000162] Puis, la membrane amniotique est transférée dans un bain décontaminant composé d'éthanol 70% v/v à température ambiante pendant environ 1 heure.

5 [000163] Un lavage est effectué dans de l'eau purifiée pendant environ 15 minutes à température ambiante pour retirer l'éthanol.

[000164] Afin d'assurer la seconde étape de traitement décontaminant, la membrane amniotique est transférée dans un bain composé de peroxyde d'hydrogène à 30% w/v à température ambiante pendant environ 15 minutes.

10 [000165] Puis la membrane amniotique est transférée dans un bain décontaminant composé de peroxyde d'hydrogène à 3% w/v à température ambiante pendant environ 1 heure.

[000166] L'action chimique appliquée à la membrane amniotique peut ensuite être neutralisée dans au moins un bain comportant, par exemple, de l'hydroxyde de sodium dilué autour d'un pH de 8,5. Le au moins un bain de neutralisation
15 s'effectue à température ambiante pendant environ 15 minutes. On a trouvé des résultats intéressants à cette étape de neutralisation en utilisant deux bains à l'hydroxyde de sodium dilué à pH 8,5.

[000167] Afin d'assurer un rééquilibrage du pH et pour éliminer au mieux les résidus organiques se détachant du tissu d'intérêt, la membrane amniotique est
20 transférée dans au moins un bain de tampon physiologique, choisi de façon appropriée, afin d'assurer son rééquilibrage physiologique. Le au moins un bain s'effectue à température ambiante pendant environ 15 minutes. On a trouvé des résultats intéressants à cette étape en utilisant deux bains successifs en solution de PBS.

25 [000168] Enfin, la membrane amniotique peut être transférée dans un dernier bain à l'eau purifiée, à température ambiante, pendant au moins 15 minutes et jusqu'à environ 1 heure.

[000169] A cette étape, on peut considérer que la membrane amniotique obtenue selon ce traitement chimique peut être définie comme une membrane
30 amniotique en grande partie désinfectée notamment viro-inactivée, et décellularisée.

Fourniture d'un broyat de gelée de Wharton :

35 [000170] Un donneur proprement informé et consentant en accord avec les exigences de la Déclaration d'Helsinki offre en don le cordon ombilical issu d'un accouchement. Par exigence sanitaire relative aux dons de tissus et de cellules d'origine humaine, une qualification en amont du donneur est systématique.

Cette qualification implique une recherche de virus HIV, hépatites B, C, HTLV et de la bactérie tréponème pâle responsable de la syphilis.

[000171] Le cordon ombilical est récupéré le plus tôt possible en salle d'accouchement. Il est avantageusement placé dans une boîte stérile, comprenant une solution de NaCl à +4°C.

[000172] Au laboratoire, en salle stérile, la procédure suivante est appliquée :

[000173] Un segment de 20 cm à 50 cm de longueur est isolé par section du cordon ombilical.

[000174] Le cordon ombilical est rincé et hydraté dans des bains d'eau purifiée successifs, sous agitation douce, pendant 4 heures.

[000175] Les vaisseaux sanguins du segment de cordon ombilical sont identifiés et séparés du reste du segment afin de conserver uniquement la gelée de Wharton et la membrane amniotique qui l'entoure. La gelée de Wharton et la membrane amniotique sont utilisées dans la suite du procédé sous l'appellation générale de gelée de Wharton, car la quantité en poids de membrane est négligeable par rapport à la quantité en poids de gelée de Wharton.

[000176] La gelée de Wharton est congelée à sec à une température de -80°C.

[000177] Lors du traitement chimique, la gelée de Wharton est décongelée à l'air libre, à température ambiante, pendant une durée de 5 minutes. Cette étape de congélation, suivie d'une décongélation, assure une décellularisation importante du tissu biologique.

[000178] La gelée de Wharton subit une succession de bains assurant un traitement chimique de celle-ci. Ce traitement a pour objectif une désinfection de la gelée de Wharton, et tout particulièrement sa viro-inactivation. Une agitation linéaire douce du milieu liquide est appliquée lors de chaque bain afin d'assurer une pénétration homogène des solvants dans les tissus.

[000179] Dans un premier temps, la gelée de Wharton est déposée dans un bain d'eau purifiée à température ambiante pendant environ 3 heures. Cette étape assure tant la fin de la décongélation du tissu physiologique, qu'une étape de lyse cellulaire par pression osmotique.

[000180] Puis, la gelée de Wharton est transférée dans un bain décontaminant composé d'éthanol 70 % v/v à température ambiante pendant environ 1 heure.

[000181] Un lavage est effectué dans de l'eau purifiée pendant environ 15 minutes à température ambiante pour retirer l'éthanol.

[000182] Afin d'assurer la seconde étape de traitement décontaminant, la gelée de Wharton est transférée dans un bain composé de peroxyde d'hydrogène à 30 % w/v à température ambiante pendant environ 15 minutes.

[000183] Puis, la gelée de Wharton est transférée dans un bain décontaminant composé de peroxyde d'hydrogène à 3 % w/v à température ambiante pendant environ 1 heure. La gelée de Wharton obtenue est viro-inactivée. L'action chimique appliquée à la gelée de Wharton viro-inactivée est ensuite neutralisée, dans un bain comportant de l'hydroxyde de sodium dilué autour d'un pH de 8,5. Le traitement du bain de neutralisation s'effectue à température ambiante pendant environ 15 minutes.

[000184] Afin d'assurer un rééquilibrage du pH et pour éliminer au mieux les résidus organiques se détachant du tissu d'intérêt, la gelée de Wharton viro-inactivée est transférée dans un bain de tampon physiologique (PBS), afin d'assurer son rééquilibrage physiologique. Le bain s'effectue à température ambiante pendant environ 15 minutes.

[000185] Enfin, la gelée de Wharton est transférée dans deux bains successifs à l'eau purifiée, à température ambiante, pendant au moins 15 minutes et jusqu'à environ 1 heure.

[000186] A cette étape, on peut considérer que la gelée de Wharton obtenue selon ce traitement chimique est une gelée de Wharton en grande partie désinfectée, notamment viro-inactivée, et décellularisée.

[000187] Suite à cette partie relative aux traitements chimiques, la gelée de Wharton viro-inactivée subit une étape de broyage.

[000188] La gelée de Wharton est insérée dans un broyeur vibrant à billes Retsch MM400, équipé avec un bol en oxyde de zirconium de 35 mL. La gelée de Wharton occupe un espace d'environ 1/3 du bol. Une bille en oxyde de zirconium d'un diamètre de 20 mm est ajoutée dans le bol avec la gelée de Wharton. Un broyage de 1 minute est effectué à une fréquence de 3 Hz. La bille d'un diamètre de 20 mm est récupérée, et 9 billes en oxyde de zirconium d'un diamètre de 10 mm sont ajoutées dans le bol. Un deuxième broyage de 3 minutes est réalisé à une fréquence de 30 Hz. Un troisième broyage est effectué avec 60 billes de 5mm pendant 3 minutes à une fréquence de 30 Hz.

[000189] La substance obtenue est une substance liquide gélifiée homogène possédant la capacité de passer à travers une aiguille de diamètre 1,1mm ou 0,9 mm d'une seringue.

Assemblage du dispositif selon l'invention

35 Premier mode de réalisation :

[000190] L'assemblage du dispositif est réalisé à l'aide d'un support 50 tel que décrit précédemment.

[000191] Une première couche de gelée de Wharton obtenue selon le mode opératoire précédent est injectée dans la gorge 53 du support 50, par exemple à l'aide d'une seringue.

5 [000192] Une membrane amniotique 20 obtenue selon le mode opératoire décrit précédemment est disposée sur le support 50 de manière à ce que celle-ci recouvre entièrement le dôme 51 du support 50 et que son contour externe repose sur la première couche de gelée de Wharton.

10 [000193] Une seconde couche de broyat de gelée de Wharton est injectée dans la gorge 53 du support 50 de façon à recouvrir le contour externe de la membrane amniotique 20 reposant sur la première couche de gelée de Wharton.

[000194] L'assemblage est ensuite lyophilisé.

[000195] À la suite du processus de lyophilisation, le contour de la membrane amniotique 20 se trouve « pris » dans la masse de gelée de Wharton qui s'est solidifiée.

15 [000196] Le dispositif de lentille 10 est ensuite conditionné et stérilisé afin d'être prêt à être utilisé.

Second mode de réalisation :

20 [000197] L'assemblage du dispositif est réalisé à l'aide du support 50 tel que décrit précédemment.

[000198] Une première couche de gelée de Wharton obtenue selon le mode opératoire décrit précédemment est injectée dans la gorge 53 du support 50, par exemple à l'aide d'une seringue.

25 [000199] Un anneau de stabilisation 40 en polypropylène sur lequel est disposé une membrane amniotique 20 obtenue selon le mode opératoire précédent, les bords externes de la membrane se trouvant enroulés autour de l'anneau, est inséré dans la gorge 53 du support 50 recouvrant ainsi la première couche de gelée de Wharton.

30 [000200] Une seconde couche de gelée de Wharton est injectée dans la gorge 53 du support 50 de façon à ce que cette couche soit superposée à l'anneau de stabilisation 40, comme illustré sur la figure 5.

[000201] L'assemblage est ensuite lyophilisé.

35 [000202] À la suite du processus de lyophilisation, la membrane amniotique 20 et l'anneau de stabilisation 40 se trouvent « pris » dans la masse de gelée de Wharton qui s'est solidifiée.

[000203] Le dispositif de lentille 10 est ensuite conditionné et stérilisé afin d'être prêt à être utilisé.

[000204] La présente invention n'est pas limitée aux modes de réalisation précédemment décrits.

- [000205] En particulier, on peut prévoir de prédécouper une membrane de forme ovale et de réaliser un dôme 51 également de forme ovale, ce qui permet de créer une lentille 10 de forme ovale, avec un fin anneau de stabilisation comme illustré sur la figure 10, qui peut avantageusement se positionner sur surface oculaire et se glisser sous la paupière.

Exemple 2 : Dispositif selon l'invention rempli de gelée de Wharton imprégnée par un principe actif et titrage dudit principe actif.

- [000206] Un dispositif selon l'invention est rempli avec de la gelée de Wharton et lyophilisé puis stérilisé.

[000207] 200 µl d'une solution comprenant 2 mg de gentamycine est diluée dans 2 ml d'eau.

- [000208] Les 2 ml de solution obtenue sont déposés sur la surface de la gelée de Wharton à l'aide d'une pipette.

- [000209] La solution est absorbée par la gelée de Wharton et la quantité de gentamycine relarguée dans une solution d'eau saline renouvelée régulièrement après un pipetage complet, pendant 60 heures est évaluée par titration de chaque pipetage. Les résultats sont données dans le tableau suivant :

Temps (H)	Activité totale (UI/ml)
0,25 (15 minutes)	206,06
0,5 (30 minutes)	321,24
1,5 (90 minutes)	471,66
4	584,81
24	644,09
48	682,56

- La courbe de l'évolution de l'activité totale de gentamycine relarguée en UI/ml (axe des ordonnées) en fonction du temps en heures (axe des abscisses) est représentée sur le graphique en figure 10.

En conclusion, le dispositif est capable de diffuser une substance active de façon continue sur une longue période, en vu de traiter des infections complexes de la surface oculaire.

10	lentille
20	membrane amniotique
30	structure annulaire
40	anneau de stabilisation
Z-Z	axe de symétrie
50	support
51	dôme
52	socle
53	gorge

Nomenclature

REVENDICATIONS

1. Dispositif, utilisable comme lentille, comprenant :
 - une membrane amniotique (20) ;
 - 5 - une structure annulaire (30) solidaire de ladite membrane et disposée à la périphérie de celle-ci.
2. Dispositif selon la revendication 1 caractérisé en ce que la structure annulaire (30) est constituée d'un matériau durcissable.
3. Dispositif selon la revendication 2 caractérisé en ce que la structure
10 annulaire (30) est sous forme de gel choisi parmi le groupe des gels de polysaccharides, des gels de polymères de galactose, des gels de tissus biologiques.
4. Dispositif selon la revendication 3 caractérisé en ce que la structure annulaire (30) est en gelée de Wharton.
- 15 5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la structure annulaire (30) possède un diamètre compris entre 1 et 3 cm.
6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la membrane amniotique (20) est prise dans la
20 masse de la structure annulaire (30).
7. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la membrane amniotique (20) est constituée de deux fragments de membrane amniotique superposés de façon à ce que les faces épithéliales des chacun des fragments soient sur les faces
25 externes de la membrane double épaisseur réalisée par la superposition.
8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la membrane amniotique (20) est viro-inactivée.
9. Dispositif selon la revendication 4 caractérisé en ce que la structure annulaire (30) en gelée de Wharton est viro-inactivée.
- 30 10. Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que la structure annulaire (30) en gelée de Wharton comprend au moins un principe actif choisi dans le groupe constitué des antibiotiques, des antiseptiques, des antiviraux, des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs semi-synthétiques des métalloprotéases, des agents immunosuppresseurs, des anti-
35 inflammatoires, des antifongiques, des anti-allergiques, des anesthésiques, ou des protéines immunoadhésives, des agents permettant d'éviter les sècheresses oculaires, seuls ou en combinaisons.

11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la structure annulaire (30) comprend en outre un anneau de stabilisation (40).
- 5 12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'anneau de stabilisation (40) est de forme convexe.
13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'anneau de stabilisation (40) a une épaisseur comprise entre 0,1 mm et 3 mm.
- 10 14. Dispositif selon la revendication 11 caractérisé en ce que l'anneau de stabilisation (40) est un segment de vaisseau ombilical rempli de gelée de Wharton.
15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il est rempli dans sa partie interne par de la gelée de Wharton comprenant un principe actif imprégné.
- 15 16. Procédé de fabrication d'un dispositif utilisable comme lentille selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 comprenant les étapes de :
- a) on dispose d'un support (50) ;
 - b) on prépare une première couche de gel (30) de forme annulaire ;
 - 20 c) on dispose une membrane amniotique (20) sur ladite première couche (30) de façon à mettre en contact la périphérie de ladite membrane et le gel ;
 - d) on prépare une seconde couche de gel (30) de forme annulaire celle-ci étant appliquée sur la membrane et la
 - 25 première couche de façon à ce que la périphérie de la membrane soit entourée de gel ;
 - e) on procède à une étape de solidification du gel et on obtient un dispositif utilisable comme lentille (10) biologique.
- 30 17. Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce qu'il comprend une étape de pose d'un anneau de stabilisation (40) entre l'étape c) et d).
18. Procédé selon la revendication 15 ou 16 caractérisé en ce qu'aux étapes b) et d) le gel (30) est de la gelée de Wharton.
19. Procédé selon la revendication 18 caractérisé en ce qu'à l'étape e) la
- 35 solidification de la gelée de Wharton est réalisée par une lyophilisation.
20. Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce qu'à l'étape e) la solidification par lyophilisation de la gelée de Wharton est réalisée avec ajout de tréhalose.

21. Support permettant l'assemblage d'un dispositif utilisable comme lentille (10) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 caractérisé en ce qu'il comprend :
- un dôme (51)
 - 5 - un socle (52), comprenant une cavité, ou gorge (53), de forme convexe à la périphérie du dôme.
22. Support selon la revendication 21 caractérisé en ce que la gorge (53) possède un diamètre compris entre 1 et 3 cm.
23. Support selon la revendication 21 ou 22 caractérisé en ce que le dôme (51) est désolidarisé du socle (52).
- 10 24. Procédé de fixation d'une membrane à un anneau comprenant les étapes de :
- a) on dispose d'un support (50) ;
 - b) on prépare une première couche de gel (30) de forme annulaire ;
 - 15 c) on dispose d'un anneau sur lequel est apposée ou enroulée une membrane amniotique (20) que l'on pose sur ladite première couche de façon à mettre en contact l'anneau et le gel ;
 - 20 d) on prépare une seconde couche de gel (30) de forme annulaire celle-ci étant appliquée sur la membrane et la première couche de façon à ce que la périphérie de la membrane et l'anneau soit entourés de gel ;
 - 25 e) on procède à une étape de solidification du gel.

[Fig. 1]

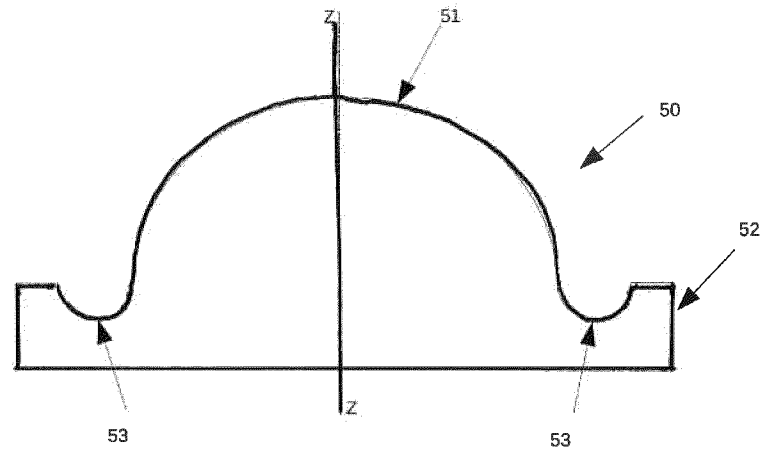


FIGURE 1

[Fig. 2]

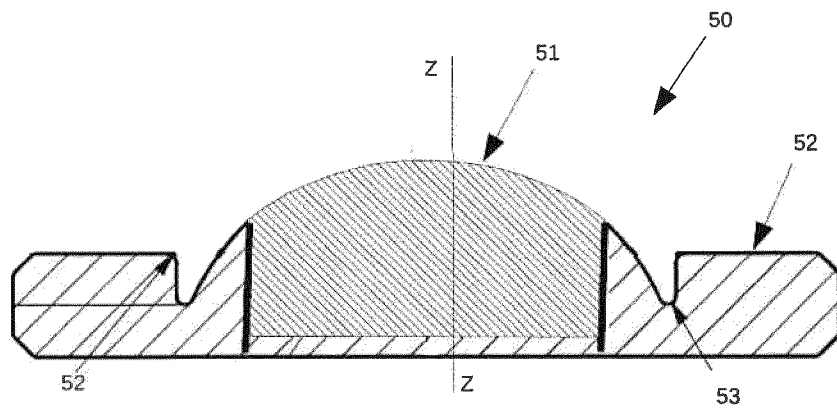


FIGURE 2

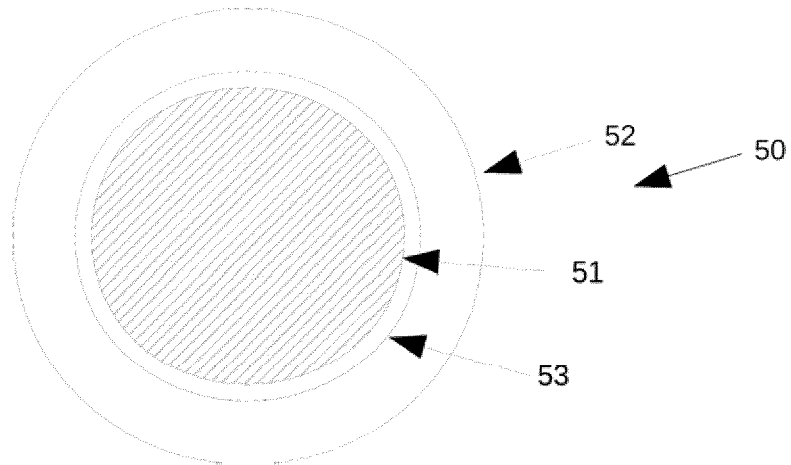


FIGURE 3

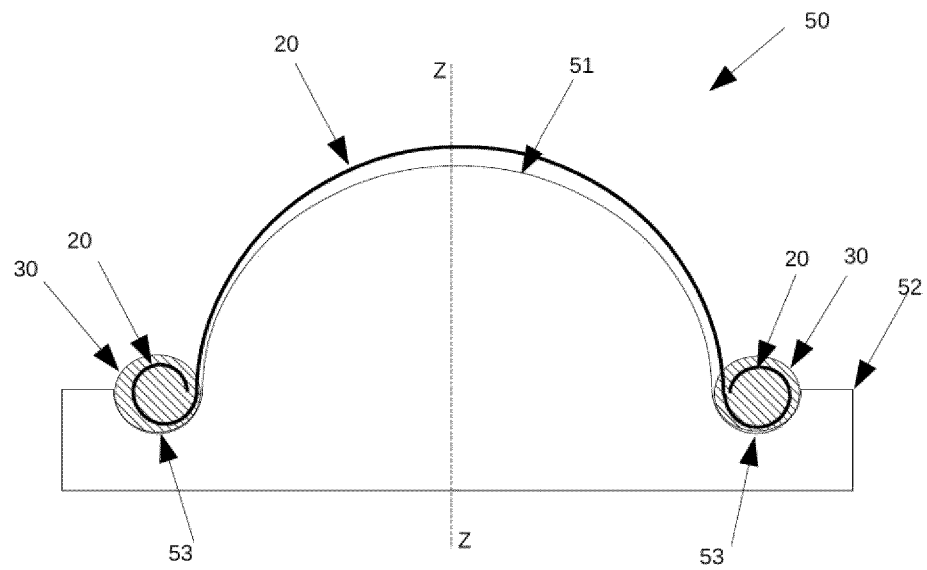


FIGURE 4

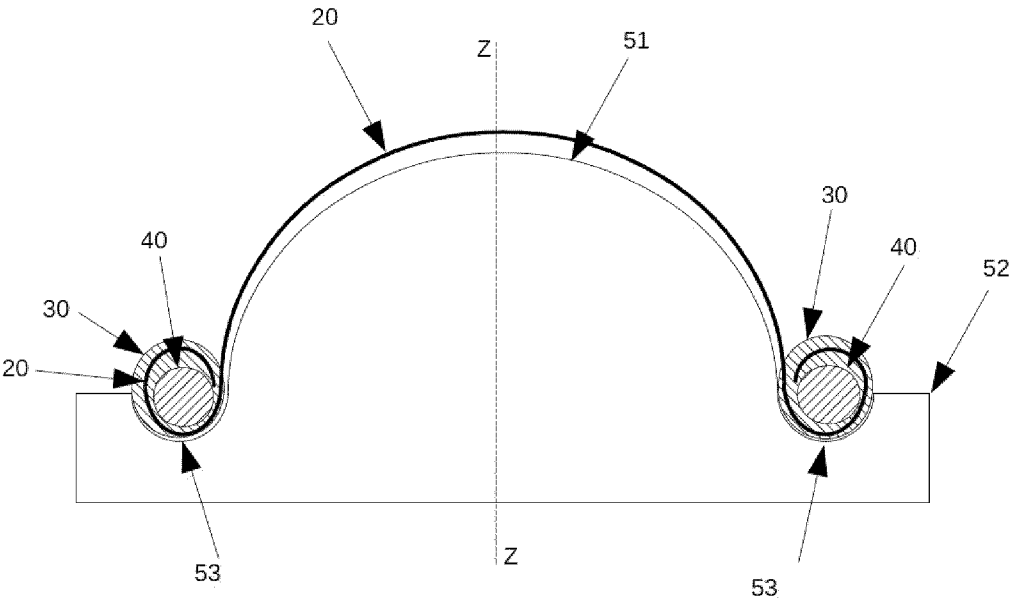


FIGURE 5

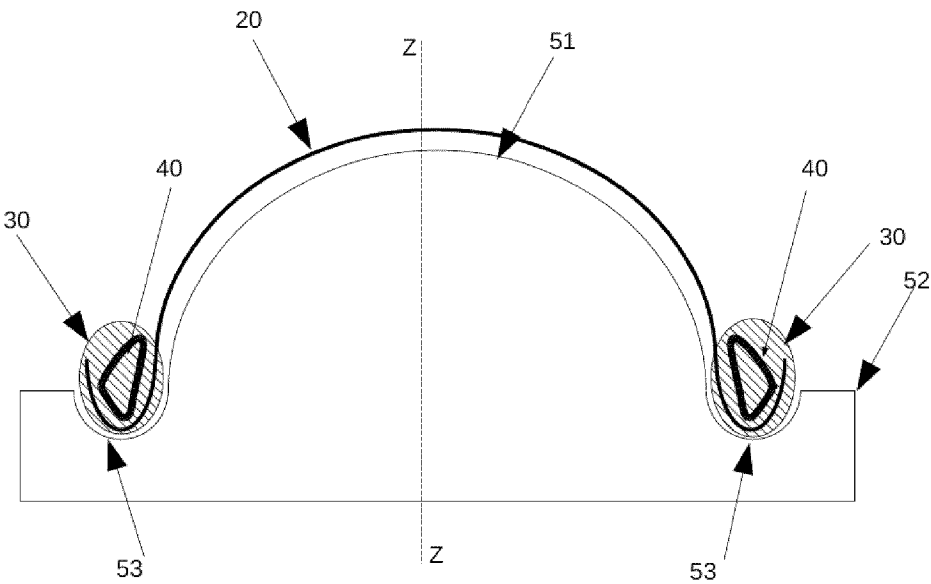


FIGURE 6

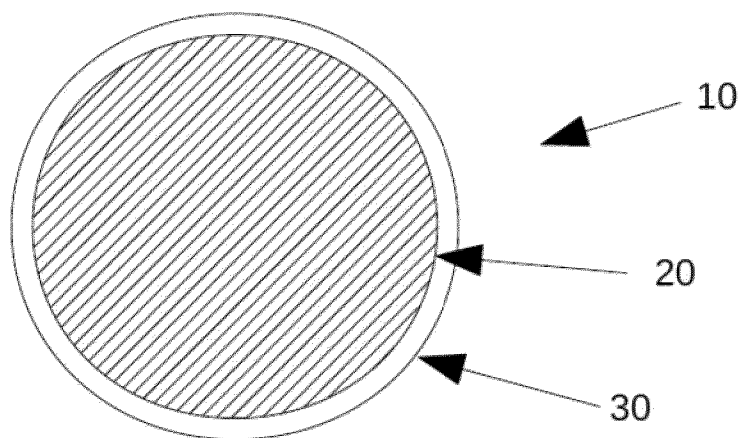


FIGURE 7

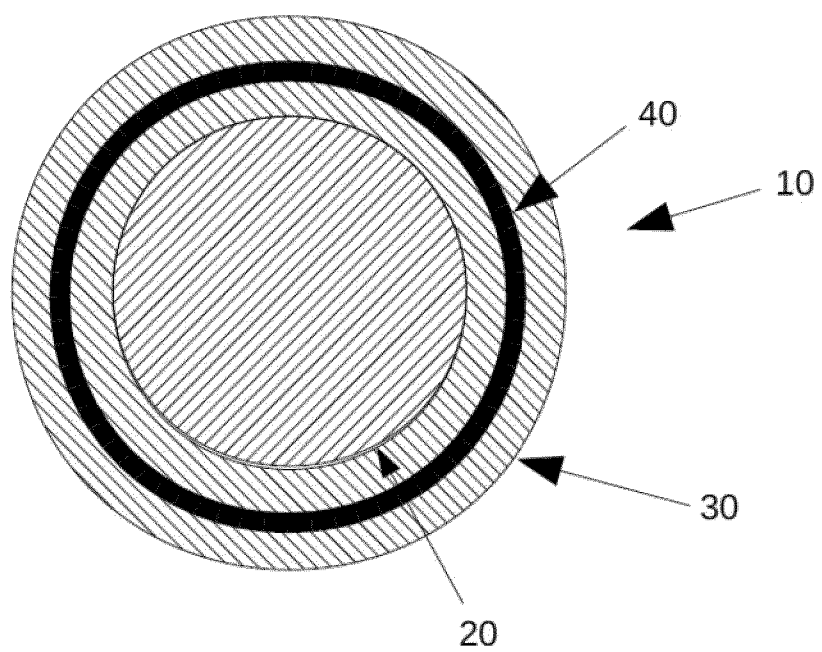


FIGURE 8

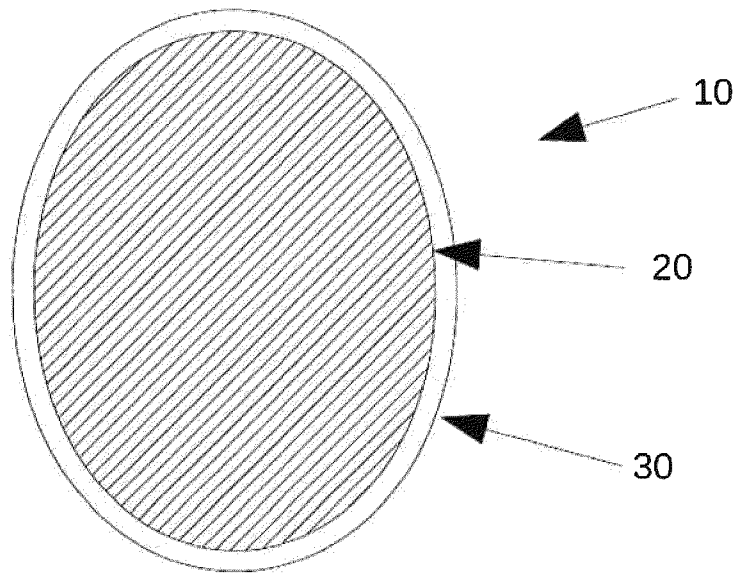


FIGURE 9

[Fig. 10]

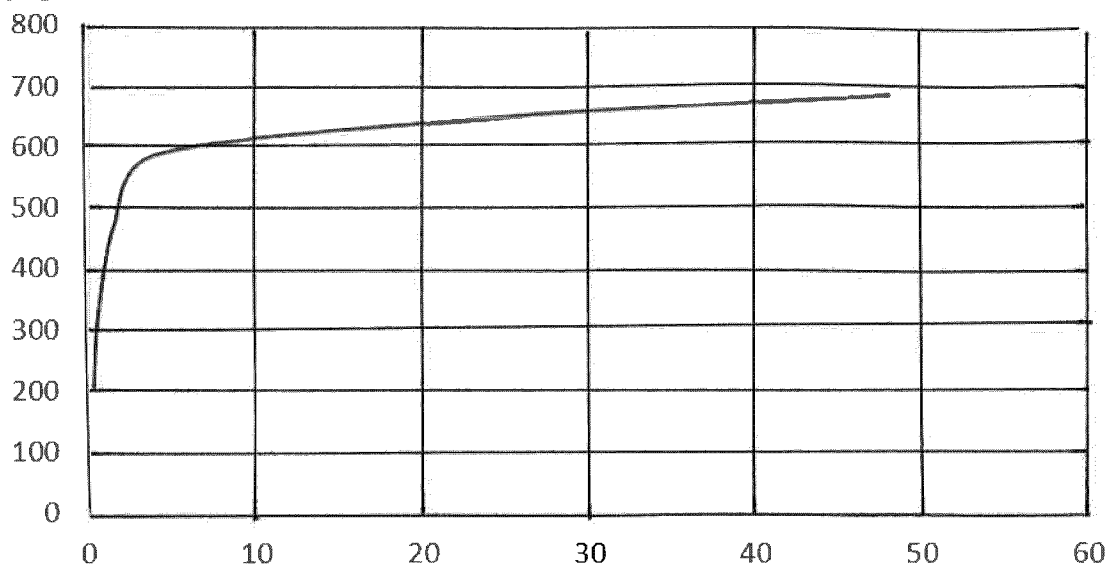


FIGURE 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2020/065565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**A61L 27/36**(2006.01)i; **A61L 27/54**(2006.01)i; **A61L 27/52**(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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009143792 A1 (ENGELMANN KATRIN [DE] ET AL) 04 June 2009 (2009-06-04) cited in the application page 1, paragraphs 1-6, 13 claims 1-3, 9, 15, 19	1-23
A	US 2008181967 A1 (LIU QING [US] ET AL) 31 July 2008 (2008-07-31) page 1, paragraph 11 page 2, paragraph 17 page 3, paragraph 30 claims 1, 3-5, 8, 28, 29	1-24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2020

Date of mailing of the international search report

21 August 2020

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

Heck, Georg

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2020/065565

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2009143792	A1	04 June 2009	DE	102006019017	A1	18 October 2007
				EP	2004115	A1	24 December 2008
				US	2009143792	A1	04 June 2009
				WO	2007118470	A1	25 October 2007
US	2008181967	A1	31 July 2008	US	2008181967	A1	31 July 2008
				US	2012189583	A1	26 July 2012
				WO	2008060377	A2	22 May 2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2020/065565

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61L27/36 A61L27/54 A61L27/52 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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2009/143792 A1 (ENGELMANN KATRIN [DE] ET AL) 4 juin 2009 (2009-06-04) cité dans la demande page 1, alinéas 1-6, 13 revendications 1-3, 9, 15, 19 -----	1-23
A	US 2008/181967 A1 (LIU QING [US] ET AL) 31 juillet 2008 (2008-07-31) page 1, alinéa 11 page 2, alinéa 17 page 3, alinéa 30 revendications 1, 3-5, 8, 28, 29 -----	1-24
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ 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 13 août 2020		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 21/08/2020
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Heck, Georg

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2020/065565

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2009143792 A1	04-06-2009	DE 102006019017 A1	18-10-2007
		EP 2004115 A1	24-12-2008
		US 2009143792 A1	04-06-2009
		WO 2007118470 A1	25-10-2007

US 2008181967 A1	31-07-2008	US 2008181967 A1	31-07-2008
		US 2012189583 A1	26-07-2012
		WO 2008060377 A2	22-05-2008
