



NUMERO DE PUBLICATION : 1002656A5

NUMERO DE DEPOT : 8900868

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: A61K A61L

Date de délivrance : 23 Avril 1991

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 11 Aout 1989 à 15h55  
à l' Office de la Propriété Industrielle

**ARRETE :**

ARTICLE 1.- Il est délivré à : G-C DENTAL INDUSTRIAL CORP.  
No. 76-1 Hasunuma-cho itabashi-ku, TOKYO(JAPON)

représenté(e)s par : Mr. MODRIE, CABINET VIGNERON, Av. Gén.de Longueville  
22 Bt 13 - B-1150 BRUXELLES.


un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : MATIERES REGENERATRICES DU PERIOSTE DENTAIRE.

INVENTEUR(S) : Ikada Yoshito, No. 2-182 Gokashohirookadani, Uji-shi, Kyoto-fu (JP); Gen Shokyu, No. 43-1, Higashikujo Minamimatsunokicho, Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto-fu (JP)

Priorité(s) 31.08.88 JP JPA21483588

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 23 Avril 1991  
PAR DELEGATION SPECIALE :

  
WUYE  
Directeur

**"Matières régénératrices du périoste dentaire".**

La présente invention est relative à une matière dentaire biodégradable/absorbable, nécessaire pour la régénération des tissus d'un corps vivant attaqué par la périodontose.

5 Dans les traitements périodontiques courants du cément sain et du ligament périodontique attaqués par des maladies périodontiques, on a utilisé de l'hydroxyapatite et du phosphate de calcium à titre de charges des os alvéolaires à utiliser en cas de  
tissus périodontiques perdus.

10 Toutefois, de tels traitements sont considérés comme n'étant efficaces que pour empêcher les maladies périodontiques d'atteindre un stade avancé ou un stade récurrent, dans une certaine mesure. Au cours des récentes années, la technique dite "Guided Tissue Regeneration Technic", développée par le Professeur S. Nyman et col. (Université de Gothenburg) d'un point de vue biologique a  
15 attiré l'attention des milieux dentaires. Pour cette technique faisant époque, on a signalé que l'on peut atteindre certains résultats avec ce que l'on appelle la membrane Goretex, qui n'est ni dégradable ni absorbable dans un corps vivant. Voir S. Nyman et col., "The regenerative potential of the periodontal ligament - An experimental  
20 study in the monkey", J. Clin. Periodontol, 9:257, 1982.

Comme la membrane Goretex n'est ni dégradable ni absorbable dans un corps vivant, elle constitue une substance étrangère vis-à-vis du corps vivant et elle est réactive avec les tissus. Par conséquent, on doit enlever la membrane Goretex après un premier  
25 traitement et une seconde opération est ainsi à nouveau nécessaire. De ce point de vue, un rapport des études d'utilisation des membranes biodégradables/absorbables pour la technique dite "Guided Tissue Regeneration Technic" a été présenté. Voir I. Magnusson et col., "New Attachment Formation Following Controlled Tissue Regeneration  
30

Using Biodegradable Membranes", J. Periodontol, 59, 1-6, janvier 1988.

5                   Toutefois, comme un homopolymère consistant en 100 % d'acide polylactique est utilisé à titre de membrane biodégradable/absorbable, il est impossible de contrôler à la fois les propriétés dynamiques (ou mécaniques) et un taux d'hydrolyse simultanément.

10                   Du fait de sa température de transition vitreuse supérieure à la température d'un corps, l'homopolymère consistant en 100 % d'acide polylactique donne un stimulus physique aux tissus mous d'un corps vivant, avec pour résultat le début d'une inflammation. Avec l'homopolymère, il est difficile de faire varier librement le taux d'hydrolyse.

15                   Les présents inventeurs ont procédé à des études intensives et poussées pour éliminer les points faibles de l'homopolymère précédent d'acide polylactique, c'est-à-dire pour améliorer en particulier ses propriétés dynamiques (ou mécaniques), ses propriétés thermiques et le taux d'hydrolyse. En conséquence, on a constaté qu'une pellicule ou feuille d'un copolymère de lactide/ε-caprolactone  
20                   ou d'un copolymère de lactide-glycolide convient bien pour la technique dite "Guided Tissue Regeneration Technic". C'est ainsi que la présente invention a été faite.

                  Une nouveauté de la présente invention réside dans l'utilisation d'un copolymère de lactide/ε-caprolactone ou d'un lactide/glycolide à titre de matières de poids moléculaire élevé, biodégradables/absorbables, appliquées dans la technique dite "Guided Tissue  
25                   Regeneration Technic" pour empêcher les maladies périodontiques. De telles matières biodégradables/absorbables peuvent être conformées en films ou feuilles en dissolvant les copolymères de lactide/ε-caprolactone ou de lactide/glycolide dans un solvant, tel qu'un solvant  
30                   organique, par exemple le chlorure de méthylène, le chloroforme, le dioxane, le toluène, le benzène, le diméthylformamide ou l'acétone et en soumettant les solutions résultantes à une coulée ou pression à chaud. Pour permettre à de tels films ou feuilles de transmettre  
35                   les fluides du corps ou pour leur donner une flexibilité, ils peuvent

être rendus poreux par étirage ou séchage à froid en solution dans du benzène ou du dioxane.

Les matières de poids moléculaire élevé, biodégradables/absorbables suivant la présente invention sont non seulement d'une excellente flexibilité mais également d'une excellente biocompatibilité. C'est ainsi qu'elles ont tendance à disparaître immédiatement après la guérison de sites lésés, sans qu'il y ait crainte d'interférence avec l'ankylose du tissu connectif séparé d'une surface de racine par dissection ou lésion. La raison pour laquelle une telle biocompatibilité excellente est obtenue est qu'il est possible d'utiliser des matières dont les propriétés dynamiques et thermiques, ainsi que le taux d'hydrolyse peuvent être modifiés par la copolymérisation de lactide qui est un polyester aliphatique, avec de la  $\epsilon$ -caprolactone ou du glycolide que l'on utilise en des proportions appropriées, et que les matières peuvent être choisies suivant la mesure à laquelle les sites lésés doivent être guéris.

La présente invention sera expliquée de façon plus détaillée ci-après avec référence aux dessins annexés qui sont donnés à titre d'illustration seulement.

La Figure 1 est une vue graphique montrant la relation entre la fraction molaire de  $\epsilon$ -caprolactone dans le copolymère de L-lactide/ $\epsilon$ -caprolactone et la température de transition vitreuse de ce copolymère.

La Figure 2 est une vue graphique illustrant la relation entre la fraction molaire de  $\epsilon$ -caprolactone dans le copolymère de L-lactide/ $\epsilon$ -caprolactone et le module dynamique d'élasticité à la température ambiante.

La Figure 3 est une vue graphique montrant la relation entre le temps d'hydrolyse, et le poids et le degré de poids moléculaire résiduel du copolymère de L-lactide/ $\epsilon$ -caprolactone.

La Figure 4 est une vue graphique montrant la relation entre le temps d'hydrolyse et la résistance à la traction du copolymère de L-lactide/ $\epsilon$ -caprolactone.

Les matières de poids moléculaire élevé, biodégradables/absorbables que l'on utilise dans la présente invention, sont

largement répandues dans le monde naturel et elles constituent un copolymère de lactide/ $\epsilon$ -caprolactone ou de lactide/glycolide, que l'on trouve dans le corps des animaux. La composition et le poids moléculaire d'un tel copolymère peuvent être choisis suivant les propriétés mécaniques et le taux de biodégradation/absorption de la matière convenant pour l'état d'une maladie périodontique. Les copolymères de lactide/ $\epsilon$ -caprolactone utilisés dans la présente invention sont synthétisés suivant le schéma suivant :

5

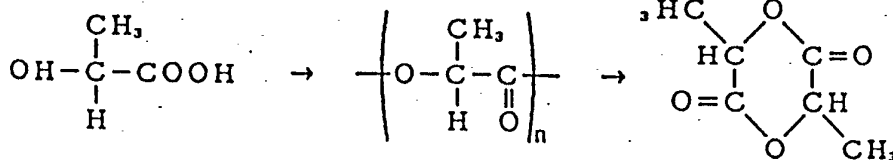
10

D,L - lactide, L-lactide

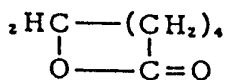
L - lactide monomère Tm.96°C

D,L - lactide monomère Tm.128°C

15

 $\epsilon$ -caprolactone $\epsilon$ -caprolactone monomère Tm.-5°C

20

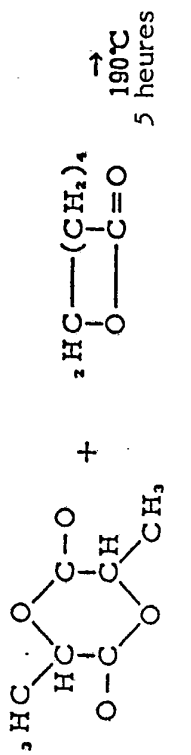


25

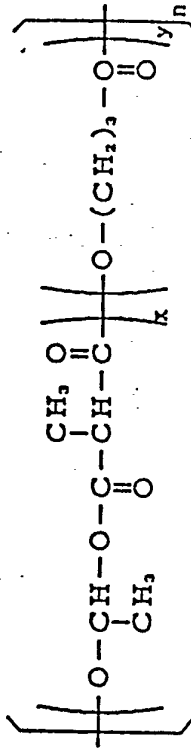
30

35

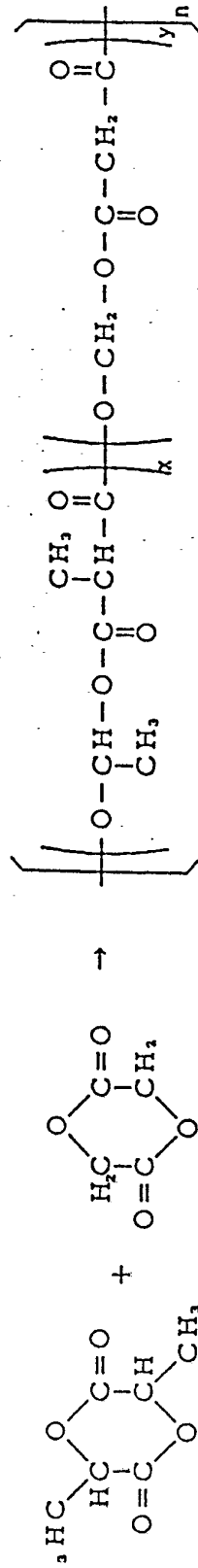
Polymérisation à décyclisation



Copolymère de lactide/caprolactone



Les copolymères de lactide/glycolide utilisés dans la présente invention sont synthétisés suivant le schéma ci-après



lactide

Glycolide

Copolymère de lactide/glycolide

Les matières de haut poids moléculaire, biodégradables/absorbables que l'on utilise dans la présente invention viennent en contact avec les tissus mous d'un corps vivant, et elles doivent de ce fait avoir une certaine flexibilité, puisque des réactions inflammatoires sont provoquées par des stimuli physiques au moment où il y a une grande différence entre les propriétés dynamiques de ces matières et celles des tissus mous du corps vivant, spécialement lorsque leur dureté est excédentaire. Pour atteindre ce but, il est préférable que leur température de transition vitreuse se situe au voisinage de la température du corps. Pour atteindre cette exigence, il est nécessaire de choisir la composition des copolymères de lactide/ $\epsilon$ -caprolactone ou des copolymères de lactide/glycolide suivant des proportions convenables de composition. La Figure 1 illustre l'influence de la température de transition vitreuse sur la fraction molaire de  $\epsilon$ -caprolactone existant dans le copolymère de lactide/ $\epsilon$ -caprolactone. Il sera entendu que la mesure de la température de transition vitreuse a été réalisée avec un calorimètre à balayage différentiel (DSC), mesures marquées par  $\Delta$ , et par un compteur de module dynamique, mesures marquées par  $\odot$ .

Les matières de haut poids moléculaire, biodégradables/absorbables que l'on utilise dans la présente invention doivent avoir une certaine résistance dynamique. En d'autres termes, lorsqu'il est nécessaire de fixer les films ou feuilles biodégradables/absorbables à une zone donnée par une suture, un problème grave se présentera si la partie fixée se déchire. En l'absence d'une certaine résistance ou module d'élasticité, d'autre part, il se pose un problème en ce qui concerne la conservation de la forme qui tend à changer du fait de l'hydrolyse, de sorte que le but désiré ne peut pas être atteint. Par conséquent, les matières utilisées dans la présente invention devraient de préférence avoir un module dynamique de l'ordre de  $5 \times 10^7$  à  $5 \times 10^9$  dynes/cm<sup>2</sup>, qui peut être atteint par le choix de la composition des copolymères. La Figure 2 illustre le changement à température ambiante dans le module dynamique d'élasticité par rapport à la fraction molaire de  $\epsilon$ -caprolactone existant dans le copolymère de L-lactide/ $\epsilon$ -caprolactone. Il doit être entendu que

le module dynamique d'élasticité a été mesuré avec un appareil Rheo-Vibron, disponible auprès de Toyo Baldwin.

D'autre part, les matières de poids moléculaire élevé, biodégradables/absorbables, que l'on utilise dans la présente invention, devraient être maintenues sous la forme d'un film ou d'une feuille au cours d'une période durant laquelle la régénération de l'os alvéolaire et la recombinaison de la surface d'une racine avec le tissu connectif se développent. D'autre part, il n'est pas désirable que ces matières restent à titre de substances étrangères dans un corps vivant après guérison. De la sorte, il est nécessaire que ces matières soient rapidement dégradées, absorbées et éliminées. Le taux de dégradation/absorption peut également être contrôlé en faisant varier la composition et le poids moléculaire des copolymères.

Des changements dans l'hydrolyse in vitro par rapport à la fraction moléculaire de  $\epsilon$ -caprolactone dans le copolymère de L-lactide/ $\epsilon$ -caprolactone sont illustrés par les Figures 3 et 4, où le signe  $\bigcirc$  correspond à un poids moléculaire de 100 % de L-lactide,  $\square$  correspond à un poids moléculaire de 88 % de L-lactide,  $\triangle$  correspond à un poids moléculaire de 65 % de L-lactide,  $\odot$  correspond à un poids moléculaire de 15 % de L-lactide, le signe X correspond à un poids moléculaire de 100 % de  $\epsilon$ -caprolactone, le signe  $\bullet$  correspond à une masse de 100 % de L-lactide, le signe  $\blacksquare$  correspond à une masse de 88 % de L-lactide, et le signe  $\blacktriangle$  correspond à une masse de 65 % de L-lactide. Le taux d'hydrolyse des échantillons dans l'essai in vitro a été essayé dans une solution présentant un certain volume (longueur de 3 mm x largeur de 5 mm x épaisseur de 1 mm) dans une solution de tampon de phosphate à 37°C (pH de 7,4) avec un appareil d'essai d'élution suivant la Pharmacopée du Japon. Le poids, la masse moléculaire et le taux de réduction de la résistance à la traction des produits hydrolysés ont été mesurés avant et après hydrolyse et ils ont été exprimés en %.

Ensuite, les taux de biodégradation/absorption et la réactivité vis-à-vis d'un tissu ont été estimés par des tests in vivo. Les muscles dorsaux de lapins domestiques, pesant chacun environ 3 kg, ont été incisés dans le sens de la direction fibreuse, les échan-

tillons ont été chargés et les fascias ont ensuite été suturés. Avant la charge, les échantillons ont été stérilisés par un gaz d'oxyde d'éthylène. Après la charge, les lapins ont été sacrifiés au cours du temps pour examiner les changements dans les propriétés physiques des échantillons et la réactivité des tissus périphériques. En conséquence, l'homopolymère consistant en 100 % d'acide polylactique restait essentiellement dans sa totalité même après un délai de 6 mois, et les tissus mous en contact avec la périphérie de la matière souffraient d'une certaine inflammation. Par contre, les copolymères de lactide/ $\epsilon$ -caprolactone (dans un rapport molaire de 70/30 moles %) et de lactide/glycolide (dans un rapport molaire de 75/25 moles %) étaient complètement dégradés et absorbés sans signe d'une réaction tissulaire quelconque.

En considérant les résultats précédents, on comprend que les copolymères de lactide/ $\epsilon$ -caprolactone et de lactide/glycolide sont supérieurs à l'homopolymère consistant en 100 % d'acide polylactique, en ce qui concerne les propriétés dynamiques et le taux d'hydrolyse, ainsi qu'en ce qui concerne la biocompatibilité. Les copolymères de lactide/ $\epsilon$ -caprolactone et de lactide/glycolide sont des matières intéressantes car, comme c'est le cas avec l'homopolymère consistant en 100 % d'acide polylactique, ils provoquent une hydrolyse non enzymatique dans un corps vivant pour donner des hydrolysats qui sont dégradés et absorbés et finalement déchargés du corps vivant sous la forme d'eau et de dioxyde de carbone. De ce fait, les matières biodégradables/absorbables de poids moléculaire élevé suivant la présente invention sont non seulement des matières intéressantes pour la technique dite "Guided Tissue Regeneration Technic", mais elles sont également des matières intéressantes du point de vue clinique dans d'autres domaines dentaires.

Les matières biodégradables/absorbables de poids moléculaire élevé de la présente invention seront illustrées de façon plus particulière, mais sans limitation, par les Exemples suivants.

#### Exemple 1

Un bâtard pleinement développé a été amené de force à souffrir d'une maladie périodontique, ce qui a induit une

rétraction gingivale. Le film poreux biodégradable/absorbable a été utilisé sous la forme d'une feuille d'environ 200  $\mu\text{m}$  d'épaisseur et consistant en un copolymère de L-lactide/ $\epsilon$ -caprolactone (à un rapport molaire de 70/30 moles %), ayant un poids moléculaire moyen pondéral d'environ 220.000, ainsi qu'un module dynamique d'élasticité de 5  
9,3 x 10<sup>7</sup> dynes/cm<sup>2</sup> et un taux d'allongement de 150 %, dans les deux cas à la température ambiante (25°C). Après que la surface de la racine a été recouverte par une telle feuille sous la forme d'une mèche, un volet du tissu gingival a été resuturé pour empêcher le  
10 tissu connectif d'entrer en contact avec la surface de la racine et de prendre part au processus de guérison. Au bout de trois mois, le processus de guérison a été examiné. Il en est résulté que l'on a trouvé que le copolymère de L-lactide/ $\epsilon$ -caprolactone perd une partie essentielle de sa résistance dynamique et provoque une hydrolyse  
15 considérable, bien que sa forme ait subsisté. Cependant, une nouvelle fixation comprenant une formation d'un nouvel os alvéolaire indiquait que la maladie périodontique était guérie.

#### Exemple 2

A titre de film biodégradable/absorbable, on a utilisé  
20 une matière en forme de pellicule d'une épaisseur d'environ 180  $\mu\text{m}$ , consistant en un copolymère de D,L-lactide/glycolide (dans un rapport molaire de 80/20 moles %), présentant un poids moléculaire moyen pondéral de 170.000, ainsi qu'un module dynamique d'élasticité de  
25 9,8 x 10<sup>7</sup> dynes/cm<sup>2</sup> et un taux d'allongement de 200 %, ces deux caractéristiques à la température ambiante (25°C). Suivant les développements de l'Exemple 1, le processus de guérison a été estimé au bout de trois mois. En conséquence, on a constaté que la pellicule consistant en le copolymère de D,L-lactide/glycolide était essentiellement dégradée et absorbée, et que les fibres de ligaments périodontiques étaient formées simultanément avec une formation d'un  
30 nouvel os, c'est-à-dire un signe de guérison de la maladie périodontique.

#### Exemple 3

Une solution à 10 % dans du dioxane d'un copolymère  
de L-lactide/glycolide (dans un rapport molaire de 90/10 moles %),  
35 ayant un poids moléculaire moyen pondéral d'environ 260.000, ainsi

qu'un module dynamique d'élasticité de  $1,8 \times 10^8$  dynes/cm<sup>2</sup> et un taux d'allongement de 1.000 %, ces deux caractéristiques à la température ambiante (25°C), a été séché à froid pour préparer un film poreux biodégradable/absorbable sous la forme d'une feuille d'environ 220 µm. Avec cette pellicule, on a procédé à une expérience sur animal d'une manière semblable à ce qui a été décrit dans l'Exemple 1. Au bout de trois mois, on a constaté que la pellicule en forme de feuille poreuse, constituée par le copolymère de L-lactide/glycolide, a été totalement dégradée et absorbée avec guérison de la maladie périodontique.

#### Exemple 4

Une solution à 10 % dans du dioxane d'un copolymère de D,L-lactide/glycolide (à un rapport molaire de 75/25 moles %), présentant un poids moléculaire moyen pondéral d'environ 190.000, ainsi qu'un module dynamique d'élasticité de  $3,2 \times 10^8$  dynes/m<sup>2</sup> et un taux d'allongement de 1.500 %, ces deux caractéristiques à la température ambiante (25°C), a été séchée à froid pour préparer un film poreux biodégradable/absorbable sous la forme d'une feuille d'environ 160 µm. Avec cette pellicule, on a réalisé une expérience sur animal d'une façon semblable à ce qui a été décrit dans l'Exemple 1. Au bout de trois mois, on a constaté que la pellicule en forme de feuille poreuse, constituée par le copolymère de D,L-lactide/glycolide, a été totalement dégradée et absorbée avec guérison de la maladie périodontique.

#### Exemple comparatif 1

On a réalisé une expérience suivant l'Exemple 1, mais en utilisant une matière d'une épaisseur d'environ 200 µm, consistant en acide polylactique d'un poids moléculaire d'environ 220.000, à titre de film biodégradable/absorbable, afin d'observer le degré de guérison au bout de trois mois. On a alors constaté que le film d'acide polylactique n'était pratiquement pas dégradé avec un début d'inflammation partielle dans le tissu gingival en contact avec les bords de la pellicule constituée par 100 % d'acide polylactique.

Les matières biodégradables/absorbables de poids moléculaire élevé de la présente invention présentent les avantages

suivants comparativement aux matières de poids moléculaire élevé qui ne sont ni dégradables ni absorbables dans un corps vivant.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Suivant la technique dite "Guided Tissue Regeneration Technic", proposée par le Professeur S. Nyman et col. (Université de Göteborg), il est essentiellement nécessaire d'enlever la matière implantée dans le périoste dentaire immédiatement après que l'on a constaté que le périoste dentaire a été guéri par une telle implantation. Pour cet enlèvement, il est de nouveau nécessaire de réaliser une opération. Avec les matières biodégradables/absorbables de haut poids moléculaire de la présente invention, il n'est pas nécessaire, par contre, de réaliser une telle nouvelle opération, ce qui évite des douleurs au patient et allège la charge économique à des degrés considérables.

La matière implantée dans le périoste dentaire doit présenter une résistance à l'origine, mais il est nécessaire qu'elle perde cette résistance après la guérison de la maladie périodontique. Aucun changement de résistance ne tend à produire une inflammation. Par contre, les matières biodégradables/absorbables de haut poids moléculaire de la présente invention présentent une résistance au départ, qui peut être diminuée graduellement ou nettement au cours du temps, de sorte qu'il n'y a pas de possibilité de provoquer une inflammation dans le périoste dentaire.

De plus, les matières biodégradables/absorbables de poids moléculaire élevé de la présente invention présentent les avantages suivants comparativement aux matières consistant en homopolymères à 100 % d'acide polylactique.

Les propriétés dynamiques/mécaniques convenant pour les conditions du périoste dentaire peuvent être apportées par les matières biodégradables/absorbables de poids moléculaire élevé de la présente invention parce que ces matières consistent en des polymères de lactide/ $\epsilon$ -caprolactone ou de lactide/glycolide. Il est nécessaire de faire varier les vitesses de biodégradation et d'absorption de la matière implantée dans le périoste dentaire, suivant le degré de la maladie périodontique. En particulier lorsqu'on envisage de diminuer nettement les propriétés dynamiques/mécaniques des

5                   matières biodégradables/absorbables de poids moléculaire élevé au moment où une certaine période de temps s'est écoulée après l'implantation dans le périoste dentaire, des difficultés sont impliquées dans la variation libre du taux d'hydrolyse de la matière biodégradable/absorbable de poids moléculaire élevé, consistant en l'homopolymère à 100 % d'acide polylactique. Avec les matières biodégradables/absorbables de poids moléculaire élevé de la présente invention, par contre, il est possible de contrôler librement leurs taux de dégradation et d'absorption.

10                   En outre, les matières biodégradables/absorbables de poids moléculaire élevé de la présente invention donnent peu ou pas de stimulus physiques aux tissus mous d'un corps vivant, parce que leur température de transition vitreuse se situe dans le voisinage de la chaleur du corps, comparativement aux matières biodégradables/absorbables consistant en l'homopolymère à 100 % d'acide polylactique.

20

25

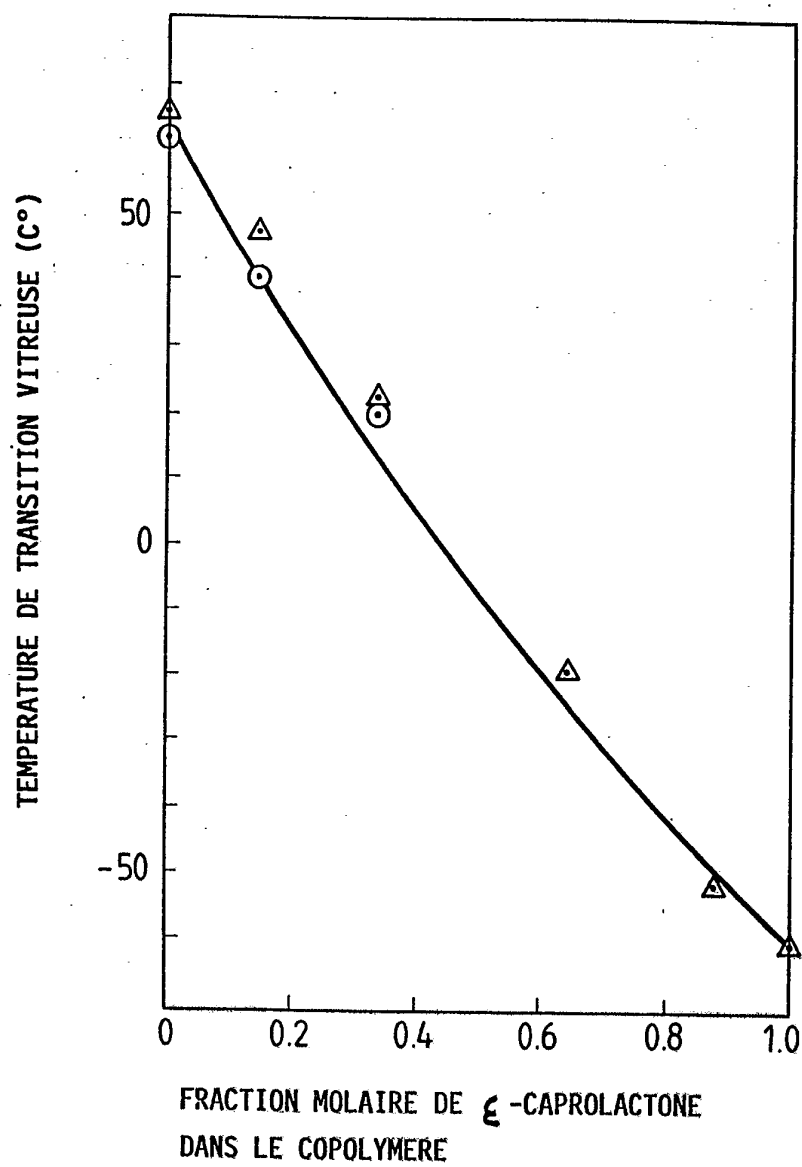
30

35

RENDICATION

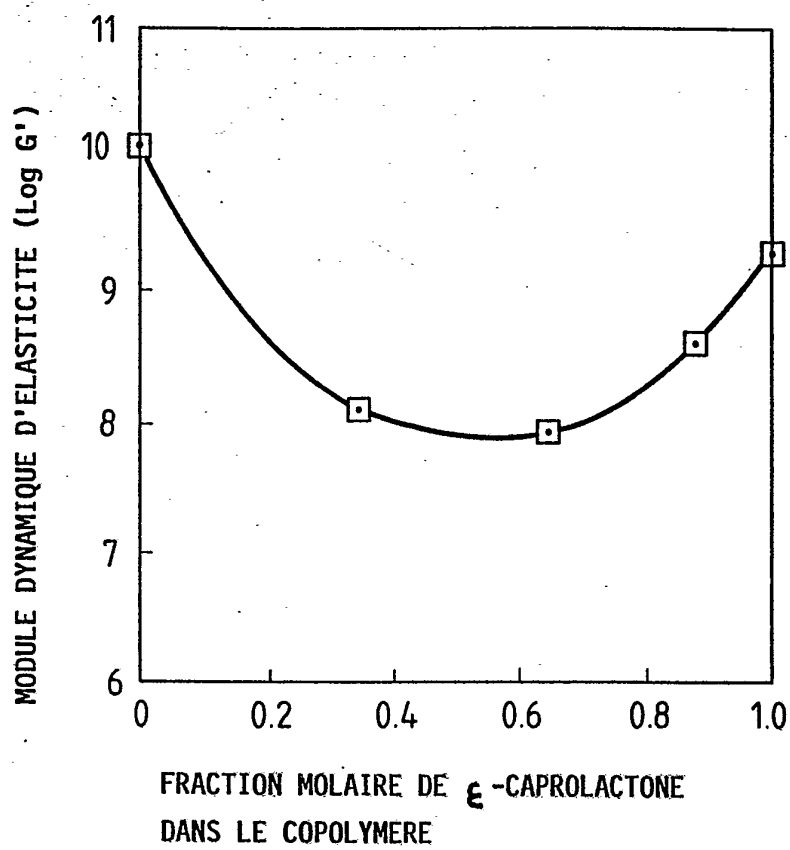
1. Matière régénératrice du périoste dentaire, destinée au traitement régénérateur du périoste dentaire, caractérisée en ce qu'elle est constituée par une matière biodégradable/absorbable, de poids moléculaire élevé, formée  
5 d'un copolymère de lactide/ $\epsilon$ -caprolactone ou d'un copolymère de lactide/glycolide, le poids moléculaire pondéral moyen de copolymère est de l'ordre de 40.000 à 500.000, le rapport molaire de ce copolymère est de l'ordre de 95/5 à 5/95%, ce  
10 copolymère est sous la forme d'une feuille ou d'un film poreux ayant une épaisseur de l'ordre de 10 à 500  $\mu$ m, un module dynamique d'élasticité de l'ordre de  $5 \times 10^7$  à  $5 \times 10^9$  dynes/  
cm<sup>2</sup>, mesuré à la température ambiante (25°), un taux d'allongement de 100 à 200%, un taux de rétention de résistance à la  
15 traction réduit à zéro, après une période de 1 à 6 mois, du fait d'une action d'hydrolyse in vitro (dans une solution tampon de phosphate à 37°C et d'un pH de 7,4), et d'une  
température de transition vitreuse voisine de la température du corps.

FIG. 1



- 16 -

FIG. 2



- 16 -

FIG. 3

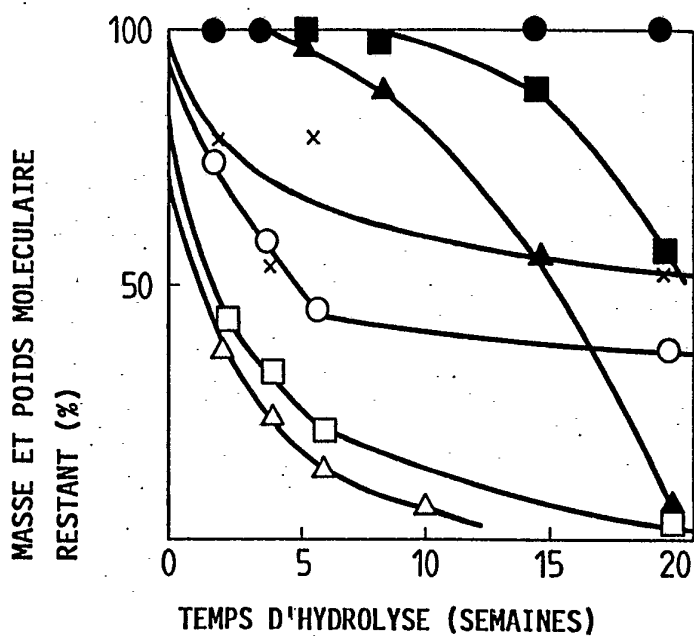
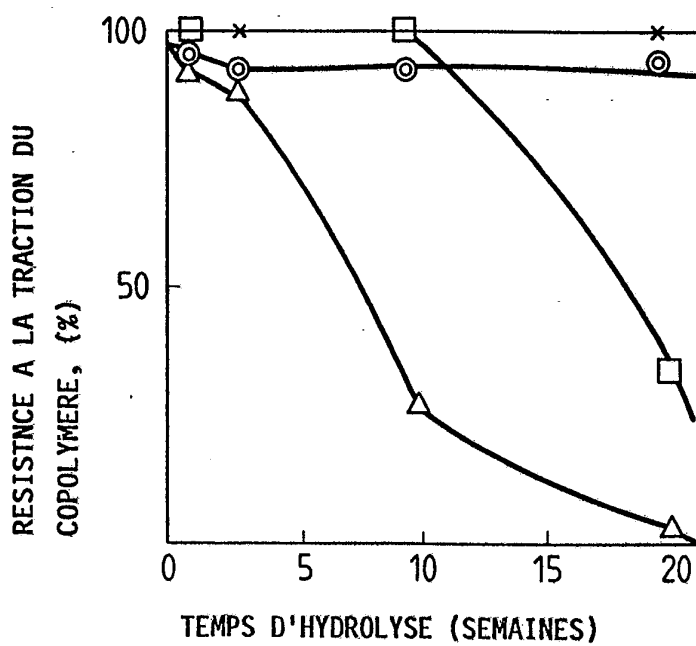


FIG. 4





Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BE 8900868  
BO 1842

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS  |   |                            |   |
|--|---|----------------------------|---|
| Catégorie  | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes   | Revendication concernée    | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)                        |
| X  | J. PERIODONTOL, vol. 59, no. 1, janvier 1988, pages 1-6; I. MAGNUSSON: "New attachment formation following controlled tissue regeneration using biodegradable membranes"<br>* Page 1, colonne de droite: "materials and methods" - page 2, colonne de droite; page 5, colonne de gauche * | 1                          | A 61 K 6/00<br>A 61 L 27/00<br>A 61 L 31/00<br>A 61 K 31/74 |
| Y  | IDEM  | 2-8                        |   |
| Y  | US-A-4 603 695 (Y. IKADA)<br>* Colonne 3, ligne 19 - colonne 4, ligne 41 *  | 2-8                        |   |
|  |   |                            | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)                  |
|  |   |                            | A 61 L<br>A 61 K  |
| Date d'achèvement de la recherche  |   | Examineur                  |   |
| 09-10-1990   |   | COUSINS-VAN STEEN G. I. L. |   |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES  |   |                            |   |
| <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/> Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/> A : arrière-plan technologique<br/> O : divulgation non-écrite<br/> P : document intercalaire</p>                                 |   |                            |   |
| <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/> E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br/> D : cité dans la demande<br/> L : cité pour d'autres raisons<br/> &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |   |                            |   |

EPO FORM 1503 03.82 (F0448)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8900868  
B0 1842

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

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 18/10/90

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

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US-A- 4603695                                   | 05-08-86               | JP-A,B 60014861                         | 25-01-85               |