

⑤④ Dispositif de type patch à appliquer sur la peau d'un être vivant.

②② Date de dépôt : 28.06.19.

③③ Priorité :

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦① **Demandeur(s)** : Commissariat à l'Energie Atomique
et aux Energies Alternatives Etablissement public à
caractère industriel et commercial —FR, INSTITUT
NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE
MEDICALE Etablissement public national à caractère
administratif FR, CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE LILLE Etablissement
d'hospitalisation FR et UNIVERSITE DE LILLE
Etablissement public national à caractère scientifique
culturel et professionnel — FR.

⑦② **Inventeur(s)** : CHAMPEAU Mathilde, VIGNOUD
Séverine, MORDON Serge et MORTIER Laurent.

④③ **Date de mise à la disposition du public
de la demande** : 01.01.21 Bulletin 20/53.

④⑤ **Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention** : 04.11.22 Bulletin 22/44.

⑤⑥ **Liste des documents cités dans le rapport de
recherche** :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦③ **Titulaire(s)** : Commissariat à l'Energie Atomique et
aux Energies Alternatives (EPIC), INSTITUT
NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE
MEDICALE (EPA), CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE LILLE Etablissement
d'hospitalisation, UNIVERSITE DE LILLE (EPSCP).

⑦④ **Mandataire(s)** : MODULO.



Description

Titre de l'invention : Dispositif de type patch à appliquer sur la peau d'un être vivant

Domaine technique de l'invention

[0001] La présente invention se rapporte à un dispositif de type patch à appliquer sur la peau d'un être vivant.

Etat de la technique

[0002] Le cancer de la peau de type non mélanome est une forme de cancer aujourd'hui très développée. Ce type de cancer est localisé principalement sur les zones qui sont les plus exposées au soleil. La chirurgie est usuellement préconisée pour ce type de cancer mais dans certains cas elle n'est pas adaptée, car douloureuse et peut laisser d'importantes cicatrices. La thérapie dite "photodynamique" (appelé aussi ci-après PDT) s'avère être une technique de traitement plus favorable d'un point de vue cosmétique et avec de bons résultats cliniques.

[0003] La PDT s'appuie sur le couplage de trois éléments clefs :

- [0004] – Le principe actif (pour le cancer de la peau de type non mélanome l'acide 5-aminolévulinique, appelé 5-ALA),
- La lumière et,
- L'oxygène.

[0005] Pour le traitement par PDT des lésions cancéreuses, le principe actif est actuellement appliqué sous forme de crème sur les zones à traiter de la peau pendant au moins 3h. Le 5-ALA est ensuite métabolisé par le cycle de l'hème en protoporphyrine IX (appelée PpIX) et les lésions cutanées sont ensuite éclairées à une longueur d'onde de 635 nm qui permet l'excitation de la PpIX et la production d'oxygène singulet (qui est toxique pour les cellules cancéreuses).

[0006] Aujourd'hui, la pénétration du principe actif à travers la peau peut être assurée grâce à un dispositif sous forme de patch contenant une matrice de microaiguilles. De tels dispositifs sont connus dans l'état de la technique, notamment des demandes de brevet **US2016/213819A1**, **US2012/265145A1**, **US2008/200883A1**. Il existe des microaiguilles dites solides, sur lesquelles une quantité connue de principe actif peut être déposée et des microaiguilles biodégradables, qui sont conçues pour encapsuler le principe actif dans une matrice formée d'un polymère. Les microaiguilles solides s'avèrent particulièrement agressives pour la peau et peuvent facilement casser et les microaiguilles biodégradables ne présentent pas toujours une composition suffisamment stable dans le temps.

[0007] Par ailleurs, l'excitation lumineuse est actuellement réalisée en employant un laser.

Cependant, le traitement est souvent douloureux pour le patient, la douleur étant due à la dose importante de lumière qui est libérée. Les photons viennent activer brutalement toute la PpIX (souvent en excès) et les réactions photochimiques qui interviennent en même temps peuvent induire une réaction nerveuse douloureuse. Enfin, l'emploi de tels moyens nécessite forcément l'intervention d'un personnel qualifié.

[0008] Il existe donc un besoin de disposer d'un dispositif de type patch à appliquer contre la peau d'un être vivant, qui puisse être adapté au traitement des lésions cancéreuses de type non mélanome et qui soit facile à utiliser, notamment par le patient lui-même, compact, tout en conservant un haut niveau d'efficacité, stable dans le temps et non douloureux pour le patient.

Exposé de l'invention

[0009] Un ou plusieurs des objectifs exposés ci-dessus sont résolus par un dispositif de type patch à appliquer contre la peau d'un être vivant, ledit dispositif comprenant un ensemble monobloc qui comporte :

[0010] - Une matrice de plusieurs microaiguilles juxtaposées sur un substrat, ladite matrice étant réalisée dans un matériau transparent et chaque microaiguille étant réalisée dans un polymère biodégradable et biocompatible incluant un principe actif,

[0011] - Un bloc électronique comprenant un support fixé à ladite matrice, ledit support comportant une source lumineuse comprenant une ou plusieurs diodes électroluminescentes, ladite source lumineuse émettant un signal à une longueur d'onde adaptée à l'excitation du principe actif.

[0012] Selon une particularité, les microaiguilles sont toutes identiques en taille et en forme.

[0013] Selon une autre particularité, chaque microaiguille présente une forme en deux parties, une partie basse en forme de cylindre de révolution et une partie haute en forme de cône.

[0014] Selon une autre particularité, chaque microaiguille présente une hauteur totale comprise entre 400µm et 1000µm.

[0015] Selon une autre particularité, la partie haute de chaque microaiguille présente une hauteur comprise entre 100µm et 200µm.

[0016] Selon une autre particularité, le dispositif comporte une source d'alimentation électrique à laquelle sont connectées lesdites diodes électroluminescentes.

[0017] Selon une autre particularité, le bloc électronique comporte au moins un potentiomètre auquel sont connectés chaque diode électroluminescente, ledit potentiomètre étant configuré pour régler l'intensité d'émission de chaque diode électroluminescente.

[0018] Selon une autre particularité, le bloc électronique comporte une ou plusieurs résistances de protection associée à la source lumineuse.

[0019] Selon une autre particularité, le dispositif comporte un microcontrôleur configuré

pour appliquer une séquence de commande à la source lumineuse.

[0020] Selon une autre particularité, la séquence de commande comporte plusieurs cycles successifs d'allumage et d'extinction de la source lumineuse.

[0021] Selon une autre particularité, le polymère biodégradable et biocompatible est l'acide hyaluronique.

[0022] Selon une autre particularité, le principe actif est l'acide 5-aminolévulinique.

[0023] Selon une autre particularité, l'acide hyaluronique comporte une masse moléculaire comprise entre 50 et 300 kDa à une concentration comprise entre 2.5% et 10% et en ce que l'acide 5-aminolévulinique est ajouté à une concentration comprise entre 10mg/ml et 50mg/ml.

[0024] Selon une autre particularité, le substrat et les microaiguilles sont réalisés en une seule pièce obtenue par moulage.

[0025] Selon une autre particularité, la matrice de microaiguilles est réalisée à l'aide de 2ml d'une solution d'acide hyaluronique et d'acide 5-aminolévulinique.

[0026] Selon une autre particularité, la matrice de microaiguilles comporte 400 microaiguilles organisées en lignes et en colonnes et régulièrement espacées.

Brève description des figures

[0027] D'autres caractéristiques et avantages vont apparaître dans la description détaillée qui suit faite en regard des dessins annexés dans lesquels :

[0028] [fig.1]

[0029] – La figure 1 représente de manière schématique le dispositif conforme à l'invention, en vue de dessus.

[0030] [fig.2A]

[0031] [fig.2B]

[0032] – Les figures 2A et 2B représentent, en vue de côté, l'architecture du dispositif de l'invention, respectivement avant assemblage et après assemblage.

[0033] [fig.3]

[0034] – La figure 3 représente, en vue de côté, une variante de réalisation du dispositif de l'invention.

[0035] [fig.4]

[0036] – La figure 4 représente, en vue de côté, une autre variante de réalisation du dispositif de l'invention.

[0037] [fig.5]

[0038] – La figure 5 représente l'architecture d'une microaiguille employée dans le dispositif de l'invention.

[0039] [fig.6]

[0040] – La figure 6 illustre le principe d'application du dispositif de l'invention sur la

peau d'un être vivant.

[0041] [fig.7]

[0042] – La figure 7 représente le spectre d'émission (EM) et le spectre d'excitation (EXC) de la PpIX.

[0043] [fig.8]

[0044] – La figure 8 montre le spectre d'émission des diodes électroluminescentes employées dans le dispositif de l'invention.

[0045] [fig.9]

[0046] [fig.10]

[0047] – Les figures 9 et 10 représentent, à titre d'exemple, deux réalisations du dispositif électronique employé dans le dispositif de l'invention.

[0048] [fig.11]

[0049] – La figure 11 illustre les différentes étapes de fabrication de la matrice de microaiguilles employée dans le dispositif de l'invention.

[0050] **Description détaillée d'au moins un mode de réalisation**

[0051] Le dispositif de l'invention se présente sous la forme d'un patch à appliquer contre la peau P d'un être vivant (voir figure 6).

[0052] En référence aux figures 2A et 2B, ce dispositif comporte un ensemble monobloc réalisé en au moins deux parties :

- [0053] – Une première partie réalisée sous la forme d'une matrice 1 de microaiguilles 11,
- Une deuxième partie réalisée sous la forme d'un bloc électronique 2 comportant une source lumineuse.

[0054] La matrice 1 de microaiguilles 11 comporte un substrat 10, par exemple de forme rectangulaire, avantageusement carrée et présentant deux faces opposées. A titre d'exemple et de manière non limitative, il comporte des dimensions de 24,9mmx24,9mm.

[0055] Les microaiguilles 11 viennent toutes se fixer par leur base sur l'une des deux faces du substrat 10. Le substrat 10 peut être réalisé en une seule couche ou en plusieurs couches superposées.

[0056] Les microaiguilles 11 sont réalisées dans un matériau biodégradable pour se désagréger lorsqu'elles sont soumises à la chaleur et à l'humidité de la peau P de l'être vivant. Elles sont également réalisées dans un matériau biocompatible.

[0057] Les microaiguilles 11 sont obtenues par mélange d'un polymère biodégradable et biocompatible et du principe actif destiné à être injecté à travers la peau P.

[0058] Pour le traitement du cancer de la peau de type non mélanome, le polymère choisi est avantageusement l'acide hyaluronique et le principe actif choisi est l'acide 5-aminolévulinique, appelé 5-ALA.

- [0059] D'autres polymères pourraient être envisagées pour remplacer l'acide hyaluronique. A titre d'exemple, on peut citer l'acide polylactique (PLA), l'alcool polyvinylique (PVA), le polyéthylène glycol (PEG),...
- [0060] Le choix du principe actif dépend bien entendu du traitement à effectuer.
- [0061] Dans la matrice, le substrat 10 supportant les microaiguilles 11 peut pour sa part être réalisé dans le même matériau que les microaiguilles 11 et présenter les mêmes caractéristiques (biodégradabilité et biocompatibilité) ou dans un matériau différent, notamment sur la base d'un autre polymère, avantageusement biocompatible (mais pas nécessairement biodégradable).
- [0062] Sur les figures annexées, le substrat 10 et les microaiguilles 11 sont réalisés en une seule pièce formant la matrice 1.
- [0063] On verra ci-après en liaison avec la figure 11 que la fabrication de la matrice 1 en une seule pièce, incluant le substrat 10 et les microaiguilles 11, peut être réalisée par moulage. Si les matériaux choisis sont différents, la fabrication pourra être mise en œuvre selon un autre principe.
- [0064] Dans la matrice, les microaiguilles 11 peuvent être organisées en plusieurs lignes L_i et plusieurs colonnes C_j (figure 1) (i allant de 1 à N , avec N supérieur ou égal à 2 et j allant de 1 à M et supérieur ou égal à 2). Comme représenté sur la figure 1, de manière non limitative, la matrice peut comporter 20 lignes ($N=20$) et 20 colonnes ($M=20$) de microaiguilles, soit un total de 400 microaiguilles. Les microaiguilles 11 peuvent être espacées d'un intervalle I régulier, par exemple fixé à $1200\mu\text{m}$. Les microaiguilles 11 peuvent également être disposés en quinconce sur le substrat 10, tout en restant séparées d'un intervalle régulier.
- [0065] La matrice 1 de microaiguilles 11 est réalisée dans un matériau transparent. Par le terme "transparent", on entend que le matériau employé est au moins partiellement transparent à la lumière émise par la source lumineuse du bloc électronique, de manière à laisser passer au moins 80% de cette lumière. La transparence doit être présente sur toute la matrice, c'est-à-dire le substrat 10 et les microaiguilles 11.
- [0066] De manière avantageuse, comme représenté sur la figure 5, chaque microaiguille 11 présente une forme en deux parties. Elle comporte une partie basse 110 en forme de cylindre de révolution accrochée au substrat 10 et une partie haute 111, libre, en forme de cône, formant une pointe. Cette géométrie dite "en pointe de crayon" s'avère en effet optimale pour à la fois permettre une bonne insertion à travers la peau et assurer une bonne tenue mécanique.
- [0067] Chaque microaiguille 11 peut présenter une hauteur totale H comprise entre $400\mu\text{m}$ et $1000\mu\text{m}$ avec une partie haute 111 présentant une hauteur h comprise entre $100\mu\text{m}$ et $200\mu\text{m}$ et un rayon R compris entre $100\mu\text{m}$ et $200\mu\text{m}$.
- [0068] De manière avantageuse, chaque microaiguille 11 peut notamment présenter une

hauteur totale H de 750 μ m avec une partie haute 111 en pointe d'une hauteur h de 150 μ m et un rayon R de 150 μ m.

- [0069] Un procédé de fabrication particulier de la matrice 1 de microaiguilles sera décrit ci-après en liaison avec la figure 11.
- [0070] La deuxième partie de l'ensemble monobloc, c'est-à-dire le bloc électronique 2, comporte principalement une source lumineuse.
- [0071] La source lumineuse peut comporter une ou plusieurs diodes électroluminescentes D.
- [0072] De manière avantageuse, le bloc électronique 2 comporte un support 20 et une matrice de plusieurs diodes électroluminescentes D qui sont disposées de manière juxtaposée sur ledit support 20 et alimentées par une source d'alimentation électrique S.
- [0073] Selon un aspect particulier de l'invention, le dispositif comporte des moyens d'assemblage du bloc électronique 2 sur le substrat 10 de la matrice 1.
- [0074] Sur les figures 2A et 2B, le substrat 10 de la matrice 1 est fixé directement sur le support 20 du bloc électronique 2 et vient recouvrir la matrice de diodes électroluminescentes. L'assemblage peut alors être réalisé par collage. Les moyens d'assemblage peuvent également consister en un adhésif double-face positionné entre le substrat 10 et le bloc électronique 2. Celui-ci présentera notamment des caractéristiques de transparence équivalentes à celles de la matrice 1 pour laisser passer la lumière émise par la source lumineuse.
- [0075] En variante, il peut s'agir de moyens d'assemblage par collage, par clipsage, par emboîtement. Comme représenté sur la figure 3, il peut s'agir également d'un assemblage par coulissement en dotant le substrat 10 de deux ailes parallèles et le support 20 du bloc électronique 2 de deux rails 24 destinés chacun à recevoir par coulissement une aile distincte du substrat 10.
- [0076] En référence à la figure 4, il est également possible de prévoir un élément optique 30 intercalé entre la matrice 1 de microaiguilles et le bloc électronique 2. Cet élément optique 30 peut être destiné à obtenir un signal lumineux homogène et uniforme à travers toute la surface de la matrice et donc à délivrer une dose de lumière équivalente en chaque point.
- [0077] Dans le bloc électronique 2, les diodes électroluminescentes D peuvent être montés en CMS (composant monté en surface) sur le support 20, de manière traditionnelle ou sur un circuit imprimé, le circuit imprimé faisant alors office de support 20.
- [0078] Les diodes électroluminescentes D peuvent être rangées en plusieurs lignes et colonnes parallèles. Elles peuvent également être organisées en quinconce. Elles sont avantageusement séparées d'un intervalle régulier.
- [0079] Les diodes électroluminescentes D peuvent être réparties en plusieurs groupes G connectées électriquement en parallèle, chaque groupe comprenant plusieurs diodes

électroluminescentes connectées en série (voir par exemple schémas sur les figures 9 et 10).

[0080] En référence à la figure 7, on peut voir que le spectre d'excitation de la PpIX comporte plusieurs bandes d'excitation. Sur cette figure 7, on peut en effet distinguer les bandes d'excitation suivantes :

- [0081] – B1 : Autour de 400nm,
- B2 : Autour de 500nm,
- B3 : Autour de 550nm,
- B4 : Autour de 580nm,
- B5 : Autour de 635nm.

[0082] De manière particulière mais non limitative, il a été choisi de proposer un dispositif capable d'émettre à une longueur d'onde correspondant à la bande d'excitation B5 à 635nm de la PpIX. En effet, la lumière rouge est connue pour pénétrer plus en profondeur et pourra ainsi venir exciter la PpIX qui se trouvera en profondeur grâce à la métabolisation du principe actif (5-ALA) contenu dans les microaiguilles 11. Les diodes électroluminescentes D du bloc électronique 2 sont donc choisies avec un spectre d'émission centré sur une longueur d'onde égale à 635 nm. La figure 8 montre le spectre d'émission des diodes électroluminescentes D qui sont intégrées dans le dispositif.

[0083] Par ailleurs, de manière non limitative mais dans une configuration particulièrement avantageuse, la puissance lumineuse du dispositif a été fixée à 1.6 mW/cm². Cette puissance permet de délivrer une dose de 12J/cm² en 2h ce qui est prérequis dans le cas d'un traitement PDT. Comme l'ajout de la matrice 1 de microaiguilles fait diminuer très légèrement (de l'ordre 0.3 mW/cm²) la puissance lumineuse émise par la source, la source lumineuse peut être configurée pour émettre à une puissance égale à 1,9 mW/cm². On obtient ainsi la puissance voulue en sortie de dispositif (à l'extrémité des microaiguilles), c'est-à-dire une puissance de l'ordre de 1,6mW/cm².

[0084] L'éclairage sera lancé 45 min après application des microaiguilles. Le 5-ALA aura alors eu le temps de se métaboliser en PpIX et l'exposition lumineuse qui suivra permettra d'induire la réaction photochimique.

[0085] Le dispositif comporte également une source d'alimentation électrique S formée d'une pile électrique ou d'une batterie rechargeable, permettant d'alimenter la source lumineuse.

[0086] La source d'alimentation électrique S peut être déportée par rapport à l'ensemble monobloc composé de la matrice 1 de microaiguilles et du bloc électronique 2 ou intégrée à un boîtier 40 solidaire de l'ensemble monobloc. Ce boîtier peut notamment être fixé au-dessus du bloc électronique 2 ou sur le côté comme sur les figures annexées. Toute autre configuration pourrait être envisagée.

- [0087] Comme représenté sur la figure 9, le bloc électronique 2 peut comporter, pour chaque diode électroluminescente D du bloc électronique 2 ou pour un groupe G de plusieurs diodes électroluminescentes, une résistance de protection Rp. En chauffant, chaque résistance de protection Rp permet d'assurer également une élévation de température. Or, il faut noter qu'une élévation de température permet d'améliorer la métabolisation du 5-ALA en PpIX et donc de favoriser l'effet photodynamique créé par le dispositif. La figure 9 montre notamment quatre groupes de diodes électroluminescentes en parallèle, dans chacun desquels les diodes électroluminescentes D sont connectées en série. A titre d'exemple, chaque groupe G a été représenté avec trois diodes électroluminescentes.
- [0088] Comme représenté sur la figure 10, le bloc électronique 2 peut également comporter, pour l'ensemble des groupes G de diodes électroluminescentes, au moins un potentiomètre Pm destiné à régler l'intensité lumineuse fournie par la source lumineuse.
- [0089] La matrice de diodes électroluminescentes D est destinée à fournir un unique signal lumineux global destiné à traverser le substrat 10 transparent.
- [0090] Selon un aspect particulier de l'invention, le nombre de diodes électroluminescentes D est inférieur au nombre de microaiguilles 11 du dispositif.
- [0091] De manière non limitative, le bloc électronique 2 peut également comporter un microcontrôleur 23 et plusieurs unités de pilotage ("driver") des diodes électroluminescentes, une unité de pilotage pouvant être associée à un groupe de plusieurs diodes électroluminescentes. Ce microcontrôleur 23 peut être configuré pour exécuter une séquence de commande particulière de la source lumineuse. Il peut être logé dans le boîtier 40 en compagnie de la source d'alimentation électrique S. Il peut également être monté directement sur le support 20 du bloc électronique 2. Il est avantageusement alimenté par la source d'alimentation électrique S. La séquence de commande peut consister simplement en l'allumage de la source lumineuse, c'est-à-dire de l'ensemble des diodes électroluminescentes D, pendant toute la durée du traitement ou en une séquence de commande plus complexe consistant en au moins un cycle incluant allumage/extinction/allumage de la source. Il s'avère en effet qu'un tel cycle d'allumage/extinction/allumage peut favoriser la libération d'oxygène et donc rendre le traitement plus efficace. On peut alors parler de traitement PDT à lumière fractionnée.
- [0092] Par ailleurs, il serait également possible de prévoir de commander chaque groupe de diodes électroluminescentes D du bloc électronique 2 de manière séparée. Ces commandes séparées peuvent être notamment réalisées en intensité lumineuse. Au moins un groupe G de diodes électroluminescentes D est alors commandé pour émettre à une intensité plus élevée que chaque autre groupe de diodes électroluminescentes du bloc.
- [0093] Ce principe de commande individualisée peut notamment permettre de mieux cibler

les zones traitées et ainsi de favoriser une zone de la peau plutôt qu'une autre.

[0094] En variante de réalisation, on peut aussi prévoir un groupe de diodes électroluminescentes du bloc électronique 2 capable d'émettre à une longueur d'onde différente de celle de chaque autre groupe de diodes électroluminescentes du bloc. Il est ainsi possible de travailler sur plusieurs bandes d'excitation de la PpIX.

[0095] Il est également possible de prévoir une combinaison des différents modes de fonctionnement décrits ci-dessus, en jouant sur l'intensité lumineuse appliquée aux diodes électroluminescentes, sur leur longueur d'onde, sur la séquence de commande appliquée.

[0096] Par ailleurs, on peut également noter que, de par sa forme allongée, chaque microaiguille 11 fait office de guide d'onde. Chaque microaiguille 11 est ainsi capable de conduire la lumière émise par la source lumineuse dans des zones profondes de l'épiderme, permettant ainsi de réduire la dose et l'irradiance usuellement délivrées et donc de rendre le traitement moins douloureux.

[0097] Dans la configuration du dispositif, les microaiguilles 10 constituent donc à la fois :

- [0098] – un système de perforation grâce à leur pointe,
- un réservoir concentré en principe actif (5-ALA) par la composition du substrat 10,
- un système de relargage par leur aspect biodégradable, et
- un système de guide d'ondes par leur forme spécifique allongée.

[0099] La figure 11 illustre le principe de fabrication de la matrice 1 de microaiguilles 11 en une seule pièce.

[0100] Cette fabrication de la matrice de microaiguilles est réalisée en trois étapes principales :

[0101] E1 : Une première étape consiste à réaliser une structure maitresse 50 en aluminium avec les caractéristiques (taille, nombre, espacement) préalablement établies, c'est-à-dire taille du substrat, architecture et taille des microaiguilles.

[0102] Cette étape est réalisée par usinage d'une plaque d'aluminium.

[0103] E2 : La deuxième étape consiste à réaliser un contre moule 52 (aussi appelé moule femelle), par exemple dans un matériau tel que le PolyDiméthylSiloxane (PDMS). Les structures maitresses sont déposées pointe vers le haut et une solution 51 de PDMS est coulée dessus. Après mise sous vide pour retirer les bulles d'air et un séchage pendant 48h à 70°C, le contre moule est disponible. Le moule 52 en PDMS peut être réutilisé plusieurs fois.

[0104] E3 : La troisième étape du procédé de fabrication consiste à venir mouler la matrice de microaiguilles. La solution polymère/principe actif est préparée aux concentrations souhaitées et est déposée dans le moule femelle.

[0105] A titre d'exemple, nous utilisons de l'acide hyaluronique (HA-Masse moléculaire =

entre 50 et 300 kDa à une concentration comprise entre 2.5% et 10%) et la concentration du 5-ALA est de 10mg/mL ou 50mg/mL. Il faut 2mL de solution Acide Hyaluronique/5-ALA pour réaliser un substrat 10 de microaiguilles ayant les caractéristiques définies ci-dessus.

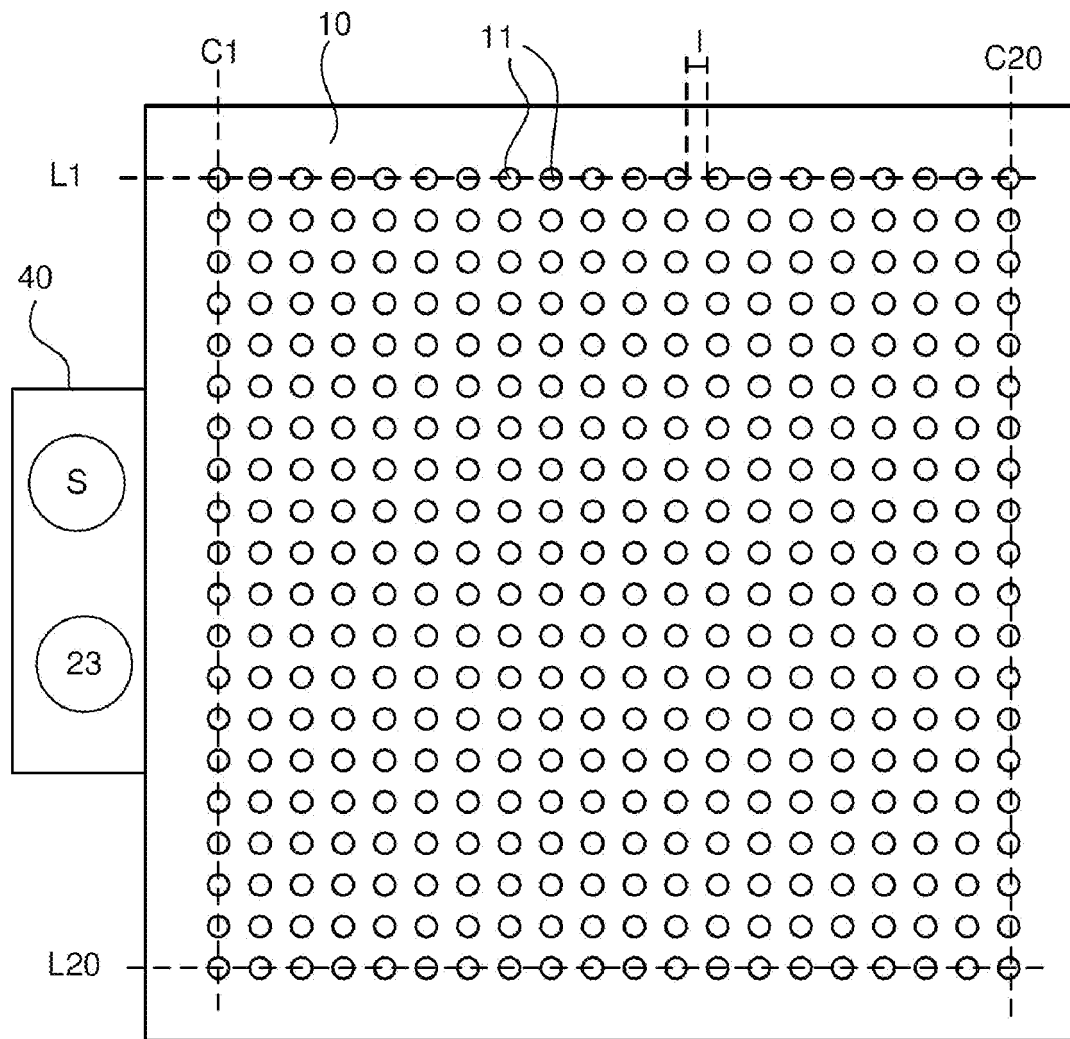
- [0106] Il faut noter que si on choisit un polymère de masse moléculaire plus faible alors il faudra une solution plus concentrée (10%). Et au contraire si on choisit un polymère de masse moléculaire plus importante, il faudra une solution moins concentrée (2,5%).
- [0107] E4 : Le moule 52 contenant la solution est ensuite centrifugé à 4000 rpm pendant 35 min pour assurer la présence de la solution au bout des pointes (au fond du moule). Ensuite, le moule 52 est placé au four à une température $T^{\circ}=40^{\circ}\text{C}$ pendant 24h. La solution a alors séché et présente de meilleures propriétés mécaniques.
- [0108] E5 : Il suffit ensuite de retourner le moule 52, pour démouler la matrice 1 de microaiguilles 11.
- [0109] La solution de l'invention présente ainsi de nombreux avantages parmi lesquels :
- [0110] – Le dispositif peut se présenter sous la forme d'un ensemble monobloc (seule la batterie peut être déportée), avec les microaiguilles destinées à perforer le *stratum corneum* pour se dégrader dans la peau et assurer la libération du principe actif (5-ALA) de manière localisée et en quantité suffisante, et le bloc électronique portant la source lumineuse pour exciter la réaction ;
- Les microaiguilles présentent une forme adaptée pour assurer une pénétration à travers la peau et une libération du 5-ALA localisée, contrôlée, et non douloureuse ;
- Les microaiguilles sont également capables de conduire la lumière dans les zones plus profondes de l'épiderme, ce qui permet de réduire la dose et l'irradiance usuellement délivrées et rend ainsi le traitement moins douloureux ;
- L'invention permet de limiter les étapes de manipulation et permet d'assurer un traitement en une seule étape (pénétration 5-ALA + exposition lumière) et en un temps plus court ;
- Le bloc électronique permet également de créer un apport de chaleur ; Comme évoqué précédemment, l'élévation de température a un effet bénéfique sur la métabolisation du 5-ALA en PpIX. Le 5-ALA peut ainsi se métaboliser plus rapidement en PpIX et est directement irradié/activé par la lumière rouge provenant de la source lumineuse ;

Revendications

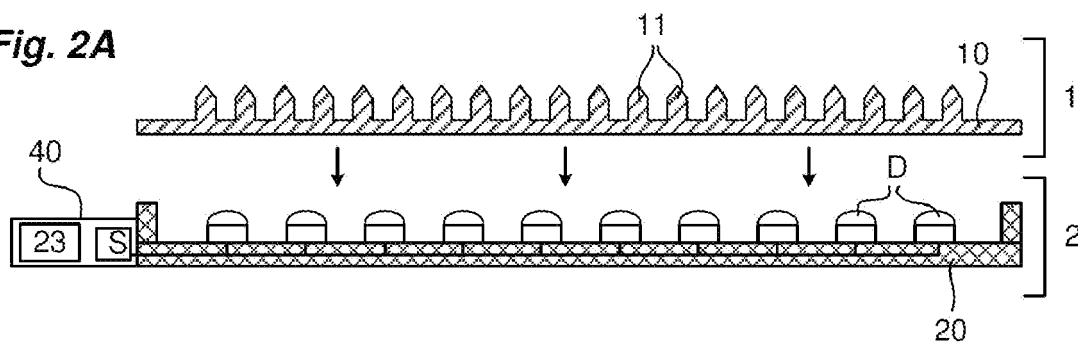
- [Revendication 1] Dispositif de type patch à appliquer contre la peau (P) d'un être vivant, ledit dispositif comprenant un ensemble monobloc qui se caractérise en ce qu'il comporte :
- Une matrice (1) de plusieurs microaiguilles (11) juxtaposées sur un substrat (10), ladite matrice étant réalisée dans un matériau transparent et chaque microaiguille (11) étant réalisée dans un polymère biodégradable et biocompatible incluant un principe actif,
 - Un bloc électronique (2) comprenant un support (20) fixé à ladite matrice (1), ledit support (20) comportant une source lumineuse comprenant une ou plusieurs diodes électroluminescentes (D), ladite source lumineuse émettant un signal à une longueur d'onde adaptée à l'excitation du principe actif,
 - un microcontrôleur (23) configuré pour appliquer une séquence de commande à la source lumineuse,
 - la séquence de commande comporte plusieurs cycles successifs d'allumage et d'extinction de la source lumineuse.
- [Revendication 2] Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que les microaiguilles (11) sont toutes identiques en taille et en forme.
- [Revendication 3] Dispositif selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que chaque microaiguille (11) présente une forme en deux parties, une partie basse (110) en forme de cylindre de révolution et une partie haute (111) en forme de cône.
- [Revendication 4] Dispositif selon la revendication 3, caractérisé en ce que chaque microaiguille (11) présente une hauteur totale comprise entre 400µm et 1000µm.
- [Revendication 5] Dispositif selon la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce que la partie haute (111) de chaque microaiguille (11) présente une hauteur comprise entre 100µm et 200µm.
- [Revendication 6] Dispositif selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comporte une source d'alimentation électrique (S) à laquelle sont connectées lesdites diodes électroluminescentes.
- [Revendication 7] Dispositif selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le bloc électronique (2) comporte au moins un potentiomètre (Pm) auquel sont connectés chaque diode électroluminescente (D), ledit potentiomètre étant configuré pour régler l'intensité d'émission de chaque diode électroluminescente.

- [Revendication 8] Dispositif selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le bloc électronique (2) comporte une ou plusieurs résistances de protection (Rp) associée à la source lumineuse.
- [Revendication 9] Dispositif selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le polymère biodégradable et biocompatible est l'acide hyaluronique.
- [Revendication 10] Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que le principe actif est l'acide 5-aminolévulinique.
- [Revendication 11] Dispositif selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'acide hyaluronique comporte une masse moléculaire comprise entre 50 et 300 kDa à une concentration comprise entre 2.5% et 10% et en ce que l'acide 5-aminolévulinique est ajouté à une concentration comprise entre 10mg/ml et 50mg/ml.
- [Revendication 12] Dispositif selon la revendication 11, caractérisé en ce que le substrat (10) et les microaiguilles (11) sont réalisés en une seule pièce obtenue par moulage.
- [Revendication 13] Dispositif selon la revendication 12, caractérisé en ce que la matrice de microaiguilles est réalisée à l'aide de 2ml d'une solution d'acide hyaluronique et d'acide 5-aminolévulinique.
- [Revendication 14] Dispositif selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que la matrice (1) de microaiguilles (11) comporte 400 microaiguilles organisées en lignes et en colonnes et régulièrement espacées.

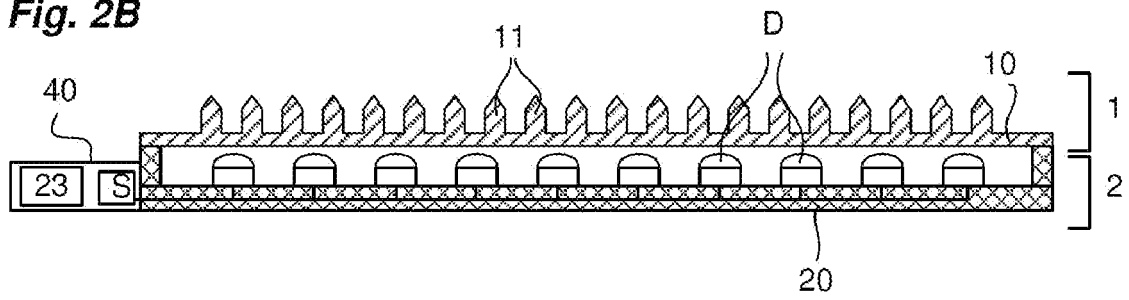
[Fig. 1]

Fig. 1

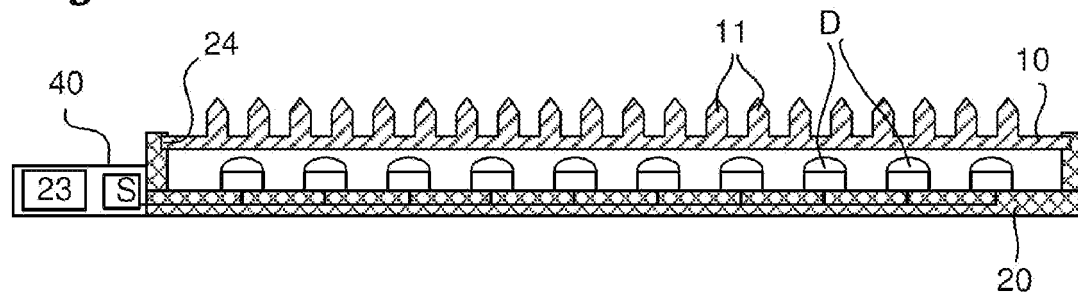
[Fig. 2A]

Fig. 2A

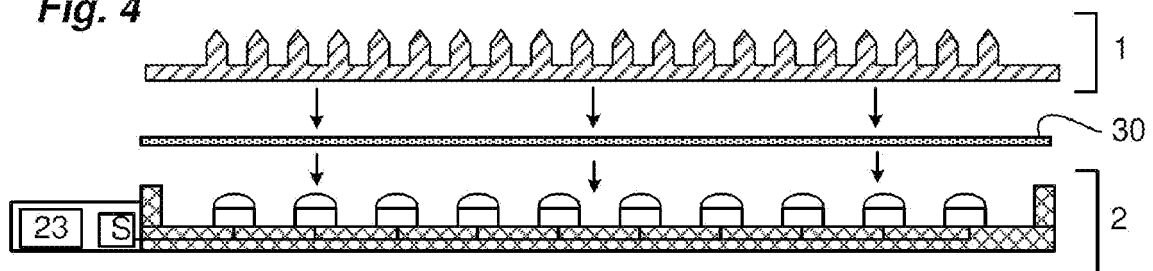
[Fig. 2B]

Fig. 2B

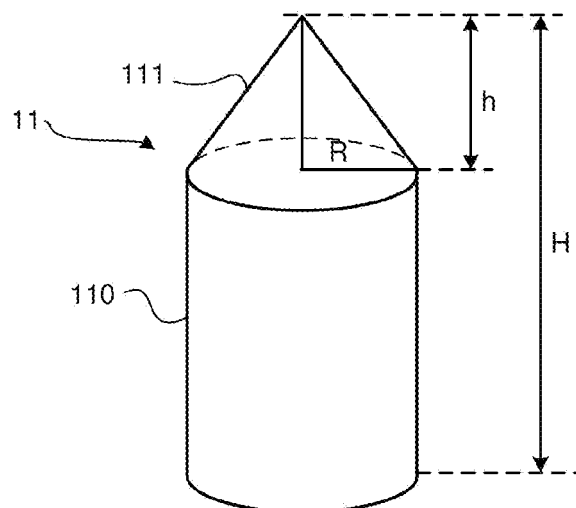
[Fig. 3]

Fig. 3

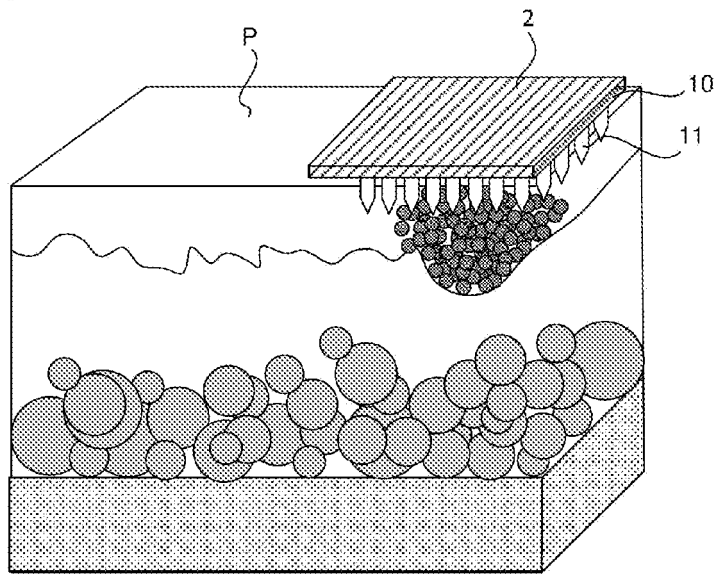
[Fig. 4]

Fig. 4

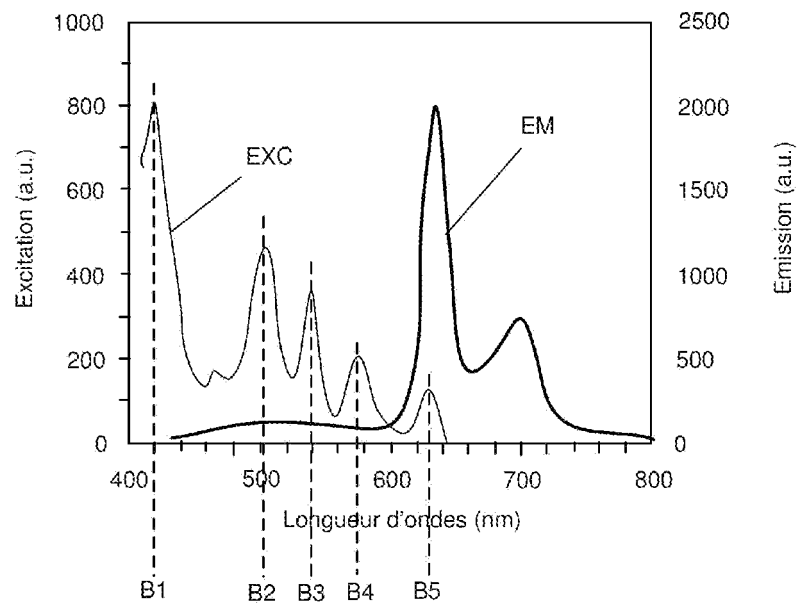
[Fig. 5]

Fig. 5

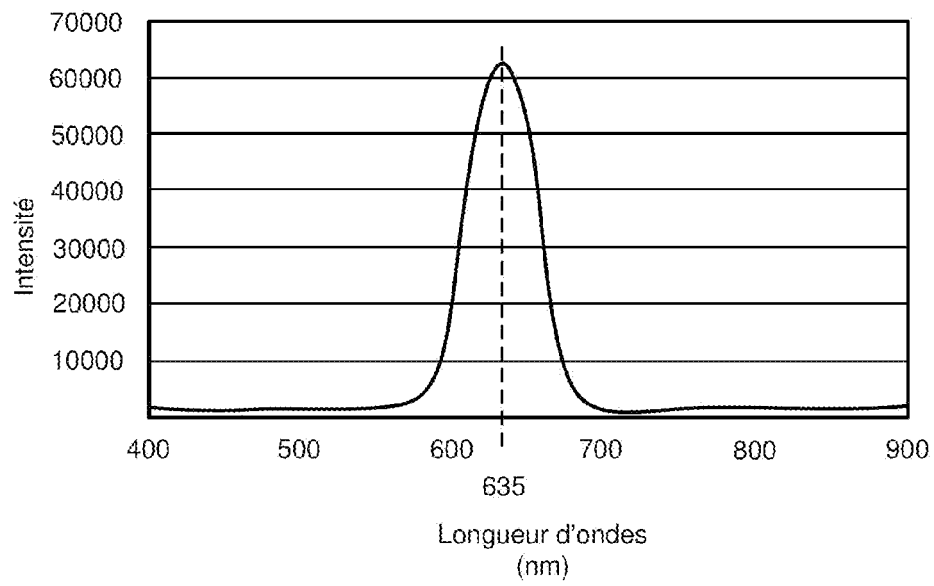
[Fig. 6]

Fig. 6

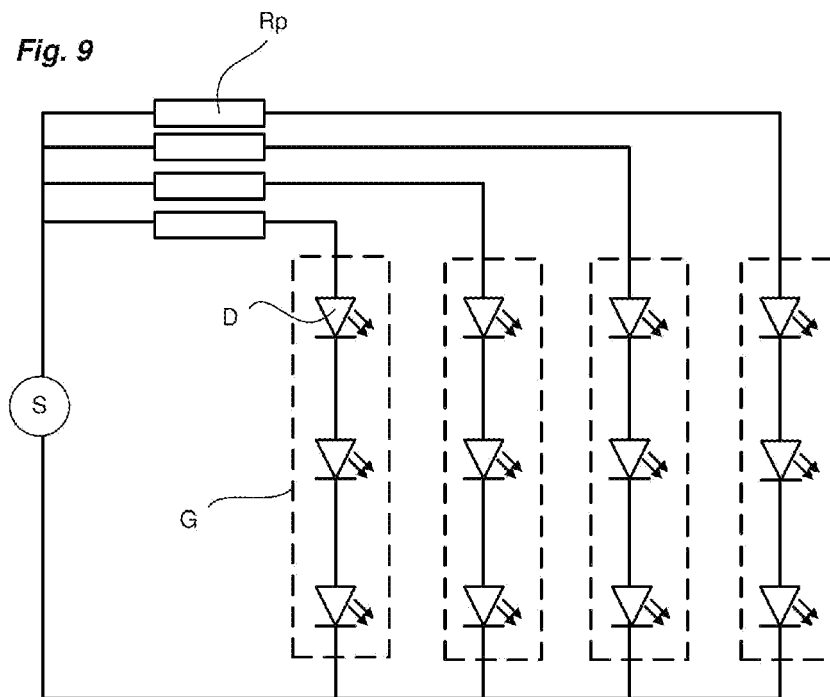
[Fig. 7]

Fig. 7

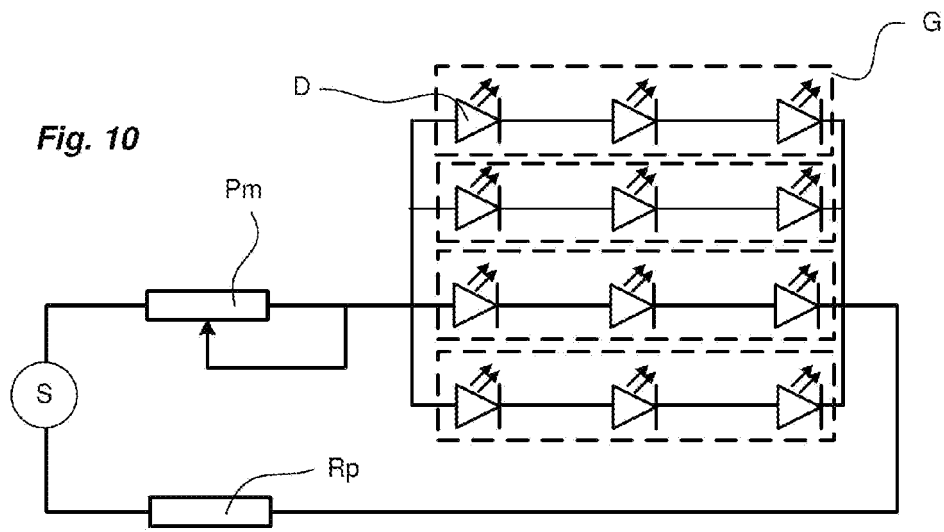
[Fig. 8]

Fig. 8

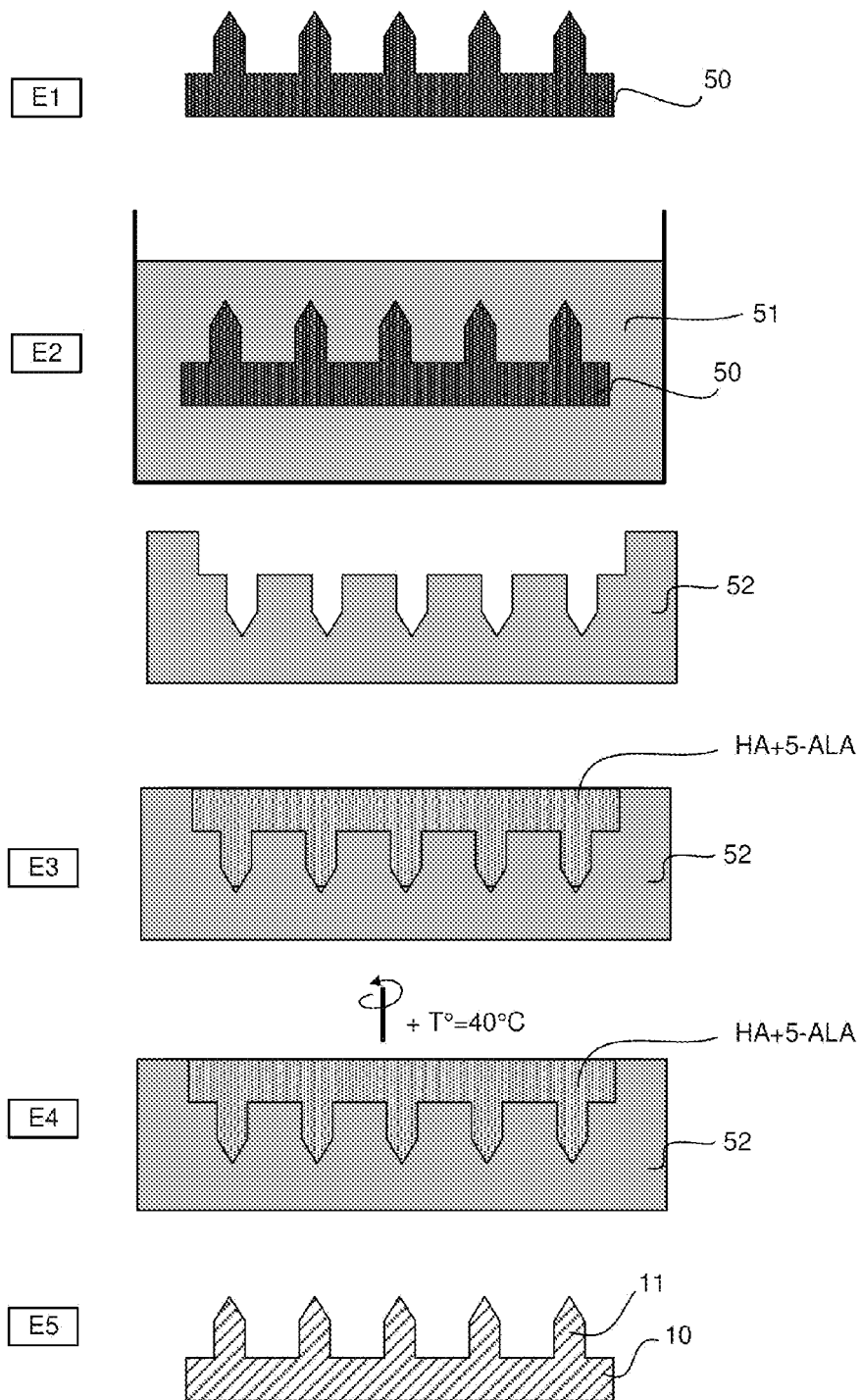
[Fig. 9]

Fig. 9

[Fig. 10]



[Fig. 11]

Fig. 11

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

☒ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

☐ Le demandeur a maintenu les revendications.

☒ Le demandeur a modifié les revendications.

☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

☒ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

GB 2 517 707 A (PCI BIOTECH AS [NO])
4 mars 2015 (2015-03-04)

CN 108 310 615 A (UNIV ZHEJIANG SCIENCE & TECH) 24 juillet 2018 (2018-07-24)

CN 109 011 130 A (UNIV SHANGHAI)
18 décembre 2018 (2018-12-18)

WO 00/35530 A1 (MINIMED INC [US])
22 juin 2000 (2000-06-22)

CN 104 645 331 A (UNIV XI AN JIAOTONG)
27 mai 2015 (2015-05-27)

KR 2017 0000745 A (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD [KR]) 3 janvier 2017 (2017-01-03)

DE 10 2008 010890 A1 (LA FONTAINE HELMUT [ES]) 27 août 2009 (2009-08-27)

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

NEANT

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT