

⑤④ ELABORATION D'UN BIOMATERIAU POUR LE COMPLEMENT OSSEUX PAR FRITTAGE DE
POUDRES COMPOSITES.

②② Date de dépôt : 27.04.17.

③③ Priorité :

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *LIFCO INDUSTRIE Société par
actions simplifiée* — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 02.11.18 Bulletin 18/44.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 12.02.21 Bulletin 21/06.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦② Inventeur(s) : IACOB CONSTANTIN et BUCHER
SEBASTIEN.

⑦③ Titulaire(s) : *LIFCO INDUSTRIE Société par actions
simplifiée*.

⑦④ Mandataire(s) : NOVAGRAAF TECHNOLOGIES.



ÉLABORATION D'UN BIOMATERIAU POUR LE COMBLEMENT OSSEUX PAR FRITTAGE DE POUDRES COMPOSITES

La présente invention se rapporte à un nouveau biomatériau
5 ainsi qu'à un procédé permettant d'obtenir ce biomatériau. Plus
particulièrement, l'invention concerne un biomatériau apte à
être utilisé pour la réalisation de comblement osseux.

Par biomatériau, on entend, au sens de la présente
invention, un matériau conçu pour interagir avec les systèmes
10 biologiques. Ce matériau est donc biocompatible afin d'être
intégré par les tissus biologiques sans engendrer de problème de
toxicité. Dans la littérature, la biocompatibilité d'un matériau
est souvent évaluée par l'étude de l'adhésion, la prolifération
et la morphologie des cellules en contact du matériau.

15 Pour combler et réparer un défaut osseux de façon
appropriée, il est nécessaire que le matériau utilisé présente
certaines propriétés telles que la biocompatibilité, la
bioactivité, la résistance mécanique, la ténacité et la
porosité. De plus, un substitut osseux doit être ostéoconducteur
20 afin de favoriser la croissance cellulaire et ostéoinducteurs
afin d'engendrer la différenciation cellulaire.

Afin de répondre au mieux au cahier des charges concernant
les substituts osseux, l'inventeur a mis au point un biomatériau
composite composé de particules présentant une phase organique
25 et une phase inorganique.

Il est connu de l'homme de l'art des biomatériaux formés de
particules présentant une phase organique et une phase
inorganique. Ainsi, le brevet américain US 4 839 215 présente
des particules biocompatibles pouvant être composées de
30 céramique, de métal, de polymère ou d'un mélange de ces
composants. Le biomatériau final est réalisé en reliant ces
particules entre elles par des fils flexibles. Cependant, former
un tel biomatériau en reliant les particules biocompatibles par
des fils flexibles est compliqué et implique de mettre en place

des procédés spécifiques à ce matériau. Or, ces procédés impliquent d'utiliser des particules possédant des ouvertures les traversant de part en part ce qui implique la mise en forme de particules céramiques afin d'obtenir une telle géométrie.

5 Pour répondre au cahier des charges concernant les substituts osseux et pour résoudre les inconvénients susmentionnés, le déposant a mis au point un biomatériau pour le comblement osseux, constitué de particules composites qui comprennent une phase organique et une phase inorganique,
10 caractérisé en ce que lesdites particules composites sont des particules frittées formant un biomatériau tridimensionnel présentant une porosité totale comprise entre 10% et 80%.

15 Par porosité totale, on entend, au sens de la présente invention, la somme des porosités ouvertes et fermées du matériau mis en forme.

20 Par particules frittées, on entend, au sens de la présente invention, des particules liées entre elles par des ponts microscopiques obtenus par inter-diffusion de la matière suite à une montée en température appelée frittage. Cette inter-diffusion de la matière permettant sa mise en forme peut-être réalisée par différentes techniques comme le compactage/frittage, la fabrication additive (connu sous l'expression en anglais « *selective laser sintering* ») sur lit de poudre, la projection thermique...

25 La technologie de fabrication additive sur lit de poudre présente un net avantage par rapport aux autres techniques, car elle permet d'obtenir des pièces complexes, et rend possible la mise en forme de substituts osseux personnalisés en fonction du défaut à réparer.

30 Avantageusement, la phase organique peut comprendre de l'acide polylactique, ou du polyéthylène, ou un mélange d'acide polylactique et de polyéthylène.

L'acide polylactique sert de liant et fournit les propriétés élastiques du matériau. Le polyéthylène permet d'obtenir un matériau à la fois flexible et résistant mécaniquement.

Avantageusement, la phase inorganique peut comprendre des
5 composés de la famille des phosphates de calcium comme l'hydroxyapatite, ou du titane, ou un mélange d'hydroxyapatite et de titane.

L'hydroxyapatite permet d'obtenir un matériau ostéoconducteur et ostéoinducteur et permet donc de favoriser la
10 croissance et la différenciation cellulaire. Le titane peut participer à la résistance mécanique du biomatériau et permet d'obtenir un biomatériau tenace.

Avantageusement, les particules composites peuvent être sphériques.

15 La présente invention a aussi pour objet un procédé pour la fabrication de biomatériau selon l'invention comprenant les étapes suivantes :

A-Fourniture de particules d'au moins un matériau organique et d'au moins un matériau minéral ;

20 B- Formation, à partir desdites particules, de particules composites possédant une phase organique et une phase inorganique ;

C-Mise en forme par frittage du biomatériau pour le comblement osseux à partir des particules
25 composites.

Avantageusement, l'étape B de formation des particules composites peut être réalisée selon les étapes suivantes :

B1-Fourniture d'un mélange de poudre contenant de l'acide polylactique, du polyéthylène, de
30 l'hydroxyapatite et/ou du titane ;

B2-Extrusion à 180°C dudit mélange de poudre ;

B3-Refroidissement de la matière obtenue après extrusion ;

B4-Concassage de la matière ainsi refroidie ;

B5-Micronisation des copeaux formés lors du concassage.

Les particules obtenues avec ce mode de réalisation sont de formes irrégulières

5 De manière avantageuse, l'étape B d'obtention des particules composites peut aussi être réalisée selon les étapes suivantes :

10 B'1- Dissolution de la phase organique dans un solvant organique volatil pour obtenir une solution de phase organique dissoute ;

B'2- Dispersion de la phase inorganique dans la solution de phase organique dissoute pour former une solution céramique/polymère ;

15 B'3- Réalisation d'une émulsion entre la solution céramique/polymère et une phase aqueuse contenant un tensioactif ;

B'4- Obtention de particules composites par élimination du solvant organique volatil ;

20 B'5- Filtration et nettoyage des particules composites°;

B'6- Séchage des particules composites.

Les particules obtenues avec ce mode de réalisation sont de forme sphérique, qui est une forme d'aspect très avantageux pour la mise en forme par les technologies de fabrication additive.

25 Selon un mode de réalisation avantageux du procédé de l'invention dans lequel la mise en forme est réalisée par frittage conventionnel, le procédé selon l'invention peut comprendre en outre une étape supplémentaire C0, placée entre l'étape B et l'étape C, consistant en la formation, à partir
30 desdites particules composites, d'un matériau intermédiaire présentant une cohésion suffisante pour être manipulé.

Selon un autre mode de réalisation avantageux du procédé selon l'invention, celui-ci peut comprendre une étape de mise en

forme des particules, par une technologie de fabrication additive sur lit de poudre.

Par matériau intermédiaire présentant une cohésion suffisante pour être manipulé, on entend, au sens de la présente invention, un matériau ayant atteint un niveau de cohésion intergranulaire suffisant pour que ledit matériau puisse être manipulé sans se désagréger.

Cette consolidation peut se faire par compression à froid dans une matrice sous l'action de poinçons exerçant une pression. Cette mise en forme peut être également réalisée par d'autres technologies comme le compactage isostatique à froid ou à chaud, le thermoformage ou tout autre procédé connu de l'homme du métier permettant d'appliquer une pression.

Avantageusement, le frittage peut être réalisé sous charge permettant d'exercer une pression sur la poudre lors de la montée en température.

Avantageusement, le frittage peut être réalisé sous atmosphère contrôlée afin d'éviter des problèmes d'oxydation interne du biomatériau.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée et font référence aux figures annexées :

- Les figures 1a et 1b montrent des particules composites obtenues par extrusion et broyage : la figure 1a est une photographie de particules prise à la loupe binoculaire, tandis que la figure 1b est une photographie de particules en coupe mises en résine et observées à l'aide d'un microscope optique ;
- Les figures 2a et 2b montrent des particules composites obtenues par synthèse organique : la figure 2a est une photographie de particules prise à la loupe binoculaire, tandis que la figure 2b est une photographie de particules en coupe mises en résine et observées à l'aide d'un microscope optique ;

- La figure 3 est un graphique montrant l'évolution de la température (en degrés Celsius) à l'intérieur d'un four en fonction du temps (en minutes) définissant le cycle de frittage suivi par les poudres présentées sur les figures 1 et 2 afin d'obtenir le biomatériau selon l'invention;
- Les figures 4a et 4b montrent un premier exemple de biomatériau selon l'invention composé de particules composites obtenues par extrusion et broyage : la figure 4a est une vue macroscopique de ce biomatériau, tandis que la figure 4b est une photographie du biomatériau en coupe mis en résine et observé au microscope optique ;
- Les figures 5a et 5b montrent un deuxième exemple de biomatériau selon l'invention composé de particules composites obtenues par synthèse organique : la figure 5a est une vue macroscopique du biomatériau, tandis que la figure 5b est une photographie en coupe du biomatériau mis en résine et observé au microscope optique ;
- La figure 6 est une photographie prise au microscope optique d'un troisième exemple de biomatériau selon l'invention également composé de particules composites obtenues par synthèse organique, mais de composition différente de celle du biomatériau des figures 5a et 5b ;
- La figure 7 est une photographie, prise au microscope électronique à balayage, de cellules ostéoblastiques murines MX3T3-E1 fixées depuis 3 heures sur le biomatériau selon l'invention, illustré sur les figures 4a et 4b, composé de particules composites 2 obtenues par extrusion et broyage ;
- La figure 8 est une photographie, prise au microscope électronique à balayage, de cellules ostéoblastiques murines MX3T3-E1 5 fixées depuis 3 heures sur le biomatériau selon l'invention composé de particules composites obtenues par extrusion et broyage ;

- Les figures 9a et 9b sont des photographies, prises au microscope électronique à balayage, de cellules ostéoblastiques murines MX3T3-E1 fixées depuis 3 jours sur le biomatériau selon l'invention, illustré sur les figures 4a et 4b, composé de particules composites 2 obtenues par extrusion et broyage.

EXEMPLE 1 : Fabrication de la poudre composite

Quatre types de particules composites, dont les compositions sont présentées dans le tableau 1 ci-après, ont été réalisés par extrusion et broyage et/ou par synthèse organique :

- les poudres A et B ont été réalisées par extrusion et broyage et par synthèse organique,
- les poudres C et D ont été réalisées seulement par extrusion broyage

Tableau 1

	Acide polylactique	Polyéthylène	Hydroxyapatite	Titane
Poudre composite A	60%	0%	40%	0%
Poudre composite B	50%	0%	40%	10%
Poudre composite C	30%	0%	40%	30%
Poudre composite D	50%	10%	40%	0%

Exemple 1a : Réalisation par extrusion et broyage (poudres A, B, C et D)

Du PLA, du polyéthylène, de l'hydroxyapatite et du titane ont été mélangés dans les teneurs permettant d'obtenir les compositions des poudres composites A, B, C et D, puis extrudés à une température de 180°C. Les matières obtenues sont ensuite

refroidies et concassées. Enfin, les copeaux obtenus sont micronisés à l'aide d'un broyeur cryogénique ou d'un broyeur à couteaux afin de fabriquer les différentes poudres composites mentionnées ci-dessus.

5 Les figures 1a et 1b montrent des particules composites 2 de la poudre composite B obtenues par ce procédé. Sur la figure 1a, qui est une photographie prise à la loupe binoculaire, la forme irrégulière des particules composites 2 est visible. Sur la figure 1b, qui est une photographie prise au microscope
10 optique, le titane 21 est visible à la surface et au centre des particules composites 2. Les autres composants (acide polylactique et hydroxyapatite) ne sont pas visibles par microscopie optique. Sur cette photo, les particules composites 2 ne doivent pas être confondues avec la résine 6.

15

Exemple 1b : Réalisation par synthèse organique (poudres A et B)

Dans un premier temps, 6 g d'acide polylactique (PLA), sont
20 préalablement dissous dans 60 ml de dichlorométhane. Ensuite, la phase céramique, sous forme de poudre, est ajoutée et dispersée sous agitation magnétique.

Afin d'obtenir la poudre composite A, 4 g d'hydroxyapatite (Ha) sont ajoutés et dispersés dans la solution de PLA dissous.
25 De même, pour fabriquer la poudre composite B, 4,8 g de HA et 1,2 g de titane sont ajoutés et dispersés dans la solution de PLA dissous.

Le mélange céramique/ polymère dissous est introduit dans la phase aqueuse. La phase aqueuse contient 510 ml d'eau
30 déminéralisée et 90 ml de solution mère d'alcool polyvinylique (PVA), le tensioactif. Pour cela, une solution mère de PVA constituée de 10 g de PVA dissous dans 200 ml d'eau déminéralisée est préalablement préparée. Le PVA permet de stabiliser l'émulsion. La solution de polymère/céramique est alors

dispersée et émulsifiée sous agitation magnétique ou mécanique conduisant à la formation de gouttelettes.

L'évaporation du solvant est réalisée sous vide et sous agitation pendant 2 heures.

5 Après élimination de la phase aqueuse par filtration, les particules sont lavées à l'eau déminéralisée et au méthanol et sont séchées à 50°C en étuve.

Ce procédé permet de fabriquer des particules sphériques de PLA chargées en hydroxyapatite et/ou en titane. Ces poudres ont
10 ensuite été tamisées afin d'obtenir différentes tranches granulométriques :

- granulométrie < 280 µm ;
- granulométrie comprise entre 280 et 500 µm ;
- granulométrie > 500 µm.

15 Les figures 2a et 2b montrent des particules composites 2 de la poudre B obtenues par ce procédé. Sur la figure 2a, qui est une photographie prise à la loupe binoculaire, la forme sphérique des particules 2 est visible. Sur la figure 2b, qui est une photographie prise au microscope optique, le titane est
20 visible à la surface et au centre des particules composites 2. Les autres composants (acide polylactique et hydroxyapatite) ne sont pas visibles par microscopie optique. Sur cette photo, les particules composites 2 ne doivent pas être confondues avec la résine 6.

25

EXEMPLE 2 : Fabrication du biomatériau selon l'invention

Quatre types de particules composites ont été utilisés pour former le biomatériau selon l'invention :

- 30
- Poudre composite A extrudée ;
 - Poudre composite D extrudée ;
 - Poudre composite A sphérique ;
 - Poudre composite B sphérique.

Exemple 2a : Utilisation de particules non sphériques par
5 frittage conventionnel

Pour la mise en forme des poudres composites A et D extrudées, la poudre est dans un premier temps préformée par compression uniaxiale à froid à l'aide d'une presse de compactage. Pour cela, la poudre à compacter est introduite dans
10 une matrice et elle est soumise à une pression extérieure inférieure à 30 MPa exercée par un piston. Cette pression génère une diminution du volume apparent de la poudre correspondant à sa densification.

15 Ensuite, le frittage de ce comprimé est réalisé en l'introduisant dans un four de frittage équipé d'un programmateur, puis en suivant un cycle de frittage classique similaire à celui présenté sur la figure 3 :

- La rampe 31, correspondant à la montée en température
20 des particules composites, est effectuée à la vitesse de 5°C/min ;
- Le palier de maintien en température 32 est atteint après 30 minutes, dure 5 minutes et est effectué à la température de 160°C ;
- 25 - Le refroidissement 33 est effectué à la vitesse de 5°C/min.

A la suite du cycle de frittage, on obtient des matériaux solides avec un état de surface relativement lisse dans le cas de la poudre composite A frittée, et rugueux dans le cas de la
30 poudre composite D frittée.

Le biomatériau 1 ainsi obtenu selon l'invention est représenté sur les figures 4a et 4b : des pores 4 de forme irrégulière sont observables sur la photographie prise au

microscope optique présentée à la figure 4b. Ces pores sont plus ou moins volumineux en fonction des paramètres de frittage.

5 Exemple 2b : Utilisation de particules sphériques par frittage conventionnel

La mise en forme des poudres A et B sphériques a été effectuée par frittage sous charge et sans étape de compactage.

10 Pour cela, la poudre sphérique de granulométrie inférieure à 280 μm obtenue à l'exemple 1b est introduite dans une matrice en téflon (PTFE). La matrice est munie d'une cavité cylindrique d'un diamètre de 10 mm sur une hauteur de 13 mm, permettant d'exercer une pression sur la poudre durant le traitement thermique.

15 La matrice est ensuite introduite dans le four à frittage afin de procéder à la consolidation de la poudre par un cycle de frittage tel que présenté à la figure 3 :

- La rampe 31, correspondant à la montée en température des particules composites, est effectuée à la vitesse de 20 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$;
- Le palier de maintien en température 32 est atteint après 30 minutes, dure 10 minutes et est effectué à la température de 170°C ;
- Le refroidissement 33 est effectué à la vitesse de 25 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

On obtient ainsi des matériaux solides, rugueux et très poreux composés soit de poudre composite A sphérique ou de poudre composite B sphérique ont ainsi été obtenus.

30 Dans le cas du biomatériau selon l'invention possédant des particules composites 2 sphériques frittées présenté sur la figure 5a, des particules composites 2 de tailles différentes et des pores 4 de forme irrégulière peuvent être observés au MEB (voir la figure 5b). Le matériau obtenu par frittage de la poudre composite sphérique B est plus dense mais des particules

composites 2 et des pores 4 de forme irrégulière peuvent aussi être observés au MEB (voir la figure 6).

Exemple 2c : Utilisation de particules sphériques par fabrication additive (ou « *selective Laser Sintering* » en anglais)

La mise en forme de la poudre A, préalablement tamisée à 150µm, est réalisé par SLS à l'aide d'une machine d'impression 3D SPro60 HD-HS de chez 3D Systems. La poudre est préchauffée à une température de 150°C. Le frittage est réalisé à l'aide d'un laser à des puissances comprises entre 10 et 20 watt, sur des épaisseurs successives de couches de 150 µm. Un exemple d'objet ainsi élaboré est présenté sur la figure 7a et 7b. La technologie permet de maîtriser la porosité et de créer ainsi des zones plus ou moins denses.

EXEMPLE 3 : Etude du comportement cellulaire sur les matériaux composites obtenus à l'exemple 2

On cherche à évaluer la biocompatibilité des matériaux synthétisés dans les exemples 2. Pour cela, la prolifération et la morphologie de cellules mises en contact avec ces biomatériaux ont été étudiées.

Une lignée cellulaire ostéoblastique murine, MC3T3-E1 a été utilisée pour l'étude du comportement cellulaire. Les cellules ont été cultivées dans un milieu complet contenant le milieu de culture Minimum Essential Medium alpha medium (α -MEM) enrichi de 10% de sérum de veau fœtal (SVF), d'antibiotiques (pénicilline et streptomycine) et de glutamine dans des plaques 12 puits stériles contenant les matériaux composites composés des poudres A, B C ou D. L'utilisation d'antibiotiques et de SVF permet d'une part d'éviter toute prolifération microbienne et d'autre part d'apporter les facteurs de croissance nécessaires aux cellules.

La figure 8 est une photographie, prise au microscope électronique à balayage, de cellules ostéoblastiques murines MX3T3-E1 5 fixées depuis 3 heures sur le biomatériau 1 selon l'invention composé de particules composites 2 obtenues par 5 extrusion et broyage.

Les figures 9a et 9b sont des photographies, prises au microscope électronique à balayage, desdites cellules ostéoblastiques murines MX3T3-E1 5 fixées depuis 3 jours. Le grossissement plus élevé utilisé pour la photo de la figure 8b 10 permet d'observer que lesdites cellules 5 sont étalées et des extensions membranaires 51 sont visibles. Le biomatériau est bien biocompatible.

REVENDICATIONS

1. Biomatérial pour le comblement osseux (1), constitué de particules composites (2) comprenant une phase organique et une phase inorganique, lesdites particules composites sont des particules frittées formant un biomatérial tridimensionnel présentant une porosité totale comprise entre 10% et 80%,

caractérisé en ce que

la phase organique comprend de l'acide polylactique, ou mélange d'acide polylactique et de polyéthylène.

2. Biomatérial selon la revendication 1, dans lequel la phase inorganique comprend un composé de la famille des phosphates de calcium et de préférence l'hydroxyapatite, ou du titane, ou un mélange d'hydroxyapatite et de titane.

3. Biomatérial selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que les particules composites (2) sont sphériques.

4. Procédé pour la fabrication de biomatérial tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant les étapes suivantes :

A- Fourniture de particules d'au moins un matériau organique comprenant de l'acide polylactique avec ou sans polyéthylène et de particules d'au moins un matériau minéral ;

B- Formation, à partir desdites particules, de particules composites (2) possédant une phase organique et une phase inorganique ;

C- Mise en forme puis formation par frittage (3) du biomatérial pour le comblement osseux (1) à partir des particules composites (2).

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'étape B de formation des particules composites (2) est réalisée selon les étapes suivantes :

- 5 B1- Fourniture d'un mélange de poudre contenant de l'acide polylactique, du polyéthylène, de l'hydroxyapatite et/ou du titane ;
- B2- Extrusion à 180°C dudit mélange de poudre ;
- B3-Refroidissement de la matière obtenue après extrusion ;
- 10 B4-Concassage de la matière ainsi refroidie ;
- B5-Micronisation des copeaux formés lors du concassage.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'étape B de formation des particules composites (2) est réalisée selon les étapes suivantes :

- B'1- Dissolution de la phase organique dans un solvant organique volatil pour obtenir une solution de phase organique dissoute ;
- 20 B'2- Dispersion de la phase inorganique dans la solution de phase organique dissoute pour former une solution céramique/polymère ;
- B'3- Réalisation d'une émulsion entre la solution céramique/polymère et une phase aqueuse contenant un tensioactif ;
- 25 B'4- Obtention de particules composites (2) par élimination du solvant organique volatil ;
- B'5- Filtration et nettoyage des particules composites (2) ;
- 30 B'6- Séchage des particules composites.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, comprenant une étape de mise en forme desdites particules par une technologie de fabrication additive sur lit de poudre.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, comprenant en outre une étape supplémentaire C0, placée entre l'étape B et l'étape C, consistant en la formation, à partir
5 desdites particules composites (2), d'un matériau intermédiaire présentant une cohésion suffisante pour être manipulé.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 8, caractérisée en ce que le frittage est réalisé par frittage avec
10 sous charge permettant d'exercer une pression sur la poudre lors de la montée en température.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 9, caractérisé en ce que le frittage est réalisé sous atmosphère
15 contrôlée.

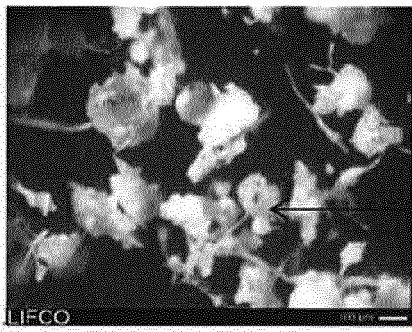


Figure 1a

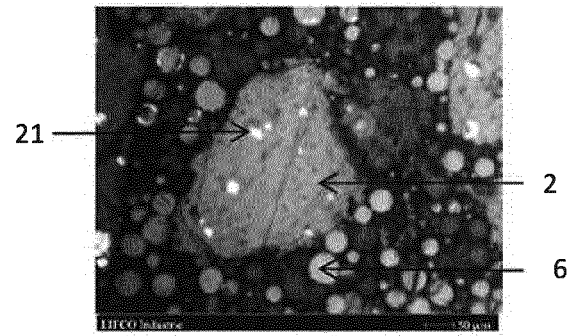


Figure 1b

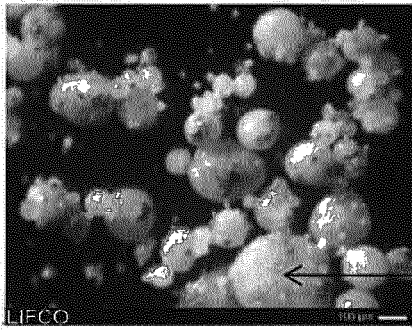


Figure 2a

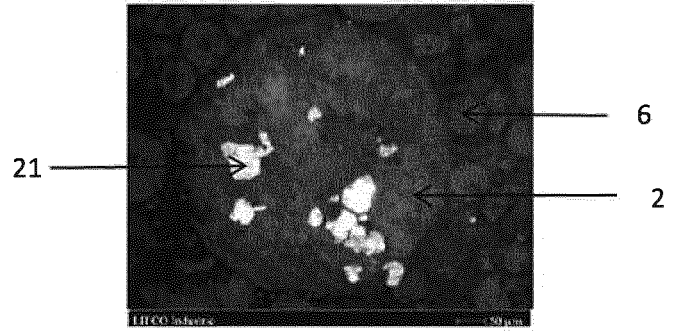


Figure 2b

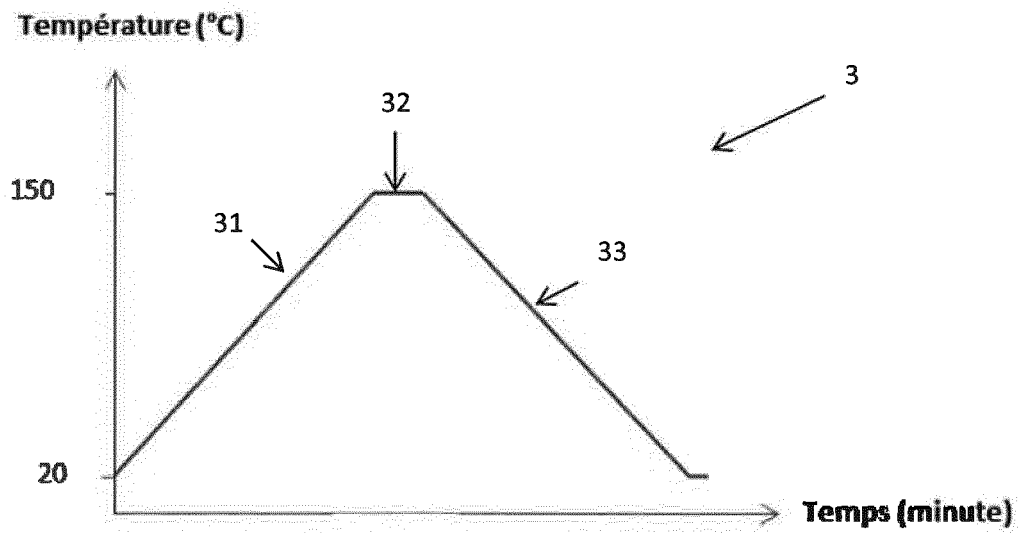


Figure 3

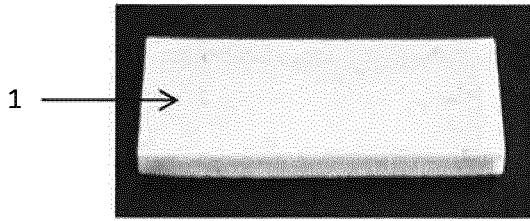


Figure 4a

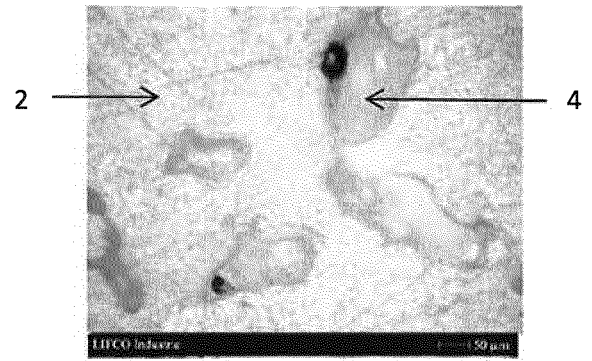


Figure 4b

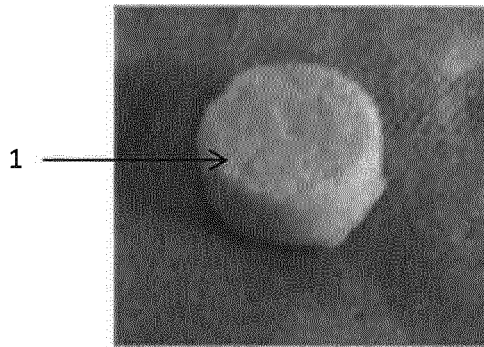


Figure 5a

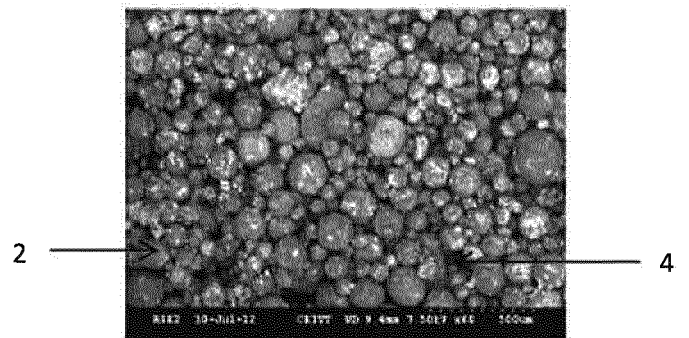


Figure 5b

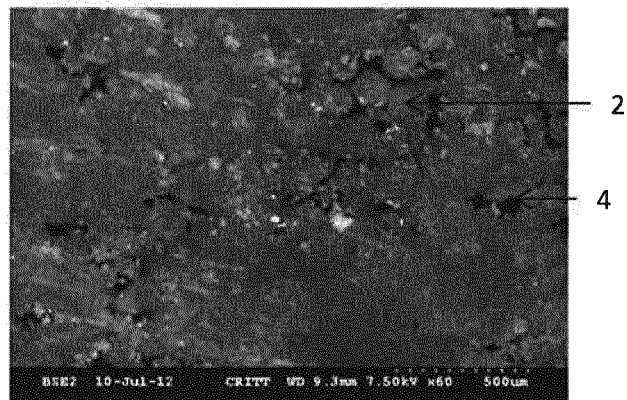


Figure 6

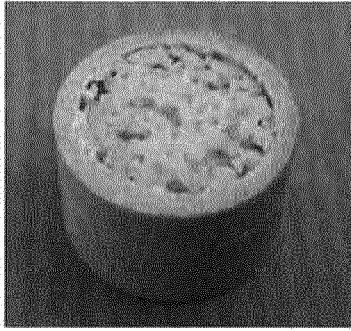


Figure 7a

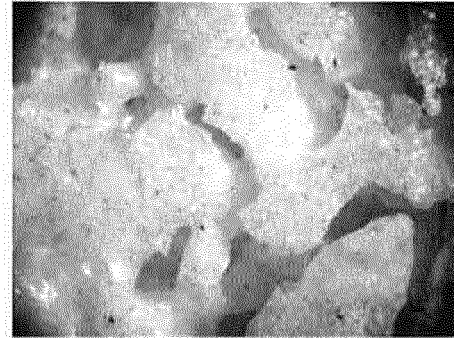


Figure 7b

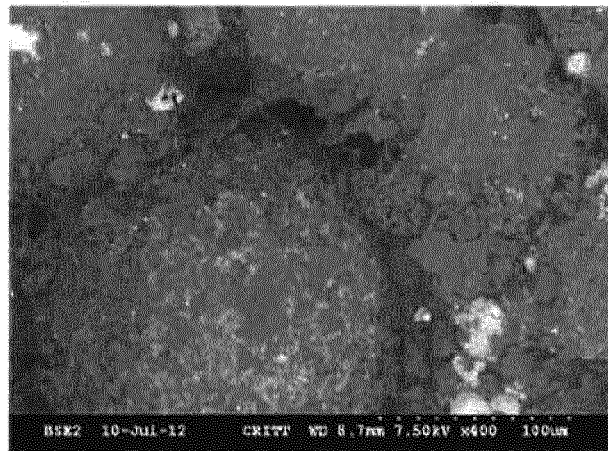


Figure 8

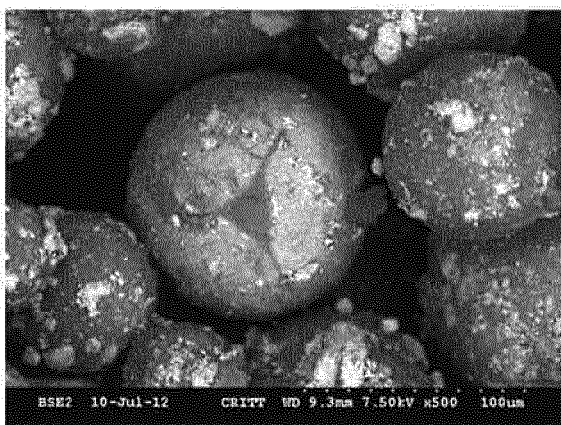


Figure 9a

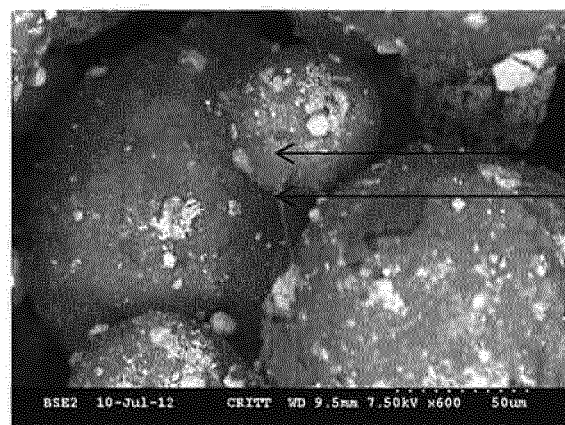


Figure 9b

5
51

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

QIU Q-Q ET AL: "NEW BIOACTIVE, DEGRADABLE COMPOSITE MICROSPHERES AS TISSUE ENGINEERING SUBSTRATES", JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESE, WILEY, NEW YORK, NY, US, vol. 52, no. 1, 1 octobre 2000 (2000-10-01), pages 66-76, XP009011456, ISSN: 0021-9304, DOI: 10.1002/1097-4636(200010)52:1<66::AID-JBM9 >3.0.CO;2-2

DU YINGYING ET AL: "Microsphere-based selective laser sintering for building macroporous bone scaffolds with controlled microstructure and excellent biocompatibility", COLLOIDS AND SURFACES. B, BIOINTERFACES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 135, 19 juillet 2015 (2015-07-19), pages 81-89, XP029360602, ISSN: 0927-7765, DOI: 10.1016/J.COLSURFB.2015.06.074

JANANI RADHAKRISHNAN ET AL: "Phase-induced porous composite microspheres sintered scaffold with protein-mineral interface for bone tissue engineering", RSC ADVANCES, vol. 5, no. 28, 1 janvier 2015 (2015-01-01), pages 22005-22014, XP055437568, DOI: 10.1039/C4RA15104F

CN 105 948 731 A (SUZHOU COSMETIC MATERIALS CO LTD) 21 septembre 2016 (2016-09-21)

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