

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 octobre 2014 (30.10.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2014/173941 A9

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 8/67 (2006.01) A61K 31/728 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01) A61K 33/08 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01) A61K 33/10 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 8/23 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)

(72) Inventeurs : MARCHAL, Alfred; Chemin des Roussettes, 2, B-1410 Waterloo (BE). CABOU, Jérôme; Rue de Thivencelle, 7, F-59163 Saint Aybert (FR). LACROIX, Damien; Rue de la Première Division Marocaine, 9b, B-5030 Ernage (BE). DUBOIS, Jacques; Rue de Piraumont, 18, B-1495 Villers-la-Ville (BE).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2014/058229

(22) Date de dépôt international :

23 avril 2014 (23.04.2014)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

2013/0295 26 avril 2013 (26.04.2013) BE

(71) Déposant : AURIGA INTERNATIONAL [BE/BE]; Chemin des Roussettes, 2, B-1410 Waterloo (BE).

(74) Mandataires : DECAMPS, Alain et al.; Avenue Wolfers, 32, B-1310 La Hulpe (BE).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : METHOD FOR OBTAINING A STABLE GEL OF HYALURONIC ACID AND OF A FREE FORM OF VITAMIN C AND/OR A SALT THEREOF

(54) Titre : PROCÉDÉ D'OBTENTION D'UN GEL STABLE D'ACIDE HYALURONIQUE ET D'UNE FORME LIBRE DE VITAMINE C ET/OU DE L'UN DE SES SELS

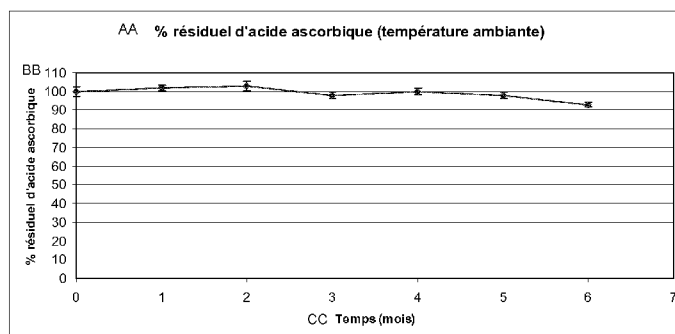


Figure 1

AA % residual ascorbic acid (ambient temperature)
BB % residual ascorbic acid
CC Time (months)

(57) Abstract : The invention relates to a method for producing an aqueous gel comprising hyaluronic acid, vitamin C and a stabilizing agent chosen from metabisulfites. According to the invention, such a method comprises the steps of a) preparing a mixture comprising crosslinked or non-crosslinked hyaluronic acid and/or a salt thereof having a molar mass of between 1000 Da and 10 MDa, from 0.1% to 20.0% by weight of vitamin C in the acid form thereof, or the ascorbate equivalent thereof originating from a vitamin C salt, from 0.01% to 1.00% by weight of stabilizing agent chosen from metabisulfites and an aqueous solution added such that the hyaluronic acid content is between 0.01 and 100 mg/ml, in order to form a hydrogel, and b) degassing the mixture before the forming hydrogel completely swells.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]





- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- avec tous renseignements concernant l'autorisation de rectification d'une erreur évidente selon la règle 91.3.b (règle 48.2.i)
- (88) Date de publication du rapport de recherche internationale : 31 décembre 2014
- (48) Date de publication de la présente version corrigée : 19 février 2015
- (15) Renseignements relatifs à la correction : voir la Notice du 19 février 2015
- Publiée :
- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

Procédé d'obtention d'un gel stable d'acide hyaluronique et d'une forme libre de vitamine C et/ou de l'un de ses sels L'invention concerne un procédé de fabrication d'un gel aqueux comprenant de l'acide hyaluronique, de la vitamine C et un agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites. Selon l'invention, un tel procédé comprend les étapes de a) préparation d'un mélange comprenant de l'acide hyaluronique réticulé ou non et/ou l'un de ses sels de masse molaire comprise entre 1000 Da et 10 MDa, de 0.1 à 20.0 % en poids de vitamine C sous sa forme acide, ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, de 0.01 à 1.00% en poids d'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites et d'une solution aqueuse ajoutée de façon à ce que la teneur en acide 10 hyaluronique soit comprise entre 0.01 et 100 mg/ml afin de former un hydrogel et b) dégazage du mélange avant que l'hydrogel en formation ne gonfle complètement.

Procédé d'obtention d'un gel stable d'acide hyaluronique et d'une forme libre de vitamine C et/ou de l'un de ses sels

1. Domaine de l'invention

L'invention concerne un procédé permettant d'obtenir une composition aqueuse d'acide hyaluronique ou de l'un au moins de ses sels appelé hyaluronate, réticulé ou non, et de vitamine C ou l'un de ses sels appelé ascorbate injectable, sous forme d'hydrogel stable pouvant être stocké sans dégradation notable pendant une période de plusieurs mois et qui, de préférence, ne soit pas sujet au jaunissement. Plus particulièrement, l'invention concerne une composition aqueuse d'acide hyaluronique réticulé ou non, ou de l'un de ses sels et de vitamine C sous sa forme acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, injectable, sous forme d'hydrogel susceptible d'être obtenue par ledit procédé.

La composition selon l'invention peut être utilisée notamment à des fins esthétiques et/ou thérapeutiques.

2. Solutions de l'art antérieur

Les compositions d'acide hyaluronique sont généralement utilisées sous forme d'un gel injectable. En médecine esthétique ou réparatrice le gel d'acide hyaluronique peut être injecté sous la peau afin de permettre le comblement des rides et ridules, le remodelage du visage ou encore des lèvres. Ces gels sont également utilisés en médecine thérapeutique et trouvent des applications notamment dans le domaine de l'ophtalmologie pour lequel le gel permet d'hydrater l'œil ou encore de soulager la cornée après une greffe de cornée, un glaucome ou une cataracte. Le gel peut également être injecté dans les articulations afin de diminuer les douleurs articulaires, en particulier en rhumatologie.

L'amélioration de ces gels, en particulier en termes de tenue et de résistance à la dégradation dans l'organisme, peut être obtenue par l'utilisation d'additifs.

Ces additifs peuvent aussi apporter des effets complémentaires qui améliorent ceux du traitement par injection d'acide hyaluronique. De tels additifs peuvent par exemple prolonger la durée de l'effet recherché, optimiser la répartition du produit injecté, limiter la douleur lors de

l'injection, apporter une action complémentaire, notamment des propriétés anti-ecchymotiques, antioxydantes ou stimulatrices de la production d'acide hyaluronique ou de collagène.

Parmi les différents additifs utilisables, l'acide L-ascorbique
5 ou vitamine C est particulièrement intéressant du fait de ses propriétés antioxydantes, anti-âges et promotrices du collagène.

Cependant, il s'est avéré que l'association de la vitamine C
et/ou de l'un de ses sels, sous une forme libre, c'est-à-dire sous forme
d'acide ou sous forme d'ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, avec un
10 gel d'acide hyaluronique ne permet pas d'obtenir un gel qui soit
suffisamment stable. En effet, un ajout de vitamine C induit la dégradation
de l'acide hyaluronique et conduit à la liquéfaction du gel et au
jaunissement de la solution. Cette dégradation est particulièrement
contraignante dans la mesure où ces compositions sont rapidement dégradées
15 lorsqu'elles sont stérilisées par voie thermique. De plus, la vitamine C
elle-même est une molécule peu stable qui se dégrade rapidement. De telles
compositions ne peuvent donc pas être facilement, produites, conservées en
vue de leurs utilisations ultérieures, ou stérilisées.

La dégradation du gel d'acide hyaluronique et de vitamine C se
20 traduit par une perte significative de viscosité et de viscoélasticité du
gel signe d'un début de dégradation avant dégradation totale en un liquide
avec l'apparition d'une coloration jaune intense.

On connaît des documents US 2011/0171286, WO 2011/086458, US
2012/0225842 des compositions stables associant des gels d'acide
25 hyaluronique et des dérivés d'acide ascorbique et comprenant éventuellement
un stabilisant additionnel. De telles compositions ne sont cependant
stables que lorsqu'un dérivé de la vitamine C est utilisé, notamment
l'ascorbyl phosphate de magnésium ou de sodium et l'acide ascorbique 2-
glucoside (AA2G). En effet, lorsque la vitamine C et/ou l'un de ses sels,
30 est utilisée sous une forme libre, le gel d'acide hyaluronique est
rapidement dégradé lorsque l'on stérilise la composition par passage à
l'autoclave. Après traitement en autoclave, le gel jaunit et se dégrade.
Cette dégradation de l'acide hyaluronique est également connue de l'homme
du métier. Par exemples, les documents WO 95/29683 et FR 2 900 575
35 décrivent les problèmes de stabilité des gels d'acide hyaluronique
lorsqu'ils sont combinés à de la vitamine C, ou à ses sels, sous une forme
libre.

Par ailleurs, il est couramment admis que l'utilisation des esters de l'acide ascorbique, notamment le palmitate, ou d'autres dérivés de vitamine C par exemple les ascorbates d'acides gras, l'acide ascorbique 2-glucoside, ou l'ascorbyl phosphate, procure une efficacité moindre que
5 l'utilisation directe de la vitamine C ou de ses sels sous une forme libre.

Il existe donc un besoin pour un gel injectable comprenant de l'acide hyaluronique et de la vitamine C et/ou l'un de ses sels, sous une forme libre et qui soit suffisamment stable pour pouvoir être stérilisé thermiquement en autoclave, c'est-à-dire que le gel ne présente pas une
10 perte significative de viscosité et/ou de viscoélasticité, ne se dégrade pas sous une forme liquide, ni ne jaunit pas.

3. Objectifs de l'invention

L'invention a notamment pour objectif de pallier ces inconvénients de l'art antérieur.

15 Plus précisément, un objectif de l'invention est de mettre en œuvre un procédé permettant l'obtention d'un gel aqueux comprenant de l'acide hyaluronique ou l'un au moins de ses sels appelé hyaluronate, réticulé ou non, de la vitamine C sous une forme libre et/ou de l'un de ses sels appelé ascorbate et un agent stabilisant choisi parmi les
20 métabisulfites.

Un autre objectif de l'invention, dans au moins un de ses modes de réalisation, est de fournir un gel aqueux comprenant de l'acide hyaluronique ou l'hyaluronate correspondant, réticulé ou non, et de la vitamine C sous une forme libre et/ou de l'un de ses sels appelé ascorbate.
25 Le gel doit être suffisamment stable pour pouvoir être stérilisé par passage à l'autoclave et conditionné pour pouvoir être stocké pendant plusieurs mois, de préférence au moins 6 mois, sans dégradation notable du gel ou de ses composants, plus particulièrement de la vitamine C.

L'invention, dans au moins un de ses modes de réalisation, a
30 encore pour objectif d'associer les bénéfices d'une injection d'acide hyaluronique aux effets antioxydants, anti-âge et promoteurs du collagène de la vitamine C et/ou de l'un de ses sels, utilisés sous forme libre.

L'invention a encore comme objectif l'utilisation dans le domaine cosmétique d'une formule contenant un acide hyaluronique sous forme
35 d'acide ou de sel, réticulé ou non, de la vitamine C et/ou l'un de ses sels, notamment l'ascorbate de sodium, sous une forme libre, c'est à dire

sous la forme d'acide ou d'ascorbate, et d'un agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites.

Un autre but de l'invention est l'utilisation à des fins esthétiques, reconstructrices ou thérapeutiques d'un gel injectable
5 comprenant un acide hyaluronique sous forme d'acide ou de sel, réticulé ou non, de la vitamine C ou de l'un de ses sels, notamment l'ascorbate de sodium, sous une forme libre, et d'un agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites.

4. Exposé de l'invention

10 Conformément à un mode de mise en œuvre particulier, l'invention concerne un procédé de fabrication d'un gel aqueux comprenant de l'acide hyaluronique, de la vitamine C et un agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites.

Selon l'invention, un tel procédé comprend les étapes
15 suivantes:

a) préparation d'un mélange comprenant de l'acide hyaluronique et/ou l'un de ses sels, réticulé ou non, de masse molaire comprise entre 1000 Da et 10 MDa, de 0.1 à 20.0 % en poids de vitamine C sous sa forme acide, ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de
20 vitamine C, de 0.01 à 1.00% en poids d'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites et d'une solution aqueuse ajoutée de façon à ce que la teneur en acide hyaluronique soit comprise entre 0.01 et 100 mg/ml afin de former un hydrogel.

b) Dégazage du mélange avant que l'hydrogel en formation ne
25 gonfle complètement.

Le principe général de l'invention repose sur l'ajout d'un agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites, ledit ajout étant combiné à une étape de dégazage de la composition lors de la préparation du gel. Les inventeurs ont trouvé de façon surprenante que la stabilité du
30 gel, c'est-à-dire sa non dégradation sur une période d'au moins 6 mois, ou lors d'un passage à l'autoclave et l'absence de coloration jaune, sont obtenues lorsque l'ajout de l'agent stabilisant est combiné à une étape de dégazage de la composition lors de la préparation du gel. Ladite stabilité correspondant à une stabilité simultanée du gel d'acide hyaluronique en
35 tant que tel au travers de ses propriétés viscoélastiques mais également de

la vitamine C, celle-ci se traduisant également par une absence de jaunissement dudit gel.

Un agent stabilisant est utilisé dans la composition du gel. Cet agent stabilisant doit être compatible avec les applications médicales ou cosmétiques, notamment pour des injections. Ledit agent est choisi parmi le groupe des agents réducteurs et antioxydants employés à une concentration comprise entre 0.01 et 1 % en masse et de préférence entre 0.08 et 1 %. Cet agent est choisi parmi les métabisulfites, préférentiellement parmi les métabisulfites d'alcalins et d'alcalino-terreux, plus préférentiellement parmi les métabisulfites d'alcalins, le plus préférentiellement parmi les métabisulfites de potassium et de sodium. De manière préférée, l'agent stabilisant est le métabisulfite de sodium.

Ainsi, l'invention repose sur une approche tout à fait nouvelle et inventive de combiner l'utilisation d'un agent stabilisant sous forme de métabisulfite avec une étape de dégazage. En effet, si l'ajout de l'agent stabilisant permet d'éviter la liquéfaction du gel, il ne permet pas, et ce de manière surprenante, de prévenir la coloration du gel en jaune, même à des concentrations élevées en agent stabilisant. Par exemple des concentrations comprises entre 0.08 % en poids et 1 % en poids d'agent stabilisant ne permettent pas d'éviter la coloration jaune du gel. Afin de prévenir la coloration en jaune du gel d'acide hyaluronique, il est nécessaire de réaliser une étape de dégazage lors de la préparation du gel.

En particulier, les inventeurs ont résolu ces problèmes de dégradation et de coloration en préparant une composition aqueuse gélifiée comprenant de l'acide hyaluronique ou l'un de ses sels, réticulé ou non, et dont la masse molaire est comprise entre 1000 Da et 10 MDa (10^7 Da) et préférentiellement entre 50 KDa et 5 MDa ou encore préférentiellement entre 200 KDa et 3 MDa, une masse molaire trop élevée rendant la manipulation du gel difficile alors que pour une masse molaire inférieure à 1000 Da la composition serait trop liquide. La composition aqueuse gélifiée comprend également de 0.1 à 20.0 % et de préférence entre 2 et 10 % en poids de vitamine C sous sa forme acide, ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, de 0.01 à 1.00 %, de préférence entre 0.08 et 1.00 % en poids, d'un agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites, préférentiellement parmi les métabisulfites d'alcalins et d'alcalino-terreux, plus préférentiellement parmi les métabisulfites d'alcalins, le plus préférentiellement parmi les métabisulfites de sodium et de potassium, de manière préférée l'agent stabilisant est le métabisulfite de sodium, et

d'une solution aqueuse ajoutée de façon à ce que la teneur en acide hyaluronique soit comprise entre 0.01 et 100 mg/ml et préférentiellement entre 2 et 50 mg/ml.

5 Le terme acide hyaluronique sera utilisé pour décrire de manière indifférenciée l'acide hyaluronique réticulé ou non, ou l'hyaluronate correspondant. De préférence le sel d'acide hyaluronique est un sel de sodium.

10 En fonction des applications souhaitées, il est possible d'utiliser un mélange d'acides hyaluroniques réticulés et non réticulés. En effet, l'acide hyaluronique réticulé permet d'obtenir une viscosité et une stabilité plus élevée. A l'inverse, l'acide hyaluronique non réticulé permet d'obtenir des compositions plus fluides. Les agents de réticulation sont de préférence des diols, en particulier ils peuvent être choisis parmi le 1,4-butanediol diglycidyl ether, le 1,4-bis(2,3-epoxypropoxy)butane, le 15 1,4-bisglycidyl oxybutane, le 1,2-bis(2,3-epoxypropoxy)éthylène et le 1-(2,3-epoxypropyl)-2,3-epoxycyclohexane.

Pour ces raisons il peut être intéressant de combiner l'acide hyaluronique réticulé et non-réticulé dans la fabrication d'implants. L'acide hyaluronique est notamment commercialisé sous les marques Juvederm 20 par Allergan, ou Restylane par Medicis Aesthetics.

Le terme vitamine C doit être interprété comme recouvrant les formes libres de l'acide ascorbique, c'est-à-dire l'acide ascorbique sous forme acide lévogyre ou l'un de ses sels dénommé ascorbate.

25 La phase aqueuse utilisée pour la préparation du gel d'acide hyaluronique, peut être choisie par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales, afin d'être compatible avec les applications du gel injectable.

30 Le gel injectable doit de préférence avoir un pH qui ne soit pas trop acide afin d'être compatible avec les différentes applications du gel. La phase aqueuse utilisée selon l'invention est de préférence une solution aqueuse tamponnée à un pH compris entre environ 5 et environ 8. La phase aqueuse peut contenir tout additif utile connu de l'Homme de l'art et compatible avec l'application, permettant par exemple d'améliorer le gel, d'augmenter sa résistance, d'éviter la douleur à l'injection.

35 Par les termes « Dégazage du mélange avant que l'hydrogel en formation ne gonfle complètement », on entend désigner le fait que l'acide

hyaluronique ne gonfle en général pas instantanément. Cela signifie qu'entre le mélange entre l'acide hyaluronique à l'état solide et l'eau, d'une part, et le gel visqueux obtenu, d'autre part, il existe un laps de temps durant lequel il est plus facile de dégazer la solution avant qu'elle ne devienne très visqueuse, le gel se gonflant petit à petit par absorption de l'eau environnante.

Avantageusement, le procédé selon l'invention est tel que le mélange de l'étape a) comprend de 2 à 10 % en poids de vitamine C sous forme d'acide et/ou sous forme d'au moins un sel d'acide ascorbique et de 0.08 à 1% en poids d'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites.

Ainsi, les inventeurs ont observé que de manière surprenante ces gammes de concentration permettent d'obtenir un effet stabilisant satisfaisant.

Selon une mise en œuvre préférée ou conforme à l'invention, le procédé selon l'invention est tel que lors de l'étape a) de mélange, l'acide hyaluronique et/ou l'un de ses sels, réticulé(s) ou non, la vitamine C sous forme d'acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C et l'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites, sont utilisés sous une forme solide, puis mélangés à la solution aqueuse.

Ainsi, il est permis d'obtenir par la suite un gel qui soit homogène et une opération de dégazage du mélange facilitée.

Selon une mise en œuvre alternative de la précédente, le procédé selon l'invention est tel qu'une solution aqueuse comprenant la vitamine C, sous forme d'acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, et le stabilisant choisi parmi les métabisulfites est préparée au préalable, puis est ensuite utilisée pour gonfler un gel d'acide hyaluronique et/ou de l'un de ses sels, réticulé(s) ou non, préalablement préparé, mais partiellement gonflé. De manière alternative, une solution aqueuse de vitamine C sous forme d'acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, est préparée au préalable, puis est ensuite utilisée pour gonfler un gel d'acide hyaluronique et/ou de l'un de ses sels, réticulé(s) ou non, préalablement préparé, mais partiellement gonflé comprenant un stabilisant choisi parmi les métabisulfites.

Par les termes « partiellement gonflé », on entend désigner le fait que le gel d'acide hyaluronique peut encore "absorber" la phase aqueuse ajoutée pour former un gel de viscoélasticité conforme à

l'application visée sans se liquéfier, se disperser ou laisser apparaître un surnageant

Ainsi, il est permis d'obtenir par la suite un gel qui soit homogène et une opération de dégazage du mélange facilitée.

5 Ces deux mises en œuvre alternatives, ou toute méthode combinant ces deux alternatives, permettent d'obtenir un gel d'acide hyaluronique homogène et permettent de faciliter le dégazage du mélange par la suite.

10 Afin d'éviter tout problème lié à un gonflement trop rapide du gel, il est avantageux de dégazer chacune des préparations, c'est à dire la phase aqueuse et l'acide hyaluronique lorsque celui-ci est utilisé sous forme de gel partiellement gonflé, ainsi que le volume contenant les solides, puis d'effectuer le mélange sous une atmosphère contrôlée et inerte.

15 Selon une mise en œuvre avantageuse, le procédé selon l'invention est tel que l'étape de dégazage est réalisée par ultrasons et/ou par alternance de cycle d'aspiration et d'ajout de gaz inerte, préférentiellement par alternance de cycle d'aspiration et d'ajout d'azote.

20 Selon une mise en œuvre avantageuse, le procédé selon l'invention est tel qu'une base, préférentiellement un carbonate ou un hydrogénocarbonate, plus préférentiellement un hydrogénocarbonate, le plus préférentiellement de l'hydrogénocarbonate de sodium, est ajoutée au mélange.

25 Ainsi, l'ajout d'une base telle qu'un carbonate ou un hydrogénocarbonate, préférentiellement un hydrogénocarbonate dans le mélange comprenant de la vitamine C permet de former in situ l'ascorbate correspondant. De plus, la mise en présence d'hydrogénocarbonate ou de carbonate, préférentiellement d'hydrogénocarbonate, et d'acide en solution aqueuse entraîne un dégagement de dioxyde de carbone, ce qui améliore le
30 dégazage de la composition.

Il est dès lors avantageux d'utiliser un sel de l'acide ascorbique tel qu'un sel de sodium. Ce sel pourra être introduit en l'état ou formé in situ par l'adjonction d'une base telle que l'hydrogénocarbonate de sodium sur l'acide ascorbique, ce qui, dans ce second cas, permet la
35 libération de gaz carbonique lors de la réaction acide / base et contribue également au dégazage de la solution.

Selon une mise en œuvre avantageuse, le procédé selon l'invention est tel qu'au moins un additif sélectionné parmi le groupe constitué des agents anesthésiants, des agents anti-ecchymotiques, des agents stimulants la production d'acide hyaluronique et des agents
5 stimulant la production de collagène est ajouté dans le mélange.

Ainsi, l'utilisation de tels additifs permet de limiter les effets secondaires liés à l'injection du gel selon l'invention tels que douleur, ecchymoses, hyperpigmentation post-inflammatoire, ...

Selon une mise en œuvre avantageuse des deux mises en œuvre
10 précédentes, le procédé selon l'invention est tel que lors de l'étape a) de mélange, l'acide hyaluronique et/ou l'un de ses sels, réticulé(s) ou non,, la vitamine C sous forme d'acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, l'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites, et le carbonate ou l'hydrogénocarbonate, préférentiellement
15 l'hydrogénocarbonate, sont utilisés sous une forme solide puis mélangés à la solution aqueuse. Avantageusement, l'additif éventuel est également solide sauf si ce dernier est préalablement présent dans le gel ou dans la phase aqueuse.

Ainsi, l'utilisation de solide pour la préparation, plus
20 particulièrement sous forme de poudre, facilite leur manipulation, permet une conservation plus aisée de composés instables tels que la vitamine C qui est stable à l'état solide, mais pas en solution, mais également permet un dégazage plus aisé.

Selon une mise en œuvre alternative de la mise en œuvre
25 précédentes, le procédé selon l'invention est tel que lors de l'étape a) de mélange la solution aqueuse est préparée au préalable et comprend la vitamine C sous forme d'acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, l'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites, l'additif éventuel et l'hydrogénocarbonate ; la solution aqueuse est
30 ensuite utilisée pour gonfler un gel d'acide hyaluronique et/ou de l'un de ses sels, réticulé(s) ou non, préalablement préparé, mais partiellement gonflé.

Ainsi, une telle mise en œuvre permet d'éviter l'utilisation
d'acide hyaluronique sous solide dans le cas de procédé industriel
35 nécessitant des dispositifs ne permettant pas une telle utilisation.

Selon une mise en œuvre avantageuse, le procédé selon l'invention est tel qu'il comprend les étapes supplémentaires suivantes:

c) maintenir le gel ainsi obtenu sous une atmosphère inerte;

d) laisser le gel gonfler complètement;

5 e) stériliser le gel.

Selon une mise en œuvre avantageuse de la mise en œuvre précédente, le procédé selon l'invention est tel qu'il comprend une étape supplémentaire f) de conditionnement du gel, ladite étape f) étant postérieure à l'étape e) ou intercalée entre les étapes d) et e),
10 préférentiellement l'étape supplémentaire f) est intercalée entre les étapes d) et e).

Ainsi cette mise en œuvre permet par exemple une utilisation et une commercialisation après conditionnement en seringues stériles.

Selon une mise en œuvre avantageuse de la mise en œuvre précédente, le procédé selon l'invention est tel que le gel est stérilisé
15 par autoclave.

Ainsi, cette stérilisation en autoclave présente l'avantage d'être moins complexe et plus aisée à mettre en œuvre.

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir un gel,
20 suffisamment stable pour pouvoir être stérilisé en autoclave et qui présente également une stabilité dans le temps, cette propriété se traduisant par une non-liquéfaction du gel et une absence de jaunissement. Le gel obtenu est compatible avec l'injection, par exemple par seringue dans le cas d'applications cosmétiques et/ou thérapeutiques.

25 Il a par ailleurs pu être montré que le passage à l'autoclave d'une telle préparation n'a pas d'effet significatif sur la concentration en vitamine C contenue dans le gel et donc sur sa stabilité ; ladite vitamine C n'étant pas dégradée à l'issue de la stérilisation et étant stable dans le temps.

30 L'invention concerne également les compositions aqueuses gélifiées susceptibles d'être obtenues selon le procédé selon l'invention. Les inventeurs ayant observé que de manière surprenante, les compositions aqueuses gélifiées susceptibles d'être obtenues selon le procédé selon l'invention sont suffisamment stables pour pouvoir être stérilisées par

passage à l'autoclave et conditionnées pour pouvoir être stockées pendant plusieurs mois, de préférence au moins 6 mois, sans dégradation notable du gel ou de ses composants, plus particulièrement de la vitamine C, ce qui les différencient des compositions connues obtenues par d'autres procédés.

5 Par ailleurs, l'invention concerne l'utilisation de telles compositions comme gel injectable volumateur en médecine esthétique et reconstructrice mais également comme gel injectable contre les problèmes articulaires en rhumatologie.

10 Les gels injectables selon l'invention peuvent également contenir des ingrédients additionnels, en particulier des agents anesthésiques et notamment la lidocaïne, des agents anti-ecchymotiques, des agents stimulant la production d'acide hyaluronique, des agents stimulant la prolifération cellulaire et/ou des agents stimulant la production de collagène. A titre d'exemples non limitatifs, ces agents additionnels
15 stimulant la production de collagène peuvent être choisis parmi les acides aminés, notamment proline, glycine, hydroxyproline, lysine, les dérivés peptidiques issus du couplage d'acides aminés.

Finalement, lesdites compositions aqueuses gélifiées telles sont également conditionnées en seringue.

20 5. Liste des figures

Figure 1 : Graphique représentant la teneur en ascorbate dosé sous forme d'acide ascorbique après acidification d'un gel d'acide hyaluronique stocké à température ambiante.

25 Figure 2 : Graphique représentant la teneur en ascorbate dosé sous forme d'acide ascorbique après acidification d'un gel d'acide hyaluronique stocké à 7°C.

Figure 3 : Graphique représentant les courbes d'évolution du pH des gels d'acide hyaluronique supplémentés en vitamine C selon le procédé de l'invention en fonction du temps et à deux températures différentes (7°C et
30 à température ambiante - TA).

6. Description d'au moins un mode de réalisation de l'invention

Il apparaîtra évident pour l'homme du métier que la présente invention n'est pas limitée aux exemples illustrés et décrits ci-dessous.

L'invention comprend chacune des caractéristiques nouvelles ainsi que leurs combinaisons.

Etudes de stabilité

Une étude de stabilité a été réalisée sur une période de 6 mois à partir d'un gel commercial. Les échantillons ont été stérilisés à l'autoclave, puis conservés à une température de 7°C et à température ambiante durant 6 mois. La teneur en vitamine C des échantillons de gel a été analysée par un dosage de la vitamine C résiduelle. L'aspect du gel et sa tenue ont également été évalués par une observation visuelle des caractéristiques organoleptiques du gel.

Les caractéristiques du gel sont contrôlées visuellement en comparaison à un échantillon témoin. La teneur en vitamine C est dosée par HPLC.

Le lot testé a été réalisé à partir d'un gel d'acide hyaluronique monophasique commercial purifié de manière à ce qu'il ne contienne plus de solvants ou d'additifs tel que la lidocaïne.

Une quantité d'ascorbate de sodium équivalente à 10 % en poids de vitamine C a été générée in situ par adjonction d'une quantité au moins stœchiométrique d'hydrogénocarbonate de sodium sur l'acide ascorbique et 0.08 % en poids de métabisulfite de sodium ont été ajoutés, ainsi que, in fine, la quantité nécessaire d'eau. Les préparations ont été dégazées selon des méthodes de dégazage connues de l'Homme de l'art, parmi lesquelles on peut citer par exemple des méthodes par ultrasons ou la réalisation de cycles vide / azote. Le gel est ensuite mis à gonfler dans un contenant sous atmosphère contrôlée et hermétiquement fermé avant de passer le contenant à l'autoclave, à une température de 121°C pendant 15 minutes.

Exemple 1 (comparatif): stérilisation d'un gel réticulé gonflé sans ajout de vitamine C

Dans un flacon DURAN de 25ml, on introduit le contenu de 5 seringues de gel commercial réticulé monophasique. Le gel est stérilisé à l'autoclave à une température de 121°C pendant 15 minutes.

Le gel obtenu après stérilisation est translucide, incolore et conserve un aspect similaire à celui qu'il avait avant le passage à l'autoclave. Le gel n'est pas dégradé du fait de l'absence de vitamine C dans la composition.

Exemple 2 (comparatif): stérilisation d'un gel d'acide hyaluronique avec ajout de vitamine C

Dans un flacon DURAN de 25ml, on place 0,5 g d'acide ascorbique et 5 ml d'eau. On mélange jusqu'à dissolution totale, puis on ajoute 194 mg
5 d'acide hyaluronique (HA) obtenu à partir d'une source commerciale et qui a préalablement été isolé sous forme solide d'HA solide purifié.

Le flacon contenant la préparation est hermétiquement fermé et agité lentement pendant 3 heures, puis laissé à température ambiante pendant 2 jours jusqu'à gonflement complet du gel, puis passé à l'autoclave
10 à 121°C durant 15 minutes pour stérilisation.

Après passage à l'autoclave le gel s'est dégradé en une solution limpide de couleur jaune prononcée.

Exemple 3 : stérilisation d'un gel d'acide hyaluronique, avec ajout de vitamine C et de métabisulfite dans la phase solide sans effectuer d'étape
15 de dégazage

Les gels sont préparés tel que décrit précédemment, mais en l'absence de dégazage.

Exemple 3	acide ascorbique	NaHCO ₃	Na ₂ S ₂ O ₅	HA solide (*)	Eau
Echantillon 1	1.0 g (10 % m/v)	0.5 g (5 % m/v)	8 mg (0.08 % m/v)	396 mg (3.96 % m/v)	complément pour 10 ml
Echantillon 2	0.5 g (10 % m/v)	0.25 g (5 % m/v)	50 mg (1% m/v)	192 mg (3.84 % m/v)	complément pour 5 ml

(*) HA : Acide hyaluronique ; NaHCO₃ : Hydrogène-carbonate de sodium ; Na₂S₂O₅: Métabi-sulfite de sodium

20 Avec 1 %m/v correspondant à une concentration massique de 1 g par 100ml.

Dans les 2 cas, le gel conserve son aspect gélifié sans différence visuellement significative de texture par rapport au gel commercial. Il présente toutefois une coloration jaune après passage à
25 l'autoclave.

L'augmentation par un facteur 12,5 de la concentration en métabisulfite entre les 2 essais, ne permet pas de résoudre le problème.

Exemple 4 (comparatif): stérilisation d'un gel d'acide hyaluronique avec ajout de vitamine C, sans métabisulfite, avec une étape de dégazage.

5

Exemple 4	Acide ascorbique	NaHCO ₃	Na ₂ S ₂ O ₅	HA solide	Eau
Quantités	1.0 g	0.5 g	-	302 mg	8.44 ml
% en poids	9.76	4.88	-	2.95	82.41

Dans un flacon DURAN de 25ml, on introduit 1,0 g d'acide ascorbique, 0,5 g d'hydrogénocarbonate de sodium et 302 mg d'HA solide isolé depuis le gel commercial. On ajoute 8,44 ml d'eau et on referme directement le flacon. Un dégagement gazeux est observé dès l'ajout de l'eau. On referme directement le flacon et on attend la dissolution des réactifs. On entrouvre deux fois le flacon rapidement pour évacuer la surpression liée à la libération de CO₂ et on poursuit le dégazage par une méthode classique connue, puis l'échantillon ainsi dégazé et hermétiquement fermé est laissé pendant 2 jours à température ambiante le temps du gonflement. Le gel, une fois gonflé, est stérilisé à l'autoclave à une température de 121°C pendant une durée de 15 minutes.

Après passage à l'autoclave, le gel conserve son aspect sans différence visuellement significative de texture par rapport au gel commercial. Le gel présente toutefois une coloration jaune.

20

Exemple 5 (invention): Stérilisation d'un gel d'acide hyaluronique avec ajout de vitamine C et de métabisulfite à une concentration de 0.08 % et dégazage avant gonflement et passage à l'autoclave.

Exemple 5	Acide ascorbique	NaHCO ₃	Na ₂ S ₂ O ₅	HA solide	Eau
Quantités	1.0 g	0.5 g	8.0 mg	300mg	8.44ml
% en poids	9.76	4.88	0.08	2.93	82.36

5 Dans un flacon DURAN de 25ml, on introduit 1 g d'acide ascorbique, 0,5 g d'hydrogénocarbonate de sodium, 8 mg de métabisulfite de sodium et 300 mg d'HA solide isolé depuis le gel commercial. On ajoute rapidement 8,44 ml d'eau. Un dégagement gazeux s'ensuit dès l'ajout de l'eau. On referme directement le flacon jusqu'à la dissolution des
 10 réactifs. On entrouvre deux fois le flacon rapidement pour évacuer la surpression liée à la libération de CO₂ et on poursuit le dégazage par une méthode classique, puis l'échantillon ainsi dégazé et hermétiquement fermé est laissé à température ambiante le temps du gonflement total du gel soit 4 jours dans le cas présent. Le gel, une fois gonflé, est stérilisé à
 15 l'autoclave à une température de 121°C pendant une durée de 15 minutes.

Après passage à l'autoclave. Le gel conserve son aspect sans différence visuellement significative de texture par rapport au gel commercial. Le gel est également incolore et ne présente pas de coloration jaune.

20 Exemple 6 (invention): Stabilité d'un gel d'acide hyaluronique avec ajout de vitamine C et de métabisulfite et dégazage avant passage à l'autoclave.

Plusieurs échantillons de gels ont été préparés comme décrit dans l'exemple 5 et leur stabilité a été mesurée à température ambiante et à 7°C.

25 Après 6 mois de conservation dans des flacons hermétiquement fermés, les gels initialement stérilisés et conservés à 7°C ou à température ambiante, dans les 2 cas, restent stables et conservent leur aspect gel sans différence visuellement significative de texture par rapport au gel initial et aucune coloration jaune ne se développe.

La teneur en ascorbate dosé sous forme d'acide ascorbique après acidification de l'échantillon reste stable et confirme la stabilité de l'actif dans ces conditions (Figures 1 et 2).

Le passage à l'autoclave n'induit pas de modifications significatives d'aspect ni au niveau de la concentration en vitamine C.

Les pourcentages résiduels en vitamine C sont supérieurs à 97% après 5 mois de conservation dans les deux conditions de température. On observe cependant une légère diminution au cours du dernier mois, peu significative avec une variabilité maximale de 3% liée à la méthode, avec un pourcentage résiduel situé autour de 93%.

On constate que le pH des gels n'évolue pas sur une période de 6 mois, ce qui démontre la stabilité des actifs présents dans le gel (Figure 3).

Après 6 mois, aucun changement qualitatif d'aspect n'est observé (couleur, viscosité, texture ...), le pH n'a pas varié de manière significative. La concentration en vitamine C reste stable les 5 premiers mois, et semble décroître très légèrement au cours du dernier mois pour obtenir un taux résiduel après 6 mois qui est supérieur à 94 % et 92 % respectivement à 7°C et à température ambiante.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de fabrication d'un gel aqueux comprenant de l'acide hyaluronique, de la vitamine C et un agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites comprenant les étapes suivantes:

5 a. préparation d'un mélange comprenant de l'acide hyaluronique et/ou l'un de ses sels, réticulé(s) ou non, de masse molaire comprise entre 1000 Da et 10 MDa, de 0.1 à 20.0 % en poids de vitamine C sous sa forme acide, ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, de 0.01 à 1.00% en poids d'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites et d'une solution aqueuse ajoutée de façon à ce que la
10 teneur en acide hyaluronique soit comprise entre 0.01 et 100 mg/ml afin de former un hydrogel.

b. Dégazage du mélange avant que l'hydrogel en formation ne gonfle complètement.

2. Procédé selon la revendication 1, tel que le mélange de l'étape
15 a) comprend de 2 à 10 % en poids de vitamine C sous forme d'acide, ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C et 0.08 à 1% en poids d'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites.

3. Procédé selon une quelconque des revendication 1 à 2, tel que
20 lors de l'étape a) de mélange, l'acide hyaluronique et/ou l'un de ses sels, réticulé(s) ou non, la vitamine C sous forme d'acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C et l'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites, sont utilisés sous une forme solide, puis mélangés à la solution aqueuse.

4. Procédé selon une quelconque des revendication 1 à 2, tel
25 qu'une solution aqueuse comprenant la vitamine C, sous forme d'acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, et le stabilisant choisi parmi les métabisulfites est préparée au préalable, puis est ensuite utilisée pour gonfler un gel d'acide hyaluronique et/ou de l'un de ses sels, réticulé(s) ou non, préalablement préparé, mais partiellement gonflé

30 5. Procédé selon une quelconque des revendications précédentes, tel que l'étape de dégazage est réalisée par ultrasons et/ou par alternance de cycle d'aspiration et d'ajout de gaz inerte.

6. Procédé selon une quelconque des revendications précédentes, tel qu'une base, préférentiellement un carbonate ou un hydrogénocarbonate, est ajoutée dans le mélange.

5 7. Procédé selon une quelconque des revendications précédentes, tel que qu'au moins un additif sélectionné parmi le groupe consistant en agents anesthésiants, agents anti-ecchymotiques, agents stimulants la production d'acide hyaluronique et agents stimulant la production de collagène est ajouté dans le mélange.

10 8. Procédé selon une quelconque des revendications 6 à 7, tel que lors de l'étape a) de mélange, l'acide hyaluronique et/ou l'un de ses sels, réticulé(s) ou non, la vitamine C sous forme d'acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, l'agent stabilisant choisi parmi les métabisulfites, l'additif éventuel et le carbonate ou l'hydrogénocarbonate sont utilisés sous une forme solide puis mélangés à la
15 solution aqueuse.

9. Procédé selon une quelconque des revendications 6 à 7, tel que lors de l'étape a) de mélange la solution aqueuse est préparée au préalable et comprend la vitamine C sous forme d'acide ou son équivalent en ascorbate provenant d'un sel de vitamine C, l'agent stabilisant choisi parmi les
20 métabisulfites, l'additif éventuel et le carbonate ou l'hydrogénocarbonate ; la solution aqueuse est ensuite utilisée pour gonfler un gel d'acide hyaluronique et/ou de l'un de ses sels, réticulé(s) ou non, préalablement préparé, mais partiellement gonflé.

25 10. Procédé selon une quelconque des revendications précédentes, tel qu'il comprend les étapes supplémentaires suivantes:

- c. maintenir le gel ainsi obtenu sous une atmosphère inerte;
- d. laisser le gel gonfler complètement;
- e. stériliser le gel.

30 11. Procédé selon la revendication 10, tel que le gel est stérilisé par autoclave.

12. Composition aqueuse gélifiée susceptible d'être obtenue selon le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes.

13. Composition aqueuse gélifiée telle que définie dans la revendication 12 pour son utilisation comme gel injectable volumateur en médecine esthétique et reconstructrice.

5 14. Composition aqueuse gélifiée telle que définie dans la revendication 12 pour son utilisation comme gel injectable contre les problèmes articulaires en rhumatologie.

15. Composition aqueuse gélifiée telle que définie dans la revendication 12 conditionnée en seringue.

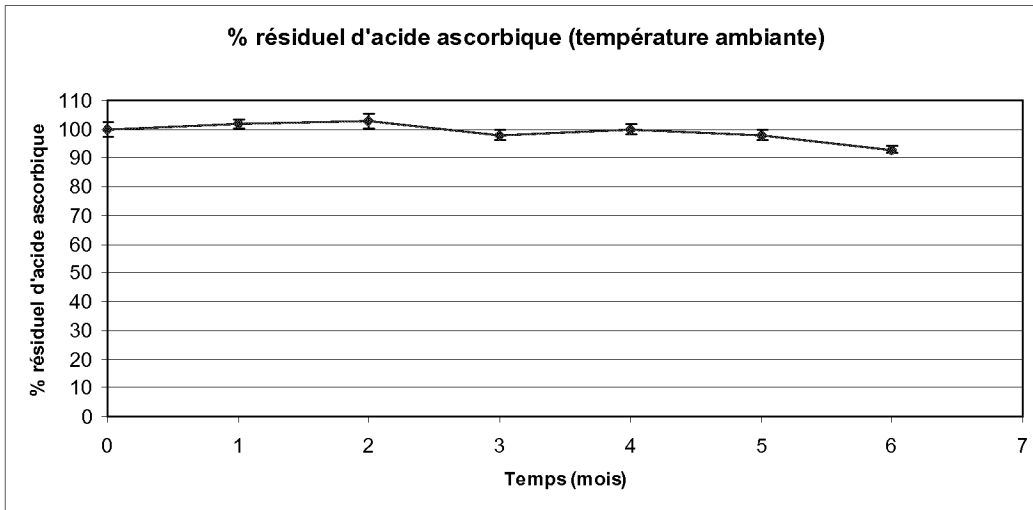


Figure 1

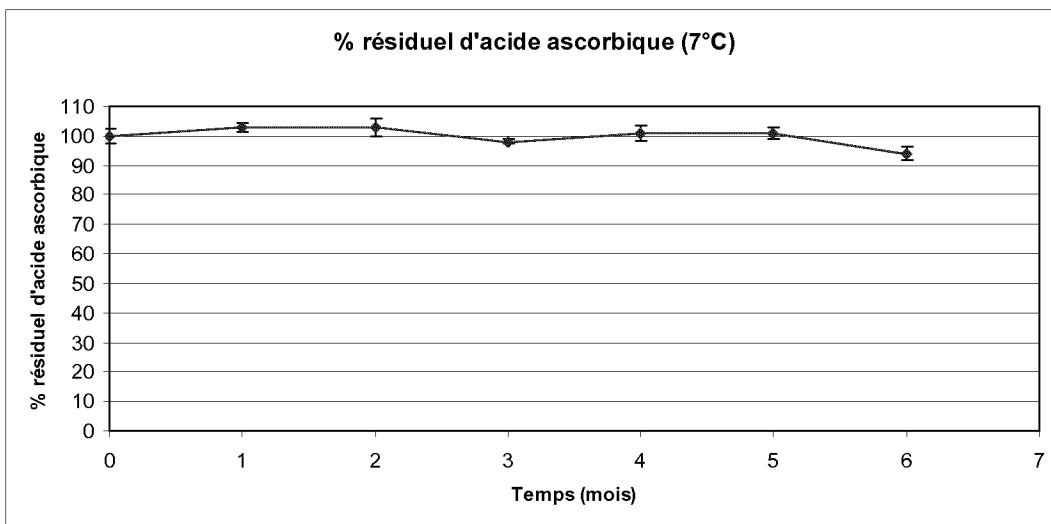


Figure 2

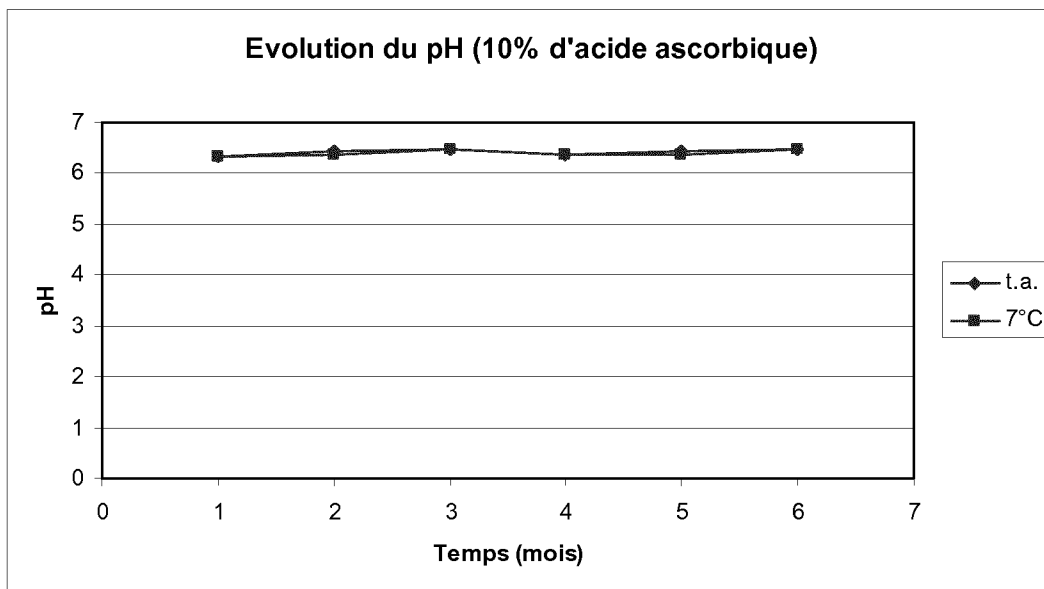


Figure 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/058229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61K8/67	A61K8/73	A61K8/04	A61K8/19	A61K8/23
	A61K31/375	A61K31/728	A61K33/08	A61K33/10	A61K9/00
	A61Q19/08				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 948 286 A1 (THOREL JEAN-NOEL [FR]; GATTO HUGUES [FR]) 28 January 2011 (2011-01-28) page 12, line 28 - page 14, line 2 page 15, line 34 - page 16, line 16 -----	1-15
A	DE 10 2009 008940 A1 (LUDL ROLF [DE]; VOSS ECKART [DE]) 19 August 2010 (2010-08-19) paragraph [0019] claims 1-8,15-16; examples A,4 paragraphs [0006] - [0012] -----	1-15
X	WO 02/15860 A1 (IOANNIDES TIM [US]) 28 February 2002 (2002-02-28) page 30, lines 30-31; claim 9; table 3 page 10, lines 2-3 ----- -/--	12,13

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11 November 2014	Date of mailing of the international search report 20/11/2014
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Nopper, Agathe
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/058229

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/172180 A1 (GOUSSE CECILE [FR] ET AL) 14 July 2011 (2011-07-14) paragraphs [0021] - [0026], [0033]; claims 1-5,7-16; examples 2-33 paragraphs [0006] - [0008] -----	1-15
A	WO 2011/086458 A1 (ALLERGAN IND SAS [FR]; GOUSSE CECILE [FR]; LEBRETON PIERRE F [FR]; PRO) 21 July 2011 (2011-07-21) paragraph [0134]; examples 3-7 examples 34-38,40-42 paragraphs [0009], [0014], [0028] -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2014/058229

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
FR 2948286	A1	28-01-2011	CN 102497851 A	13-06-2012
			EP 2459162 A2	06-06-2012
			EP 2727581 A1	07-05-2014
			FR 2948286 A1	28-01-2011
			JP 2013500315 A	07-01-2013
			KR 20120089433 A	10-08-2012
			US 2012121534 A1	17-05-2012
			WO 2011015744 A2	10-02-2011

DE 102009008940	A1	19-08-2010	NONE	

WO 0215860	A1	28-02-2002	AU 8657801 A	04-03-2002
			WO 0215860 A1	28-02-2002

US 2011172180	A1	14-07-2011	US 2011172180 A1	14-07-2011
			US 2012232030 A1	13-09-2012
			US 2013072453 A1	21-03-2013

WO 2011086458	A1	21-07-2011	AU 2011206389 A1	09-08-2012
			CA 2786968 A1	21-07-2011
			EP 2523701 A1	21-11-2012
			JP 2013517263 A	16-05-2013
			KR 20120125293 A	14-11-2012
			US 2011171310 A1	14-07-2011
			WO 2011086458 A1	21-07-2011

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2014/058229

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K8/67 A61K8/73 A61K8/04 A61K8/19 A61K8/23 A61K31/375 A61K31/728 A61K33/08 A61K33/10 A61K9/00 A61Q19/08					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A61Q					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées			
A	FR 2 948 286 A1 (THOREL JEAN-NOEL [FR]; GATTO HUGUES [FR]) 28 janvier 2011 (2011-01-28) page 12, ligne 28 - page 14, ligne 2 page 15, ligne 34 - page 16, ligne 16 -----	1-15			
A	DE 10 2009 008940 A1 (LUDL ROLF [DE]; VOSS ECKART [DE]) 19 août 2010 (2010-08-19) alinéa [0019] revendications 1-8,15-16; exemples A,4 alinéas [0006] - [0012] -----	1-15			
X	WO 02/15860 A1 (IOANNIDES TIM [US]) 28 février 2002 (2002-02-28) page 30, ligne 30-31; revendication 9; tableau 3 page 10, ligne 2-3 -----	12,13			
		-/--			
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents			<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:					
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée			"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 11 novembre 2014			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 20/11/2014		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Fonctionnaire autorisé Nopper, Agathe		

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2011/172180 A1 (GOUSSE CECILE [FR] ET AL) 14 juillet 2011 (2011-07-14) alinéas [0021] - [0026], [0033]; revendications 1-5,7-16; exemples 2-33 alinéas [0006] - [0008] -----	1-15
A	WO 2011/086458 A1 (ALLERGAN IND SAS [FR]; GOUSSE CECILE [FR]; LEBRETON PIERRE F [FR]; PRO) 21 juillet 2011 (2011-07-21) alinéa [0134]; exemples 3-7 exemples 34-38,40-42 alinéas [0009], [0014], [0028] -----	1-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2014/058229

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2948286	A1	28-01-2011	CN 102497851 A	13-06-2012
			EP 2459162 A2	06-06-2012
			EP 2727581 A1	07-05-2014
			FR 2948286 A1	28-01-2011
			JP 2013500315 A	07-01-2013
			KR 20120089433 A	10-08-2012
			US 2012121534 A1	17-05-2012
			WO 2011015744 A2	10-02-2011

DE 102009008940	A1	19-08-2010	AUCUN	

WO 0215860	A1	28-02-2002	AU 8657801 A	04-03-2002
			WO 0215860 A1	28-02-2002

US 2011172180	A1	14-07-2011	US 2011172180 A1	14-07-2011
			US 2012232030 A1	13-09-2012
			US 2013072453 A1	21-03-2013

WO 2011086458	A1	21-07-2011	AU 2011206389 A1	09-08-2012
			CA 2786968 A1	21-07-2011
			EP 2523701 A1	21-11-2012
			JP 2013517263 A	16-05-2013
			KR 20120125293 A	14-11-2012
			US 2011171310 A1	14-07-2011
			WO 2011086458 A1	21-07-2011
