

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
27 juin 2019 (27.06.2019)



(10) Numéro de publication internationale
WO 2019/122441 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C25B 15/08 (2006.01) C25B 9/08 (2006.01)
C25B 1/10 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01)
C25B 9/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2018/086811

(22) Date de dépôt international :

21 décembre 2018 (21.12.2018)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1763088 22 décembre 2017 (22.12.2017) FR

(71) Déposants : **UNIVERSITE GRENOBLE ALPES**
[FR/FR] ; 621 Avenue Centrale, 38400 SAINT MARTIN
D'HERES (FR). **CENTRE HOSPITALIER UNIVERSI-**

TAIRE GRENOBLE ALPES [FR/FR] ; HOPITAL
NORD Boulevard de la Chantourne, 38700 LA TRONCHE
(FR). **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE
LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)** [FR/FR] ;
101, Rue de Tolbiac, 75013 PARIS (FR).

(72) Inventeurs : **CINQUIN, Philippe** ; 266 chemin de la Tou-
vière, 38330 SAINT NAZAIRE LES EYMES (FR). **ZEB-
DA, Abdelkader** ; 43 rue du général ferrié, 38100 GRE-
NOBLE (FR). **ALCARAZ, Jean-Pierre** ; 522 rue de Bel-
ledonne, 38530 PONTCHARRA (FR). **MARTIN, Donald**
; 18 chemin du platane, 38610 GIERES (FR).

(74) Mandataire : **CABINET CHAILLOT** ; 16/20 Avenue de
l'Agent Sarre B.P. 74, 92703 COLOMBES CEDEX (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,

(54) Title: IMPLANTABLE DEVICE FOR PRODUCING HYDROGEN

(54) Titre : DISPOSITIF IMPLANTABLE DE PRODUCTION D'HYDROGENE

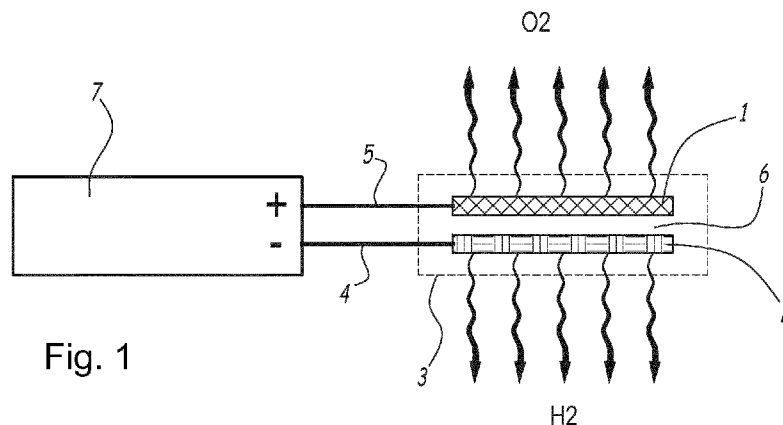


Fig. 1

(57) Abstract: A device intended to be implanted in a human or animal body in order to produce hydrogen in situ from molecules present in the body medium in which the device is implanted, this device having an anode (1) and a cathode (2) which are each electrically connected to a pole of an electrical energy source (7), and having a semi-permeable material (3) separating the electrodes from the body medium, in which device, when the connection to the electrical energy source is effective in situ, in the presence of body fluid, a closed electrical circuit is formed, with production of hydrogen at the cathode, the semi-permeable material having a cutoff threshold of between 50 and 500 Da.

(57) Abrégé : Un dispositif destiné à être implanté dans un corps humain ou animal, pour produire de l'hydrogène in situ à partir de molécules présentes dans le milieu corporel dans lequel le dispositif est implanté, ce dispositif comportant une anode (1) et une cathode (2), électriquement raccordées chacune à un pôle d'une source d'énergie électrique (7), et comportant un matériau semi-perméable (3) séparant les électrodes du milieu corporel, dispositif dans lequel, lorsque le raccordement à la source d'énergie électrique est effectif in situ, en présence de liquide corporel, un circuit électrique fermé est formé, avec production d'hydrogène à la cathode, le matériau semi-perméable ayant un seuil de coupure compris entre 50 et 500 Da.

[Suite sur la page suivante]



EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17(iv))*

Publiée:

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

Dispositif implantable de production d'hydrogène

La présente invention est relative à un dispositif implantable dans le corps humain ou animal, destiné à produire de l'hydrogène et éventuellement de l'oxygène.

5

Shigeao Ohta (Pharmacology & Therapeutics 144, 2014, 1-11) décrit l'intérêt médical de l'hydrogène moléculaire. Les méthodes d'ingestion d'hydrogène comprennent l'inhalation de gaz, l'ingestion orale d'eau ou de solution saline contenant de l'hydrogène dissous ou l'incorporation d'hydrogène moléculaire par diffusion à partir de gouttes oculaires, bains et cosmétiques.

10

La production locale d'O₂ peut également s'avérer intéressante pour des zones de l'organisme insuffisamment oxygénées. Dans les conditions physiologiques normales, la pression partielle en O₂ dans le sang veineux peut être estimée à 50 micromoles/L. C'est donc aussi la pression partielle observée dans le liquide extracellulaire à proximité du réseau capillaire. Cependant, dans certaines circonstances, certains tissus peuvent se trouver momentanément ou définitivement exclus de l'apport d'O₂ par les vaisseaux.

15

Pour l'utilisation de l'hydrogène et de l'oxygène à des fins thérapeutiques ou physiologiques, l'une des difficultés rencontrées est la méthode de délivrance et d'apport de ces molécules.

20

Un objectif de l'invention est de proposer un dispositif permettant de produire H₂ et/ou O₂ in situ.

25

Un autre objectif de l'invention est de proposer un tel dispositif permettant de produire ces molécules au plus près du site d'utilisation de ces molécules, par exemple organe, cavité, tissu.

30

La présente invention a ainsi pour objet un dispositif destiné à être implanté dans un corps humain ou animal, pour produire de l'hydrogène et/ou de l'oxygène in situ, à partir de molécules présentes dans le milieu corporel dans lequel le dispositif est implanté. Dans un mode de réalisation, le dispositif vise à produire et délivrer de l'hydrogène in situ. Dans un mode de réalisation, le dispositif vise à produire et délivrer de l'oxygène in situ. Dans un autre mode de réalisation, le dispositif vise à produire les deux. Le dispositif comporte une source d'énergie électrique intégrée, ou est destiné à être raccordé à une source d'énergie électrique extérieure au dispositif et de préférence intégrée dans le corps. Le dispositif comporte au moins un groupe d'électrodes, dans lequel les électrodes d'un groupe sont

35

électriquement reliées à la source d'énergie électrique de manière à former une anode et une cathode. Les électrodes sont séparées du milieu extérieur (le milieu corporel dans lequel le dispositif est implanté) par un matériau semi-perméable (dit également matériau filtrant). La cathode est propre à produire l'hydrogène par réduction des protons. L'anode est propre à produire de l'oxygène ou des produits d'oxydation (acide gluconique, par exemple), selon les espèces chimiques disponibles à l'anode et selon le niveau de la différence de potentiel entre anode et cathode (il faut au moins 1,3 V pour hydrolyser H₂O, mais en présence de l'enzyme glucose oxydase et un médiateur redox, à des voltages de l'ordre de 300 mV, le glucose peut être oxydé efficacement à l'anode et les protons peuvent être réduits à la cathode.). Comme ceci sera explicité dans la suite de l'exposé, le seuil de coupure du matériau semi-perméable peut être choisi pour sélectionner les molécules que l'on veut voir se présenter à l'anode et/ou à la cathode, afin de favoriser les réactions souhaitées et éviter des pollutions générant des réactions secondaires susceptibles de créer des espèces chimiques potentiellement nuisibles pour le corps ou susceptibles de se déposer sur les électrodes et de diminuer leur performance. Le matériau semi-perméable peut notamment être une pièce de matériau solide, une membrane, par nature souple, ou un revêtement sur l'électrode (coating).

L'invention a en particulier pour objet un dispositif comportant deux électrodes, à savoir une anode et une cathode, électriquement raccordées chacune à un pôle d'une source d'énergie électrique. Ce raccordement se fait de préférence par un conducteur isolé. Anode et cathode sont séparées par un conducteur ionique (liquide comprenant des électrolytes ou membrane conductrice d'ions, de préférence associée à un liquide comprenant des électrolytes). Le dispositif comporte en outre un matériau semi-perméable (ou filtrant) séparant les électrodes du milieu corporel. Avantageusement, le dispositif laisse passer un liquide corporel qui va former l'électrolyte, permettant de fermer le circuit électrique. Lorsque le raccordement à la source d'énergie électrique est effectif, un circuit électrique fermé est formé. On obtient des réactions d'oxydation et de réduction aux électrodes. La cathode est propre à produire l'hydrogène par réduction des protons.

Ainsi, l'invention a pour objet un dispositif destiné à être implanté dans un corps humain ou animal, pour produire de l'hydrogène in situ à partir de molécules présentes dans le milieu corporel dans lequel le dispositif est implanté, ce dispositif comportant une anode et une cathode, électriquement raccordées chacune à un pôle d'une source d'énergie électrique, et comportant un matériau semi-perméable séparant les électrodes du milieu corporel, dispositif dans lequel, lorsque le raccordement à la source d'énergie électrique est effectif in situ, en présence de liquide corporel, un circuit électrique fermé est formé, avec production

d'hydrogène à la cathode, le matériau semi-perméable ayant un seuil de coupure compris entre 50 et 500 Da.

Ainsi qu'il a été expliqué ci-dessus, le matériau (par exemple une membrane) semi-perméable a un seuil de coupure qui est compatible avec les espèces chimiques pouvant participer aux réactions souhaitées. Le seuil de coupure est de préférence suffisant pour éviter l'entrée d'espèces chimiques ou de quantités trop importantes d'espèces chimiques pouvant perturber le fonctionnement du dispositif. Cela permet d'éviter que des molécules d'une masse moléculaire dépassant le seuil de coupure et susceptibles d'une part de réagir électrochimiquement à la surface des électrodes, d'autre part de s'y déposer et à terme d'empêcher leur fonctionnement efficace, arrivent au contact des électrodes. Un seuil de coupure d'environ 1000 ou environ 2000 Da (g/mole) peut être envisagé.

Dans un premier mode de réalisation, les électrodes sont séparées du milieu extérieur par un matériau semi-perméable ayant un seuil de coupure compris entre environ 50 et environ 500 Da, notamment entre environ 50 et environ 200 Da, de préférence de 150, 100, 90, 80, 70, 60, ou 50 Da environ. Ce dispositif est notamment destiné à induire l'électrolyse de l'eau et produire H_2 et O_2 . Il faut noter que ce dispositif pourra être utilisé en pratique pour la production et l'utilisation locales d' H_2 , d' O_2 ou des deux molécules.

Dans ce mode de réalisation, les électrodes sont individuellement et/ou collectivement séparées du milieu corporel par le matériau semi-perméable. Par individuellement séparées, on entend que chaque électrode est séparée du milieu extérieur par le matériau semi-perméable. Ceci peut être réalisé par exemple en entourant l'électrode par un revêtement ou une membrane. Ce peut aussi être réalisé en disposant l'électrode dans un dispositif comportant un compartiment pour chaque électrode, avec un élément en matériau semi-perméable entre chaque compartiment et le milieu extérieur. Par collectivement séparées, on entend que les deux électrodes sont séparées du milieu extérieur par le matériau semi-perméable, ce qui peut être réalisé par exemple en entourant les deux électrodes par une membrane, ou encore en disposant les électrodes dans un dispositif comportant un compartiment pour les deux électrodes, avec un élément en matériau semi-perméable entre le compartiment et le milieu extérieur. Ainsi, le matériau semi-perméable qui sépare les électrodes du milieu corporel peut être constitué par une membrane semi-perméable entourant les deux électrodes, ou par une membrane semi-perméable entourant chaque électrode.

Le fonctionnement in situ du dispositif est complété par le rôle de l'électrolyte qui permet de fermer le circuit électrique. Cet électrolyte est fourni par le milieu corporel dans lequel le dispositif est implanté. Cet électrolyte contient les cations nécessaires à ce rôle, à savoir notamment Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , ainsi que les anions, essentiellement Cl^- et HCO_3^- .

5

Dans un deuxième mode de réalisation, les électrodes sont séparées du milieu extérieur par une membrane semi-perméable ayant un seuil de coupure compris entre environ 200 et environ 2000 Da, en particulier entre environ 200 et environ 500 Da, notamment entre environ 200 et environ 300, de préférence de 500, 400, 300 ou 200 Da environ. L'anode
10 contient ou porte une enzyme propre à catalyser l'oxydation d'un hydrate de carbone à l'anode. Ce dispositif est notamment destiné à induire l'oxydation d'un hydrate de carbone, notamment le glucose, et produire H_2 . En variante, seule l'anode est associée à une telle membrane semi-perméable, tandis que la cathode est associée à une membrane semi-perméable du type précédent (seuil de coupure plus faible, notamment entre environ 50 et
15 environ 150 Da).

Dans ce mode de réalisation, les électrodes sont de préférence séparées l'une de l'autre par le matériau semi-perméable, ayant notamment le seuil de coupure bas tel que défini avant, notamment entre environ 50 et environ 150 Da, ou par une membrane échangeuse de
20 protons. En outre, les électrodes sont séparées du milieu extérieur par le matériau semi-perméable, ce qui peut être réalisé par exemple en entourant l'électrode ou les deux électrodes en même temps par un revêtement ou une membrane semi-perméable, ou encore en disposant l'électrode dans un dispositif comportant un compartiment pour chaque électrode, avec un élément en matériau semi-perméable entre chaque compartiment et le
25 milieu extérieur. Ainsi, le matériau semi-perméable qui sépare les électrodes du milieu corporel peut être constitué par une membrane semi-perméable entourant les deux électrodes, ou par une membrane semi-perméable entourant chaque électrode.

Le fonctionnement in situ du dispositif est complété par le rôle de l'électrolyte qui permet de
30 fermer le circuit électrique. Cet électrolyte est fourni par le milieu corporel dans lequel le dispositif est implanté. Cet électrolyte contient les cations nécessaires à ce rôle, à savoir notamment Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , ainsi que les anions, essentiellement Cl^- et HCO_3^- .

Une membrane (ce peut aussi être une paroi rigide) échangeuse de protons ou membrane à
35 électrolyte polymère (PEM) est une membrane semi-perméable fabriquée à partir d'ionomères permettant la conduction protonique tout en étant imperméable aux gaz tels que le dioxygène ou le dihydrogène : les protons passent à travers alors que les gaz sont

stoppés. Cette particularité est exploitée dans les AME (Assemblage de Membrane-Électrode) des piles à combustibles PEM et des électrolyseurs PEM. Les PEM sont fabriquées à partir de membranes en polymère pur ou de membranes composites où les matériaux forment une matrice de polymère. Un des matériaux les plus communément utilisés est le Nafion, un polymère fluoré produit par la société DuPont.

Le dispositif peut comporter ou être formé d'un conteneur dans lequel les électrodes sont renfermées, le matériau semi-perméable qui sépare les électrodes du milieu corporel pouvant constituer une partie dudit conteneur. Le conteneur peut comprendre un compartiment unique ou deux compartiments, comme expliqué ci-dessus. Le conteneur peut être souple, rigide ou semi-rigide (au moins une partie souple et au moins une partie rigide). La forme souple peut être obtenue par l'emploi de la membrane semi-perméable pour sa fabrication. La forme rigide peut être obtenue par l'emploi d'un matériau rigide, par exemple polymère ou composite, semi-perméable ou l'association d'un matériau rigide imperméable et d'un matériau rigide semi-perméable, en polymère ou composite par exemple. La forme semi-rigide peut être obtenue par l'emploi d'un matériau rigide, par exemple polymère ou composite, imperméable et d'une membrane souple semi-perméable. On peut aussi associer un matériau souple imperméable à un matériau souple ou rigide perméable

Comme matériau imperméable, on peut utiliser tout matériau biocompatible, par exemple verre, verre revêtu de parylène, élastomère, etc.

Comme matériau rigide semi-perméable, on peut employer notamment une céramique frittée ou un verre fritté.

Dans un autre mode de réalisation, le matériau semi-perméable qui sépare les électrodes du milieu corporel peut consister en une matrice tridimensionnelle poreuse, en au moins un bloc, contenant les deux électrodes.

Dans un autre mode de réalisation, le matériau semi-perméable peut être entouré d'une couche de surface biocompatible et à propriété anti-biofouling, également en matériau semi-perméable de séparation d'avec le milieu corporel, ou le matériau semi-perméable peut posséder une propriété anti-biofouling.

Le matériau semi-perméable peut être l'alcool polyvinylique (PVA)

Comme matériau souple type membrane semi-perméable ou revêtement d'électrode, on peut utiliser des membranes biocompatibles naturelles (par exemple de chitosane – réticulé par exemple avec de la génépine pour devenir non biodégradable dans les conditions physiologiques - ou de cellulose ou d'acétate de cellulose) ou synthétiques (par exemple polyuréthane, Nafion®, PVA,...).

Ledit dispositif a des dimensions adaptées au site d'implantation, notamment à l'espace disponible. Il peut notamment avoir des dimensions représentant un volume total égal ou inférieur à environ 12 ml, de préférence à 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 ou 0,3 ml environ (il peut être de toute forme, notamment parallélépipédique, cylindrique ou sous forme de disque). Ces dimensions s'entendent avec la source d'énergie lorsqu'elle est intégrée, ou sans la source d'énergie lorsque celle-ci est déportée.

Les électrodes sont distantes l'une de l'autre de manière à permettre le fonctionnement du dispositif. La distance entre les électrodes est définie par la valeur du courant de l'électrolyse de l'eau. En effet, par exemple à la cathode, la réduction des protons crée une couche de déplétion dont l'épaisseur dépend de la valeur du courant de réduction. Dans tous les cas, la distance entre électrodes doit être supérieure à l'épaisseur de la couche de déplétion. Généralement, la distance les séparant peut être comprise entre environ 0,1 mm et environ 1 cm, notamment entre environ 0,2 et environ 7 mm, de préférence entre environ 0,5 et environ 5 mm. Pour illustrer, cette distance de séparation peut s'appliquer entre deux électrodes massives (3D) disposées en parallèle, ou entre deux électrodes 2D supportées par deux supports parallèles ou il peut s'agir de la distance de séparation entre deux électrodes 2D disposées sur le même support.

La composition des électrodes est adaptée à la fonction de chacune d'elle. Elles peuvent être du même matériau ou de deux matériaux différents. Elles peuvent être réalisées en, ou comprendre : carbone, de préférence graphite, nanotubes de carbone, graphène, charbon actif ; ce carbone, de préférence graphite, nanotubes de carbone, graphène, charbon actif, peut être dopé, notamment au platine, au fer ou à l'or ; elles peuvent encore être réalisées en platine ; en or, ou en diamant dopé, en particulier au moins l'anode peut être en or, ou dopée à l'or. Par exemple, dans le cas de l'électrolyse de l'eau, avec une électrode d'or, à un potentiel inférieur à 1,2 V, aucune formation de dichlorure n'est observée.

Dans le mode de réalisation dans lequel un hydrate de carbone est utilisé à l'anode, celle-ci contient ou porte une enzyme propre à catalyser l'oxydation de cet hydrate de carbone ou sucre. Dans l'exemple du glucose, l'enzyme peut-être la glucose oxydase et/ou la glucose

déshydrogénase. Dans ce mode, des médiateurs redox ou des cofacteurs peuvent être ajoutés à l'anode. Ces médiateurs et cofacteurs jouent le rôle d'accepteurs d'électron pour l'enzyme lors de l'oxydation du glucose. En particulier, une catalase peut être utilisée comme second catalyseur dans le cas de la glucose déshydrogénase.

5

Dans ce mode de réalisation, l'anode peut être notamment formée d'un agglomérat comprenant un matériau conducteur, notamment à base de carbone comme décrit ci-dessus (par exemple graphite, nanotubes de carbone), un composé utile à la fonction de l'électrode considérée, comme une enzyme (par exemple glucose oxydase et/ou glucose

10 déshydrogénase) et un autre composant servant de liant, notamment un polyoside, comme du chitosan (de préférence modifié pour le stabiliser, par exemple par addition de génépine), ou un polymère, comme un polymère alcool polyvinylique (PVA) ou un polymère acide polyacrylique (PAA). Ces électrodes peuvent être par exemple produites par compression.

15 Un exemple de production d'électrodes de ce type est décrit dans FR 2 958 801. Selon un mode de réalisation de la présente invention, l'enzyme à l'anode est choisie dans le groupe comprenant glucose-oxydase et glucose déshydrogénase. Le matériau conducteur est par exemple du graphite ou un polymère conducteur. L'électrode peut être formée par compression d'un mélange en solution comprenant le conducteur associé à l'enzyme. Le

20 corps d'électrode est de préférence formé par compression de graphite mélangé à l'enzyme. On pourra aussi utiliser une poudre d'un polymère conducteur tel que polyaniline, polypropylène, polyfluorure de vinylidène. Les pâtes résultantes (par exemple graphite-enzyme) peuvent être comprimées à une pression suffisante, par exemple de l'ordre de 10000 kg/cm².

25

Un autre exemple de production d'électrode ayant une durée de vie améliorée est décrit dans FR 14/52534. L'électrode est formée de chitosane, de l'enzyme et du conducteur. On peut produire cette électrode par compression, comme cela est enseigné dans ce document. Le conducteur peut avantageusement être constitué de nanotubes de carbone, par exemple

30 de nanotubes de carbone monoparoi (SWCNT – SingleWalled Nanotubes) ou multiparois (MWCNT - MultiWalled Carbon NanoTubes).

L'anode comprenant de la glucose oxydase est un mode de réalisation de l'invention, destiné à l'utilisation du glucose. On peut aussi ajouter à cette enzyme une molécule, appelée

35 médiateur redox, capable d'assurer un transfert d'électron entre la glucose oxydase et la surface de l'électrode. Donc, dans une variante de ce mode de réalisation, ces anodes comprenant de la glucose oxydase comprennent aussi un médiateur. Il peut notamment

s'agir de ferrocène, osmium complexe, méthylène bleu, et/ou un dérivé de quinone. Ce médiateur peut être immobilisé à la surface de l'électrode notamment être ajouté au mélange initial, notamment par pré-compression. L'immobilisation du médiateur et éventuellement de l'enzyme pourra se faire par greffage covalent à la surface de l'électrode, par adsorption physique à la surface de l'électrode, par encapsulation ou piégeage dans une matrice polymère (Chitosane, PVA, Nafion, etc).

Dans un autre mode de réalisation pour l'utilisation du glucose, on emploie la glucose déshydrogénase. De préférence, les anodes comprenant de la glucose déshydrogénase comprennent en outre un cofacteur destiné à jouer le rôle d'accepteur d'électrons. Ce cofacteur peut être notamment être : NAD (nicotinamide adénine dinucléotide), NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate), PQD (pyrroloquinoline quinone), et/ou FAD (flavine adénine dinucléotide). Dans un mode de réalisation, la glucose déshydrogénase oxyde le glucose et réduit le cofacteur dont la forme réduite s'oxyde à la surface de l'électrode. Dans le NAD⁺ ou NADP⁺, la surface peut être modifiée ou non par un polymère qui permet de faciliter l'oxydation du cofacteur. Ce polymère peut être du poly(bleu de méthylène), du poly(vert de méthylène) ou du poly(rouge neutre), déposé électrochimiquement ou chimiquement à la surface de l'anode.

Les électrodes peuvent avoir une géométrie en 2D. Ces électrodes en 2D peuvent être fabriquées par dépôt du matériau formateur de l'électrode sur un support ou deux supports. On peut utiliser un seul support pour les deux électrodes à la condition que le support ne soit pas électriquement conducteur. Comme support, on peut citer une feuille fine de graphite, de platine ou d'or, une feuille fine de « Gas diffusion Layer », une feuille de papier, de verre, de silicium. Le dépôt peut être: dépôt physique (PVD, évaporation cathodique, lithographie, dépôt par plasma...), électrochimique, impression, spray, ou compression mécanique, dépôt chimique (CVD, sol-gel, ...)

Les électrodes peuvent avoir une géométrie en 3D. Elles peuvent être formées classiquement, de préférence par compression (par exemple comme décrit ci-dessus), stéréolithographie, impression 3D.

Les électrodes, notamment lorsqu'elles sont en métal, par exemple or ou platine, peuvent aussi être des lames, par exemple de quelques centimètres de long, quelques millimètres de large, quelques dizaines ou centaines de microns d'épaisseur, ou des fils nus (catégorie des formes 3D).

La source d'énergie peut être une pile, de préférence une pile à haute densité d'énergie, par exemple une pile au Lithium.

5 La source d'énergie peut être une biopile capable de produire de l'électricité en consommant des espèces chimiques naturellement présentes dans l'organisme humain ou animal, telles que : glucose, glucides, lipides, protéines.

10 La biopile peut être une biopile enzymatique (par exemple fonctionnant avec de la glucose oxydase, voir par exemple FR 2 958 801, de la glucose déshydrogénase (Yonghai Song et al., ChemElectroChem 2017, 4, 1457–1462), de la laccase, de la bilirubine oxydase) ; une biopile biomimétique, voir par exemple WO2009003936.

15 La source d'énergie peut être un dispositif de récupération d'énergie mécanique, exploitant par exemple l'effet piézoélectrique (WO2017048906, Geon-Tae Hwang et al., Advanced Materials Volume 26, Issue 28, July 23, 2014, pages 4880-4887.

20 La source d'énergie est de préférence capable de produire un voltage d'au moins 1,3 V environ et une puissance d'au moins 5 microWatts environ. Pour produire cette énergie, comme on le verra plus loin, on peut adjoindre à la source d'énergie un élévateur de tension. Sauf mention contraire dans ce qui suit, lorsque l'on parle de ce que fournit la source d'énergie, c'est ce qu'elle fournit seule ou en, association avec l'élévateur de tension. Par exemple, la puissance sera comprise entre environ 5 microWatts et environ 10 milliWatts, notamment entre environ 250 microWatts et environ 1 milliWatts. Des exemples de puissance sont environ 5 microWatts, environ 250 microWatts, environ 1 milliWatts, environ 25 10 milliWatts. Par exemple le voltage est compris entre environ 1,3 V et environ 3 V, notamment entre environ 1,3 V et environ 1,5 V.

30 Dans une variante, la source d'énergie est une batterie rechargeable par transfert d'énergie transcutané, par exemple selon US 8 620 447.

Le dispositif peut aussi comprendre un élévateur de tension, capable de transformer le voltage produit en un voltage supérieur. Par exemple, dans le cas d'une biopile, comme une biopile à glucose, produisant un voltage inférieur à 1 ou 1,3 V, l'élévateur de tension permet d'obtenir une tension plus élevée, par exemple supérieure à environ 1,3 V, permettant 35 d'assurer la réaction voulue à l'anode, comme l'hydrolyse de l'eau.

Dans un mode de réalisation perfectionné, le dispositif comprend un élément de commande de l'ouverture et de la fermeture du circuit électrique physique. Ce peut-être un interrupteur, notamment placé sur un conducteur relié à la source d'énergie. Il est notamment commandé par une commande à distance et/ou un ordinateur, permettant de commander cet élément ou interrupteur de manière ponctuelle ou programmée.

Le dispositif selon l'invention a l'avantage d'isoler les électrodes des tissus environnants. Le champ électrique est focalisé entre les deux électrodes et leur voisinage, mais reste isolé des tissus pour limiter le courant électrique susceptible de les toucher ou les traverser.

L'invention a aussi pour objet une méthode de production in vivo (in situ) d'hydrogène et/ou d'oxygène à l'intérieur du corps d'un homme ou d'un animal. Dans cette méthode on fait fonctionner un dispositif selon l'invention, qui a été mis en place. Cette méthode peut aussi comprendre la mise en place du dispositif dans le corps. Ceci peut notamment être fait par un acte chirurgical, adapté au site d'implantation et aux dimensions du dispositif. Cette méthode peut prévoir l'implantation de plusieurs de ces dispositifs, aux emplacements voulus, et/ou de dispositifs regroupant plusieurs paires d'électrodes. Lorsqu'il y a plusieurs dispositifs ou paires d'électrodes, la source d'énergie peut être propre ou partagée. La méthode peut aussi comprendre l'acte de raccorder électriquement un dispositif à une source d'énergie déportée. La méthode peut aussi prévoir de commander la fermeture et l'ouverture du circuit par les moyens prévus à cet effet.

Par animal au sens de l'invention, on entendra notamment les grands animaux, les animaux de sport (notamment cheval), et les animaux de compagnie comme les chiens et les chats.

L'invention va maintenant être décrite plus en détails à l'aide de modes de réalisation décrits à titre d'exemples non limitatifs et se référant au dessin annexé, dans lequel :

- La figure 1 est un schéma d'un premier dispositif pour l'hydrolyse de l'eau.
- La figure 2 est un schéma d'un deuxième dispositif pour l'hydrolyse de l'eau.
- La figure 3 est un schéma d'un premier dispositif utilisant le glucose.
- La figure 4 est un schéma d'un dispositif rigide.
- La figure 5 est un schéma d'un troisième dispositif pour l'hydrolyse de l'eau.
- La figure 6 est un schéma d'un deuxième dispositif utilisant le glucose.

Exemple 1 : dispositif pour l'hydrolyse de l'eau

Le dispositif est formé d'une anode 1 et d'une cathode 2, placées à l'intérieur d'une membrane semi-perméable 3, des fils conducteurs isolés, à savoir conducteur 4 raccordant

la cathode 2 au pôle (-) d'une source d'énergie, et conducteur 5 raccordant la cathode 2 au pôle (+) de la source d'énergie. La source d'énergie est une pile au Lithium 7 (Lithium-CFx), délivrant entre 3,2 V et 2,5 V, et connectée à un circuit permettant de faire circuler entre anode et cathode un courant de 8 microAmpères sous 1,3 V. La membrane semi-perméable a un seuil de coupure de 100 Da. Les électrodes sont des lames de platine, elles sont disposées en parallèle et séparées par un espace 6 de 3 mm.

En fonctionnement, l'eau et des électrolytes présents dans le milieu pénètrent à l'intérieur de l'espace créé par la membrane semi-perméable. Sous l'effet du courant électrique délivré par la pile au Lithium, l'eau est électrolysée, conduisant au dégagement d'hydrogène à la cathode et d'oxygène à l'anode.

Exemple 2 : dispositif pour l'hydrolyse de l'eau

Ce dispositif diffère de celui de l'exemple 1 par le fait que la membrane 3 est remplacée par deux membranes semi-perméables 8 et 9, entourant l'anode, respectivement la cathode. Les membranes semi-perméables ont un seuil de coupure de 150 Da.

Exemple 3 : dispositif de fabrication d'hydrogène utilisant le glucose

Le dispositif est formé d'une anode 10 et d'une cathode 12, placées chacune à l'intérieur d'une membrane semi-perméable 11, respectivement 13, des fils conducteurs isolés, à savoir conducteur 14 raccordant la cathode 12 au pôle (-) d'une source d'énergie, et conducteur 15 raccordant l'anode 10 au pôle (+) de la source d'énergie. La source d'énergie est une pile au Lithium 16, délivrant entre 3,2 V et 2,5 V, et connectée à un circuit permettant de faire circuler entre anode et cathode un courant de 1 milliAmpère sous 0,3 V. La cathode est une électrode 3D en nanotubes de carbone, de laccase, de chitosane et de génipine, l'anode est une électrode 3D formée de nanotubes de carbone, de glucose oxydase, de chitosane et de génipine, selon l'enseignement de FR 3 019 384. La membrane 11 a un seuil de coupure de 500 et la membrane 13 a un seuil de coupure de 200.

En variante, la membrane 11 a un seuil de coupure de 200 et la membrane 13 a un seuil de coupure de 100. En variante non représentée, on prévoit une membrane de Nafion® entre les deux électrodes.

En fonctionnement,

à l'anode :

- le glucose traverse la membrane semi-perméable

- la glucose oxydase le transforme en gluconate + 2 H⁺ + 2 e⁻. Les électrons sont captés par l'anode. Le gluconate retransverse la membrane, les protons aussi.

à la cathode :

- 2 électrons sont combinés à deux protons pour donner H₂.

Selon l'invention, lorsque l'on utilise le glucose, on peut prévoir de la catalase pour retransformer H₂O₂ en H₂O et ½ O₂, au cas où la présence de O₂ à l'anode permettrait une réaction parasite avec le glucose conduisant à la formation de H₂O₂.

Une autre variante consiste, avec ou sans présence de la catalase, à appliquer un voltage plus élevé à l'anode (>0,6V) pour oxyder H₂O₂.

En variante encore, la glucose oxydase est remplacée par la glucose déshydrogénase.

L'anode comporte alors cette enzyme et, en plus, un cofacteur.

Exemple 4 : hydrolyse de l'eau, pile au Lithium

De nombreuses études cliniques démontrent un effet bénéfique de l'ingestion d'eau saturée en H₂, correspondant à un apport minimum d'environ 240 micromoles/24h. La production continue de H₂ par un dispositif implanté selon l'invention permet d'obtenir une concentration moyenne dans le liquide extra-cellulaire et intra-cellulaire supérieure à la concentration moyenne obtenue par ingestion orale, avec des quantités initiales significativement plus faibles.

Dans cet exemple, on décrit la production de 240 micromoles / 24h d'hydrogène par les dispositifs des schémas figures 1 et 2.

A titre d'exemple, le dispositif est implanté chez des patients porteurs d'une maladie d'Alzheimer et porteurs du génotype de l'apolipoprotéine E4 (APOE4) (cf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29110615>, cette étude montrant un intérêt de l'ingestion de 300 mL par jour d'eau hydrogénée).

Dans cet exemple, la source d'énergie est une pile au Lithium-CFx du type de celles utilisées dans les pacemakers sans fil, qui fonctionnent sous un voltage compris entre 3,2 V et 2,5 V.

	NanoStim®	Medtronic
--	-----------	-----------

Dimensions capsule	Longueur 41,4 mm, diamètre 6 mm, volume 1-1,2 cc	Longueur 25,9 mm, diamètre 6,7 mm, volume 0,8-1 cc
Masse capsule	2 g	1,75 g
Capacité pile	220 mAh	120 mAh
Dimension batterie	longueur 25 mm, diamètre 6 mm	longueur 11 mm, diamètre 6,7 mm

La puissance embarquée dans la pile du Nanostim est donc de 2376 J, dans un volume de 760 microL, soit environ 3 J/microL. Or, pour produire H_2 par hydrolyse de l'eau, avec un rendement de 70%, on peut prévoir environ 0,4 J/(micromole de H_2). Donc pour produire 240 micromoles de H_2 par 24h, on peut utiliser une pile d'un volume d'environ 32 microL. Une pile de 12.8 mL permet alors d'embarquer la puissance nécessaire pendant 400 jours, soit plus d'un an.

Les électrodes seront constituées de lames de platine de 0,1 mm d'épaisseur, 4 cm de long, 2,5 cm de large, placées dans une membrane semi-perméable.

L'ensemble du dispositif peut être positionné, tout comme un pacemaker classique, sous la clavicule.

Cet exemple décrit la formation de H_2 . Mais bien sûr, il s'applique aussi à la génération de O_2 , en tenant compte du fait qu'il faut 2 fois plus d'énergie pour produire une mole de O_2 qu'une mole de H_2 .

Exemple 5 :

Dans cet exemple, l'anode du dispositif de la figure 3 comporte une glucose oxydase et un médiateur (ferrocène, osmium complexe, méthylène bleu, ou dérivé de quinone). Une différence de potentiel de 0,3 V suffit alors à oxyder le glucose à l'anode et à réduire le proton à la cathode. La puissance nécessaire est donc divisée par $1,3/0,3 = 4,33$. La dimension de la pile se réduit alors à $12,8/4,33 = 2,9$ mL. Alternativement, en conservant une dimension de 12 mL pour la pile, on obtient une durée de vie du dispositif de 1732 jours, soit près de 5 ans.

On peut utiliser ce dispositif dans l'application de l'exemple précédent, pour la production d'hydrogène.

Exemple 6 :

Par rapport à l'exemple 5, la pile qui fournit les 0,3 V est une biopile à glucose, selon les enseignements de brevets tels que FR 3 019 384 et FR 2 958 801.

Exemple 7 : sites d'implantation du dispositif. Selon les besoins, il est possible d'implanter 1 ou plusieurs dispositifs selon l'invention. Le choix se fait notamment au vu de l'étendue de la zone à traiter, du besoin en hydrogène et/ou en oxygène de cette zone, de la capacité du site d'implantation à recevoir en termes de volume un ou plusieurs dispositifs, de la puissance de chaque dispositif en termes de production et de la capacité de diffusion et de distribution de l'hydrogène et/ou de l'oxygène dans ce site/cette zone.

Comme sites d'implantation on peut citer sous la peau, dans le ou à proximité du cerveau (en particulier à l'intérieur des ventricules cérébraux), dans l'intestin, le coeur.

Sous la peau :

- sous-cutané : volume jusqu'à 20 mL

- intra-musculaire : volume jusqu'à 125 microL

- dans l'intestin: on peut envisager plusieurs dispositifs enfilés les uns à la suite des autres sur un filin lui-même accroché dans l'estomac, selon les enseignements du brevet FR1552927, chacun d'un diamètre de 6 mm et d'une longueur de 5 cm, soit 1,4 mL. Par exemple, on peut envisager de 10 à 20 segments

- dans le cœur : taille typique de stimulateurs « lead less pacemakers » = 6 mm diamètre x 25 mm long, soit 700 microL

Exemple 8 : On a représenté schématiquement à la figure 4 un dispositif sous la forme d'un conteneur cylindrique, dont le corps 19 est en verre recouvert de parylène, ou pourrait être intégralement en parylène. Ce corps présente une ouverture à l'un des sommets du cylindre, qui est fermée par un disque 20 en matériau composite semi-perméable. On a figuré les deux électrodes 18 et un circuit électrique 21 simplifié, dans lequel la source d'énergie n'est pas représentée

Exemple 9 : dispositif pour l'électrolyse de l'eau dans une matrice poreuse.

Le dispositif est formé d'une anode 101 et d'une cathode 102 qui sont placées dans une matrice poreuse 103. Des fils conducteurs 104 et 105 relient respectivement la cathode 102 au pôle (-) et l'anode 101 au pôle (+) de la source d'énergie 107.

La matrice poreuse 103 est formé en un matériau semi-perméable, possède un seuil de coupure de 50 à 100 Da et est revêtue d'une couche de surface 122 biocompatible et à

propriétés anti-biofouling. Cette couche de surface 122 est également semi-perméable et possède un seuil de coupure de 50 à 100 Da.

La matrice poreuse 103 permet d'éviter toute pousse de cellules à l'intérieur de celle-ci et qu'un courant électrique ne circule dans les tissus vivants entourant le dispositif.

Dans l'électrolyse de l'eau, les ions H^+ sont réduits à la cathode pour produire du dihydrogène et l'eau est oxydée à l'anode avec production de dioxygène.

On peut noter que l'on envisage également le cas où la matrice 103 possède elle-même des propriété anti-biofouling, auquel cas la couche 122 n'est pas utilisée.

Exemple 10 : dispositif avec catalyse enzymatique dans une matrice poreuse

Le dispositif est formé d'une anode 110 et d'une cathode 112 qui sont chacune placées dans une membrane semi-perméable respectivement 111 et 113. Des fils conducteurs 114 et 115 relient respectivement la cathode 112 au pôle (-) et l'anode 110 au pôle (+) de la source d'énergie 116.

L'anode 110 et la cathode 112 chacune revêtue par une membrane semi-perméable, respectivement 111 et 113 sont placées dans une matrice poreuse 123. La matrice poreuse est revêtue d'une couche de surface 124 biocompatible et à propriétés anti-biofouling.

L'anode 110 possède une enzyme permettant d'y conduire l'oxydation du glucose en gluconate.

Afin que le glucose puisse atteindre l'anode 110, la couche de surface 124, la matrice poreuse 123 ainsi que la membrane semi-perméable 111 possèdent toutes un seuil de coupure supérieur à 200 Da.

Le seuil de coupure de la membrane semi-perméable 113 qui est disposée sur la cathode 112 est de 50 à 100 Da.

Il est également possible de ne pas recouvrir l'anode 110 et la cathode 112, dans la mesure où la matrice 123 assure déjà la sélectivité.

On peut noter que l'on envisage également le cas où la matrice 123 possède elle-même des propriété anti-biofouling, auquel cas la couche 124 n'est pas utilisée.

Revendications

- 5 1. Dispositif destiné à être implanté dans un corps humain ou animal, pour produire de l'hydrogène in situ à partir de molécules présentes dans le milieu corporel dans lequel le dispositif est implanté, ce dispositif comportant une anode (1 ; 10) et une cathode (2 ; 12), électriquement raccordées chacune à un pôle d'une source d'énergie électrique (7 ; 16), et
10 comportant un matériau semi-perméable (3 ; 8, 9 ; 11, 13 ; 18) séparant les électrodes du milieu corporel, dispositif dans lequel, lorsque le raccordement à la source d'énergie électrique est effectif in situ, en présence de liquide corporel, un circuit électrique fermé est formé, avec production d'hydrogène à la cathode, le matériau semi-perméable ayant un seuil de coupure compris entre 50 et 500 Da.
- 15 2. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le matériau semi-perméable a un seuil de coupure compris entre 50 et 500 Da, par exemple entre 50 et 200 Da, par exemple entre 50 et 150 Da, et le dispositif est destiné à induire l'électrolyse de l'eau, avec production de dioxygène à l'anode.
- 20 3. Dispositif selon la revendication 2, dans lequel les électrodes sont individuellement ou collectivement séparées du milieu corporel par le matériau semi-perméable.
4. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le matériau semi-perméable a un seuil de coupure compris entre 200 et 500 Da, l'anode contient ou porte une enzyme propre à
25 catalyser l'oxydation d'un hydrate de carbone à l'anode.
5. Dispositif selon la revendication 4, dans lequel les électrodes sont individuellement et/ou collectivement séparées du milieu corporel par le matériau semi-perméable et dans lequel l'anode et cathode sont séparées l'une de l'autre par une membrane semi-perméable ou par
30 une membrane échangeuse de protons.
6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le matériau semi-perméable qui sépare les électrodes du milieu corporel est constitué par une membrane semi-perméable entourant les deux électrodes, ou par une membrane semi-perméable
35 entourant chaque électrode.

7. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le matériau semi-perméable qui sépare les électrodes du milieu corporel constitue une partie d'un conteneur enfermant les électrodes.
- 5 8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le matériau semi-perméable qui sépare les électrodes du milieu corporel consiste en une matrice tridimensionnelle poreuse, en au moins un bloc, contenant les deux électrodes.
- 10 9. Dispositif selon l'une des revendications 5 à 8, dans lequel le matériau semi-perméable est entouré d'une couche de surface biocompatible et à propriété anti-biofouling, également en matériau semi-perméable de séparation d'avec le milieu corporel, ou le matériau semi-perméable possède une propriété anti-biofouling.
- 15 10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel le matériau semi-perméable est l'alcool polyvinylique (PVA)
- 20 11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel les électrodes sont ou comprennent : carbone, de préférence graphite, nanotubes de carbone, graphène, charbon actif, éventuellement dopés au platine, au fer ou à l'or ; en platine ; en or, en particulier au moins l'anode est en or ou dopée à l'or.
- 25 12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1, 4 ou 5, dans lequel l'anode contient ou porte une enzyme propre à catalyser l'oxydation du glucose à l'anode, l'enzyme étant la glucose oxydase et/ou la glucose déshydrogénase, une catalase pouvant être utilisée comme second catalyseur dans le cas de la glucose déshydrogénase.
- 30 13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel la source d'énergie est une pile; une biopile capable de produire de l'électricité en consommant des espèces chimiques naturellement présentes dans l'organisme humain ou animal ; un dispositif mécanique récupérateur d'énergie piézoélectrique.
14. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, ledit dispositif ayant des dimensions représentant un volume égal ou inférieur à 12 ml.
- 35 15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la source d'énergie produit un voltage d'au moins 1,3 V environ et une puissance d'au moins 5 microWatts environ.

16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, la distance séparant anode et cathode peut être comprise entre environ 0,1 mm et environ 1 cm.

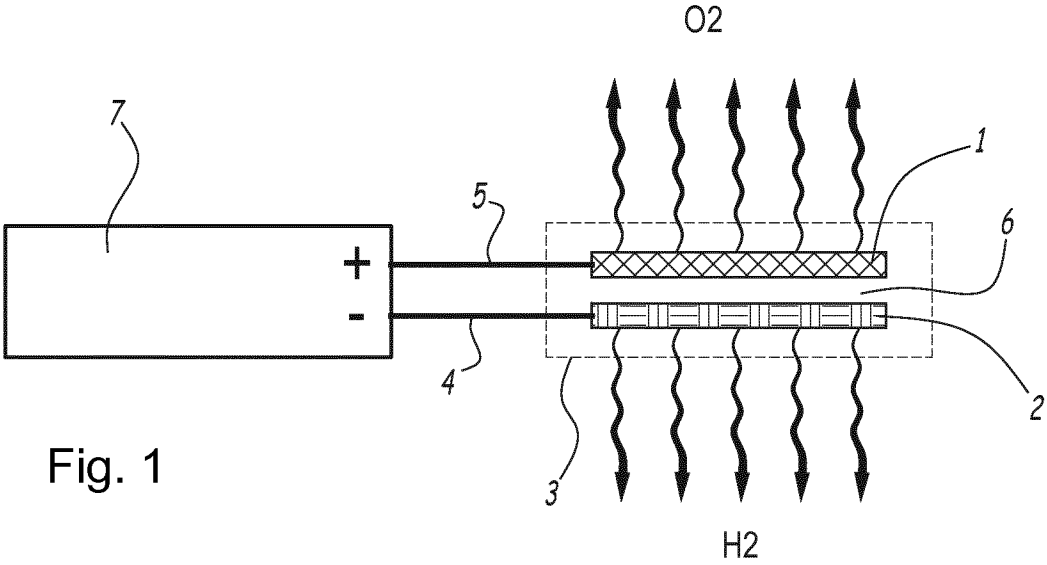


Fig. 1

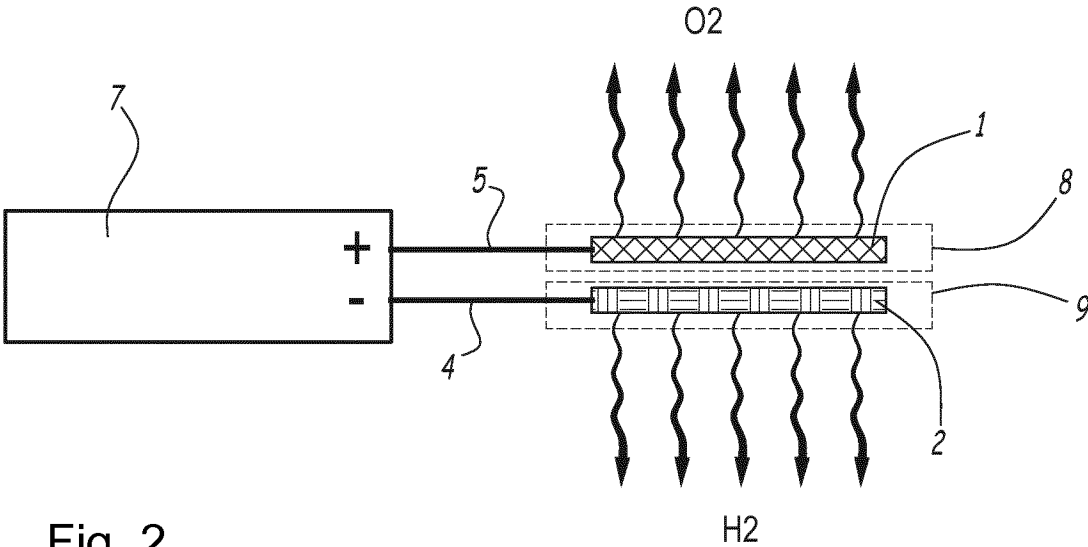


Fig. 2

2/3

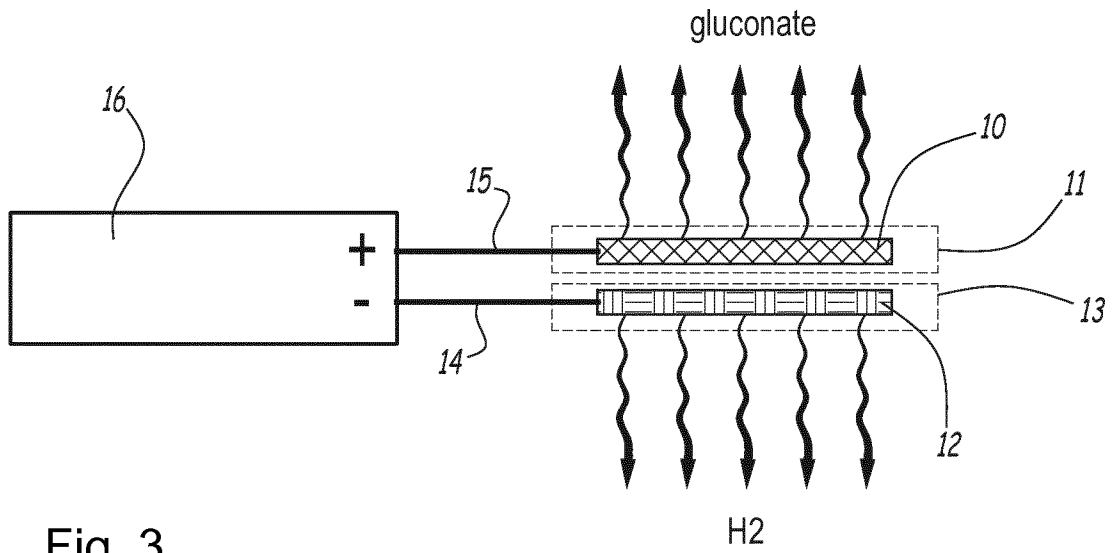


Fig. 3

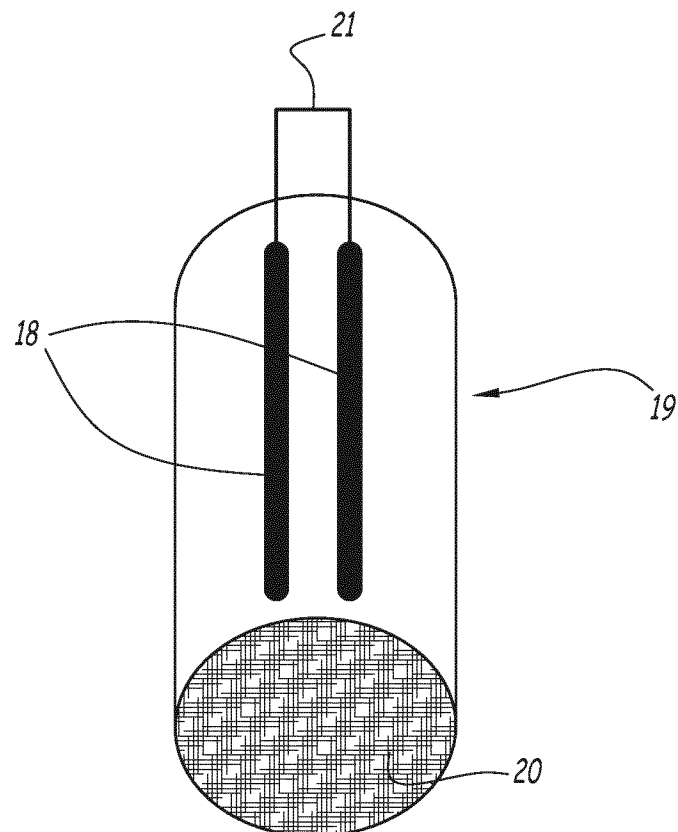


Fig. 4

3/3

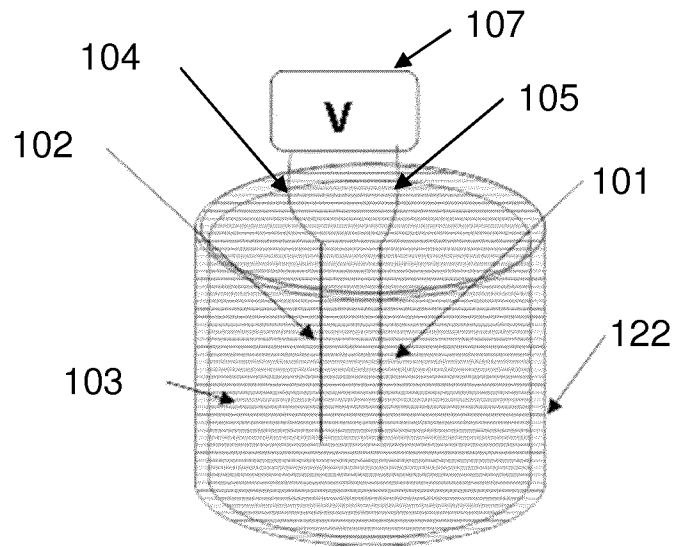


Fig. 5

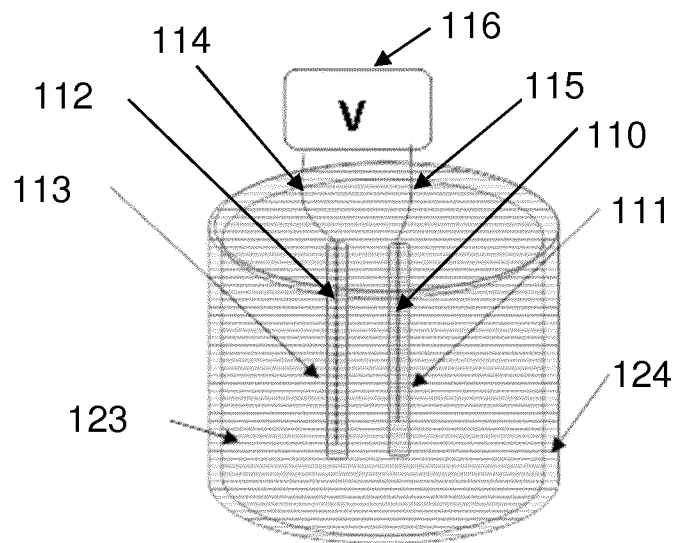


Fig. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/086811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**C25B 15/08**(2006.01)i; **C25B 1/10**(2006.01)i; **C25B 9/00**(2006.01)i; **C25B 9/08**(2006.01)i; **A61K 33/00**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C25B; A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2015112247 A1 (TEMPELMAN LINDA [US] ET AL) 23 April 2015 (2015-04-23) paragraph [0121] - paragraph [0125]; figure 4	1-3,5,7,9,11,13-16 9,10
X Y	US 9005187 B2 (ZIAIE BABAK [US]; MALEKI TEIMOUR [US]; PURDUE RESEARCH FOUNDATION [US]) 14 April 2015 (2015-04-14) column 5, lines 15-35; figure 3 column 7, line 46 - column 8, line 60 claims 1,3,5	1-3,5-7,11,13-16 8-10
X Y	US 6368592 B1 (COLTON CLARK K [US] ET AL) 09 April 2002 (2002-04-09) column 6, line 13 - column 7, line 46 column 8, line 63 - column 9, line 10	1-3,5-7,10,11,13-16 9,10
X Y	US 6503648 B1 (WANG XINGWU [US]) 07 January 2003 (2003-01-07) column 5, line 40 - column 6, line 52; figure 2 column 8, lines 11-23	1-3,5-7,14-16 9
X Y	US 2017105832 A1 (ROSENBLUM KENNETH SAMUEL [US]) 20 April 2017 (2017-04-20) paragraph [0024] - paragraph [0030] paragraph [0042] - paragraph [0046]; figures 14, 15	1-3,6,9,11,13-16 10

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

* Special categories of cited documents:

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

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

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 April 2019

Date of mailing of the international search report

09 April 2019

Name and mailing address of the ISA/EP

European Patent Office
p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk
Netherlands

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Authorized officer

Desbois, Valérie

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/086811**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2930076 A1 (UNIV JOSEPH FOURIER [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; INST NAT SCIENC) 16 October 2009 (2009-10-16)	8
A	page 11, lines 17-30 page 12, line 22 - page 13, line 18; figure 1 page 14, lines 9-13 page 15, lines 7-15	1,2,4,12
A	US 2005136092 A1 (ROTEM AVI [IL] ET AL) 23 June 2005 (2005-06-23) paragraphs [0152], [0153]; figure 1	1,2,8-10
A	FR 3034307 A1 (UNIV JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1 [FR]; CENTRE HOSPITALIER UNIV GRENOBL) 07 October 2016 (2016-10-07) page 9, lines 18-23	1,2,4,12
A	EP 2375481 A1 (UNIV JOSEPH FOURIER [FR]) 12 October 2011 (2011-10-12) cited in the application paragraphs [0009], [0010] paragraphs [0023], [0024]; figure 2	1,3,5,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2018/086811

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2015112247	A1	23 April 2015	AU	2014326794	A1	21 April 2016
				BR	112016006378	A2	01 August 2017
				CA	2924681	A1	02 April 2015
				CN	105792775	A	20 July 2016
				EP	3049020	A1	03 August 2016
				JP	2016530980	A	06 October 2016
				KR	20160060115	A	27 May 2016
				SG	11201602232U	A	28 April 2016
				US	2015112247	A1	23 April 2015
US	9005187	B2	14 April 2015	WO	2015048184	A1	02 April 2015
				CA	2751454	A1	12 August 2010
				US	2011295241	A1	01 December 2011
US	6368592	B1	09 April 2002	WO	2010091074	A2	12 August 2010
				US	6368592	B1	09 April 2002
				US	2003087427	A1	08 May 2003
US	6503648	B1	07 January 2003	NONE			
US	2017105832	A1	20 April 2017	NONE			
FR	2930076	A1	16 October 2009	CA	2721355	A1	12 November 2009
				EP	2274786	A1	19 January 2011
				FR	2930076	A1	16 October 2009
				JP	5520930	B2	11 June 2014
				JP	2011517039	A	26 May 2011
				US	2011135967	A1	09 June 2011
				WO	2009136092	A1	12 November 2009
US	2005136092	A1	23 June 2005	CN	101123984	A	13 February 2008
				EP	1827490	A2	05 September 2007
				JP	2008521538	A	26 June 2008
				US	2005136092	A1	23 June 2005
				WO	2006059322	A2	08 June 2006
FR	3034307	A1	07 October 2016	CA	2981570	A1	06 October 2016
				CN	107635455	A	26 January 2018
				EP	3277298	A1	07 February 2018
				FR	3034307	A1	07 October 2016
				US	2018078746	A1	22 March 2018
				WO	2016156612	A1	06 October 2016
EP	2375481	A1	12 October 2011	CA	2721638	A1	08 October 2011
				EP	2375481	A1	12 October 2011
				FR	2958801	A1	14 October 2011
				US	2011250510	A1	13 October 2011

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2018/086811

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C25B15/08 C25B1/10 C25B9/00 C25B9/08 A61K33/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C25B A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2015/112247 A1 (TEMPELMAN LINDA [US] ET AL) 23 avril 2015 (2015-04-23)	1-3,5,7, 9,11, 13-16
Y	alinéa [0121] - alinéa [0125]; figure 4 -----	9,10
X	US 9 005 187 B2 (ZIAIE BABAK [US]; MALEKI TEIMOUR [US]; PURDUE RESEARCH FOUNDATION [US]) 14 avril 2015 (2015-04-14)	1-3,5-7, 11,13-16
Y	colonne 5, lignes 15-35; figure 3 colonne 7, ligne 46 - colonne 8, ligne 60 revendications 1,3,5 -----	8-10
X	US 6 368 592 B1 (COLTON CLARK K [US] ET AL) 9 avril 2002 (2002-04-09)	1-3,5-7, 10,11, 13-16
Y	colonne 6, ligne 13 - colonne 7, ligne 46 colonne 8, ligne 63 - colonne 9, ligne 10 ----- -/-	9,10
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 1 avril 2019		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 09/04/2019
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 Desbois, Valérie

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 6 503 648 B1 (WANG XINGWU [US]) 7 janvier 2003 (2003-01-07)	1-3,5-7, 14-16
Y	colonne 5, ligne 40 - colonne 6, ligne 52; figure 2 colonne 8, lignes 11-23 -----	9
X	US 2017/105832 A1 (ROSENBLUM KENNETH SAMUEL [US]) 20 avril 2017 (2017-04-20)	1-3,6,9, 11,13-16
Y	alinéa [0024] - alinéa [0030] alinéa [0042] - alinéa [0046]; figures 14, 15 -----	10
Y	FR 2 930 076 A1 (UNIV JOSEPH FOURIER [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; INST NAT SCIENC) 16 octobre 2009 (2009-10-16)	8
A	page 11, lignes 17-30 page 12, ligne 22 - page 13, ligne 18; figure 1 page 14, lignes 9-13 page 15, lignes 7-15 -----	1,2,4,12
A	US 2005/136092 A1 (ROTEM AVI [IL] ET AL) 23 juin 2005 (2005-06-23) alinéas [0152], [0153]; figure 1 -----	1,2,8-10
A	FR 3 034 307 A1 (UNIV JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1 [FR]; CENTRE HOSPITALIER UNIV GRENOBL) 7 octobre 2016 (2016-10-07) page 9, lignes 18-23 -----	1,2,4,12
A	EP 2 375 481 A1 (UNIV JOSEPH FOURIER [FR]) 12 octobre 2011 (2011-10-12) cité dans la demande alinéas [0009], [0010] alinéas [0023], [0024]; figure 2 -----	1,3,5,6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2018/086811

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2015112247	A1	23-04-2015	AU 2014326794 A1	21-04-2016
			BR 112016006378 A2	01-08-2017
			CA 2924681 A1	02-04-2015
			CN 105792775 A	20-07-2016
			EP 3049020 A1	03-08-2016
			JP 2016530980 A	06-10-2016
			KR 20160060115 A	27-05-2016
			SG 11201602232U A	28-04-2016
			US 2015112247 A1	23-04-2015
			WO 2015048184 A1	02-04-2015
US 9005187	B2	14-04-2015	CA 2751454 A1	12-08-2010
			US 2011295241 A1	01-12-2011
			WO 2010091074 A2	12-08-2010
US 6368592	B1	09-04-2002	US 6368592 B1	09-04-2002
			US 2003087427 A1	08-05-2003
US 6503648	B1	07-01-2003	AUCUN	
US 2017105832	A1	20-04-2017	AUCUN	
FR 2930076	A1	16-10-2009	CA 2721355 A1	12-11-2009
			EP 2274786 A1	19-01-2011
			FR 2930076 A1	16-10-2009
			JP 5520930 B2	11-06-2014
			JP 2011517039 A	26-05-2011
			US 2011135967 A1	09-06-2011
			WO 2009136092 A1	12-11-2009
US 2005136092	A1	23-06-2005	CN 101123984 A	13-02-2008
			EP 1827490 A2	05-09-2007
			JP 2008521538 A	26-06-2008
			US 2005136092 A1	23-06-2005
			WO 2006059322 A2	08-06-2006
FR 3034307	A1	07-10-2016	CA 2981570 A1	06-10-2016
			CN 107635455 A	26-01-2018
			EP 3277298 A1	07-02-2018
			FR 3034307 A1	07-10-2016
			US 2018078746 A1	22-03-2018
			WO 2016156612 A1	06-10-2016
EP 2375481	A1	12-10-2011	CA 2721638 A1	08-10-2011
			EP 2375481 A1	12-10-2011
			FR 2958801 A1	14-10-2011
			US 2011250510 A1	13-10-2011