

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

3 131 328

②1 N° d'enregistrement national : **21 14392**

⑤1 Int Cl⁸ : **C 08 L 51/10** (2022.01), A 61 L 27/34, 27/06, 24/06,
C 08 F 292/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② **Date de dépôt** : 23.12.21.

⑫③ **Priorité** :

⑫④ **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 30.06.23 Bulletin 23/26.

⑫⑤ **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire** : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑫⑥ **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

Demande(s) d'extension :

⑦① **Demandeur(s)** : *Activ' Biomat SASU Société par actions simplifiée à associé unique* — FR.

⑦② **Inventeur(s)** : BLANQUAERT Daniel et MIGONNEY Véronique.

⑦③ **Titulaire(s)** : *Activ' Biomat SASU Société par actions simplifiée à associé unique*.

⑦④ **Mandataire(s)** : CAPRI.

⑫④ **Solution de greffage.**

⑫⑤ Solution aqueuse de greffage comprenant des monomères dans le but d'obtenir un polymère greffé sur un substrat, les monomères comprenant :- du styrène sulfonate de sodium (NaSS), - de l'acide méthacrylique (MA) ou de l'acide acrylique (AA), et- de l'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA).
« Pas de figure »

FR 3 131 328 - A1



Description

Titre de l'invention : Solution de greffage

- [0001] La présente invention concerne une solution aqueuse de greffage comprenant des monomères dans le but d'obtenir un polymère greffé sur un substrat. L'invention concerne également un substrat revêtu du polymère greffé, ainsi qu'un procédé de greffage.
- [0002] L'adhésion ou adhérence cellulaire est une fonction indispensable de l'organisme qui se produit naturellement au cours de la formation de tissus ou d'organes. L'adhésion cellulaire peut se produire entre des cellules et on parle alors d'adhésion inter-cellulaire, soit entre des cellules et un substrat. L'adhésion cellule-substrat se produit dès qu'une cellule se trouve en contact avec une surface naturelle telle qu'une membrane ou encore la matrice extra-cellulaire ou synthétique telle qu'un dispositif médical.
- [0003] L'adhésion cellulaire peut se produire dans des conditions *in vitro* en laboratoire ou *in vivo* lors de l'implantation d'un dispositif médical. Cette étape est déterminante pour la suite des interactions entre les cellules et la surface d'un dispositif médical.
- [0004] La prolifération cellulaire est un phénomène naturel au cours duquel les cellules se multiplient pour former des tissus ; elle fait suite à l'adhésion cellulaire.
- [0005] La nature chimique, physico-chimique ou physique de la surface du substrat modifie très fortement les interactions qui se développent entre les cellules et le substrat au cours de l'adhésion et de la prolifération cellulaires. Dans le but de moduler l'adhésion et la prolifération cellulaire, différents traitements de surface ont été mis au point ; parmi ceux-ci on trouve les traitements pour diminuer voire inhiber l'adhésion et la prolifération des cellules.
- [0006] Dans l'art antérieur, on connaît déjà des techniques de recouvrement ou d'enduction de substrats par des molécules ou macromolécules naturelles ou synthétiques très hydrophiles ou par des hydrogels permettant d'empêcher les interactions entre les cellules et ces substrats et par conséquent diminuer l'adhésion et la prolifération cellulaire. On connaît également la modification de substrats par enduction ou fixation d'agents cytotoxiques tels que les ammoniums quaternaires ou les sels d'argent pour empêcher toute adhésion et par conséquent toute prolifération cellulaire. Des méthodes plus simples de type « mécaniques » ont également été proposées pour créer une barrière physique pour empêcher les cellules d'atteindre une surface.
- [0007] Ces techniques de l'art antérieur ne sont pas satisfaisantes pour les raisons suivantes : le revêtement par des molécules très hydrophiles ou par des hydrogels peut permettre de diminuer l'adhésion des cellules sur un substrat, cependant le revêtement est rarement obtenu par un greffage covalent, et il est fragilisé et son intégrité est diffi-

cilement contrôlable lors des étapes de séchage, de stérilisation et plus simplement de conservation et de stockage.

- [0008] Un autre problème majeur des revêtements greffés réside dans le taux de greffage, qui est souvent insuffisant.
- [0009] La présente invention a pour but de remédier aux inconvénients précités de l'art antérieur en définissant une solution aqueuse de greffage associant plusieurs monomères aptes à générer un polymère greffé sur un substrat, avec un taux de greffage fortement amélioré.
- [0010] Selon l'invention, cette solution aqueuse de greffage comprend les monomères suivants :
- du styrène sulfonate de sodium (NaSS),
 - de l'acide méthacrylique (MA) ou de l'acide acrylique (AA), et
 - de l'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA).
- [0011] Le styrène sulfonate de sodium (NaSS) présente des propriétés permettant d'apporter le caractère glycosaminoglycan-like et une réponse biologique contrôlée de la surface modifiée.
- [0012] L'acide méthacrylique (MA) ou de l'acide acrylique (AA) présente des propriétés permettant, lorsqu'il est combiné au NaSS de diminuer l'adhésion et la prolifération cellulaires. Il contribue également à apporter le caractère glycosaminoglycan-like à la surface.
- [0013] Quant à l'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA), il présente des propriétés d'hydrophilie qui améliorent la mouillabilité du substrat et permet selon la quantité de groupements « hydroxyle » introduits, de moduler la réponse inflammatoire.
- [0014] Avantageusement, la solution aqueuse de greffage comprend 1 à 30 % en mole d'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA). De préférence, elle comprend environ 1 à 10 % en mole d'HEMA.
- [0015] Selon un mode de réalisation avantageux, le mélange de styrène sulfonate de sodium (NaSS) et d'acide méthacrylique (MA) ou d'acide acrylique (AA) comprend 10 à 90 % en mole de styrène sulfonate de sodium (NaSS) et 10 à 90 % en mole d'acide méthacrylique (MA) ou d'acide acrylique (AA).
- [0016] Selon un autre mode de réalisation avantageux, la solution aqueuse de greffage peut comprendre 30 à 80 % en mole de styrène sulfonate de sodium (NaSS), 30 à 80 % en mole d'acide méthacrylique (MA) ou d'acide acrylique (AA) et 1 à 10 % en mole d'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA).
- [0017] L'invention définit également un substrat revêtu du polymère obtenu par greffage de la solution aqueuse de greffage telle que définie ci-dessus, dans lequel le substrat est choisi parmi les polyesters, les polymères vinyliques, les polyacryliques et polyméthacryliques, le PEEK, les silicones, les polymères naturels – celluloses naturelles ou arti-

ficielles - collagènes et glycopolymères - les céramiques, les métaux et alliages métalliques : le Ti et ses alliages, les aciers inoxydables, les alliages Ni-Ti (connus pour les stents). En plus d'un taux de greffage très élevé avec de l'HEMA entre 1 et 10 % en mole, le polymère greffé est un copolymère capable de minimiser, voire d'inhiber l'adhésion cellulaire de cellules eucaryotes, comme par exemple les cellules ostéoblastes, fibroblastes, kératinocytes, endothéliales, épithéliales sur le substrat et de minimiser ou inhiber la prolifération des cellules adhérentes sur ce même substrat.

- [0018] L'invention définit aussi un procédé de greffage pour appliquer un polymère obtenu par greffage de la solution aqueuse de greffage telle que définie ci-dessus sur un substrat tel que défini ci-dessus, le greffage étant un greffage radicalaire ou un électro-greffage.
- [0019] L'étape de greffage à proprement parler est de préférence précédée par une étape d'activation de surface. Sur du titane par exemple, le procédé de greffage peut être du type radicalaire avec une étape d'activation de la surface réalisée par oxydation anodique, telle que décrite dans le document WO2017068272. Cette étape préalable d'activation est suivie d'une polymérisation amorcée par voie thermique ou par voie UV. Pour les autres types de substrat, une étape d'activation de la surface est également conseillée, sinon il sera difficile de polymériser à partir de la surface.
- [0020] L'esprit de l'invention réside dans le fait de faire le choix de la copolymérisation statistique de trois monomères, porteurs de groupements chimiques définis et choisis pour leur spécificité et pour les propriétés qu'ils apporteront à la surface. En d'autres termes, la copolymérisation du NaSS, du MA et de l'HEMA dans des proportions définies permet d'augmenter le taux de greffage, mais également de contrôler l'adhésion et la prolifération cellulaires sur ces surfaces tout en maintenant un contrôle de la réponse inflammatoire.
- [0021] Ainsi, le greffage d'un copolymère de NaSS, de MA et de HEMA sur du titane ou un alliage de titane permet d'inhiber l'adhésion des cellules ostéoblastes et fibroblastes et de prévenir l'adhérence des cellules et des tissus sur les plaques d'ostéosynthèse destinées à être explantées.
- [0022] Des mesures du taux de greffage ont été effectuées en laboratoire dans des conditions précises et contrôlées sur différentes pastilles en alliage de Ti. Des pastilles en Ti auraient aussi pu être utilisées.
- [0023] Tout d'abord, un mélange de NaSS et de MA (sans HEMA) a été greffé sur une pastille de base P0. Un taux de greffage de base T0 a ainsi été mesuré.
- [0024] Ensuite, trois autres pastilles P1, P2 et P3 ont été revêtues par greffage avec un mélange de NaSS, de MA et de HEMA de l'invention :
- Pastille 1 : greffée avec une solution contenant du NaSS, du MA et 1% de HEMA, avec un taux de greffage mesuré T1,

- Pastille 2 : greffée avec une solution contenant du NaSS, du MA et 5% de HEMA, avec un taux de greffage mesuré T2,
- Pastille 3 : greffée avec une solution contenant du NaSS, du MA et 10 % de HEMA, avec un taux de greffage mesuré T3.

[0025] On a ainsi pu constater que T1 est environ 1,5 fois supérieur à T0, que T2 est environ 3 fois supérieur à T0 et que T2 est environ 5 fois supérieur à T0.

[0026] On peut donc en conclure qu'un très faible pourcentage de HEMA, à savoir 1%, suffit à augmenter de manière significative (50 %) le taux de greffage d'un mélange de NaSS et de MA. Et avec un pourcentage encore faible de 10 %, le taux de greffage est quintuplé.

[0027] Ce taux de greffage amplifié a bien entendu une influence non négligeable sur l'inhibition de l'adhésion et de la prolifération cellulaires.

[0028] Il faut noter que le MA (acide méthacrylique) peut être remplacé par du AA (acide acrylique) dans le mélange de NaSS et de HEMA, avec des résultats équivalents.

Revendications

- [Revendication 1] Solution aqueuse de greffage comprenant des monomères dans le but d'obtenir un polymère greffé sur un substrat, les monomères comprenant :
- du styrène sulfonate de sodium (NaSS),
 - de l'acide méthacrylique (MA) ou de l'acide acrylique (AA), et
 - de l'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA).
- [Revendication 2] Solution aqueuse de greffage selon la revendication 1, comprenant 1 à 30 % en mole d'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA).
- [Revendication 3] Solution aqueuse de greffage selon la revendication 1 ou 2, comprenant 1 à 10 % en mole d'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA).
- [Revendication 4] Solution aqueuse de greffage selon la revendication 1, 2 ou 3, dans lequel le mélange de styrène sulfonate de sodium (NaSS) et d'acide méthacrylique (MA) ou d'acide acrylique (AA) comprend 10 à 90 % en mole de styrène sulfonate de sodium (NaSS) et 10 à 90 % en mole d'acide méthacrylique (MA) ou d'acide acrylique (AA).
- [Revendication 5] Solution aqueuse de greffage selon la revendication 1 ou 2, comprenant 30 à 80% en mole de styrène sulfonate de sodium (NaSS), 30 à 80 % en mole d'acide méthacrylique (MA) ou d'acide acrylique (AA) et 1 à 10 % en mole d'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA).
- [Revendication 6] Substrat revêtu du polymère obtenu par greffage de la solution aqueuse de greffage selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le substrat est choisi parmi les polyesters, les polymères vinyliques, les polyacryliques et les polyméthacryliques, le PEEK, les silicones, les polymères naturels, les celluloses naturelles ou artificielles, les collagènes, les glycopolymères, les céramiques, les métaux et alliages métalliques, et notamment le Ti et ses alliages et les alliages Ni-Ti.
- [Revendication 7] Procédé de greffage pour appliquer un polymère obtenu par greffage de la solution aqueuse de greffage selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 sur un substrat, le greffage étant un greffage radicalaire.
- [Revendication 8] Procédé de greffage pour appliquer un polymère obtenu par greffage de la solution aqueuse de greffage selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 sur un substrat, le greffage étant un électro-greffage.

* * *

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 901828
FR 2114392

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>DATABASE CAPLUS [Online]</p> <p>1 avril 2008 (2008-04-01), Chen Zhen: "Synthesis and application of copolymeric dispersant of acrylic acid-styrene sulfonic sodium-hydroxyethyl methacrylate", XP055942276, Database accession no. 2008:586495 * abrégé *</p> <p>-----</p>	1, 2, 4	<p>C08L51/10 A61L27/34 A61L27/06 A61L24/06 C08F292/00</p>
X	<p>US 5 506 188 A (OHKAWARA TADAYOSHI [JP] ET AL) 9 avril 1996 (1996-04-09) * exemple 5 *</p> <p>-----</p>	1, 2, 4	
X	<p>US 2019/169458 A1 (YAMAUCHI TOYOAKI [JP] ET AL) 6 juin 2019 (2019-06-06) * Synthesis Example 1; alinéa [0603] *</p> <p>-----</p>	1-4	
X	<p>US 6 001 894 A (OTTERSACH PETER [DE] ET AL) 14 décembre 1999 (1999-12-14) * colonne 6, ligne 2; revendications; exemples *</p> <p>-----</p>	1-4, 6-8	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)</p> <p>A61L C08J C09J C08F C09D</p>
A	<p>WO 2007/141460 A2 (UNIV PARIS 13 [FR]; MIGONNEY VERONIQUE [FR] ET AL.) 13 décembre 2007 (2007-12-13) * revendications *</p> <p>-----</p>	1-8	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 juillet 2022		Degrendel, Magali	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2114392 FA 901828**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **13-07-2022**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5506188	A	09-04-1996	DE 69412157 T2	10-12-1998
			EP 0616845 A1	28-09-1994
			JP 2643823 B2	20-08-1997
			JP H06327969 A	29-11-1994
			US 5506188 A	09-04-1996

US 2019169458	A1	06-06-2019	CN 109563374 A	02-04-2019
			EP 3498794 A1	19-06-2019
			EP 3708625 A1	16-09-2020
			JP 6691221 B2	28-04-2020
			JP WO2018030443 A1	14-03-2019
			US 2019169458 A1	06-06-2019
			WO 2018030443 A1	15-02-2018

US 6001894	A	14-12-1999	AT 201031 T	15-05-2001
			CA 2234538 A1	14-10-1998
			DK 0872512 T3	27-08-2001
			EP 0872512 A2	21-10-1998
			JP H10298320 A	10-11-1998
			US 6001894 A	14-12-1999

WO 2007141460	A2	13-12-2007	EP 2032663 A2	11-03-2009
			ES 2543419 T3	19-08-2015
			FR 2902102 A1	14-12-2007
			JP 6062139 B2	18-01-2017
			JP 2009539453 A	19-11-2009
			JP 2017035506 A	16-02-2017
			PL 2032663 T3	30-10-2015
			US 2009318622 A1	24-12-2009
			WO 2007141460 A2	13-12-2007
