

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :

2 944 448

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

08 07438

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 39/395** (2006.01), A 61 K 47/36, A 61 P 35/00,
17/00, 11/00, 37/00, 9/00, 25/00, 31/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.12.08.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 22.10.10 Bulletin 10/42.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

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

⑦2 Inventeur(s) : SOULA OLIVIER, SOULA GERARD,
SOULA RÉMI et GAUDIER MARTIN.

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

⑦4 Mandataire(s) : CABINET INES TRIPOZ.

⑤4 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE STABLE COMPRENANT AU MOINS UN ANTICORPS MONODONAL ET
AU MOINS UN POLYSACCHARIDE AMPHIPHILE COMPRENANT DES SUBSTITUANTS DERIVES D'ALCOOLS
HYDROFOBES OU D'AMINES HYDROPHOBES.

⑤7 L'invention concerne une composition pharmaceuti-
que stable comprenant au moins un anticorps monoclonal
et au moins un polysaccharide amphiphile, ledit polysaccha-
ride amphiphile étant choisi dans le groupe des polysaccha-
rides amphiphiles comportant des groupes fonctionnels
carboxyles en partie substitués par au moins un dérivé d'al-
cool hydrophobe ou par une amine hydrophobe.

FR 2 944 448 - A1



Composition pharmaceutique stable comprenant au moins un anticorps monoclonal et au moins un polysaccharide amphiphile comprenant des substituants dérivés d'alcools hydrophobes ou d'amines hydrophobes.

5 Les Anticorps Monoclonaux ont connu ces dernières années un succès foudroyant dû à leur efficacité exceptionnelle à traiter certains cancers et un certain nombre de maladies chroniques touchant un grand nombre de patients. Parmi ces maladies, on peut citer différentes formes de cancer, cancer de la prostate, cancer du sein, cancer du foie, mais également d'autres pathologies telles que l'arthrite
10 rhumatismale, certaines maladies infectieuses, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, etc.

Quelques composés de cette famille sont d'ores et déjà des médicaments de référence pour ces pathologies.

L'intérêt thérapeutique des Anticorps Monoclonaux étant établi, de
15 nombreuses sociétés biopharmaceutiques se sont engagées dans le développement de nouveaux composés, pouvant avoir des effets thérapeutiques supérieurs tout en présentant des effets secondaires moindres.

Cependant, ces Anticorps Monoclonaux doivent être, pour la plupart, administrés en quantité importante afin d'atteindre l'effet thérapeutique recherché.

20 Une difficulté majeure consiste en l'obtention de compositions pharmaceutiques contenant la quantité de protéines nécessaire, avec une stabilité au stockage suffisante afin de garantir son efficacité au cours du temps et d'éviter la formation de sous produits qui pourraient avoir des effets secondaires, en particulier des effets immunogènes.

25 En effet, on observe que ces Anticorps Monoclonaux, qui sont des protéines de poids moléculaires élevés, s'agrègent facilement sous l'effet de la température ou d'un stress mécanique. Ceci est observé, y compris sur des produits tels que l'Avastin et l'Erbix, qui sont actuellement commercialisés. Leur utilisation nécessite une filtration avant leur emploi, afin d'éliminer les particules qui ont précipité. Il est évident que dans
30 ces conditions, la quantité de matière active administrée ainsi que la nature et la quantité des impuretés qui ne sont pas filtrées ne peuvent être contrôlées.

De nombreuses tentatives ont été réalisées pour obtenir des compositions pharmaceutiques stables d'Anticorps Monoclonaux à des concentrations élevées. On citera par exemple :

35 - la demande NZ534542 au nom de CHUGAI qui porte sur des formulations stables d'anticorps anti récepteur de l'interleukine 6 ou anti HM1.24, qui contiennent un sucre comme stabilisant, ledit sucre étant un sucre non réducteur, disaccharide ou trisaccharide.

- la demande WO2006/044908 au nom de GENENTECH qui décrit des formulations stables d'anticorps monoclonaux dans un tampon histidine, lesdites formulations étant susceptibles de comprendre, entre autres, des disaccharides notamment le tréhalose et le sucrose.

5 - la demande WO2008/121615 au nom de Medimune qui porte sur des formulations d'anticorps anti-interferon, lesdites formulations comprenant, entre autres, un tampon type tampon histidine citrate etc. mais également du tréhalose ou du sucrose.

10 Une grande partie des travaux effectués se limitent à chercher, pour un anticorps donné, un tampon efficace pour la conservation de l'activité biologique. Les solutions apportées au cas pas cas ne sont donc pas généralisables et, qui plus est, s'avèrent souvent inefficaces comme cela peut-être observé pour de nombreux produits commerciaux.

15 La présente invention permet de résoudre le problème de stabilité des anticorps monoclonaux par l'emploi de polysaccharides comprenant simultanément des groupements carboxylates et des groupements hydrophobes tels que des alcools hydrophobes ou des amines hydrophobes.

20 En particulier, la demanderesse a démontré que les dits polysaccharides modifiés comprenant simultanément des groupements carboxylates et hydrophobes :

- stabilisent les anticorps, vis-à-vis de l'agrégation et de la précipitation
- augmentent la solubilité,
- aident à la solubilisation.

25 La présente invention permet de résoudre, de façon générale, les problèmes de stabilité des anticorps monoclonaux. Elle concerne une composition pharmaceutique stable comprenant au moins un anticorps monoclonal et au moins un polysaccharide amphiphile.

30 On entend par composition stable une composition comprenant un anticorps monoclonal et un polysaccharide amphiphile dans laquelle aucune agrégation n'est décelée après incubation pendant 48 heures à 56°C, en solution aqueuse à la concentration d'usage.

35 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide amphiphile est choisi dans le groupe des polysaccharides amphiphiles comportant des groupes fonctionnels carboxyles

en partie substitués par au moins un dérivé d'alcool hydrophobe ou par une amine hydrophobe.

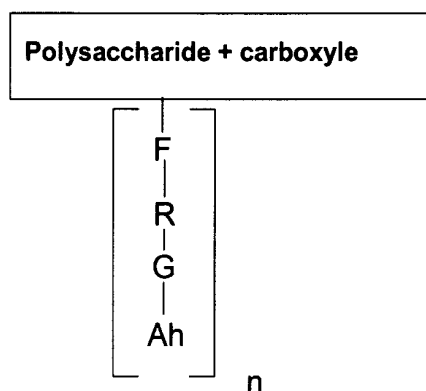
Lorsque les polysaccharides amphiphiles sont des polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles dont au moins un est substitué par un dérivé d'alcool hydrophobe, noté Ah :

ledit alcool hydrophobe (Ah) est greffé ou lié au polysaccharide anionique par un bras de couplage R, ledit bras de couplage étant lié au polysaccharide anionique par une fonction F ladite fonction F résultant du couplage entre la fonction amine du bras de liaison R et une fonction carboxyle du polysaccharide anionique, et ledit bras de couplage étant lié à l'alcool hydrophobe par une fonction G résultant du couplage entre une fonction carboxyle, isocyanate, thioacide ou alcool du bras de couplage et une fonction de l'alcool hydrophobe, les fonctions carboxyles du polysaccharide anionique non substituées étant sous forme de carboxylate de cation, alcalin de préférence comme Na⁺ ou K⁺.

- F étant une fonction amide,
- G étant soit une fonction ester, thioester, carbonate, carbamate,
- R étant une chaîne comprenant entre 1 et 18 carbones, éventuellement branchée et/ou insaturée, éventuellement comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que O, N ou/et S, et ayant au moins une fonction acide,

Ah est un reste d'un alcool hydrophobe, produit du couplage entre la fonction hydroxyle de l'alcool hydrophobe et au moins une fonction électrophile portée par le groupement R.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide amphiphile comportant des groupes fonctionnels carboxyles en partie substitués par des alcools hydrophobes est choisi parmi les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles de formule générale I :

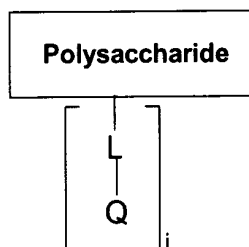


- dans laquelle, n représente la fraction molaire des fonctions carboxyles du polysaccharide substituées par F-R-G-Ah et est comprise entre 0,01 et 0,7,

5 - F, R, G et Ah répondant aux définitions données ci-dessus, et lorsque la fonction carboxyle du polysaccharide n'est pas substituée par F-R-G-Ah, alors la ou les groupes fonctionnels carboxyles du polysaccharide sont des carboxylates de cation, alcalin de préférence comme Na⁺ ou K⁺.

10 Dans un mode de réalisation, les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles sont des polysaccharides naturellement porteurs de groupes fonctionnels carboxyles et sont choisis dans le groupe constitué par l'alginate, le hyaluronane, le galacturonane.

15 Dans un mode de réalisation, les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles sont des polysaccharides synthétiques obtenus à partir de polysaccharides comportant naturellement des groupes fonctionnels carboxyles ou à partir de polysaccharides neutres sur lesquels au moins 15 groupes fonctionnels carboxyles pour 100 unités saccharidiques ont été greffées de formule générale II.



II

20

- les polysaccharides naturels étant choisis dans le groupe des polysaccharides constitués en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,6) et/ou (1,4) et/ou (1,3) et/ou (1,2),

25 - L étant une liaison résultant du couplage entre le bras de liaison Q et une fonction -OH du polysaccharide et étant soit une fonction ester, thioester, carbonate, carbamate ou éther,

- i représente la fraction molaire des substituants L-Q par unité saccharidique du polysaccharide

30

Q étant une chaîne comprenant entre 1 et 18 carbones, éventuellement branchée et/ou insaturée comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que O, N ou/et S, et comportant au moins un groupe fonctionnel carboxyle, - CO₂H

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,6).

5 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,6) est le dextrane.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4).

10 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4) est choisi dans le groupe constitué par le pullulane, l'alginate, le hyaluronane, le xylane, le galacturonane ou une cellulose soluble dans l'eau.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un pullulane.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un alginate.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un hyaluronane.

15 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un xylane.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un galacturonane.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est une cellulose soluble dans l'eau.

20 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,3).

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,3) est un curdlane.

25 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,2).

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,2) est une inuline.

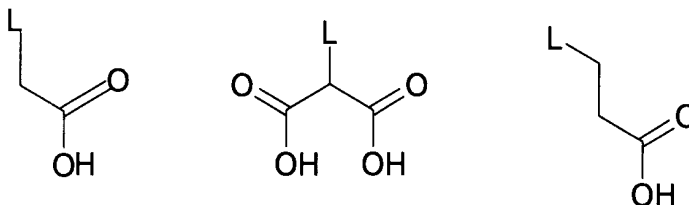
30 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4) et (1,3)

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4) et (1,3) est un glucane.

35 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4), et (1,3) et (1,2).

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4), et (1,3) et (1,2) est le mannane.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide selon l'invention est caractérisé en ce que le groupe Q est choisi dans les groupes suivants :



5

Dans un mode de réalisation, i est compris entre 0,1 et 2.

Dans un mode de réalisation, i est compris entre 0,2 et 1,5.

Dans un mode de réalisation, le groupement R selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les acides aminés.

10 Dans un mode de réalisation, les acides aminés sont choisis parmi les alpha acides aminés.

Dans un mode de réalisation, les alpha acides aminés sont choisis parmi les alpha acides aminés naturels.

15 Dans un mode de réalisation, les alpha acides aminés naturels sont choisis parmi la leucine, l'alanine, l'iso-leucine, la glycine, la phénylalanine, le thryptophane, la valine.

Dans un mode de réalisation, l'alcool hydrophobe est choisi parmi les alcools gras.

20 Dans un mode de réalisation, l'alcool hydrophobe est choisi parmi les alcools constitués d'une chaîne alkyle insaturée ou saturée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 4 à 18 carbones.

Dans un mode de réalisation, l'alcool gras est choisi parmi le méristyl, le cétyl, le stéaryl, le cétéaryl, le butyl, l'oléyl, la lanoline.

25 Dans un mode de réalisation, l'alcool hydrophobe est choisi parmi les dérivés du cholestérol.

Dans un mode de réalisation, le dérivé du cholestérol est le cholestérol.

Dans un mode de réalisation, l'alcool hydrophobe est choisi parmi les tocophérols.

30 Dans un mode de réalisation, le tocophérol est l'alpha tocophérol.

Dans un mode de réalisation, l'alpha tocophérol est le racémique de l'alpha tocophérol.

Dans un mode de réalisation, l'alcool hydrophobe est choisi parmi les alcools porteurs de groupe aryle.

Dans un mode de réalisation, l'alcool porteur de groupe aryle est choisi parmi l'alcool benzylique, l'alcool phenéthylique.

Le polysaccharide peut avoir un degré de polymérisation m compris entre 10 et 10000.

5 Dans un mode de réalisation, il a un degré de polymérisation m compris entre 10 et 1000.

Dans un autre mode de réalisation, il a un degré de polymérisation m compris entre 10 et 500.

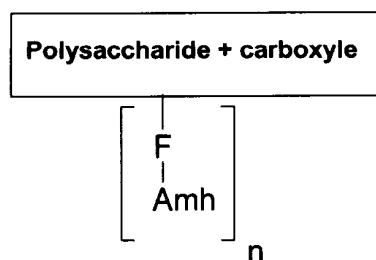
10 Lorsque les polysaccharides amphiphiles sont des polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles dont au moins un est substitué par un dérivé d'amine hydrophobe, noté Amh :

- ladite amine hydrophobe est greffée ou liée au polysaccharide anionique par une fonction amide F ladite fonction amide F résultant du couplage entre la fonction amine de l'amine hydrophobe et une fonction carboxyle du polysaccharide anionique, les fonctions carboxyles du polysaccharide anionique non substituées étant sous forme de carboxylate de cation, alcalin de préférence comme Na⁺ ou K⁺.

15 Amh est un reste d'une amine hydrophobe, produit du couplage entre la fonction amine de l'amine hydrophobe et au moins une fonction électrophile portée par le groupement R.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide comportant des groupes fonctionnels carboxyles greffé avec des amines hydrophobes est choisi parmi les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles de formule générale I :

25



Formule III

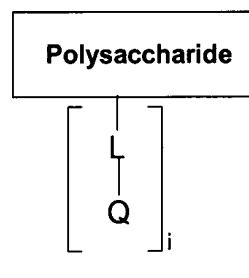
- dans laquelle, n représente la fraction molaire des fonctions carboxyles du polysaccharide substituées par F-Amh et est comprise entre 0,01 et 0,7,

30 - F et Amh répondant aux définitions données ci-dessus, et lorsque la fonction carboxyle du polysaccharide n'est pas substituée par F-Amh, alors la ou les

fonctions carboxyles du polysaccharide sont des carboxylates de cation, alcalin de préférence comme Na⁺ ou K⁺.

5 Dans un mode de réalisation, les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles sont des polysaccharides naturellement porteurs de groupes fonctionnels carboxyles et sont choisis dans le groupe constitué par l'alginate, le hyaluronane, le galacturonane.

10 Dans un mode de réalisation, les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles sont des polysaccharides synthétiques obtenus à partir de polysaccharides comportant naturellement des groupes fonctionnels carboxyles ou à partir de polysaccharides neutres sur lesquels au moins 15 groupes fonctionnels carboxyles pour 100 unités saccharidiques ont été greffées de formule générale II.



15

- les polysaccharides naturels étant choisis dans le groupe des polysaccharides constitués en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,6) et/ou (1,4) et/ou (1,3) et/ou (1,2),

20

- L étant une liaison résultant du couplage entre le bras de liaison Q et une fonction -OH du polysaccharide et étant soit une fonction ester, thioester, carbonate, carbamate ou éther,

- i représente la fraction molaire des substituants L-Q par unité saccharidique du polysaccharide

25

Q étant une chaîne comprenant entre 1 et 18 carbones, éventuellement branchée et/ou insaturée comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que O, N ou/et S, et comportant au moins un groupe fonctionnel carboxyle, - CO₂H

30

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,6).

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,6) est le dextrane.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4).

5 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4) est choisi dans le groupe constitué par le pullulane, l'alginate, le hyaluronane, le xylane, le galacturonane ou une cellulose soluble dans l'eau.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un pullulane.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un alginate.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un hyaluronane.

10 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un xylane.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est un galacturonane.

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est une cellulose soluble dans l'eau.

15 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,3).

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,3) est un curdlane.

20 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,2).

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,2) est une inuline.

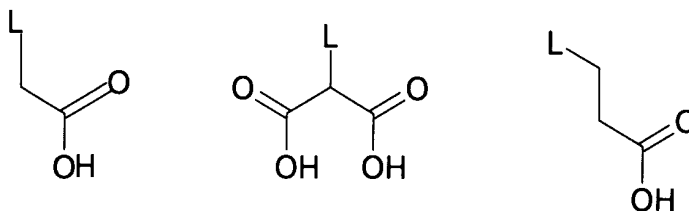
25 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4) et (1,3)

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4) et (1,3) est un glucane.

30 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4), et (1,3) et (1,2).

Dans un mode de réalisation, le polysaccharide constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4), et (1,3) et (1,2) est le mannane.

35 Dans un mode de réalisation, le polysaccharide selon l'invention est caractérisé en ce que le groupe Q est choisi dans les groupes suivants :



Dans un mode de réalisation, i est compris entre 0,1 et 2.

5 Dans un mode de réalisation, i est compris entre 0,2 et 1,5.

Dans un mode de réalisation, l'alcool hydrophobe est choisi parmi les alcools gras.

10 Dans un mode de réalisation, l'amine hydrophobe est choisie parmi les amines constituées d'une chaîne alkyle insaturée ou saturée, ramifiée ou linéaire, comprenant de 6 à 18 carbones.

15 Dans un mode de réalisation, l'amine grasse est choisi parmi le méristyl, le cétyl, le stéaryl, le cétéaryl, le butyl, l'oléyl, la lanoline.

Dans un mode de réalisation, l'amine hydrophobe est choisie parmi les amines porteuses d'un groupe aryle.

20 Dans un mode de réalisation, l'amine porteuse d'un groupe aryle est choisie parmi la benzylamine, l'amine phénéthylque.

Le polysaccharide peut avoir un degré de polymérisation m compris entre 10 et 10000.

25 Dans un mode de réalisation, il a un degré de polymérisation m compris entre 10 et 1000.

Dans un autre mode de réalisation, il a un degré de polymérisation m compris entre 10 et 500.

30

Dans un mode de réalisation, l'invention concerne une composition caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps et de leurs fragments thérapeutiquement actifs.

Dans un mode de réalisation, les anticorps ou leurs fragments sont choisis dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés en cancérologie ayant pour cible :

- 5 - le CD 52 , le VEGF (vascular endothelial growth factor, facteur de croissance de l'endothelium vasculaire), l' EGF-R (Epidermal growth factor receptor, Récepteur du facteur de croissance épidermal), le CD 11a, le CCR4 (Chemokine C-C receptor 4, récepteur 4 des chémokines C-C), le CD 105, le CD 123, le CD 137, le CD 19, le CD 22, le CD 23, le CD 3, le CD 30, le CD 38, le CD 10
10 4, le CD 40, le CD 55SC-1, le CD 56, le CD 6, le CD 74, le CD 80, la CS1 (cell-surface glycoprotein 1, glycoprotéine de surface cellulaire 1), le CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, aka: CD152, antigène des lymphocytes T cytotoxiques 4), le DR5 (death receptor 5, récepteur de mort cellulaire 5), la Ep-CAM (Epithelial cell Adhesion Molecule, molécule d'adhésion des cellules
15 épithéliales), le folate receptor alpha le récepteur des folates alpha, ganglioside GD2, le ganglioside GD3, le GPNMB, la glycoprotéine NMB, le HGF/SF (hepatocyte growth factor/scatter factor, le facteur de croissance ou de dispersion des hépatocytes), l'IGF-1 (insulin-like growth factor, facteur de croissance similaire à l'insuline), l'IGF1-Receptor (Insulin-like Growth factor-1
20 Receptor, Récepteur du facteur de croissance similaire à l'insuline), l'IL 13 (interleukine-13), l'IL 6 (interleukine-6), l'IL-6R (interleukin-6 receptor, récepteur de l'interleukine 6), l'immunodominant fungal antigen heat shock protein 90 (hsp90), l'intégrine alpha 5 beta 3, le MHC (major histocompatibility complex) class II ou complexe majeur d'histocomaptibilité de type II, le MN-antigen (also
25 called G250-antigen, antigène MN ou G250), le MUC1, la PD-1 (programmed death 1, protéine de mort programmée 1), le PIGF (Placental Growth Factor, facteur de croissance placentaire), PDGFRa (platelet derived growth factor receptor alpha , récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes),
30 le prostate specific membrane antigen, (PSMA, antigène spécifique de la membrane de la prostate), la PTHrP (parathyroid hormone related protein, protéine similaire à l'hormone parathyroïdienne), le Récepteur du CD200, le Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL, ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B), le sphingosine-1-phosphate (S1P), le TGF beta, (transforming growth factor beta, facteur de croissance transformant
35 beta), le TRAIL (tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand) receptor 1, (récepteur 1 du ligand induisant l'apoptose par voie du TNF), le

tumor necrosis factor receptor 2 (récepteur 2 du facteur de nécrose des tumeurs), le vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2, récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), le CD 33, le CD 20 ou le CA125 (cancer antigen 125, antigène du cancer 125).

5 Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant l'alemtuzumab, le bevacizumab, le cetuximab, efalizumab, le gemtuzumab, le britumomab, l'ovarex mab, le panitumumab, rituximab, le tositumomab ou le trastuzumab.

10 Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés en dermatologie ayant pour cible :

- le TNF alpha (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des tumeurs alpha), l'IL 12, l'IL 15, l'IL 8, l'interféron alpha, le CD 3.

15 Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant l'adalimumab, l'ABT874, l'etanercept, l'AMG714, l'Humax-IL8, le MEDI545, l'otelixizumab ou l'infliximab.

20 Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies respiratoires et pulmonaires ayant pour cible :

- l'IL 4, le récepteur de l'IL 5 , l'IL 1 interleukine 1, l'IL 13, le tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1, récepteur 1 du facteur de nécrose des tumeurs), le CD 25 (cluster of differentiation 25, cluster de différenciation 25), le CTGF (Connective Tissue Growth Factor, Facteur de croissance des tissus connectifs), le TNF alpha, (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des tumeurs alpha), le GM-CSF (granulocyte monocyte colony stimulating factor, facteur de stimulation des colonies de granulocytes), le CD 23, le RSV, Respiratory Syncytial Virus (Virus Respiratoire Syncytial) l'IL 5, le Staphylococcus aureus clumping factor A (facteur d'aggrégation A de Staphylococcus aureus), le tissue factor (facteur tissulaire), l'IgE, immunoglobuline E ou le RSV (Respiratory Syncytial Virus-Virus Respiratoire Syncytial).

30 Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant l'AMG317, l'Anti-IL13, le BIW-8405, le canakinumab, le CAT354, le CNTO148, le Daclizumab, le FG-3019, le GC-1008, le golimumab,

35

le KB002, le lumiliximab, le MEDI557, le mepolizumab, le QAX576, le tefibazumab, le TNX-832, l'omalizumab ou le palivizumab

5 Les anticorps utilisés dans les maladies auto-immunes et inflammatoires, choisis parmi les anticorps ou fragments d'anticorps ayant pour cible :

- le TNF alpha (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des tumeurs alpha), le CD 25 (cluster of differentiation 25, cluster de différenciation 25), CD, le LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen, antigène associé aux fonctions lymphocytaires), le CD 3, l'IgE (immunoglobuline E), l'IL 6, le B7RP-1 (B7 related protein, protéine similaire à la protéine B7), le Blys (B lymphocytes stimulator, Stimulateur des lymphocytes B), le CCR4 (Chemokine C-C receptor 4, récepteur 4 des chémokines C-C), le CD 11a, le CD 20 (cluster of differentiation 20, cluster de différenciation 20), le CD 22 (cluster of differentiation 22, cluster de différenciation 22), le CD 23, le CD 4, le CD 40, le CD 44, le CD 95, le CXCL10, l'eotaxine 1, le GM-CSF (granulocyte monocyte colony stimulating factor, facteur de stimulation des colonies de granulocytes) , l'IL 1 (interleukine 1), l'IL 12, l'IL 13, l'IL 15, l'IL 18, l'IL 5, l'IL 8, l'IL 23, l'Intégrine alpha 4 beta 7, l'Intégrines alpha 4 beta 1 ou alpha 4 beta 7, l'interféron alpha, l'interféron gamma, le récepteur de l'interleukine-17, le Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL, ligant du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B), le VAP-1 (Vascular Adhesion Protein-1) l'inflammation receptor (récepteur d'inflammation de la protéine d'adhésion vasculaire 1) ou le VAP-1 (vascular adhesion protein-1, protéine d'adhésion vasculaire 1).

25

Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant l'adalimumab, le basiliximab, le daclizumab, l'efalizumab, le muromonab-CD3, l'omalizumab ou le tocilizumab.

30

Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies cardiovasculaires et circulatoires ayant pour cible :

- la glycoprotein IIb/IIIa receptor of human platelets, la glycoprotéine IIb/IIIa récepteur des plaquettes humaines, l'oxidized low density lipoprotein (oxLDL, lipoprotéine de basse densité oxydée), la digoxine ou le facteur VIII

35

Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant l'abciximab, le 7E3, le BI-204, le Digibind ou le TB402.

5 Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies du système nerveux central ayant pour cible :

10 - le CD 52, l'intégrines alpha 4 beta 1 ou alpha 4 beta 7, le peptide beta amyloïde, l'IL 12, l'IL 23, le CD 25 (cluster of differentiation 25- cluster de différenciation 25), la myelin associated glycoprotein (MAG, glycoprotéine associée à la myéline, le CD 20, ou le NGF (neural growth factor -facteur de croissance neurale).

15 Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant l'alemtuzumab, le natalizumab, l'ABT874, le Bapineuzumab, le CNTO 1275, le Daclizumab, le GSK249320, le rituximab, le RN624.

20 Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies gastrointestinales ayant pour cible :

- le TNF alpha (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des tumeurs alpha), le CD 25 (cluster of differentiation 25, cluster de différenciation 25), la toxine A de Clostridium difficile , le CXCL10, l'IL 5 ou les intégrines alpha 4 beta 1 ou alpha 4 beta 7.

25 Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant l'infliximab, l'adalimumab, le basiliximab, le CNTO148, golimumab, le MDX066, le MDX1100, le mepolizumab, le MLN02 ou le Reslizumab.

30 Les anticorps utilisés dans les maladies infectieuses, choisis parmi les anticorps ou fragments d'anticorps ayant pour cible :

35 - la Protéine d'enveloppe 2 du virus de l'hépatite C, la PS (PhosphatidylSerine, phosphatidylsérine), l'acide lipoteichoïque , la penicillin-binding protein (PBP protéine se fixant à la péniciline), le CD 4, le CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, aka: CD152, antigène des lymphocytes T cytotoxiques 4)), la PD-1 (programmed death 1, protéine de mort programmée

1), le West Nile Virus, virus du Nil de l'ouest) , le Fungal antigen heat shock protein 90 (protéine de choc thermique de fungus 90), la CCR5 (Chemokine C-C receptor 5, récepteur 5 des chémokines C-C), le virus de la rage, l'antigène de protection du Bacillus anthracis, le Staphylococcus aureus clumping factor A (facteur d'aggrégation A de Staphylococcus aureus), le Stx2 ou leTNF alpha, (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des tumeurs alpha).

Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant le Bavituximab le PEREGRINE, le BSYXA110, la cloxacillin, l'ibalizumab, le MDX010, le MDX1106, le MGAWN1, le Mycograb, le Pro140, le Rabies Antibody, le raxibacumab, le tefibazumab ou le TMA15.

Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies métaboliques et en endocrinologie ayant pour cible :

- l'IL 1 (interleukine 1), le GCGR (glucagon receptor, récepteur du glucagon), la PTHrP (parathyroid hormone related protein, protéine similaire à l'hormone parathyroïdienne) ou le CD 3.

Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant l'IOR-T3, l'AMG108, l'AMG477, le CAL, le canakinumab, l'otelixizumab, le Teplizumab ou le XOMA052.

Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les dans les maladies métaboliques féminines ayant pour cible :

- le Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL, ligant du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B)

Dans un mode de réalisation, les anticorps sont choisis dans le groupe des anticorps comprenant le Denosumab.

Dans un mode de réalisation l'anticorps est le cetuximab.

Dans un mode de réalisation l'anticorps est le bevacizumab.

L'invention concerne également un procédé d'optimisation de la stabilisation d'une formulation d'un anticorps monoclonal comprenant les étapes suivantes :

- on dispose d'un anticorps monoclonal

- on dispose de la bibliothèque de polymères amphiphiles comprenant les polysaccharides ci-dessus définis
- on mesure la stabilisation thermique dudit anticorps
- on détermine le ou les polysaccharide(s) amphiphile(s) susceptible(s) d'apporter la meilleure stabilisation aux concentrations des formulations pharmaceutiques
- on formule ledit anticorps en présence dudit ou desdits polysaccharide(s) amphiphile(s).

10 Dans un mode de réalisation, la mesure de la stabilisation thermique est effectuée par incubation de l'anticorps ou du complexe à 56°C pendant 1 à 5 jours. Lorsque l'anticorps seul ou complexé est déstabilisé, il s'agrège. Cette agrégation est suivie en mesurant la diffusion de lumière à 450 nm.

15 L'invention concerne également une formulation pharmaceutique comprenant une composition selon l'invention le rapport molaire polysaccharide/anticorps compris entre 0,2 et 20, de préférence entre 0,5 et 10.

20 La concentration en anticorps dans les formulations est de préférence dans l'intervalle compris entre 1 mg/ml à environ 250 mg/ml. Cette concentration est déterminée par le mode de formulation, par exemple pour une formulation intra-veineuse la concentration sera comprise entre 1 et 50 mg/ml, pour une formulation sous-cutanée ou intramusculaire la concentration sera comprise entre 50 et environ 200 mg/ml.

Les formulations sont de préférence des formulations aqueuses.

25 Les formulations selon l'invention peuvent comprendre en outre des tensio-actifs comme par exemple le polysorbate dans des concentrations comprises entre 0,0001 et 1,0 %.

La formulation peut contenir un sel pour maintenir ou restaurer l'isotonicité, par exemple du chlorure de sodium.

30

Exemple 1: Synthèse du polymère 1, dextranéméthylcarboxylate de sodium modifié par la dodécylamine

35 8 g (soit 148 mmol de fonctions hydroxyles) de dextrane de masse molaire moyenne en poids d'environ 40 kg/mol (Fluka) sont solubilisés dans de l'eau à 42 g/L. A cette solution sont ajoutés 15 mL de NaOH 10 N (148 mmol NaOH). Le mélange est porté

à 35°C puis 23 g (198 mmol) de chloroacétate de sodium sont ajoutés. La température du milieu réactionnel est portée à 60°C à 0.5°C/min puis maintenue à 60°C pendant 100 minutes. Le milieu réactionnel est dilué avec 200 mL d'eau, neutralisé à l'acide acétique et purifié par ultrafiltration sur membrane PES de 5 kD contre 6 volumes d'eau. La solution finale est dosée par extrait sec pour déterminer la concentration en polymère ;
5 puis dosée par dosage acide/base dans de l'eau/acétone 50 / 50 (V/V) pour déterminer le degré de substitution en méthylcarboxylates.

D'après l'extrait sec : [polymère] = 31.5 mg/g

D'après le dosage acide/base : Le degré de substitution des fonctions
10 hydroxyles par des fonctions méthylcarboxylates est de 1.04 par motif saccharidique.

La solution de dextraneméthylcarboxylate de sodium est passée sur une résine Purolite (anionique) pour obtenir le dextraneméthylcarboxylique acide qui est ensuite lyophilisé pendant 18 heures.

15

7,5 g de dextraneméthylcarboxylique acide (34 mmol fonction méthylcarboxylique acide) sont solubilisés dans le DMF à 45 g/L puis refroidis à 0°C. 0,65 g de dodécylamine (3,5 mmol) et 3,69 g de triéthylamine sont mis en suspension dans du DMF à 100 g/L. Une fois la solution de polymère à 0°C, 3,69 g (36 mmol) de N-méthylmorpholine et 4.98 g (36 mmol) de chloroformiate d'isobutyl sont ensuite ajoutés.
20 Après 10 min de réaction, la solution de dodécylamine et de triéthylamine est ajoutée. Le milieu est ensuite maintenu à 10°C durant 3 heures puis chauffé à 20°C. Une fois à 20°C, 10 mL d'eau sont ajoutés. Le milieu est coulé dans 820 mL d'une solution eau/éthanol 50/50 sous vive agitation. La solution est ultrafiltrée sur membrane PES 5 kD contre 10
25 volumes de solution NaCl 0.9% puis 5 volumes d'eau. La concentration de la solution de polymère est déterminée par extrait sec. Une fraction de solution est lyophilisée et analysée par RMN 1H dans D₂O pour déterminer le DS en dodécylamine greffée.

D'après l'extrait sec : [polymère modifié] = 25,9 mg/g

D'après la RMN ¹H : La fraction molaire des acides modifiés par la dodécylamine
30 par unité saccharidique est de 0,10.

Exemple 2 : Synthèse du polymère 2, dextraneméthylcarboxylate de sodium modifié par un dérivé du cholestérol

L'ester cholestérique de la leucine est obtenu selon le procédé décrit dans le
35 brevet (Kenji, M et al., US4826818).

8 g (soit 148 mmol de fonctions hydroxyles) de dextrane de masse molaire moyenne en poids d'environ 40 kg/mol (Fluka) sont solubilisés dans de l'eau à 42 g/L. A cette solution sont ajoutés 15 mL de NaOH 10 N (148 mmol NaOH). Le mélange est porté à 35°C puis 23 g (198 mmol) de chloroacétate de sodium sont ajoutés. La température du milieu réactionnel est portée à 60°C à 0.5°C/min puis maintenue à 60°C pendant 100 minutes. Le milieu réactionnel est dilué avec 200 mL d'eau, neutralisé à l'acide acétique et purifié par ultrafiltration sur membrane PES de 5 kD contre 6 volumes d'eau. La solution finale est dosée par extrait sec pour déterminer la concentration en polymère ; puis dosée par dosage acide/base dans de l'eau/acétone 50 / 50 (V/V) pour déterminer le degré de substitution en méthylcarboxylates.

D'après l'extrait sec : [polymère] = 31.5 mg/g

D'après le dosage acide/base : Le degré de substitution des fonctions hydroxyles par des fonctions méthylcarboxylates est de 1.04 par motif saccharidique.

La solution de dextraneméthylcarboxylate de sodium est passée sur une résine Purolite (anionique) pour obtenir le dextraneméthylcarboxylique acide qui est ensuite lyophilisé pendant 18 heures.

8 g de dextraneméthylcarboxylique acide (37 mmol fonction méthylcarboxylique acide) sont solubilisés dans le DMF à 45 g/L puis refroidis à 0°C. 0,73 g de l'ester cholestéryl de la leucine, sel d'acide partoluènesulfonique (1 mmol) est mis en suspension dans du DMF à 100 g/L. 0,11 g de triéthylamine (1 mmol) est ensuite ajoutée à cette suspension. Une fois la solution de polymère à 0°C, 0,109 g (1 mmol) de NMM et 0.117 g (1 mmol) de EtOCOCl sont ensuite ajoutés. Après 10 min de réaction, la suspension de leucinate de cholestérol est ajoutée. Le milieu est ensuite maintenu à 4°C durant 15 minutes. Le milieu est ensuite chauffé à 30°C. Une fois à 30°C, le milieu est ensuite coulé dans une solution de 3,76 g de NMM (37 mmol) à 5 g/L sous vive agitation. La solution est ultrafiltrée sur membrane PES 10 kD contre 10 volumes de solution NaCl 0.9% puis 5 volumes d'eau. La concentration de la solution de polymère est déterminée par extrait sec. Une fraction de solution est lyophilisée et analysée par RMN 1H dans D2O pour déterminer le DS en Lleucinate de cholesterol greffé.

D'après l'extrait sec : [polymère modifié] = 12,9 mg/g

D'après la RMN ¹H : La fraction molaire des acides modifiés par le leucinate de cholesterol par unité saccharidique est de 0,03.

Exemple 3: Synthèse du polymère 3, dextranesuccinate de sodium modifié par un dérivé du cholestérol

L'ester cholestérique de la leucine est obtenu selon le procédé décrit dans le brevet (Kenji, M et al., US4826818).

5

Le dextranesuccinate de sodium est obtenu à partir du dextrane 40 selon la méthode décrite dans l'article de Sanchez-Chaves et al. (Sanchez-Chaves, Manuel et al., Polymer 1998, 39 (13), 2751-2757.) Le taux de fonctions acides par unité glycosidique (i) est de 1.46 d'après la RMN 1H dans D2O/NaOD.

10

La solution de dextranesuccinate de sodium est passée sur une résine Purolite (anionique) pour obtenir le dextranesuccinique acide qui est ensuite lyophilisé pendant 18 heures.

15

7.1 g de dextranesuccinique acide (23 mmol) sont solubilisés dans le DMF à 44 mg/mL. La solution est refroidie à 0°C. 0,77 g de l'ester cholestérique de la leucine, sel d'acide paratoluènesulfonique (1 mmol) est mis en suspension dans du DMF à 100 g/L. 0,12 g de triéthylamine (1 mmol) est ensuite ajouté à cette suspension. Une fois la solution de polymère à 0°C, 0.116 g (1 mmol) de NMM et 0.124 g (1 mmol) de EtOCOCI sont ensuite ajoutés. Après 10 min de réaction, la suspension de leucinate de cholestérol est ajoutée. Le milieu est ensuite maintenu à 4°C durant 15 minutes. Le milieu est ensuite chauffé à 30°C. Une fois à 30°C, le milieu est ensuite coulé dans une solution de 3.39 g de NMM (33 mmol) à 5 g/L sous vive agitation. La solution est ultrafiltrée sur membrane PES 10 kD contre 10 volumes de solution NaCl 0.9% puis 5 volumes d'eau. La concentration de la solution de polymère est déterminée par extrait sec. Une fraction de solution est lyophilisée et analysée par RMN 1H dans D2O pour déterminer le DS en leucinate de cholestérol greffé.

20

25

30

D'après l'extrait sec : [polymère modifié] = 17,5 mg/g

D'après la RMN ¹H : La fraction molaire des acides modifiés par le leucinate de cholestérol par unité saccharidique est de 0,05.

Exemple 4: Synthèse du polymère 4, dextranéméthylcarboxylate de sodium modifié par un dérivé de l'octanol

L'ester octanoïque de la glycine est obtenu selon le procédé décrit dans le brevet (Kenji, M et al., US4826818).

35

Le dextranéméthylcarboxylate de sodium modifié par un dérivé de l'octanol est obtenu à partir de l'ester octanoïque de la glycine selon le procédé décrit à l'exemple 1. La fraction molaire des acides modifiés par l'ester octanoïque de la glycine par unité saccharidique est de 0,1.

5

Exemple 5: Synthèse du polymère 5, dextranéméthylcarboxylate de sodium modifié par un dérivé 2-éthylbutanol

L'ester 2-éthylbutanoïque de la leucine est obtenu selon le procédé décrit dans le brevet (Kenji, M et al., US4826818).

10

Le dextranéméthylcarboxylate de sodium modifié par un dérivé du 2-éthylbutanol est obtenu à partir de l'ester 2-éthylbutanoïque de la leucine selon le procédé décrit à l'exemple 1. La fraction molaire des acides modifiés par l'ester 2-éthylbutanoïque de la leucine par unité saccharidique est de 0,17.

15

Exemple 6: Synthèse du polymère 6, dextranéméthylcarboxylate de sodium modifié par un dérivé du dodécanol

L'ester dodécanoïque de la phénylalanine est obtenu selon le procédé décrit dans le brevet (Kenji, M et al., US4826818).

20

Le dextranéméthylcarboxylate de sodium modifié par un dérivé du dodécanol est obtenu à partir de l'ester dodécanoïque de la phénylalanine selon le procédé décrit à l'exemple 1. La fraction molaire des acides modifiés par l'ester dodécanoïque de la phénylalanine par unité saccharidique est de 0,1.

25

Exemple 7: Synthèse du polymère 7, dextranéméthylcarboxylate de sodium modifié par un dérivé de l'alcool benzylique

L'ester benzylique de la phénylalanine est obtenu selon le procédé décrit dans le brevet (Kenji, M et al., US4826818).

30

Le dextranéméthylcarboxylate de sodium modifié par un dérivé de l'alcool benzylique est obtenu à partir de l'ester benzylique de la phénylalanine selon le procédé décrit à l'exemple 1. La fraction molaire des acides modifiés par l'ester benzylique de la phénylalanine par unité saccharidique est de 0,43.

35

Contre-exemple 1 : Synthèse du polymère 8, dextranéméthylcarboxylate non modifié par un alcool hydrophobe ou une amine hydrophobe

Le dextranéméthylcarboxylate de sodium est obtenu comme décrit dans la première partie de l'exemple 1. La fraction molaire des acides modifiés par un alcool hydrophobe ou une amine hydrophobe est nulle.

Description du test de stabilité

10 Ce test permet de mesurer la stabilisation thermique d'anticorps monoclonaux par l'interaction avec des polymères. La stabilité thermique se fait par incubation de l'anticorps ou du complexe à 56°C pendant 1 à 5 jours. Lorsque l'anticorps seul ou complexé est déstabilisé, il s'agrège. Cette agrégation est suivie en mesurant la diffusion de lumière à 450 nm.

15

Détermination de la concentration d'étude en anticorps.

Malgré leur similarité, les anticorps monoclonaux ont des solubilités ou des stabilités différentes aux concentrations de formulation. Pour utiliser ce test, il faut premièrement déterminer une concentration d'anticorps permettant de mesurer un signal suffisant de déstabilisation. Pour cela, 200 µl d'anticorps monoclonal à des concentrations de 1, 2, 4, 6, 10 mg/ml par exemple est incubé à 56°C pendant 48 heures. L'absorbance à 450 nm est mesurée à t₀ et à t_{48h}. La concentration d'étude est déterminée comme la concentration minimale pour laquelle la différence d'absorbance entre le t_{48h} et le t₀ est d'au moins 0,5 pour un trajet optique de 1 cm.

25

Etude de la stabilisation due aux polymères.

100 µl d'anticorps à 2 fois la concentration d'étude sont mélangés avec 100 µl de polymère à la même concentration molaire afin d'obtenir une solution d'anticorps à la concentration d'étude en présence de polymère au ratio molaire 1/1. La formulation est incubée à 56°C pendant 5 jours et l'absorbance à 450 nm est mesurée à t₀, t_{24h}, t_{48h} et t_{96h} puis toutes les 24 heures. Un polymère est jugé positivement (+) s'il conduit à une absorbance plus faible que celle obtenue avec l'anticorps seul aux différents temps d'analyse. Un polymère est jugé très positivement (++) s'il conduit à une absorbance beaucoup plus faible que celle obtenue avec l'anticorps seul aux différents temps d'analyse. Dans les deux cas, cela indique une plus faible agrégation de l'anticorps monoclonal et donc une stabilisation thermique de l'anticorps monoclonal par le polymère.

35

Le polymère est jugé négativement (-), s'il conduit à une absorbance sensiblement égale à celle obtenue avec l'anticorps seul aux différents temps d'analyse.

Résultats obtenus :

5

Cetuximab (ERBITUX) à 1,3 mg/ml

Polymère n°	Stabilisation
1	++
2	+
3	++
4	+
5	++
6	+
7	++
8	-

10

Bevacizumab (AVASTIN) à 6 mg/ml

Polysaccharides	Stabilisation
2	++
1	+
8	-

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique stable comprenant au moins un anticorps
5 monoclonal et au moins un polysaccharide amphiphile, choisi dans dans le groupe des polysaccharides amphiphiles comportant des groupes fonctionnels carboxyles en partie substitués par au moins un dérivé d'alcool hydrophobe ou par une amine hydrophobe.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les
10 polysaccharides amphiphiles sont des polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles dont au moins un est substitué par un dérivé d'alcool hydrophobe, noté Ah :

- ledit alcool hydrophobe (Ah) est greffé ou lié au polysaccharide anionique par un
15 bras de couplage R, ledit bras de couplage étant lié au polysaccharide anionique par une fonction F ladite fonction F résultant du couplage entre la fonction amine du bras de liaison R et une fonction carboxyle du polysaccharide anionique, et ledit bras de couplage étant lié à l'alcool hydrophobe par une fonction G résultant du couplage entre une fonction carboxyle, isocyanate, thioacide ou alcool du bras de couplage et une fonction de l'alcool hydrophobe, les fonctions
20 carboxyles du polysaccharide anionique non substituées étant sous forme de carboxylate de cation, alcalin de préférence comme Na⁺ ou K⁺.

- F étant une fonction amide,

- G étant soit une fonction ester, thioester, carbonate, carbamate,

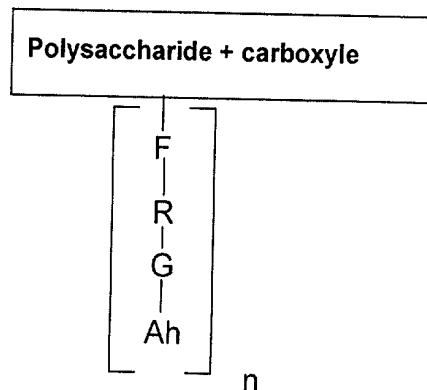
- R étant une chaîne comprenant entre 1 et 18 carbones,
25 éventuellement branchée et/ou insaturée, éventuellement comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que O, N ou/et S, et ayant au moins une fonction acide,

- Ah est un reste d'un alcool hydrophobe, produit du couplage entre la fonction
30 hydroxyle de l'alcool hydrophobe et au moins une fonction électrophile portée par le groupement R.

3. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les polysaccharides amphiphiles sont des polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles dont au moins un est substitué par un dérivé d'amine hydrophobe, noté Amh :

- 5 - ladite amine hydrophobe est greffée ou liée au polysaccharide anionique par une fonction amide F ladite fonction amide F résultant du couplage entre la fonction amine de l'amine hydrophobe et une fonction carboxyle du polysaccharide anionique, les fonctions carboxyles du polysaccharide anionique non substituées étant sous forme de carboxylate de cation, alcalin de préférence
10 comme Na⁺ ou K⁺.
- Amh est un reste d'une amine hydrophobe, produit du couplage entre la fonction amine de l'amine hydrophobe et au moins une fonction électrophile portée par le groupement R.

15 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que le polysaccharide amphiphile comportant des groupes fonctionnels carboxyles en partie substitués par des alcools hydrophobes est choisi parmi les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles de formule générale I :



20

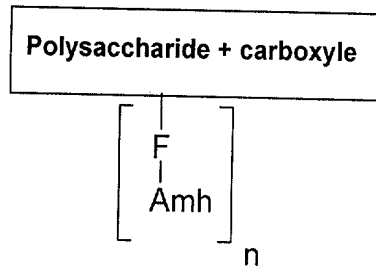
Formule I

- dans laquelle, n représente la fraction molaire des fonctions carboxyles du polysaccharide substituées par F-R-G-Ah et est comprise entre 0,01 et 0,7,

- 25 - F, R, G et Ah répondant aux définitions données ci-dessus, et lorsque la fonction carboxyle du polysaccharide n'est pas substituée par F-R-G-Ah, alors la ou les groupes fonctionnels carboxyles du polysaccharide sont des carboxylates de cation, alcalin de préférence comme Na⁺ ou K⁺.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, caractérisée en ce que le polysaccharide comportant des groupes fonctionnels carboxyles greffé avec des amines hydrophobes est choisi parmi les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles de formule générale I :

5



Formule III

10 - dans laquelle, n représente la fraction molaire des fonctions carboxyles du polysaccharide substituées par F-Amh et est comprise entre 0,01 et 0,7,

- F et Amh répondant aux définitions données ci-dessus, et lorsque la fonction carboxyle du polysaccharide n'est pas substituée par F-Amh, alors la ou les fonctions carboxyles du polysaccharide sont des carboxylates de cation, alcalin de préférence comme Na⁺ ou K⁺.

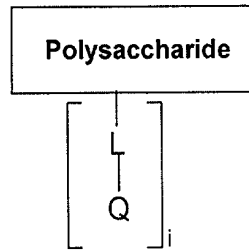
15

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles sont des polysaccharides naturellement porteurs de groupes fonctionnels carboxyles et sont choisis dans le groupe constitué par l'alginate, le hyaluronane, le galacturonane.

20

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les polysaccharides comportant des groupes fonctionnels carboxyles sont des polysaccharides synthétiques obtenus à partir de polysaccharides comportant naturellement des groupes fonctionnels carboxyles ou à partir de polysaccharides neutres sur lesquels au moins 15 groupes fonctionnels carboxyles pour 100 unités saccharidiques ont été greffées de formule générale II.

25



II

- les polysaccharides naturels étant choisis dans le groupe des polysaccharides constitués en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,6) et/ou (1,4) et/ou (1,3) et/ou (1,2),

- L étant une liaison résultant du couplage entre le bras de liaison Q et une fonction -OH du polysaccharide et étant soit une fonction ester, thioester, carbonate, carbamate ou éther,

- i représente la fraction molaire des substituants L-Q par unité saccharidique du polysaccharide

Q étant une chaîne comprenant entre 1 et 18 carbones, éventuellement branchée et/ou insaturée comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que O, N ou/et S, et comportant au moins un groupe fonctionnel carboxyle, - CO₂H

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,6) et est le dextrane.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que Dans un mode de réalisation, le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4) et est choisi dans le groupe constitué par le pullulane, l'alginate, le hyaluronane, le xylane, le galacturonane ou une cellulose soluble dans l'eau.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,3), et est un curdlane.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,2), et est une inuline.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4) et (1,3), et est un glucane.

5 13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le polysaccharide est constitué en majorité de liaisons glycosidiques de type (1,4), et (1,3) et (1,2), et est le mannane.

10 14. Composition selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés en cancérologie ayant pour cible :

- le CD 52, le VEGF (vascular endothelial growth factor, facteur de croissance de l'endothelium vasculaire), l' EGF-R (Epidermal growth factor receptor, Récepteur du facteur de croissance épidermal), le CD 11a, le CCR4 (Chemokine C-C receptor 4, récepteur 4 des chémokines C-C), le CD 105, le CD 123, le CD 137, le CD 19, le CD 22, le CD 23, le CD 3, le CD 30, le CD 38, le CD 4, le CD 40, le CD 55SC-1, le CD 56, le CD 6, le CD 74, le CD 80, la CS1 (cell-surface glycoprotein 1, glycoprotéine de surface cellulaire 1), le CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, aka: CD152, antigène des lymphocytes T cytotoxiques 4), le DR5 (death receptor 5, récepteur de mort cellulaire 5), la Ep-CAM (Epithelial cell Adhesion Molecule, molécule d'adhésion des cellules épithéliales), le folate receptor alpha le récepteur des folates alpha, ganglioside GD2, le ganglioside GD3, le GPNMB, la glycoprotéine NMB, le HGF/SF (hepatocyte growth factor/scatter factor, le facteur de croissance ou de dispersion des hépatocytes), l'IGF-1 (insulin-like growth factor, facteur de croissance similaire à l'insuline), l'IGF1-Receptor (Insulin-like Growth factor-1 Receptor, Récepteur du facteur de croissance similaire à l'insuline), l'IL 13 (interleukine-13), l'IL 6 (interleukine-6), l'IL-6R (interleukin-6 receptor, récepteur de l'interleukine 6), l'immunodominant fungal antigen heat shock protein 90 (hsp90), l'intégrine alpha 5 beta 3, le MHC (major histocompatibility complex) class II ou complexe majeur d'histocomaptibilité de type II, le MN-antigen (also called G250-antigen, antigène MN ou G250), le MUC1, la PD-1 (programmed death 1, protéine de mort programmée 1), le PIGF (Placental Growth Factor, facteur de croissance placentaire), PDGFRa (platelet derived growth factor receptor alpha, récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes), le prostate specific membrane antigen, (PSMA, antigène spécifique de la

5 membrane de la prostate), la PTHrP (parathyroid hormone related protein, protéine similaire à l'hormone parathyroïdienne), le Récepteur du CD200, le Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL, ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B), le sphingosine-1-phosphate (S1P), le TGF beta, (transforming growth factor beta, facteur de croissance transformant beta), le TRAIL (tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand) receptor 1, (récepteur 1 du ligand induisant l'apoptose par voie du TNF), le tumor necrosis factor receptor 2 (récepteur 2 du facteur de nécrose des tumeurs), le vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2, récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothelium vasculaire), le CD 33, le CD 20, le CA125 (cancer antigen 125, antigène du cancer 125) ou l'Epidermal growth factor receptor (Récepteur du facteur de croissance épidermal).

15 15. Composition selon la revendication 14 caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant l'alemtuzumab, le bevacizumab, le cetuximab, efalizumab, le gemtuzumab, le britumomab, l'ovarex mab, le panitumumab, rituximab, le tositumomab et le trastuzumab.

20 16. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés en dermatologie ayant pour cible :

25 - le TNF alpha, (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des tumeurs alpha), l'IL 12, le TNF alpha, (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des tumeurs alpha), l'IL 15, l'IL 8, l'interféron alpha, le CD 3, le TNF alpha, (tumor necrosis factor alpha ou le facteur de nécrose des tumeurs alpha).

30 17. Composition selon la revendication 16 caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant l'adalimumab, l'ABT874, l'etanercept, l'AMG714, l'HuMax-IL8, le MEDI545, l'otelixizumab et l'infliximab.

18. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés en dans les maladies respiratoires et pulmonaires ayant pour cible :

35 - l'IL 4 et 13, l'IL 13, le récepteur de l'IL 5 , l'IL 1 interleukine 1, l'IL 13, le tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1, récepteur 1 du facteur de nécrose des tumeurs), le CD 25 (cluster of differentiation 25, cluster de différenciation

25), le CTGF (Connective Tissue Growth Factor, Facteur de croissance des
tissus connectifs), le TNF alpha, (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose
des tumeurs alpha), le GM-CSF (granulocyte monocyte colony stimulating factor,
facteur de stimulation des colonies de granulocytes), le CD 23, le RSV,
5 Respiratory Syncytial Virus (Virus Respiratoire Syncytial) l'IL 5, l'IL 13, le
Staphylococcus aureus clumping factor A (facteur d'aggrégation A de
Staphylococcus aureus), le tissue factor (facteur tissulaire), l'IgE,
immunoglobuline E ou le RSV (Respiratory Syncytial Virus-Virus Respiratoire
Syncytial).

10

19. Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'anticorps
est choisi dans le groupe des anticorps comprenant l'AMG317, l'Anti-IL13, le BIW-8405, le
canakinumab, le CAT354, le CNTO148, le Daclizumab, le FG-3019, le GC-1008, le
golimumab, le KB002, le lumiliximab, le MEDI557, le mepolizumab, le QAX576, le
15 tefibazumab, le TNX-832, l'omalizumab et le palivizumab

20

20. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce
que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés
dans les maladies auto-immunes et inflammatoires, choisis parmi les anticorps ayant pour
cible :

25

- le TNF alpha (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des
tumeurs alpha), le CD 25 (cluster of differentiation 25, cluster de différenciation
25), CD, le LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen, antigène associé
aux fonctions lymphocitaires), le CD 3, l'IgE (immunoglobuline E), l'IL 6, le
B7RP-1 (B7 related protein, protéine similaire à la protéine B7), le Blys (B
lymphocytes stimulator, Stimulateur des lymphocytes B), le CCR4 (Chemokine C-
C receptor 4, récepteur 4 des chémokines C-C), le CD 11a, le CD 20 (cluster of
differentiation 20, cluster de différenciation 20), le CD 22 (cluster of
differentiation 22, cluster de différenciation 22), le CD 23, le CD 4, le CD 40, le
30 CD 44, le CD 95, le CXCL10, l'eotaxine 1, le GM-CSF (granulocyte monocyte
colony stimulating factor, facteur de stimulation des colonies de granulocytes) ,
l'IL 1 (interleukine 1), l'IL 12, l'IL 13, l'IL 15, l'IL 18, l'IL 5, l'IL 8, l'IL12, l'IL 23,
l'Intégrine alpha 4 beta 7, l'Intégrines alpha 4 beta 1 ou alpha 4 beta 7,
l'interféron alpha, l'interféron gamma, le récepteur de l'interleukine-17, le
35 Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL, ligand du récepteur
activateur du facteur nucléaire kappa B), le VAP-1 (Vascular Adhesion Protein-1)

l'inflammation receptor(récepteur d'inflammation de la protéine d'adhésion vasculaire 1) ou le VAP-1 (vascular adhesion protein-1, protéine d'adhésion vasculaire 1).

5 21. Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant l'adalimumab, le basiliximab, le daclizumab, l'efalizumab, le muromonab-CD3, l'omalizumab et le tocilizumab.

10 22. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies cardiovasculaires et circulatoires ayant pour cible :

- la glycoprotein IIb/IIIa receptor of human platelets, la glycoprotéine IIb/IIIa récepteur des plaquettes humaines, l'oxidized low density lipoprotein (oxLDL, lipoprotéine de basse densité oxidée), la digoxine ou le facteur VIII.

15

23. Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant l'abciximab, le 7E3, le BI-204, le Digibind et le TB402.

20 24. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies du système nerveux central ayant pour cible :

- le CD 52, l'intégrines alpha 4 beta 1 ou alpha 4 beta 7, l'IL 12, le peptide beta amyloïde, l'IL 12, l'IL 23, le CD 25 (cluster of differentiation 25-cluster de différenciation 25), la myelin associated glycoprotein (MAG, glycoprotéine associée à la myéline, le CD 20, ou le NGF (neural growth factor - facteur de croissance neurale).

25

25. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant l'alemtuzumab, le natalizumab, l'ABT874, le Bapineuzumab, le CNTO 1275, le Daclizumab, le GSK249320, le rituximab, et le RN624.

30

26. Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant une des revendications 1 à 14,

35

caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies gastrointestinales ayant pour cible :

- le TNF alpha (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des tumeurs alpha), le CD 25 (cluster of differentiation 25, cluster de différenciation 25), la toxine A de Clostridium difficile , le CXCL10, l'IL 5 ou les intégrines alpha 4 beta 1 ou alpha 4 beta 7.

27. Composition selon la revendication 26, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant l'infliximab, l'adalimumab, le basiliximab, le CNTO148, golimumab, le MDX066, le MDX1100, le mepolizumab, le MLN02 et le Reslizumab.

28. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies infectieuses, choisis parmi les anticorps ayant pour cible :

- la Protéine d'enveloppe 2 du virus de l'hépatite C, la PS (PhosphatidylSerine, phosphatidylsérine), l'acide lipoteichoïque , la penicillin-binding protein (PBP protéine se fixant à la péniciline), le CD 4, le CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, aka: CD152, antigène des lymphocytes T cytotoxiques 4)), la PD-1 (programmed death 1, protéine de mort programmée 1), le West Nile Virus, virus du Nil de l'ouest) , le Fungal antigen heat shock protein 90 (protéine de choc thermique de fungus 90), la CCR5 (Chemokine C-C receptor 5, récepteur 5 des chémokines C-C), le virus de la rage, l'antigène de protection du Bacillus anthracis, le Staphylococcus aureus clumping factor A (facteur d'aggrégation A de Staphylococcus aureus), le Stx2 ou leTNF alpha, (tumor necrosis factor alpha, facteur de nécrose des tumeurs alpha).

29. Composition selon la revendication 28, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant le Bavituximab le PEREGRINE, le BSYXA110, la cloxacillin, l'ibalizumab, le MDX010, le MDX1106, le MGAWN1, le Mycograb, le Pro140, le Rabies Antibody, le raxibacumab, le tefibazumab et le TMA15.

30. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps ou fragments d'anticorps utilisés dans les maladies métaboliques et en endocrinologie ayant pour cible :

- le CD 3, l'IL 1 (interleukine 1), le GCGR (glucagon receptor, récepteur du glucagon), la PTHrP (parathyroid hormone related protein, protéine similaire à l'hormone parathyroïdienne) ou le CD 3.

5 31. Composition selon la revendication 30, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant l'IGOR-T3, l'AMG108, l'AMG477, le CAL, le canakinumab, l'otelixizumab, le Teplizumab et le XOMA052.

10 32. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps utilisés dans les maladies métaboliques féminines ayant pour cible :

- le Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL, ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B)

15 33. Composition selon la revendication 32, caractérisée en ce que l'anticorps est choisi dans le groupe des anticorps comprenant le Denosumab.

20 34. Composition selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que l'anticorps est le bevacizumab.

35 35. Composition selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que l'anticorps est le cetuximab.

25 36. Procédé d'optimisation de la stabilisation d'une formulation d'un anticorps monoclonal comprenant les étapes de :

- on dispose d'un anticorps monoclonal
 - on dispose de la bibliothèque de polymères amphiphiles comprenant les polysaccharides ci-dessus définis
 - on mesure la stabilisation thermique dudit anticorps
 - 30 - on détermine le ou les polysaccharide(s) amphiphile(s) susceptible(s) d'apporter la meilleure stabilisation aux concentrations des formulations pharmaceutiques
 - on formule ledit anticorps en présence dudit ou desdits polysaccharide(s) amphiphile(s).
- 35



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 717397
FR 0807438

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		
Y	EP 1 475 100 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 10 novembre 2004 (2004-11-10) revendications; page 3, [0012]; page 5, [0030]; 6, [0035-0036] -----	1-36	A61K39/395 A61K47/36 A61P35/00 A61P17/00 A61P11/00
Y	WO 2008/038111 A1 (PROTEINS & PEPTIDES MAN [FR]; SOULA REMI [FR]; SOULA GERARD [FR]) 3 avril 2008 (2008-04-03) pages 3-9; revendications -----	1-36	A61P37/00 A61P9/00 A61P25/00 A61P31/00
Y	WO 2007/147001 A2 (IMCLONE SYSTEMS INC [US]; AGARKHED MEERA [US]; SRIVASTAVA ARVIND [US];) 21 décembre 2007 (2007-12-21) page 10, [41] -----	1-36	
Y	WO 02/096457 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; GENENTECH INC [US]) 5 décembre 2002 (2002-12-05) revendications -----	1-36	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	DATABASE EPODOC EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; 12 mars 2003 (2003-03-12), KONG JIAN: "Hepatitis B vaccine preparation" XP002532485 * abrégé *	1-36	A61K
Y	-& CN 1 401 389 A (LUZHU BIO TECH CO LTD BEIJING [CN]) 12 mars 2003 (2003-03-12) * abrégé * -----	1-36	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 juin 2009		Hennard, Christophe	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		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.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 717397
FR 0807438

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		
A	SAWANT R M ET AL: "SMART" drug delivery systems: Double-targeted pH-responsive pharmaceutical nanocarriers" BIOCONJUGATE CHEMISTRY 200607 US, vol. 17, no. 4, juillet 2006 (2006-07), pages 943-949, XP002532481 ISSN: 1043-1802 page 945, colonne droite; page 947, figure 3	1-36	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
A	US 5 208 146 A (IRIE REIKO F [US]) 4 mai 1993 (1993-05-04) colonne 4, ligne 34 - colonne 5, ligne 19	1-36	
A	WO 01/14881 A1 (BIOCRYSTAL LTD [US]) 1 mars 2001 (2001-03-01) exemple 1; revendications	1-36	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 juin 2009		Hennard, Christophe	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0807438 FA 717397**

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 17-06-2009

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
EP 1475100	A1	10-11-2004	AU 2003211990	A1 04-09-2003
			AU 2003211991	A1 04-09-2003
			AU 2008243208	A1 04-12-2008
			BR 0307702	A 04-01-2005
			CA 2474943	A1 21-08-2003
			CN 1638798	A 13-07-2005
			CN 101066450	A 07-11-2007
			EP 1475101	A1 10-11-2004
			HR 20040710	A2 30-06-2005
			WO 03068259	A1 21-08-2003
			WO 03068260	A1 21-08-2003
			JP 3792698	B2 05-07-2006
			JP 2004292455	A 21-10-2004
			MX PA04007924	A 17-05-2005
			NZ 534542	A 31-08-2006
			RU 2335299	C2 10-10-2008
			US 2008306247	A1 11-12-2008
			US 2009131639	A1 21-05-2009
			US 2005214278	A1 29-09-2005
			US 2005118163	A1 02-06-2005
ZA 200406230	A 28-06-2006			

WO 2008038111	A1	03-04-2008	AU 2007301670	A1 03-04-2008
			CA 2664650	A1 03-04-2008
			EP 2066700	A1 10-06-2009
			FR 2914305	A1 03-10-2008
			US 2008234227	A1 25-09-2008

WO 2007147001	A2	21-12-2007	AU 2007260769	A1 21-12-2007
			CA 2654794	A1 21-12-2007
			CN 101466404	A 24-06-2009
			EC SP088962	A 30-01-2009
			EP 2029163	A2 04-03-2009
			KR 20090021298	A 02-03-2009

WO 02096457	A2	05-12-2002	BR 0209777	A 01-06-2004
			CA 2448345	A1 05-12-2002
			CN 1537015	A 13-10-2004
			EP 1397159	A2 17-03-2004
			JP 2004532262	T 21-10-2004
			US 2006127395	A1 15-06-2006
			US 2004170623	A1 02-09-2004

CN 1401389	A	12-03-2003	AUCUN	

US 5208146	A	04-05-1993	AUCUN	

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0807438 FA 717397**

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 **17-06-2009**

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
WO 0114881	A1	01-03-2001	AU	6799000 A	19-03-2001
			US	6762032 B1	13-07-2004
