

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 923 391

②① N° d'enregistrement national : **07 58881**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 47/40** (2006.01), A 61 P 43/00

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 08.11.07.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 15.05.09 Bulletin 09/20.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *BIOCYDEX Société par actions simpli-
fiée — FR, UNIVERSITE DE POITIERS — FR, CEN-
TRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE POITIERS —
FR et INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA
RECHERCHE MEDICALE — FR.*

⑦② Inventeur(s) : CENATIEMPO YVES, BELGSIR EL
MUSTAPHA, RAMNATH MANILDUTH, FAVREAU
FREDERIC, CARRETIER MICHEL, MAUCO GERARD
et HAUET THIERRY.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : AQUINOV.

⑤④ COMPOSITIONS POUR CONSERVER DES CELLULES, DES TISSUS OU DES ORGANES, PROCEDE
D'OBTENTION ET UTILISATIONS.

⑤⑦ L'objet de l'invention est une composition pour proté-
ger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des organes,
caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une cyclo-
dextrine, préférentiellement intimement associée à un anti-
oxydant. L'invention concerne également un procédé d'ob-
tention de cette composition et ses utilisations.

FR 2 923 391 - A1



COMPOSITIONS POUR CONSERVER DES CELLULES, DES TISSUS OU DES ORGANES, PROCEDE D'OBTENTION ET UTILISATIONS

La présente invention concerne une composition pour la protection et la préservation d'organes, de tissus ou de cellules.

L'invention se rapporte également à un procédé d'obtention de cette composition et à ses utilisations.

- 5 Dans de nombreux domaines, notamment en thérapie cellulaire, tissulaire ou pour la transplantation d'organes, il est primordial de pouvoir conserver correctement et garder viables des cellules, des tissus ou des organes, à l'extérieur d'un organisme.

- En effet, les conditions de conservation des cellules, tissus ou organes durant et
10 après leur prélèvement jusqu'à leur greffe, jouent un rôle clé pour leur fonctionnement et leur viabilité à long terme.

- On sait notamment que dans le cas de la transplantation d'organes, des lésions tissulaires plus ou moins réversibles apparaissent pendant les périodes d'ischémie froide et chaude et s'aggravent au moment de la reperfusion, pouvant entraîner
15 par la suite une dysfonction chronique des greffons.

Il est donc nécessaire d'utiliser des solutions de préservation capables de maintenir en bon état les cellules vivantes, de les protéger des effets délétères d'un prélèvement et d'une greffe, et de diminuer l'incidence des complications post-opératoires.

- 20 De plus, l'ensemble du processus de transplantation étant fréquemment soumis à une contrainte de temps, il est souhaitable que les solutions de préservation permettent une conservation efficace la plus longue possible.

Il existe actuellement un grand nombre de solutions de conservation. On connaît notamment la solution de l'Université du Wisconsin ou UW ou ViaSpan®, considérée comme la solution de référence. D'autres solutions ont également été mises au point depuis une quinzaine d'années comme IGL-1®, SCOT®, Celsior® ou encore Custodiol®.

Chacune de ces solutions présente des formulations différentes et des propriétés qui leur sont propres mais aucune ne répond aux exigences précitées et ne procure une qualité réellement satisfaisante.

En outre, il subsiste une pénurie de donneurs, et on se trouve de plus en plus confrontés à des donneurs marginaux dont les organes doivent être conservés de façon optimale.

Il existe donc un besoin pour améliorer les solutions existantes, en particulier pour permettre de mieux conserver une cellule, un tissu ou un organe, pendant plus longtemps, et de restaurer davantage et plus rapidement sa fonction après transplantation.

C'est ce à quoi répond la présente invention qui propose une composition pour protéger et préserver des cellules, des tissus ou des organes, comprenant au moins une cyclodextrine.

En particulier, la présente invention vise une solution contenant des sels minéraux tels que des sels de magnésium et/ou de sélénium et/ou de zinc, pour protéger et préserver des cellules, des tissus ou des organes, comprenant au moins une cyclodextrine. Préférentiellement la cyclodextrine est intimement associée à un anti-oxydant.

Par intimement associée, on entend interagissant par tout type de liaison non covalente.

L'anti-oxydant peut-être choisi parmi la vitamine A, B, C ou E, un flavonoïde ou un caroténoïde tel que le bêta-carotène ou le lycopène, ou encore un polyphénol tel que la curcumine.

De manière préférée, l'antioxydant est le résveratrol.

Le résveratrol est une phytoalexine produite par certaines plantes en réponse à une agression par des micro-organismes. La plante productrice la plus connue est la vigne (*Vitis vinifera*) mais il existe d'autres sources dont la renouée du Japon
5 (*Polygonum cuspidatum*), plante utilisée dans la pharmacopée traditionnelle asiatique.

Le résveratrol est connu comme anti-oxydant, mais également comme anti-cancéreux, anti-métastatique, anti-inflammatoire et anti-vieillessement.

L'utilisation du résveratrol pour protéger les organes des effets délétères de l'ischémie-reperfusion a été envisagée dans différentes publications mais aucune
10 solution efficace n'a été proposée.

Or, de façon surprenante, une composition qui comprend à la fois une cyclodextrine et un anti-oxydant, en particulier du résveratrol, intimement associés, présente une très grande efficacité pour protéger et préserver des
15 cellules, des tissus ou des organes.

Avantageusement la composition selon l'invention permet de protéger, préserver et/ou conserver des organes, des cellules ou des tissus ex vivo, c'est-à-dire en dehors d'un organisme vivant.

Elle peut être utilisée dans le cas d'une greffe en tant que produit thérapeutique annexe pour conserver des cellules, tissus ou organes entre le prélèvement sur un
20 donneur et la greffe sur un receveur.

En particulier, elle peut être utilisée pour la transplantation d'organes en ischémie froide avant reperfusion.

Elle peut également être utilisée en thérapie cellulaire pour la conservation de
25 cellules, par exemple de cellules souches, ou en thérapie tissulaire pour la conservation de tissus.

Selon un autre aspect, la composition selon l'invention est utile pour traiter un donneur ou un receveur d'organes, de tissus ou de cellules.

L'invention vise donc aussi son utilisation pour la fabrication d'un médicament destiné à pré-traiter un donneur ou un receveur d'organe, de tissu ou de cellules. Par ailleurs, la composition selon l'invention est également utile pour la fabrication d'un médicament, pour le post-traitement d'un receveur, destiné à
5 être administré à une personne greffée pour prolonger la durée de vie du ou des greffons.

L'invention est maintenant décrite en détail.

Dans la présente description, on entend par « cyclodextrine » toute cyclodextrine naturelle ou modifiée.

10 De façon avantageuse on utilise des cyclodextrines modifiées.

Dans le cas de cyclodextrines mono-modifiées, on choisit préférentiellement les cyclodextrines modifiées sur l'hydroxyle primaire et en particulier une 6A-(n-Aminoalkylamino)-6A-desoxy-cyclomatoheptaose telle que la 6A-(3-Aminopropylamino)-6A-desoxy-cyclomatoheptaose (propane diamine- β -CD) ou la
15 6A-(2-Aminoethylamino)-6A-desoxy-cyclomatoheptaose (éthane diamine- β -CD) décrites dans le brevet FR-2.714.067.

Selon un mode de réalisation de l'invention les cyclodextrines sont présentes en excès par rapport à l'anti-oxydant. Préférentiellement la composition comprend un ratio molaire anti-oxydant/cyclodextrine compris entre 1/1,5 et 1/150.
20 Encore plus préférentiellement elle comprend un rapport molaire resvératrol/cyclodextrine compris entre 1/80 et 1/120.

La composition selon l'invention peut se présenter sous forme solide, notamment poudre ou comprimé, ou liquide comme une solution concentrée à diluer avant ou au moment de son utilisation ou une solution prête à l'emploi.
25 Le pH de la composition est compris entre 7,0 et 8,0, plus particulièrement entre 7,0 et 7,5.

Préférentiellement, la composition selon l'invention comprend également au moins un imperméant et un tampon.

L'imperméant peut être choisi parmi les sucres, comme par exemple le raffinose, le saccharose, le mannitol ou le glucose, ou les anions tels que le citrate, le gluconate ou l'acide lactobionique. Il permet notamment de limiter les oedèmes cellulaires qui peuvent survenir pendant les phases de conservation
5 hypothermiques.

Le tampon peut être un tampon bicarbonate, phosphate, histidine, HEPES ou tryptophane. Il permet d'amortir les variations du pH du compartiment intra vasculaire, interstitiel et cellulaire.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention est une
10 composition connue, utilisée pour la conservation de cellules, de tissus et/ou d'organes, à laquelle on ajoute au moins une cyclodextrine et du résveratrol et/ou un autre anti-oxydant adapté à la présente invention.

La composition selon l'invention peut être obtenue selon un procédé comprenant au moins :

- 15 - une étape d'association intime (interaction par tout type de liaison non covalente) d'une cyclodextrine avec un anti-oxydant, et
 - une étape d'ajout du complexe formé au reste de la composition.

Selon un mode de réalisation, l'étape d'association intime entre la cyclodextrine et l'anti-oxydant peut être réalisée à partir de leur état naturel, par exemple un
20 mélange solide poudre-poudre.

Préférentiellement, l'étape d'association intime de la cyclodextrine avec l'anti-oxydant, comprend les étapes suivantes :

- mise en solution de la cyclodextrine dans de l'eau,
 - ajout de l'anti-oxydant dans cette solution,
25 - ajustement du pH entre 7 et 8,
 - agitation, et
 - éventuellement filtration de la solution suivie éventuellement d'une étape de séchage préférentiellement par lyophilisation.

L'étape d'ajout du mélange intime cyclodextrine/anti-oxydant au reste de la composition, peut consister à :

- l'ajouter à d'autres composés, notamment des sels minéraux tels que des sels de magnésium et/ou de sélénium et/ou de zinc, pour former une solution
- 5 de conservation de cellules, tissus ou organes, ou
- l'introduire dans une solution connue de conservation de cellules, tissus ou organes, telle que par exemple ViaSpan®, Custodiol® ou IGL-1®.

Le complexe cyclodextrine/ anti-oxydant peut être ajouté sous sa forme solide après séchage ou sous sa forme liquide avant séchage.

- 10 Selon une variante, l'étape d'ajout du complexe au reste de la composition, peut consister à introduire l'association intime cyclodextrine/anti-oxydant dans un mélange pour fabriquer une solution destinée à être administrée par voie intraveineuse.

15 I. Exemples de composition selon l'invention

Ces exemples sont des solutions constituées par un liquide de conservation d'organes ViaSpan®, auquel on a ajouté :

- soit des cyclodextrines uniquement, à savoir la propane diamine- β -CD,
- soit un mélange intime propane diamine- β -CD/resvératrol.

20

I.1 Solution 1 : Propane diamine- β -CD seule

Le procédé d'obtention consiste à reprendre 15,77 mg de propane diamine- β -CD en poudre dans 10 mL de milieu de conversation ViaSpan® pour obtenir une solution concentrée 100 fois.

- 25 Avantageusement la poudre se dissout instantanément du fait du caractère très soluble de la cyclodextrine.

I.2 Solution 2 : Mélange intime propane diamine- β -CD/resvératrol

Le procédé d'obtention consiste dans un premier temps à mélanger intimement des molécules de resvératrol (fournies par ONCOPHYT) avec des molécules de propane diamine- β -CD (produite par BIOCYDEX), puis à introduire le mélange intime obtenu dans un liquide de conservation d'organes ViaSpan®.

La préparation du mélange intime s'effectue selon le mode opératoire suivant :

- on ajoute 4,57mg de resvératrol à 9mL d'une solution contenant 2495,3 mg de propane diamine- β -CD dans de l'eau,
- le pH est ajusté à 7,4,
- l'ensemble est agité pendant 5 à 24 heures à 24°C et à l'abri de la lumière,
- la solution est ensuite filtrée sur filtre PVDF hydrophile Millipore puis lyophilisée pour donner une poudre contenant un mélange intime dont le rapport molaire resvératrol/propane diamine- β -CD est de 1/111,
- le mélange intime lyophilisé est conservé dans des flacons ambrés à 4°C,
- 15,8mg du mélange intime sont ensuite repris dans 10 mL du milieu de conservation ViaSpan® pour obtenir une solution concentrée 100 fois. Avantageusement, la poudre se dissout instantanément du fait du masquage du caractère hydrophobe du resvératrol par la cyclodextrine et du caractère très soluble de la cyclodextrine.

II. Effets de la composition selon l'invention.

La composition selon l'invention a été testée sur la conservation de reins destinés à la transplantation.

- Le modèle le mieux adapté à l'étude in vivo des solutions de conservation, en ce qui concerne la greffe de rein, est l'autotransplantation rénale chez le porc.

Ce modèle consiste à transplanter chez le même animal le rein gauche, afin d'étudier les effets de la conservation et de la reperfusion sans avoir les problèmes de compatibilité liés à l'allotransplantation.

Le rein gauche est prélevé, conservé puis réimplanté. Lors de l'implantation du
5 rein gauche, le rein droit est enlevé ce qui reproduit la situation clinique humaine, où il n'y a que le greffon qui soit susceptible d'assurer la fonction rénale.

Le protocole opératoire est décrit ci-après.

Le rein gauche est prélevé sur le porc : il est rincé puis conservé à 4°C avec une
10 solution de conservation ViaSpan® seule, ou la solution 1 de l'exemple (I.1) ou la solution 2 de l'exemple (I.2).

La durée de conservation est de 24 heures, temps de conservation nécessaire pour pouvoir mesurer une activité discriminante.

Au bout de 24 heures le rein est retransplanté et l'animal observé pour une période de 3 mois.

15 Les paramètres étudiés sont :

- la fonction rénale : urée et créatinine sérique et urinaire, ionogramme sanguin et urinaire et protidémie et protéinurie, et
- l'évolution tissulaire par une analyse histologique : prélèvement d'échantillons par biopsie rénale réalisée 24 heures, 7 jours et 1 mois après
20 transplantation, étude morphologique de ces échantillons avec observation de l'aspect de nécrose tubulaire, de l'inflammation et de l'apparition d'atrophie tubulaire,
- le développement de la fibrose, l'inflammation et l'atrophie tubulaire après sacrifice de l'animal.

25 Les résultats concernant la reprise de la diurèse obtenus pour trois essais avec chaque solution, sont présentés en ml/24h dans le tableau suivant :

Diurèse en mL/jour	J=0	J=1	J=3	J=7	J=30	J=60
ViaSpan®	2100	200	7600	7600	7067	6500
Solution 1 (ViaSpan® + propane diamine-β-CD)	2300	850	2650	2350	3550	/
Solution 2 (ViaSpan® + propane diamine-β-CD + resvératrol)	2150	1700	4700	4100	5600	3650

On constate que l'utilisation des compositions selon l'invention permet d'améliorer considérablement la reprise de diurèse (J=1) par rapport à la solution de référence ViaSpan®.

- On observe également que le profil de la poly-urie consécutive à la conservation et la transplantation (à partir de J=3) est mieux maîtrisé lors de l'utilisation des compositions selon l'invention. La reconstitution de l'urémie est également plus rapide.

- Concernant la créatinine plasmatique, les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau qui suit. Ce tableau comprend également des résultats comparatifs obtenus avec une solution IGL-1®, provenant de la publication « Evaluation de IGL-1, une nouvelle solution de conversation d'organes : résultats pré-cliniques en transplantation rénale », Bardet et al. , Progrès en Urologie (2005), 15, 481-488.

Créatinine en $\mu\text{mol.L}^{-1}$	J=0	J=1	J=3	J=14	J=30	J=60
ViaSpan®	85	637	605	312	235	207
IGL-1®	100	500	210	/	/	/
Solution 1 (ViaSpan® + propane diamine-β-CD)	62	309	160	133		
Solution 2 (ViaSpan® + propane diamine-β-CD + resvératrol)	87	260	139	122	127	131

- On constate que les compositions selon l'invention (solution 1 et solution 2) permettent de diminuer efficacement la créatinine plasmatique après

transplantation du rein comparativement à la solution de référence ViaSpan® ou de la solution IGL-1®.

Concernant la protéinurie, les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Protéinurie en g/jour	J=0	J=1	J=3	J=14	J=30	J=60
ViaSpan®	0,12	3,37	1,97	1,80	2,20	2,53
Solution 1 (Viaspan® + propane diamine- β -CD)	0,18	0,80	0,15	0,12	/	/
Solution 2 (Viaspan® + propane diamine- β -CD + resvératrol)	0,09	2,46	0,25	0,10	0,20	0,23

- 5 Là encore on constate que l'utilisation des compositions selon l'invention permet de considérablement mieux maîtriser les taux de protéinurie.

Par ailleurs, l'étude histologique montre que l'utilisation des compositions selon l'invention réduit significativement l'expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de type II et diminue les marqueurs d'apoptose et de
10 fibrose.

Bien entendu, l'invention n'est évidemment pas limitée aux exemples représentés et décrits ci-dessus, mais couvre au contraire toutes les variantes, notamment en ce qui concerne le contenu total des compositions et leurs procédés
15 d'obtention.

REVENDICATIONS

1. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des organes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une cyclodextrine.

2. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des organes selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un
5 mélange intime cyclodextrine-antioxydant.

3. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des organes selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend un ratio molaire anti-oxydant/cyclodextrine compris entre 1/1,5 et 1/150.

4. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des
10 organes selon l'une des revendications 2 à 3, caractérisée en ce que l'anti-oxydant est le resvératrol.

5. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des organes selon l'une des revendications 2 à 3, caractérisée en ce que l'anti-oxydant est la curcumine.

15 6. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des organes selon l'une quelconque des précédentes revendications, caractérisée en ce que la cyclodextrine est chargée positivement.

7. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des organes selon l'une quelconque des précédentes revendications, caractérisée en
20 ce que la cyclodextrine est choisie parmi les cyclodextrines modifiées.

8. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des organes selon l'une quelconque des précédentes revendications, caractérisée en ce que la cyclodextrine est choisie parmi les cyclodextrines mono modifiées.

9. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou
25 des organes selon l'une quelconque des précédentes revendications, caractérisée en ce que la cyclodextrine est la 6A-(3-Aminopropylamino)-6A-desoxy-

cyclomatoheptaose ou la 6A-(2-Aminoethylamino)-6A-desoxy-cyclomatoheptaose.

10. Composition pour protéger et/ou préserver des cellules, des tissus ou des organes selon l'une quelconque des précédentes revendications caractérisée en ce qu'elle comprend également un imperméant et un tampon.

11. Procédé d'obtention d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une étape d'ajout d'une quantité efficace de cyclodextrines au reste de la composition.

12. Procédé d'obtention d'une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend au moins :

- une étape d'association intime d'une cyclodextrine avec un anti-oxydant, et

- une étape d'ajout du complexe formé au reste de la composition.

13. Procédé d'obtention selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'étape d'association intime entre la cyclodextrine et l'anti-oxydant est réalisée par un mélange solide poudre-poudre.

14. Procédé d'obtention selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que l'étape de complexation comprend les étapes suivantes :

- mise en solution de cyclodextrines dans de l'eau,
- ajout de l'anti-oxydant dans cette solution,
- ajustement du pH entre 7 et 8, et
- agitation.

15. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour protéger, préserver et/ou conserver des organes ex vivo, en particulier en ischémie froide avant reperfusion.

16. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour protéger, préserver et/ou conserver des tissus ou des cellules ex vivo.

17. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour la fabrication d'un médicament destiné au prétraitement d'un donneur et/ou d'un receveur d'organe.

18. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1
5 à 10, pour la fabrication d'un médicament destiné à être administré à une personne greffée pour prolonger la durée de vie du ou des greffon(s).



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 699796
FR 0758881

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		
E	WO 2007/128866 A (NOVOBION OY [FI]; PARKKINEN JAAKKO [FI]) 15 novembre 2007 (2007-11-15) * le document en entier *	1-3,7, 10-12, 15,16	A61K47/40 A61P43/00
X	WO 96/31220 A (UNIV PENNSYLVANIA [US]; JOULLIE MADELEINE [US]; WEISZ PAUL B [US]; ZHA) 10 octobre 1996 (1996-10-10) * page 11, ligne 25 - ligne 28 * * revendication 37 * * page 18, ligne 26 - ligne 34 *	1,2,7, 10-12, 17,18	
X	WO 93/09790 A (UNIV PENNSYLVANIA [US]) 27 mai 1993 (1993-05-27) * page 9, ligne 17 - ligne 24 * * page 36, ligne 23 - ligne 33 *	1,7,10, 11,15, 16,18	
X	US 5 620 961 A (MARKOVIC NENAD S [US] ET AL) 15 avril 1997 (1997-04-15) * colonne 2, ligne 25 - ligne 50 * * colonne 4, ligne 10 - ligne 40 * * revendication 8 *	1-3, 10-14	
X	US 5 599 659 A (BRASILE LAUREN [US] ET AL) 4 février 1997 (1997-02-04) * colonne 9, ligne 4 - ligne 46 * * colonne 10, ligne 63 - colonne 11, ligne 64 * * colonne 12; tableau 2 *	1,10,11, 15,16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A01N
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 juin 2008		Albrecht, Silke	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 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			



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 699796
FR 0758881

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	EIREF SIMON D ET AL: "Beta-Cyclodextrin prevents cardiac allograft vasculopathy and improves the function and survival of rat cardiac allografts" SURGICAL FORUM, vol. 48, no. 0, 1997, pages 484-486, XP009100992 ISSN: 0071-8041 * le document en entier *	1,10,11, 17,18	
X	WEISZ P B ET AL: "PROTECTION OF ERYTHROCYTES AGAINST HEMOLYTIC AGENTS BY CYCLODEXTRIN POLYSULFATE" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 45, no. 5, 9 mars 1993 (1993-03-09), pages 1011-1016, XP001105544 ISSN: 0006-2952 * le document en entier *	1,7,10, 11,16	
D,A	FR 2 714 067 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE [FR]) 23 juin 1995 (1995-06-23) * le document en entier *	1-18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 juin 2008		Albrecht, Silke	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 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			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0758881 FA 699796**

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 **12-06-2008**

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 2007128866 A	15-11-2007	AUCUN	
WO 9631220 A	10-10-1996	AU 692389 B2 AU 5662896 A CA 2217305 A1 EP 0824352 A1 NO 974572 A NZ 307318 A US 5840713 A	04-06-1998 23-10-1996 10-10-1996 25-02-1998 02-12-1997 25-02-1999 24-11-1998
WO 9309790 A	27-05-1993	AU 678760 B2 AU 3074292 A BR 9206736 A CA 2124857 A1 EP 0612249 A1 FI 942166 A JP 7500843 T NO 941738 A	12-06-1997 15-06-1993 31-10-1995 27-05-1993 31-08-1994 08-07-1994 26-01-1995 11-07-1994
US 5620961 A	15-04-1997	AUCUN	
US 5599659 A	04-02-1997	AUCUN	
FR 2714067 A	23-06-1995	AU 688440 B2 AU 1319895 A DE 69410118 D1 DE 69410118 T2 EP 0736044 A1 WO 9517432 A1 HU 74941 A2 JP 9507086 T JP 3509866 B2 US 5760017 A	12-03-1998 10-07-1995 10-06-1998 12-11-1998 09-10-1996 29-06-1995 28-03-1997 15-07-1997 22-03-2004 02-06-1998