

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
18 août 2011 (18.08.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/098698 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 33/00 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/050111

(22) Date de dépôt international :
21 janvier 2011 (21.01.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1051040 15 février 2010 (15.02.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : L'AIR LIQUIDE, SOCIÉTÉ ANONYME POUR L'ÉTUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCÉDES GEORGES CLAUDE [FR/FR]; 75, Quai d'Orsay, F-75007 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : LEMAIRE, Marc [FR/FR]; 6, rue Joanes, F-75014 Paris (FR).

(74) Mandataire : PITTIS, Olivier; L'air Liquide S.A., Direction de la Propriété Intellectuelle, 75, Quai d'Orsay, F-75321 Paris Cedex 07 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

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

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

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

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

Publiée :

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

— avec revendications modifiées (art. 19.1))

(54) Title : ARGON-BASED INHALABLE GASEOUS MEDICAMENT AGAINST PERIPHERAL ORGAN DEFICIENCIES OR FAILURES

(54) Titre : MÉDICAMENT GAZEUX INHALABLE À BASE D'ARGON CONTRE LES DÉFICIENCES OU DÉFAILLANCES D'ORGANES PÉRIPHÉRIQUES

(57) Abstract : The invention relates to a gaseous composition containing an effective amount of argon gas for use, by inhalation, in preventing or treating a deficiency or failure of at least one peripheral organ in a patient. Preferably, it contains between 15 and 80% by volume of argon, and oxygen, preferably at least 21% by volume of oxygen. The organ deficiency or failure thus treated is transient, preferably from less than one hour to a plurality of days or weeks, or definitive. The organ concerned may be the liver, the kidneys or the lungs.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition gazeuse contenant une quantité efficace d'argon gazeux pour une utilisation par inhalation pour prévenir ou traiter une déficience ou défaillance d'au moins un organe périphérique chez un patient. De préférence, elle contient entre 15 et 80% en volume d'argon et de l'oxygène, de préférence au moins 21% en volume d'oxygène. La déficience ou défaillance d'organe ainsi traitée est transitoire, de préférence de moins d'une heure à plusieurs jours ou semaines, ou définitive. L'organe concerné peut être le foie, les reins et les poumons.



WO 2011/098698 A1

Médicament gazeux inhalable à base d'argon contre les déficiences ou défaillances
d'organes périphériques

5 L'invention porte sur l'utilisation d'argon gazeux pour fabriquer tout ou partie d'un médicament inhalable destiné à traiter ou à prévenir une déficience ou une défaillance d'organe périphérique choisi parmi les reins, le foie et les poumons, que cette déficience soit isolée ou multiple.

La déficience ou défaillance d'un organe se caractérise par une anomalie organique et/ou fonctionnelle de l'organe considéré, c'est-à-dire une incapacité ou une impossibilité de
10 cet organe à présenter une fonctionnalité normale.

Cette déficience ou défaillance peut être transitoire, c'est-à-dire durer de moins d'une heure à plusieurs jours ou semaines, ou définitive.

La cause d'une déficience ou défaillance d'organe peut être en rapport notamment avec une anomalie/déficit de vascularisation, par exemple l'ischémie-reperfusion, ou
15 d'oxygénation, à une infection localisée ou généralisée, une inflammation aiguë ou chronique localisée ou généralisée, des phénomènes d'auto-immunité primaires ou secondaires, à un traumatisme, à une organo-dégénérescence...

La déficience ou défaillance peut toucher concomitamment plusieurs organes et on parle alors de déficience multi-organes.

20 Il est connu de pouvoir traiter certaines déficiences ou défaillance affectant le cerveau à l'aide de gaz inhalés. Ainsi, le document EP-A-1158992 propose d'utiliser du xénon inhalé pour lutter contre les neuro-intoxications cérébrales, notamment ischémiques, qui se caractérisent par un dysfonctionnement cérébral d'un ou de plusieurs systèmes de neurotransmission.

25 Par ailleurs, le document EP-A-1541156 propose quant à lui d'utiliser de l'argon inhalé pour lutter contre lesdites neuro-intoxications cérébrales. Le potentiel neuroprotecteur de l'argon gazeux, administré seul ou en mélange avec du protoxyde d'azote, sur le développement et l'expression de la sensibilisation à la D-amphétamine a également été évalué.

30 Toutefois, les mécanismes d'action de l'argon sont encore mal connus et pourraient reposer sur une action agoniste des récepteurs GABA_A, notamment du site aux benzodiazépines, comme décrit par J. Abraini et al., Anesth Analg, 2003, 96:746-749.

Récemment, la capacité de neuroprotection de l'argon a été confirmée par Loetscher et al., Critical Care, 2009, 13 :R206 ;doi:10.1186/cc8214.

35 L'argon a été montré comme pouvant protéger des cellules cochléaires en culture isolée, c'est-à-dire les cellules dites chevelues issues de l'organe de Corti du rat, comme décrit par Yarin et al., Hear Res 2005, 201:1-9. Ces cellules sont assimilables aux neurones cérébraux, pour lesquels d'autres gaz, notamment le xénon, ont été montrés comme pouvant

présenter un effet neuroprotecteur, comme rappelé par Ma et al., Br J Anaesth, 2002, vol 98: 739-46.

En outre, le document EP-A-1651243 propose quant à lui d'utiliser des mélanges Xe/N₂O inhalé à cette fin, alors que le document DE-A-19991033704 propose des formulations liquides contenant du xénon dissout pour traiter les hypoxies et les ischémies cérébrales.

Comme on le voit, la plupart des traitements proposés visent à traiter des déficiences ou défaillance essentiellement cérébrales, c'est-à-dire qui affectent uniquement le cerveau.

Cependant, protéger uniquement le cerveau n'est pas suffisant. En effet, il convient également de pouvoir protéger les organes périphériques de toute défaillance, en particulier les organes vitaux comme le cœur, le foie, les reins...

Des études récentes ont montré que le xénon pouvait avoir une capacité à protéger des organes autres que le cerveau de conséquences de syndromes d'ischémie-reperfusion, par exemple à protéger le rein, comme décrit par Ma et al., J Am Soc Nephrol 2009, 20-4 :713-20, ou le cœur, comme enseigné par Schweibert et al., Eur J Anaesth 2010, Epub.

Par ailleurs, l'hélium, le néon et l'argon sont décrits par P. Pagel, dans Cardioprotection by Noble Gases, J. of Cardioth. & Vasc. Anaesth., vol. 24, n°1, 2010, comme ayant des propriétés protectrices cardiaques, lorsqu'il est administré à une teneur de 70% en volume, qui sont indépendantes de l'effet anesthésique.

En outre, le document DE-A-10319837 enseigne l'utilisation à des fins thérapeutiques ou prophylactiques d'argon, de néon, d'hélium, de krypton, de xénon ou leurs mélanges des affections de l'oreille interne, notamment des otites, des lésions causées par le bruit...

Actuellement, il n'existe cependant pas de médicament réellement efficace permettant de protéger un ou plusieurs organes périphériques, autres que le cerveau ou le cœur, contre une déficience se caractérisant par une anomalie organique ou fonctionnelle de l'organe considéré, c'est-à-dire une incapacité ou une impossibilité de cet organe à présenter une fonctionnalité normale, en particulier d'organe périphérique tel les reins, le foie et les poumons, et ce quelle qu'en soit la cause.

Le problème est donc de proposer un traitement préventif et/ou curatif d'une déficience ou défaillance d'un (ou plusieurs) organe périphérique choisi parmi les reins, le foie et les poumons, et ce quelle qu'en soit la cause.

La solution de l'invention est alors une composition gazeuse contenant une quantité efficace d'argon gazeux pour une utilisation par inhalation pour prévenir ou traiter une déficience ou défaillance d'au moins un organe périphérique chez un patient, ledit organe périphérique étant choisi parmi le foie, les reins et les poumons

Selon le cas, la composition gazeuse ou médicament gazeux inhalable de l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- elle contient entre 15 et 80% en volume d'argon.
 - elle contient au moins 30% en volume d'argon.
 - elle contient moins de 75% en volume d'argon.
 - la déficience d'organe résulte d'une anomalie organique et/ou fonctionnelle.
 - 5 - la déficience d'organe concerne plusieurs organes.
 - la déficience d'organe est transitoire, de préférence de moins d'une heure à plusieurs jours ou semaines, ou définitive.
 - la déficience d'organe concerne plusieurs organes comprenant un ou plusieurs organes choisis parmi le foie, les reins et les poumons et par ailleurs le cœur.
 - 10 - elle contient en outre de l'oxygène, de préférence au moins 21% en volume d'oxygène.
 - elle contient en outre un composé additionnel choisi dans le groupe formé par N_2O , Xe, He, Ne, NO, CO, H_2S et N_2 .
 - l'argon est administré au patient, une ou plusieurs fois par jour pendant une durée
 - 15 d'inhalation de quelques minutes à une ou plusieurs heures.
 - elle est formée d'un mélange gazeux contenant, en outre, de l'oxygène, de l'azote ou leurs mélanges, en particulier de l'air.
 - elle est formée d'un mélange gazeux binaire constitué d'argon et d'oxygène pour le reste ou un mélange ternaire constitué d'argon, d'azote et d'oxygène, de préférence le
 - 20 médicament gazeux est prêt à l'emploi.
 - elle est conditionnée dans une bouteille de gaz.
- L'invention porte aussi sur une utilisation d'argon gazeux pour fabriquer une composition médicamenteuse inhalable selon l'invention destinée à prévenir ou à traiter une
- 25 un organe périphérique étant choisi parmi le foie, les reins et les poumons.
- D'une façon générale, lors du traitement, l'administration d'argon au patient se fait par inhalation par exemple au moyen d'un ventilateur, d'un nébuliseur ou spontanément avec des bouteilles de gaz préconditionnées, raccordés à un masque facial ou nasal, ou des lunettes nasales.
- La durée d'administration est fonction de la durée de la déficience / défaillance ou
- 30 du risque de défaillance, choisie au cas par cas affectant le patient considéré, par exemple l'argon peut être administré pendant une durée d'administration de quelques minutes à quelques dizaines de minutes, voire d'heures, par exemple moins d'une heure, à une fréquence pouvant atteindre une à plusieurs fois par jour et sur une durée totale de traitement de un ou plusieurs jours, semaines, mois ou années.
- 35 L'argon ou mélange gazeux à base d'argon est préférentiellement conditionné en bouteille de gaz sous pression ou sous forme liquide, par exemple dans une bouteille d'un à plusieurs litres (contenant en eau) et à une pression comprise entre 2 et 300 bar.

L'argon ou mélange gazeux à base d'argon peut se présenter sous forme « prêt à l'emploi », par exemple en pré-mélange avec de l'oxygène, ou alors être mélangé sur site lors de son utilisation, notamment avec de l'oxygène et éventuellement un autre composé gazeux, par exemple de l'azote.

- 5 Dans le cadre de l'invention, le patient est un être humain, c'est-à-dire un homme ou une femme, y compris les enfants, les adolescents ou tout autre groupe d'individus, par exemple les nouveaux-nés.

Exemple

10 Les essais suivants ont été réalisés pour démontrer que l'argon présente un effet protecteur sur la conservation d'un organe périphérique, à savoir ici un rein.

Pour ce faire, on a utilisé des reins isolés de rats destinés à une transplantation.

Dans cette étude, les effets de l'argon gazeux ont été étudiés sur les caractéristiques fonctionnelles et morphologiques des reins isolés.

15 120 rats Wistar, pesant entre 200 g et 250 g ont été utilisés en respectant le Guide pour l'utilisation et soins d'animaux de laboratoire, publié par The National Institutes of Health.

Les animaux ont opérés sous anesthésie générale et les reins gauches ont été prélevés puis conservés dans plusieurs atmosphères gazeuses, à savoir :

- Groupe A (selon invention) : argon (100% en volume)
- 20 - Groupe B (comparatif) : xénon (100% vol.)
- Groupe C (1^{er} contrôle) : air (i.e. mélange essentiellement N₂/O₂)
- Groupe D (2^e contrôle) : azote

25 Les reins d'un rat y sont conservés pendant 6 heures avant d'être greffés sur un autre rat anesthésié selon les conditions décrites antérieurement. Les rats sont gardés en observation pendant 14 jours.

Afin de réaliser une évaluation de l'efficacité de la protection engendrée par les différents gaz testés, on a examiné la fonction rénale et la morphologie rénale des reins greffés.

30 La fonction rénale a été évaluée par le calcul de la clearance de la créatinine estimée et rapportée à 100g de poids et par la mesure de l'albuminurie des 24 heures.

La morphologie rénale a été évaluée par histologie standard et histochimie à l'aide d'anticorps anti-active caspase-3 et anti-CD10.

Les résultats obtenus pour ce qui concerne la fonction rénale sont schématisés sur les Figures 1 et 2 qui représentent :

- 35 - Figure 1 : Clearance de la Créatinine à jours J7 et J14
- Figure 2 : Albuminurie à jours J7 et J14

Comme on le constate, la Figure 1 montre clairement que l'argon est particulièrement efficace en ce qu'il a préservé une bonne clearance de la créatinine des

reins greffés du Groupe A. La mesure de la clearance de la créatinine est le paramètre biologique principal permettant une évaluation de la fonction rénale.

A l'inverse, pour les Groupes B, C et D, la clairance de la créatinine est très faible pour les groupes traités par l'azote et l'air, et un peu meilleur avec le xénon, mais
5 significativement plus faible comparé à l'argon. Ainsi, la fonction d'excrétion du rein est-elle préservée dans des conditions optimales avec l'argon.

Par ailleurs, la Figure 2 montre que dans le groupe Argon, l'albuminurie (présence d'albumine dans les urines qui normalement n'en contiennent pas et qui signale une destruction importante de la structure glomérulaire du rein) est moitié moindre dans le
10 Groupe A que dans les autres groupes notamment comparés à l'azote et à l'air.

Ceci démontre que l'argon protège la structure du rein, ce qui sera confirmé par la suite de l'expérience (histologie).

Concernant la morphologie rénale évaluée par histologie standard, les reins des Groupes C et D contrôles (air et azote) montrent une lyse cellulaire avec une nécrose de
15 coagulation sub-confluente.

Près d'1/3 des reins du Groupe B (xénon) présentent des lésions du même type, mais aucun rein du Groupe A sous atmosphère argon ne présentait de signe de lyse cellulaire ou de nécrose.

De plus, concernant la morphologie rénale évaluée par histochimie, les organes du
20 Groupe A (Ar selon l'invention) apparaissent mieux conservés que ceux des autres groupes. Le marquage CD10 est très bien préservé, ce qui équivaut à une conservation de la structure fonctionnelle tubulaire, alors que le marquage caspase-3 est discret et focalisé, ce qui montre une dégénérescence cellulaire très réduite, à l'opposé de ce qui est retrouvé dans les groupes xénon (Groupe B) et surtout contrôles (Groupe C et D).

25 Au final, les reins conservés sous argon conformément à l'invention conservent leurs capacités fonctionnelles, ainsi que leur intégrité physiques (au sens cellulaire et tissulaire) puisque l'argon diminue les lésions d'ischémie-reperfusion et améliore la fonction rénale.

Le mécanisme d'action par lequel l'argon est capable de protéger ces organes, notamment rein, cœur, foie, poumons lors d'une déficience aiguë ou chronique, isolée ou
30 multiple, caractérisée par une anomalie organique et/ou fonctionnelle, transitoire ou définitive n'est pas encore établi avec certitude. Toutefois, on peut penser que l'argon pourrait agir via le maintien d'une vascularisation, oxygénation, homéostasie efficace et/ou une régulation des mécanismes d'apoptose cellulaire, c'est-à-dire les mécanismes conduisant à la mort cellulaire...

35 Dans tous les cas, ces essais montrent que l'argon peut être utilisé en tant que médicament inhalable pour prévenir ou traiter une déficience ou défaillance d'un ou plusieurs organes périphériques chez un patient, en particulier le foie, les reins, les poumons, que la défaillance d'organe soit due à une infection localisée ou généralisée, une

inflammation aiguë ou chronique localisée ou généralisée, des phénomènes d'auto-immunité primaires ou secondaires, à un traumatisme, à une organo-dégénérescence ou une autre cause.

REVENDICATIONS MODIFIÉES
reçues par le Bureau international le 21 juin 2011 (21.06.2011)

1. Composition gazeuse contenant une quantité efficace d'argon gazeux pour une utilisation par inhalation pour prévenir ou traiter une déficience ou défaillance d'au moins un organe périphérique chez un patient, ledit au moins un organe périphérique étant choisi parmi le foie et les reins.

2. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle contient entre 15 et 80% en volume d'argon.

3. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient au moins 30% en volume d'argon.

4. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient moins de 75% en volume d'argon.

5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la déficience ou défaillance d'organe résulte d'une anomalie organique et/ou fonctionnelle.

6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la déficience ou défaillance d'organe concerne plusieurs organes.

7. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la déficience ou défaillance d'organe est transitoire, de préférence de moins d'une heure à plusieurs jours ou semaines, ou définitive

8. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la déficience ou défaillance d'organe concerne plusieurs organes, au moins l'un des organes étant choisi parmi le foie et les reins, et au moins un autre organe étant choisi parmi le cœur et les poumons.

9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre de l'oxygène, de préférence au moins 21% en volume d'oxygène.

10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un composé additionnel choisi dans le groupe formé par N₂O, Xe, He, Ne, NO, CO, H₂S et N₂.

FIGURE 1

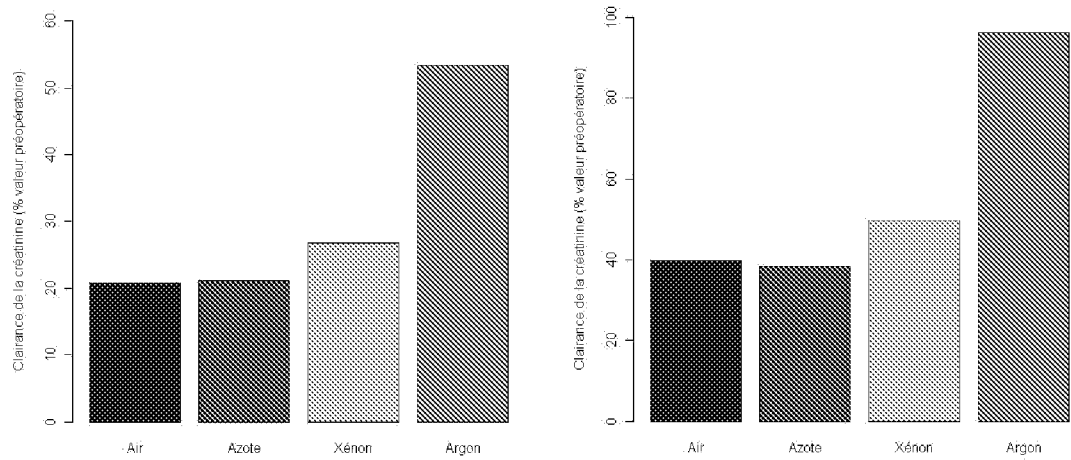
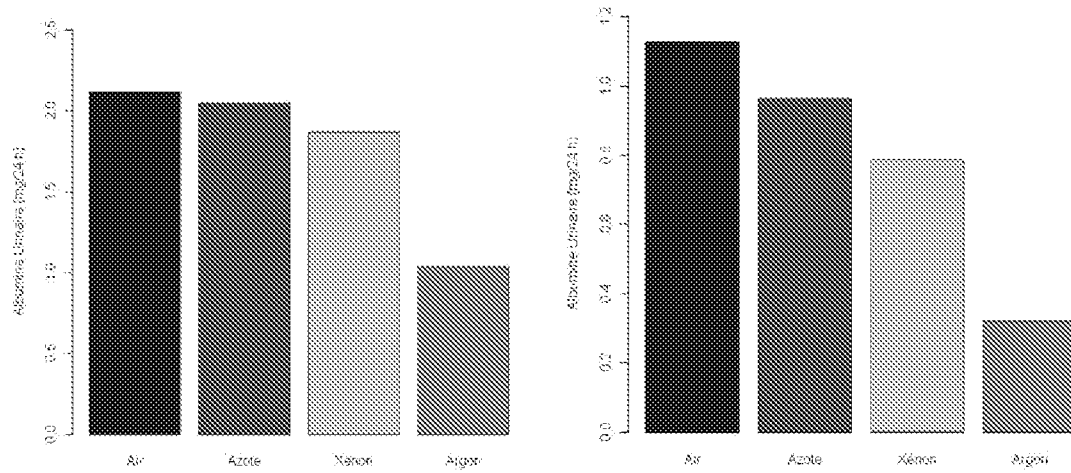


FIGURE 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/050111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K33/00 A61K45/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 57 212121 A (TEISAN KK) 27 December 1982 (1982-12-27) abstract	1,5-8,10
X	----- PAGEL ET AL: "Cardioprotection by Noble Gases", JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 24, no. 1, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 143-163, XP026869285, ISSN: 1053-0770 [retrieved on 2009-05-20] the whole document ----- -/-	1-10
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
11 May 2011	17/05/2011	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Estañol, Inma	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2011/050111

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/09731 A1 (L AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIO [FR]; LEMAIRE MARC [FR]; LECOURT LAUREN) 7 February 2002 (2002-02-07) claims 13,17 -----	1-10
Y	US 5 846 556 A (BROOKS BRADLEY S [US]) 8 December 1998 (1998-12-08) claims 1,3 -----	1-10
Y	DE 103 19 837 A1 (UNIVERSITAETSKLINIKUM CHARITE [DE]) 22 January 2004 (2004-01-22) paragraphs [0015] - [0017]; claims 1-13 -----	1-10
Y	WAN CHIDAN ET AL: "Experimental study on the cryopreservation of LLC-PK1 epithelial cells with hypoxic UW solution.", JOURNAL OF HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY. MEDICAL SCIENCES = HUA ZHONG KE JI DA XUE XUE BAO. YI XUE YING DE WEN BAN = HUAZHONG KEJI DAXUE XUEBAO. YIXUE YINGDEWEN BAN AUG 2007 LNKD-PUBMED:17828502, vol. 27, no. 4, August 2007 (2007-08), pages 426-428, XP002584625, ISSN: 1672-0733 the whole document -----	1-10
Y	RU 2 268 590 C1 (MOSC SECHENOV MED ACAD) 27 January 2006 (2006-01-27) abstract -----	1-10
Y	SU 1 289 437 A1 (KAZAK NII KLINICHESKOJ EX KHIR [SU]) 15 February 1987 (1987-02-15) abstract -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/050111

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 57212121	A	27-12-1982	NONE
WO 0209731	A1	07-02-2002	AU 7855801 A 13-02-2002 EP 1307208 A1 07-05-2003 FR 2812197 A1 01-02-2002
US 5846556	A	08-12-1998	NONE
DE 10319837	A1	22-01-2004	NONE
RU 2268590	C1	27-01-2006	NONE
SU 1289437	A1	15-02-1987	NONE

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/050111

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K33/00 A61K45/06 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JP 57 212121 A (TEISAN KK) 27 décembre 1982 (1982-12-27) abrégé	1,5-8,10
X	----- PAGEL ET AL: "Cardioprotection by Noble Gases", JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 24, no. 1, 1 février 2010 (2010-02-01), pages 143-163, XP026869285, ISSN: 1053-0770 [extrait le 2009-05-20] le document en entier ----- -/-	1-10
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 11 mai 2011		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 17/05/2011
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Estañol, Inma

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/09731 A1 (L AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIO [FR]; LEMAIRE MARC [FR]; LECOURT LAUREN) 7 février 2002 (2002-02-07) revendications 13,17 -----	1-10
Y	US 5 846 556 A (BROOKS BRADLEY S [US]) 8 décembre 1998 (1998-12-08) revendications 1,3 -----	1-10
Y	DE 103 19 837 A1 (UNIVERSITAETSKLINIKUM CHARITE [DE]) 22 janvier 2004 (2004-01-22) alinéas [0015] - [0017]; revendications 1-13 -----	1-10
Y	WAN CHIDAN ET AL: "Experimental study on the cryopreservation of LLC-PK1 epithelial cells with hypoxic UW solution.", JOURNAL OF HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY. MEDICAL SCIENCES = HUA ZHONG KE JI DA XUE XUE BAO. YI XUE YING DE WEN BAN = HUAZHONG KEJI DAXUE XUEBAO. YIXUE YINGDEWEN BAN AUG 2007 LNKD-PUBMED:17828502, vol. 27, no. 4, août 2007 (2007-08), pages 426-428, XP002584625, ISSN: 1672-0733 le document en entier -----	1-10
Y	RU 2 268 590 C1 (MOSC SECHENOV MED ACAD) 27 janvier 2006 (2006-01-27) abrégé -----	1-10
Y	SU 1 289 437 A1 (KAZAK NII KLINICHESKOJ EX KHIR [SU]) 15 février 1987 (1987-02-15) abrégé -----	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2011/050111

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 57212121	A	27-12-1982	AUCUN	
WO 0209731	A1	07-02-2002	AU 7855801 A	13-02-2002
			EP 1307208 A1	07-05-2003
			FR 2812197 A1	01-02-2002
US 5846556	A	08-12-1998	AUCUN	
DE 10319837	A1	22-01-2004	AUCUN	
RU 2268590	C1	27-01-2006	AUCUN	
SU 1289437	A1	15-02-1987	AUCUN	