

(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 mai 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/051227 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61L 27/54 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01) C08B 37/00 (2006.01)
A61L 29/14 (2006.01) A61L 27/34 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01) A61L 29/08 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01) A61L 31/10 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/002829

(22) Date de dépôt international :

15 novembre 2005 (15.11.2005)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0412086 15 novembre 2004 (15.11.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE SAIC** [FR/FR]; Bâtiment A3 - Cité Scientifique, F-59655 Villeneuve d'Ascq (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **MARTEL, Bernard** [FR/FR]; 550, rue de Warneton, F-59850 Nieppe (FR). **BLANCHEMAIN, Nicolas** [FR/FR]; 65, rue de Nielles, F-62380 Lumbres (FR). **BOSCHIN, François** [FR/FR]; 40, rue César Loridan, F-59910 Bondues (FR). **HAULON, Stephan** [FR/FR]; 45, Boulevard Vauban, F-59800 Lille (FR). **DELCOURT-DEBRUYNE, Elisabeth** [FR/FR]; 50, rue de la Carnoy, Appt 422 - Le Ginkgo, F-59310 Lambersart (FR). **MORCELLET, Michel** [FR/FR]; 80, rue Gaston Baratte, F-59650 Villeneuve

D'ascq (FR). **HILDEBRAND, Hartmut, Friedrich** [FR/FR]; 127, rue Roger Salengro, F-59139 Wattignies (FR).

(74) Mandataire : **HENNION, Jean-Claude**; Cabinet Beau de Loménie, 27 bis, rue du Vieux Faubourg, F-59000 Lille (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: BIOMATERIALS CARRYING CYCLODEXTRINES HAVING IMPROVED ABSORPTION PROPERTIES AND USED FOR THE PROGRESSIVE AND DELAYED RELEASE OF THERAPEUTIC MOLECULES

(54) Titre : BIOMATERIAUX PORTEURS DE CYCLODEXTRINES AUX PROPRIETES D'ABSORPTION AMELIOREES ET DE LIBERATION PROGRESSIVE ET RETARDEE DE MOLECULES THERAPEUTIQUES

(57) Abstract: The invention relates to a method for preparing a biomaterial comprising at least one bioactive molecule from a base biomaterial. Said method is characterised by the following successive operations: a) a solid mixture of cyclodextrine(s) and/or cyclodextrine derivative(s) and/or cyclodextrine inclusion complex(es) and/or cyclodextrine derivatives, at least one poly(carboxylic) acid, and optionally a catalyst, is applied to the base biomaterial; and b) the base biomaterial and mixture are heated to a temperature of between 100 °C and 220 °C, for between 1 and 60 minutes; c) washed with water; and d) dried. The inventive method is also characterised in that at least one bioactive agent is incorporated into the biomaterial, by impregnating the biomaterial following the drying stage in a concentrated solution of a bioactive agent.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un biomatériau comportant au moins une molécule bioactive à partir d'un biomatériau de base caractérisé par les opérations successives effectuées sur ledit biomatériau de base: a) application d'un mélange solide de : cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s), d'au moins un acide poly(carboxylique), et éventuellement d'un catalyseur; b) chauffage à une température comprise entre 1000C et 2200C, pendant une durée de 1 à 60 minutes ; c) lavage à l'eau; d) séchage, et en ce qu'au moins un agent bioactif est incorporé au biomatériau, par imprégnation du biomatériau après l'étape de séchage dans une solution concentrée d'agent bioactif.

WO 2006/051227 A1

**BIOMATERIAUX PORTEURS DE CYCLODEXTRINES AUX PROPRIETES
D'ABSORPTION AMELIOREES ET DE LIBERATION PROGRESSIVE ET
RETARDEE DE MOLECULES THERAPEUTIQUES**

La présente invention est relative à des biomatériaux porteurs de
5 cyclodextrines aux propriétés d'absorption améliorées et de libération
progressive et retardée de molécules thérapeutiques, leur procédé de
préparation ainsi que leur utilisation notamment à titre de prothèse ou
d'implant.

L'implantation de biomatériaux dans un organisme animal ou humain
10 occasionne dans une proportion non négligeable des phénomènes d'infection
liés à l'introduction de germes pathogènes lors de l'intervention chirurgicale.
Ceci concerne environ 1% des cas dans le domaine de la chirurgie vasculaire, et
ces complications peuvent aboutir à la mort du patient dans environ 50% des
cas.

15 Il est possible de combattre ce problème par un traitement curatif à
l'aide de biocide (antibiotique ou antiseptique), ou de le combattre de manière
prophylactique, en traitant le biomatériau par immersion dans une solution
d'antibiotique ou d'antiseptique, juste avant son implantation. Le principe actif
est ensuite sensé être libéré *in situ*, directement au sein de la zone sensible.
20 Cependant, cette parade n'est pas infaillible, puisque la nature de la matière qui
constitue le biomatériau est telle que :

- la quantité de principe actif réellement adsorbée par celui-ci peut être très faible,
- le principe actif est libéré de manière immédiate dans l'organisme (quelques
25 minutes à quelques heures), et
- sa concentration décroît rapidement en dessous de la concentration minimale
inhibitrice (CMI).

La conséquence est que ces systèmes ont une efficacité trop limitée dans
le temps par rapport à la durée possible de risque d'infection (quelques
30 semaines).

- 2 -

Différents types de biomatériaux permettant une libération contrôlée (en temps et/ou en quantité) de principes actifs ont été proposés.

Dans certains cas, il s'agit de biomatériaux constitués de matrices polymères comportant des pores, à l'intérieur desquels est contenu le principe
5 actif. La libération du principe actif se fait par diffusion à l'extérieur des pores de la matrice.

A cette fin, le document WO 02/41928 décrit l'utilisation d'un biomatériau à base de polymère poreux constitué d'un réseau polymère hydrophile ou amphiphile (réseau support) dont les pores renferment un polymère gélifié
10 contenant un ou plusieurs principes actifs (réseau de remplissage). De préférence, le réseau support est une microsphère poreuse formée de copolymères acryliques modifiés par de groupements diéthylaminoéthyl. L'exemple 3 de ce document illustre l'étude comparative de la cinétique de libération de l'indométacine, de différentes microsphères conformes à
15 l'invention chargées en indométacine. Les résultats présentés dans le tableau II de ce document montrent que, bien qu'il y ait une libération progressive de la quantité de principe actif, le retard par rapport aux microsphères témoins (contenant le principe actif dans les pores du réseau support) n'est pas significatif.

20 Dans d'autres cas, il s'agit de biomatériaux constitués de polymères biodégradables qui libèrent le(s) principe(s) actif(s) inclus dans la matrice polymère au fur et à mesure que celle-ci se dégrade et se résorbe dans le corps. La vitesse de libération du principe actif dépend de la vitesse de dégradation de la matrice.

25 Ainsi, le document US 6.525.145 décrit un copolymère biodégradable formé de polylactate et d'un polysaccharide tel que le dextran ; préalablement à leur copolymérisation, au moins un principe actif est lié de manière covalente au dextran. Dans une variante de réalisation un second principe actif peut être incorporé de manière non covalente au copolymère ; ce second principe actif
30 peut être libéré par deux mécanismes différents :

- par diffusion, avant la dégradation du copolymère ;

- 3 -

- par libération de la matrice polymère au fur et à mesure que le copolymère se dégrade.

Selon les auteurs, la libération du ou des principe(s) actif(s) de ce biomatériau peut être modulée en fonction de plusieurs critères, à savoir :

- 5 - la nature (hydrophile ou non) du principe actif lié de façon covalente au dextran ;
- l'hydrolyse de la molécule de dextran, qui est fonction :
 - o de la nature de ses liaisons glycosidiques (vitesse d'hydrolyse plus élevée pour les liaisons 1,6 par rapport aux liaisons 1,4) ;
 - 10 o de la quantité de dextran incorporé dans le copolymère.

Cependant, aucune étude de cinétique de libération du principe actif n'étant incluse dans ce document, il est difficile d'apprécier l'efficacité de ce système de libération contrôlée.

La présente invention se propose de pallier les inconvénients présentés
15 par les différents types de biomatériaux connus aptes à libérer progressivement un principe actif.

L'invention a pour objet des biomatériaux porteurs de cyclodextrines qui présentent une capacité de relargage améliorée, en termes de quantité totale d'agents bioactifs libérés, en termes de libération progressive et en termes de
20 durée totale de libération de l'agent bioactif. Cette invention fait appel au principe du greffage du biomatériau par la cyclodextrine, de façon à ce que celle-ci y adhère de manière quasi permanente, via des liaisons covalentes ou par interactions physiques.

A cet effet et selon un premier aspect, l'invention a pour objet un
25 procédé de préparation d'un biomatériau comportant au moins une molécule bioactive à partir d'un biomatériau de base caractérisé par les opérations successives suivantes effectuées sur ledit biomatériau de base:

- a) application d'un mélange solide de :
 - cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de
30 complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s),

- 4 -

- d'au moins un acide poly(carboxylique),
- et éventuellement d'un catalyseur;

b) chauffage à une température comprise entre 100°C et 220°C, pendant une durée de 1 à 60 minutes ;

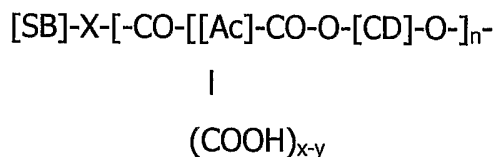
5 c) lavage à l'eau;

d) séchage,

et en ce qu'au moins un agent bioactif est incorporé au biomatériau, par imprégnation du biomatériau après l'étape de séchage dans une solution concentrée d'agent bioactif.

10 Selon un deuxième aspect, l'invention concerne un biomatériau préparé à partir d'un biomatériau de base présentant une structure chimique qui comporte une fonction hydroxyle et/ou une fonction amine, ladite structure de base étant liée de façon covalente à au moins une molécule de cyclodextrine ou à un polymère composé de cyclodextrine dont la structure comporte la

15 répétition du motif de formule générale :



20 SB représentant la structure du biomatériau de base constitué d'un matériau polymère d'origine naturelle ou artificielle et/ou d'un matériau biocéramique, X étant soit un atome d'oxygène faisant partie d'un groupe ester, soit un groupe NH,

$x \geq 3$, et $2 \leq y \leq (x-1)$ et $(x-y) \geq 1$,

25 - x étant le nombre de fonctions acide carboxylique portées par l'acide poly(carboxylique) avant réaction,

- y représente le nombre de fonctions acide carboxyliques de l'acide poly(carboxylique) estérifiées ou amidifiées lors de la réaction,

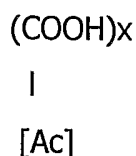
- (x-y) est le nombre de fonctions acide carboxyliques de l'acide

30 poly(carboxylique) non estérifiées ou amidifiées après réaction,

- 5 -



5 représentant la chaîne moléculaire d'un acide poly(carboxylique) de formule

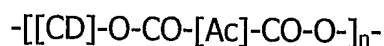


10 dont au moins deux fonctions carboxyle (-COOH) ont subi une estérification ou subi respectivement une estérification et une amidification et qui porte au moins une fonction carboxyle n'ayant pas subi de réaction d'estérification ou d'amidification ;

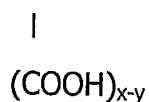
- [CD] représentant la structure moléculaire des cyclodextrines choisies
 15 préférentiellement parmi : l' α -cyclodextrine, la β -cyclodextrine, la γ -cyclodextrine et leurs mélanges; leurs dérivés qui sont choisis préférentiellement parmi les dérivés aminés, méthylés, hydroxypropylés, sulfobutylés, carboxyméthylés, ou carboxyliques, et leurs mélanges ; les complexes d'inclusion desdites cyclodextrines ou desdits dérivés de
 20 cyclodextrine avec des molécules bioactives, caractérisé en ce que, ledit biomatériau comportant au moins un agent bioactif formant un complexe avec les molécules de cyclodextrine et/ou de dérivés de cyclodextrine, ledit agent bioactif est une molécule thérapeutique.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne un biomatériau préparé à
 25 partir d'un biomatériau de base dont la structure poreuse est occupée, ou la surface de la structure est enrobée ou recouverte par un polymère réticulé de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s) et/ou de complexes d'inclusion de cyclodextrine ou de dérivés de cyclodextrines et dont la structure comporte la répétition d'un motif de formule générale :

30



- 6 -



avec $x \geq 3$, et $2 \leq y \leq (x-1)$ et $(x-y) \geq 1$,

- x étant le nombre de fonctions carboxyle portées par l'acide
5 poly(carboxylique) avant réaction,

- y représentant le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique)
estérifiées lors de la réaction,

- (x-y) étant le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique) non
estérifiées après réaction



représentant la chaîne moléculaire d'un acide poly(carboxylique) de formule :



dont au moins deux fonctions carboxyle (-COOH) ont subi une estérification et
20 qui porte au moins une fonction carboxyle n'ayant pas subi de réaction
d'estérification;

- [CD] représentant la structure moléculaire des cyclodextrines choisies
préférentiellement parmi: l' α -cyclodextrine, la β -cyclodextrine, la γ -
cyclodextrine et leurs mélanges; leurs dérivés qui sont choisis
25 préférentiellement parmi les dérivés aminés, méthylés, hydroxypropylés,
sulfobutylés, carboxyméthylés, ou carboxyliques, et leurs mélanges; les
complexes d'inclusion desdites cyclodextrines ou desdits dérivés de
cyclodextrine avec des molécules bioactives,

caractérisé en ce que, ledit biomatériau comportant au moins un agent bioactif
30 formant un complexe avec les molécules de cyclodextrine et/ou de dérivés de
cyclodextrine, ledit agent bioactif est une molécule thérapeutique.

- 7 -

Selon un quatrième aspect, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un biomatériau tel que défini précédemment à titre d'implant, prothèse ou dispositif pour la libération contrôlée d'au moins une molécule thérapeutique.

L'invention va maintenant être décrite en détail.

- 5 La présente invention concerne un nouveau type de biomatériaux porteurs de cyclodextrines complexées avec au moins un agent bioactif, qui présentent une capacité de relargage améliorée, en termes de quantité totale d'agent bioactif libéré, en terme de libération progressive et en terme de durée totale de libération de l'agent bioactif.
- 10 Cette nouvelle fonctionnalité a pour but de réduire sensiblement les risques d'infections post-opératoires liés à la colonisation de la plaie ou de la greffe par des bactéries pathogènes, pendant une période critique qui peut s'étaler jusqu'à 6 à 8 semaines.

Ces conditions justifient par conséquent la conception d'un biomatériau capable d'absorber une quantité suffisante d'agent bioactif et qui puisse ensuite être libérée progressivement pendant la totalité de cette période.

L'invention fait appel au principe du greffage du biomatériau de base par la cyclodextrine (CD), de façon à ce que celle-ci y adhère de manière quasi permanente, via des liaisons covalentes ou par interactions physiques. Dans ce cas la cyclodextrine fait partie intégrante du biomatériau de base.

Dans un mode de réalisation, au moins un agent bioactif est incorporé dans un second temps au biomatériau de base greffé, par imprégnation dans une solution concentrée d'agent bioactif, opération pendant laquelle il vient s'inclure à l'intérieur des cavités de la cyclodextrine présente sur le biomatériau.

25 Dans un autre mode de réalisation, le complexe d'inclusion cyclodextrine – agent bioactif est formé dans un premier temps, puis celui-ci est greffé sur le biomatériau de base, dans un second temps.

Par "biomatériau" on entend tout matériau non vivant, d'origine naturelle ou artificielle, toléré par l'organisme humain ou animal, ayant une durée de contact avec l'organisme supérieure à plusieurs semaines, utilisé dans l'élaboration d'un dispositif médical destiné à être mis en contact avec des

- 8 -

tissus biologiques (peau, dent, os, sang, ...) et visant à remplacer, ou traiter, un tissu, un organe ou une fonction.

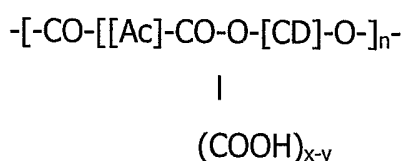
Le biomatériau de base est un biomatériau qui ne comporte pas de molécules bioactives.

5 La fixation des molécules de cyclodextrine(s) sur le biomatériau de base est principalement réalisée selon deux mécanismes qui dépendent chacun de la nature chimique de ce biomatériau.

Dans le cas du traitement de biomatériaux de base présentant une structure chimique qui comporte une fonction hydroxyle et/ou amine, le
10 procédé de l'invention permet dans un premier temps, de former un anhydride de l'acide poly(carboxylique) qui réagit avec le biomatériau en formant une liaison covalente de type amide ou ester entre le biomatériau traité et l'acide poly(carboxylique). Ensuite, dans le cas de figure le plus simple, un second anhydride de l'acide poly(carboxylique) déjà lié au biomatériau est formé, celui-
15 ci réagit avec une molécule de cyclodextrine ou de dérivé de cyclodextrine en créant une liaison ester avec la molécule de cyclodextrine ou de dérivé de cyclodextrine.

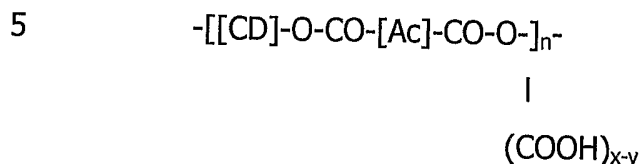
Par ailleurs, certains biomatériaux polymères synthétiques ou minéraux ne possèdent pas de groupes fonctionnels aptes à réagir selon le mécanisme
20 proposé ci-dessus. Dans ce cas, la fixation de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s) est réalisée par la formation d'un polymère réticulé obtenu par réaction exclusive entre les molécules de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé de cyclodextrine(s) et au moins un acide poly(carboxylique). Le polymère réticulé ainsi formé forme un film ou un dépôt en surface du biomatériau de
25 base ou est confiné à l'intérieur de sa structure poreuse et y reste fixé de façon permanente, selon la structure du biomatériau traité.

Lorsque le polymère :



se forme à partir d'une molécule de cyclodextrine fixée à la structure du biomatériau de base par liaison covalente, il présente au moins une liaison covalente avec le biomatériau de base.

Lorsque le copolymère :



se forme à partir de molécules d'acide poly(carboxylique) et de cyclodextrine
 10 et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) non liées à la structure de base du biomatériau il peut néanmoins, s'il est réticulé, c'est-à-dire qu'il forme un réseau tridimensionnel entremêlant ou enrobant la structure du biomatériau de base, être fixé, physiquement, de manière permanente au biomatériau considéré.

Le mécanisme de base mettant en jeu une molécule d'acide
 15 poly(carboxylique) et une molécule de cyclodextrine ou de dérivé de cyclodextrine a été décrit par le demandeur dans les brevets antérieurs EP 1 165 621 B1 et EP 1 157 156 B1.

Dans le cas d'un biomatériau polymère de base comportant une
 fonction amine ou hydroxyle comme par exemple, le chitosane, la kératine ou la
 20 cellulose et ses dérivés, les deux mécanismes de fixation, à savoir la fixation par une liaison covalente et la formation d'un film, d'un enrobage polymère réticulé sur le biomatériau coexistent.

Selon un mode de réalisation préféré, l'application du mélange solide est obtenue par imprégnation du matériau avec une solution aqueuse:

- 25 - de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) ou de complexes de cyclodextrines, ou de complexes d'inclusion cyclodextrine – agent bioactif,
 - d'au moins un acide poly(carboxylique),
 - et éventuellement d'un catalyseur

puis séchage du biomatériau de base imprégné.

30 Cette imprégnation et ce séchage permettent de déposer uniformément les réactifs en surface du biomatériau de base ou à l'intérieur de

ses pores ce qui facilite ultérieurement, à la fois la réaction de fixation de la cyclodextrine et l'obtention d'un dépôt ou enrobage uniforme de polymère en surface ou dans les pores du biomatériau de base.

Selon une variante préférée, le biomatériau de base est séché à une
5 température comprise entre 40°C et 90°C, de préférence, avant l'opération de chauffage proprement dite réalisée à une température comprise entre 100°C et 220°C, pendant une durée variant de 1 à 60 minutes.

Le chauffage proprement dit est destiné à la fixation permanente des molécules de cyclodextrine(s) sur le biomatériau de base, par réaction entre
10 l'acide poly(carboxylique) et le biomatériau de base, selon au moins un des mécanismes suivants :

- greffage chimique par liaison covalente entre la structure du biomatériau de base et la molécule de cyclodextrine ou de dérivé de cyclodextrine éventuellement complexée avec au moins une molécule bioactive, voire de
15 polymère de cyclodextrine(s) et d'acide(s) poly(carboxylique)(s) ;
- réaction entre l'acide poly(carboxylique) et la cyclodextrine et/ou le dérivé de cyclodextrine(s) ou de leurs complexes d'inclusion avec des molécules bioactives pour former un copolymère réticulé (greffage physique par enrobage).

20 De préférence, l'acide polycarboxylique est choisi parmi les acides poly(carboxyliques) acycliques saturés et insaturés cycliques saturés et insaturés aromatiques, les acides hydroxypoly(carboxyliques), de préférence, l'acide citrique, l'acide polyacrylique, l'acide poly(méthacrylique), l'acide 1,2,3,4-butane-tétracarboxylique, l'acide maléique, l'acide citraconique, l'acide
25 itaconique, l'acide 1,2,3-propanetricarboxylique, l'acide trans-aconitique, l'acide all-cis-1,2,3,4-cyclopentane-tétracarboxylique, l'acide méllitique, l'acide oxydisuccinique, l'acide thiodisuccinique.

On pourra aussi utiliser les anhydrides dérivés des acides sus nommés.

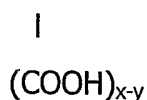
De préférence, le mélange contient un catalyseur choisi parmi les
30 dihydrogénophosphates, les hydrogénophosphates, les phosphates, les hypophosphites, les phosphites de métaux alcalins, les sels de métaux alcalins des acides polyphosphoriques, les carbonates, les bicarbonates, les acétates,

- 11 -

les borates, les hydroxydes de métaux alcalins, les amines aliphatiques et l'ammoniaque, et de préférence, parmi l'hydrogénophosphate de sodium, le dihydrogénophosphate de sodium et l'hypophosphite de sodium.

De préférence, la cyclodextrine est choisie parmi : l' α -cyclodextrine, la β -
 5 cyclodextrine, la γ -cyclodextrine et leurs mélanges ; les dérivés de cyclodextrine, choisis parmi les dérivés aminés, méthylés, hydroxypropylés, sulfobutylés, carboxyméthylés, ou carboxyliques de l' α -cyclodextrine, de la β -cyclodextrine et de la γ -cyclodextrine, et leurs mélanges ; et les complexes d'inclusion desdites cyclodextrines ou desdits dérivés de cyclodextrine avec des
 10 molécules bioactives.

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne un biomatériau préparé, de préférence, par le procédé selon l'invention à partir d'un biomatériau de base présentant une structure chimique qui comporte une fonction hydroxyle et/ou une fonction amine, ladite structure de base étant liée de façon covalente à au
 15 moins une molécule de cyclodextrine ou à un polymère composé de cyclodextrine dont la structure comporte la répétition du motif de formule générale : [SB]-X-[-CO-[[Ac]-CO-O-[CD]-O-]_n-



20 SB représentant la structure du biomatériau de base constitué d'un matériau polymère d'origine naturelle ou artificielle et/ou d'un matériau biocéramique ou d'un polyol, X étant un atome d'oxygène ou un groupe NH,

$x \geq 3$, et $2 \leq y \leq (x-1)$ et $(x-y) \geq 1$,

- x étant le nombre de fonctions carboxyle portées par l'acide
 25 poly(carboxylique) avant réaction,

- y représente le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique) estérifiées ou amidifiées lors de la réaction,

- (x-y) est le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique) non estérifiées ou amidifiées après réaction,

30 - $(\text{COOH})_{x-y}$

|

- 12 -

[Ac]

représentant la chaîne moléculaire d'un acide poly(carboxylique) de formule

$$(\text{COOH})_x$$

|

5

[Ac]

dont au moins deux fonctions carboxyle (-COOH) ont subi une estérification ou subi respectivement une estérification et une amidification et qui porte au moins une fonction carboxyle n'ayant pas subi de réaction d'estérification ou d'amidification ;

- 10 - [CD] représentant la structure moléculaire des cyclodextrines choisies préférentiellement parmi : l' α -cyclodextrine, la β -cyclodextrine, la γ -cyclodextrine et leurs mélanges; leurs dérivés qui sont choisis préférentiellement parmi les dérivés aminés, méthylés, hydroxypropylés, sulfobutylés, carboxyméthylés, ou carboxyliques et leurs mélanges;
- 15 complexes d'inclusion desdites cyclodextrines ou desdits dérivés de cyclodextrine avec des molécules bioactives, caractérisé en ce que, ledit biomatériau comportant au moins un agent bioactif formant un complexe avec les molécules de cyclodextrine et/ou de dérivés de cyclodextrine, ledit agent bioactif est une molécule thérapeutique.

- 20 Par "molécule thérapeutique" on entend toute molécule destinée à la prophylaxie et/ou au traitement des maladies chez l'homme ou l'animal.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne un biomatériau préparé, de préférence, par le procédé selon l'invention à partir d'un biomatériau de base dont la structure poreuse est occupée, ou la surface de la structure est

25 enrobée ou recouverte par un polymère réticulé de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s) et/ou de complexes d'inclusion de cyclodextrine ou de dérivés de cyclodextrines et dont la structure comporte la répétition d'un motif de formule générale :

$$-[[\text{CD}]-\text{O}-\text{CO}-[\text{Ac}]-\text{CO}-\text{O}-]_n-$$

|

30

$$(\text{COOH})_{x-y}$$

- 13 -

avec $x \geq 3$, et $2 \leq y \leq (x-1)$ et $(x-y) \geq 1$,

- x étant le nombre de fonctions carboxyle portées par l'acide poly(carboxylique) avant réaction,

5 - y représentant le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique) estérifiées lors de la réaction,

- $(x-y)$ étant le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique) non estérifiées après réaction ;



représentant la chaîne moléculaire d'un acide poly(carboxylique) de formule :



dont au moins deux fonctions carboxyle (-COOH) ont subi une estérification et
20 qui porte au moins une fonction carboxyle n'ayant pas subi de réaction d'estérification;

- [CD] représentant la structure moléculaire des cyclodextrines choisies
préférentiellement parmi: l' α -cyclodextrine, la β -cyclodextrine, la γ -
cyclodextrine et leurs mélanges; leurs dérivés qui sont choisis
25 préférentiellement parmi les dérivés aminés, méthylés, hydroxypropylés,
sulfobutylés, carboxyméthylés, ou carboxyliques et leurs mélanges; les
complexes d'inclusion desdites cyclodextrines ou desdits dérivés de
cyclodextrine avec des molécules bioactives,
caractérisé en ce que, ledit biomatériau comportant au moins un agent bioactif
30 formant un complexe avec les molécules de cyclodextrine et/ou de dérivés de
cyclodextrine, ledit agent bioactif est une molécule thérapeutique.

Ainsi, la présente invention concerne les biomatériaux préparés à partir de biomatériaux de base sur lesquels des molécules de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s) sont uniquement fixées par liaison covalente, les biomatériaux préparés à partir de biomatériaux de base sur
5 lesquels des molécules de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s) sont fixées à la fois par liaison covalente et par occupation de la structure poreuse, ou par enrobage ou revêtement de la surface de la structure du biomatériau de base par un polymère réticulé de cyclodextrine(s), et les biomatériaux préparés à partir de biomatériaux de base sur lesquels la
10 cyclodextrine est uniquement fixée par occupation de la structure poreuse, ou par enrobage ou revêtement de la surface de la structure du biomatériau de base par un polymère réticulé de cyclodextrine(s).

Le biomatériau peut être fonctionnalisé avec un agent bioactif selon l'invention par différents mécanismes.

15 Dans une variante de réalisation, le biomatériau de base est greffé avec les molécules de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s) selon l'un ou l'autre des modes de réalisation décrits plus haut, puis il est imprégné dans une solution concentrée de l'agent bioactif. Cette opération a pour but de mettre en présence la cyclodextrine greffée et l'agent bioactif, et il
20 en résulte la formation du complexe d'inclusion de type *hôte-invité*. Ainsi on obtient un biomatériau chargé en principe actif qui sera libéré ensuite de manière ralentie une fois celui-ci implanté dans l'organisme.

Dans un autre mode de réalisation, le biomatériau de base est greffé avec le complexe d'inclusion cyclodextrine - agent bioactif ou dérivé de
25 cyclodextrine - agent bioactif qui aura préalablement été préparé selon les techniques de l'art du métier. Ainsi dans le procédé de fabrication, il suffit de remplacer la cyclodextrine par le complexe de cyclodextrine - agent bioactif.

La présente invention permet de tirer partie des qualités de complexation de la cyclodextrine en greffant cette dernière sur le biomatériau de base, par
30 l'établissement d'une liaison chimique covalente, ou par dépôt d'un polymère de cyclodextrine qui adhérerait au biomatériau par interactions physiques.

Le greffage chimique ou physique de la cyclodextrine sur le biomatériau de base présenterait l'avantage que celle-ci reste présente sur ce dernier, et n'en soit pas détachée par dissolution immédiate dans le milieu physiologique dans lequel serait implanté le biomatériau.

5 Les biomatériaux faisant l'objet de l'invention présentent la capacité d'absorber de manière accrue et à libérer de manière prolongée des substances bioactives telles que des anticoagulants, des anti-thrombogéniques, des agents anti-mitotiques, des agents anti-prolifération, anti-adhésion, anti-migration, des promoteurs d'adhésion cellulaire, des facteurs de croissance, des molécules
10 antiparasitaires, des anti-inflammatoires, des angiogéniques, des inhibiteurs de l'angiogénèse, des vitamines, des hormones, des protéines, des antifongiques, des molécules antimicrobiennes, des antiseptiques ou des antibiotiques.

L'effet de capacité accrue d'absorption des molécules bioactives provient du fait que les cyclodextrines greffées sont des sites de complexation
15 qui complexent activement ces molécules bioactives, contrairement aux surfaces non greffées qui ne présentent que des interactions non spécifiques avec les substrats (liaisons hydrogène ioniques et de Van der Waals).

L'effet de libération retardée provient de l'action de la cyclodextrine qui a la propriété de former des complexes d'inclusion de type *hôte-invité* avec
20 les molécules précitées, et de libérer l'invitée de manière ralentie et progressive.

Par ailleurs, il est connu qu'un même agent thérapeutique présente des constantes d'équilibre de complexation différentes, en fonction de la nature des cyclodextrines utilisées (alpha, beta, gamma, hydroxypropyl alpha, etc) ; de
25 ce fait, chaque type de cyclodextrine fixé sur le biomatériau de base va libérer l'agent thérapeutique selon une cinétique propre, plus ou moins rapide. Par conséquent, il sera possible de moduler la cinétique de libération d'un agent bioactif, en utilisant un mélange de plusieurs cyclodextrines lors du greffage sur le biomatériau de base et en ajustant la proportion de chaque cyclodextrine
30 dans ce mélange.

En outre, compte tenu de la présence des fonctions carboxyliques (ou

carboxylates, selon le pH du milieu) sur un biomatériau selon l'invention, celles-ci peuvent être utilisées en tant qu'échangeurs d'ions. On peut ainsi substituer l'ion H^+ d'une fonction carboxylique (ou Na^+ d'un carboxylate) par un autre cation, chois par exemple dans le groupe comprenant des ions d'argent, les
5 ions ammonium quaternaire, le chlorhydrate de chlorhexidine, tous connus pour leurs propriétés biocides.

L'imprégnation du biomatériau selon l'invention d'une solution d'un composé biocide cationique (réalisée après l'étape de séchage) permet de conférer audit biomatériau des propriétés biocides, le biomatériau fixant l'agent
10 biocide par un mécanisme d'échange ionique. Le biomatériau ainsi traité présentera des propriétés supplémentaires, distinctes ou non de celles déjà conférées par l'agent thérapeutique complexé par les cyclodextrines. L'homme du métier pourra décider, en fonction de l'agent thérapeutique à libérer ou de l'agent biocide à fixer, d'utiliser l'une ou l'autre de ces fonctions, ou bien de les
15 utiliser en même temps. Ce dernier cas de figure correspond par exemple au chlorhydrate de chlorhexidine, composé qui est à la fois aromatique (donc apte à être inclus dans les cyclodextrines) et cationique (donc apte à être fixé sur les groupes carboxyles). Dans ce cas, le même agent bioactif sera libéré in vivo selon deux mécanismes différents.

20 Selon un quatrième aspect, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un biomatériau tel que défini précédemment à titre d'implant, prothèse ou dispositif pour la libération contrôlée d'au moins une molécule thérapeutique.

La présente invention concerne l'utilisation des biomatériaux, porteurs de cyclodextrine complexée avec au moins un agent bioactif, à titre de prothèses
25 et endoprothèses vasculaires (stents couverts), de plaques de contention d'hernies, de membranes de régénération tissulaire guidée, de régénération osseuse guidée, ou de dispositifs de libération intrasucculaires, de tubes et cathéters de dialyse, de perfusion, de transfusion, de nutrition artificielle, d'implants transcutanés, de treillis et réseaux pour ingénierie tissulaire, de
30 substituts osseux micro et macroporeux, de fils de suture et de pansements à usage médical ou vétérinaire.

La structure du biomatériau de base selon l'invention peut être constituée de matière polymère, telles que le polytéréphtalate d'éthylène glycol (PET), l'acide polylactique (PLA), l'acide polyglycolique (PGA) et leurs copolymères (PLA-GA), le fluorure de polyvinylidène (PVDF), le
5 polytétrafluoroéthylène (PTFE), la cellulose, la cellulose oxydée, la cellulose régénérée, le polyéthylène glycol (PEG), le polyamide-6, le polyamide-6,6, le polypropylène, le polyéthylène, les polysaccharides tels que pectine, carraghénanes, alginates et dextrans, la kératine, le chitosane, le collagène ou la gélatine ou de la combinaison de ces polymères.

10 Dans d'autres modes de réalisation, la structure du biomatériau de base selon l'invention est constituée de composés minéraux tels que les biocéramiques : phosphates de calcium, hydroxyapatites, alumine, zircone, verres, verres ionomères...

Dans d'autres modes de réalisation, la structure du biomatériau de
15 base selon l'invention est constituée de composites combinant des composés minéraux et des matières polymères telles que décrites ci-dessus.

L'invention a pour objet également des dispositifs pour la libération contrôlée d'au moins une molécule thérapeutique comprenant au moins un biomatériau tel que décrit ci-dessus.

20 L'invention concerne aussi des compositions renfermant au moins un biomatériau tel que défini ci-dessus.

La présente invention sera mieux comprise à la lecture des exemples suivants qui sont donnés, de façon non limitative, en vue de mieux illustrer les caractéristiques des biomatériaux qui font l'objet de la présente invention.

25 **EXEMPLE 1**

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 7 minutes à 90°C, puis
30 traité pendant 30 minutes à 140°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 2,4%.

EXEMPLE 2

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport
5 était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 30 minutes à 150°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 7,4%.

EXEMPLE 3

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un
10 foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 30 minutes à 160°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 9,2%.

EXEMPLE 4

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport
20 était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 30 minutes à 170°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 9,9%.

EXEMPLE 5

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide
25 citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 5 minutes à 170°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 8,8%.

EXEMPLE 6

30 Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), d'acide 1,2,3,4-

butanetetra-carboxylique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 6 minutes à 175°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 25%.

5 **EXEMPLE 7**

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été
10 séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 10 minutes à 140°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 5%.

EXEMPLE 8

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la hydroxypropyl-bêta-
15 cyclodextrine (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 7 minutes à 104°C, puis traité pendant 10 minutes à 150°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 11,1%.

EXEMPLE 9

20 Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la hydroxypropyl-gamma-cyclodextrine (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 10 minutes à 160°C, lavé
25 par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 10%.

EXEMPLE 10

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la hydroxypropyl-gamma-cyclodextrine (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de
30 sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été

séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 5 minutes à 150°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 6,5%.

EXEMPLE 11

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un
5 foulard d'une solution aqueuse contenant de la hydroxypropyl-gamma-cyclodextrine (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 10 minutes à 150°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 8,1%.

10 EXEMPLE 12

Un échantillon de prothèse vasculaire en PET tissé a été imprégné à l'aide d'un
foulard d'une solution aqueuse contenant de la hydroxypropyl-gamma-cyclodextrine (100 g/L), de l'acide citrique (80 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (10 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été
15 séché pendant 7 minutes à 90°C, puis traité pendant 15 minutes à 150°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 11%.

EXEMPLE 13

Une membrane microporeuse de PVDF a été imprégnée à l'aide d'un foulard
d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (100
20 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (30 g/L). Le taux d'emport était de 60%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 3 minutes à 90°C, puis traité pendant 10 minutes à 140°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 2,4%.

EXEMPLE 14

25 Une membrane microporeuse de PVDF a été imprégnée à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (100 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (30 g/L). Le taux d'emport était de 86%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 3 minutes à 90°C, puis traité pendant 10 minutes à 150°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au
30 greffage a été de 10,5%.

EXEMPLE 15

Une membrane microporeuse de PVDF a été imprégnée à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (100 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (30 g/L). Le taux d'emport était de 78%.

- 5 L'échantillon a ensuite été séché pendant 3 minutes à 90°C, puis traité pendant 10 minutes à 170°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 15,5 %.

EXEMPLE 16

Une membrane microporeuse de PVDF a été imprégnée à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (100 g/L), de l'acide citrique (100 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (30 g/L). Le taux d'emport était de 85%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 3 minutes à 90°C, puis traité pendant 10 minutes à 170°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 15,8%.

15 EXEMPLE 17

Une membrane microporeuse de cellulose régénérée a été imprégnée à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (100 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (30 g/L). Le taux d'emport était de 163%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 3 minutes à 90°C, puis traité pendant 10 minutes à 170°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 3,95%.

EXEMPLE 18

- 25 Une membrane microporeuse de cellulose régénérée a été imprégnée à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (100 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (30 g/L). Le taux d'emport était de 187%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 3 minutes à 90°C, puis traité pendant 10 minutes à 150°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 14,9%.

EXEMPLE 19

- 30 Un échantillon de tissu en polyamide-6 a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (100

g/L) et de l'hypophosphite de sodium (30 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 3 minutes à 104°C, puis traité pendant 3 minutes à 170°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 5%.

5 **EXEMPLE 20**

Un échantillon de tissu en polyamide-6 a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (100 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (30 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 3 minutes à 104°C, puis traité
10 pendant 5 minutes à 170°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 10%.

EXEMPLE 21

Un échantillon de tissu en polyamide-6 a été imprégné à l'aide d'un foulard d'une solution aqueuse contenant de la β -CD (100 g/L), de l'acide citrique (100
15 g/L) et de l'hypophosphite de sodium (30 g/L). Le taux d'emport était de 70%. L'échantillon a ensuite été séché pendant 3 minutes à 104°C, puis traité pendant 12 minutes à 170°C, lavé par soxhlet à l'eau, et séché. Le gain de poids lié au greffage a été de 12,5%.

EXEMPLE 22

20 Cet exemple illustre les capacités d'absorption accrue et de libération retardée d'une membrane de PVDF fonctionnalisée par la β -CD vis-à-vis de la chlorhexidine, antiseptique choisi comme principe actif. Une membrane vierge et une seconde fonctionnalisée par la β -CD ont été plongées dans un premier temps dans une solution de chlorhexidine (0,04 g/L). Dans un second temps,
25 les membranes chargées en chlorhexidine ont été rincées à l'eau puis plongées dans un milieu physiologique maintenu à 37° sous agitation. On a ensuite mesuré l'évolution de la concentration en chlorhexidine libérée dans le milieu par spectrophotométrie UV-visible à 255 nm.

La figure 1 annexée représente l'évolution de la quantité de chlorhexidine
30 libérée dans le milieu par les deux membranes, pendant une durée de 130 jours.

EXEMPLE 23

Cet exemple illustre les capacités d'absorption accrue et de libération retardée d'une prothèse vasculaire en PET tissé fonctionnalisée par la β -CD vis-à-vis de la Vancomycine, antibiotique choisi comme principe actif. Une prothèse vierge et une seconde fonctionnalisée par la β -CD avec un taux de greffage 10 % ont été plongées dans un premier temps dans une solution de Vancomycine (5 g/L). Dans un second temps, les membranes chargées en Vancomycine ont été rincées à l'eau puis plongées dans un milieu physiologique maintenu à 37° sous agitation. On a ensuite mesuré l'évolution de la concentration en vancomycine dans le milieu par spectrophotométrie UV-visible à 280 nm.

La figure 2 annexée représente l'évolution de la concentration de Vancomycine (en mg/L) libérée dans le milieu par les deux prothèses, pendant une durée de 86 jours.

EXEMPLE 24

Cet exemple illustre la possibilité de moduler la cinétique de libération d'un agent bioactif, en utilisant un mélange de plusieurs cyclodextrines lors du greffage sur le biomatériau de base et en ajustant la proportion de chaque cyclodextrine dans ce mélange. La figure 3 annexée représente l'étude de libération de la chlorhexidine par des membranes microporeuses de PVDF fonctionnalisées par trois cyclodextrines différentes : β -cyclodextrine, hydroxypropyl- γ -cyclodextrine et γ -cyclodextrine. Les résultats obtenus montrent que la chlorhexidine est libérée dans les premiers dix jours quand la membrane est greffée de γ -cyclodextrine ; ce délai est de plus de 60 jours pour la β -cyclodextrine. En revanche, la hydroxypropyl- γ -cyclodextrine est inefficace puisqu'elle présente le même résultat que la membrane vierge qui libère tout immédiatement, servant de témoin.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'un biomatériau comportant au moins une molécule bioactive à partir d'un biomatériau de base caractérisé par les opérations successives suivantes effectuées sur ledit biomatériau de base:
 - 5 a) application d'un mélange solide de :
 - cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s),
 - d'au moins un acide poly(carboxylique),
 - 10 - et éventuellement d'un catalyseur;
 - b) chauffage à une température comprise entre 100°C et 220°C, pendant une durée de 1 à 60 minutes ;
 - c) lavage à l'eau;
 - d) séchage,
- 15 et en ce qu'au moins un agent bioactif est incorporé au biomatériau, par imprégnation du biomatériau après l'étape de séchage dans une solution concentrée d'agent bioactif.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'application du mélange solide est obtenue par imprégnation du biomatériau de base avec une
20 solution aqueuse :
 - de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) ou de complexes de cyclodextrines, ou de complexes d'inclusion cyclodextrine – agent bioactif,
 - d'au moins un acide poly(carboxylique),
 - 25 - et éventuellement d'un catalyseur,
- et par séchage du biomatériau de base imprégné.
3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le biomatériau de base est séché à une température comprise entre 40°C et 90°C, de préférence, avant l'opération de chauffage proprement dite réalisée à une
30 température comprise entre 100°C et 220°C.

- 25 -

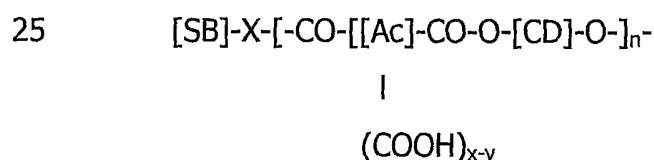
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il comporte en outre une étape d'imprégnation du biomatériau, après l'étape de séchage, dans une solution d'agent biocide cationique.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le biomatériau de base est constitué de matière polymère, tel que le polytéréphtalate d'éthylène glycol (PET), l'acide polylactique, l'acide polyglycolique et leurs copolymères, le fluorure de polyvinylidène (PVDF), le polytétrafluoroéthylène (PTFE), la cellulose, la cellulose oxydée, la cellulose régénérée, le polyéthylène glycol (PEG), le polyamide-6, le polyamide-6,6, le polypropylène, le polyéthylène, la kératine, le chitosane, le collagène ou la gélatine ou de la combinaison de ces polymères.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le biomatériau de base est constitué de composés minéraux tels que les biocéramiques : phosphates de calcium, hydroxyapatites, alumine, zircone, verres, verres ionomères ou d'un matériau composite à base de composé minéral et de matière polymère.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'acide poly(carboxylique) est choisi parmi les acides poly(carboxyliques) acycliques saturés et insaturés cycliques saturés et insaturés aromatiques, les acides hydroxypoly(carboxyliques), de préférence, l'acide citrique, l'acide polyacrylique, l'acide poly(méthacrylique), l'acide 1, 2, 3, 4-butanetétracarboxylique, l'acide maléique, l'acide citraconique, l'acide itaconique, l'acide 1, 2, 3-propanetricarboxylique, l'acide trans-aconitique, l'acide all-cis-1, 2, 3, 4-cydropentanetétracarboxylique, l'acide méllitique, l'acide oxydisuccinique, l'acide thiodisuccinique, ou parmi les anhydrides dérivés des acides sus nommés.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le catalyseur est choisi parmi les dihydrogénophosphates, les hydrogénophosphates, les phosphates, les hypophosphites, les phosphites de métaux alcalins, les sels de métaux alcalins des acides polyphosphoriques, les carbonates, les bicarbonates, les acétates, les borates, les hydroxydes de

métaux alcalins, les amines aliphatiques et l'ammoniaque, et de préférence, parmi l'hydrogénophosphate de sodium, le dihydrogénophosphate de sodium et l'hypophosphite de sodium.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la cyclodextrine est choisie parmi : l' α -cyclodextrine, la β -cyclodextrine la γ -cyclodextrine et leurs mélanges ; leurs dérivés qui sont choisis préférentiellement parmi les dérivés aminés, méthylés, hydroxypropylés, sulfobutylés, carboxyméthylés, ou carboxyliques de ces cyclodextrines, et leurs mélanges.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que ledit agent bioactif est sélectionné parmi les anticoagulants, les anti-thrombogéniques, les agents anti-mitotiques, les agents anti-prolifération, anti-adhésion, anti-migration, les promoteurs d'adhésion cellulaire, les facteurs de croissance, les molécules antiparasitaires, les anti-inflammatoires, les angiogéniques, les inhibiteurs de l'angiogénèse, les vitamines, les hormones, les protéines, les antifongiques, les molécules antimicrobiennes, les antiseptiques ou les antibiotiques.

11. Biomatérial préparé de préférence selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 10 à partir d'un biomatérial de base présentant une structure chimique qui comporte une fonction hydroxyle et/ou une fonction amine, ladite structure étant liée de façon covalente à au moins une molécule de cyclodextrine ou à un polymère composé de cyclodextrine dont la structure comporte la répétition du motif de formule générale :



SB représentant la structure du biomatérial de base constitué d'un matériel polymère d'origine naturelle ou artificielle et/ou d'un matériel biocéramique, X étant soit un atome d'oxygène soit un groupe NH,

- 27 -

$x \geq 3$, et $2 \leq y \leq (x-1)$ et $(x-y) \geq 1$,

- x étant le nombre de fonctions carboxyle portées par l'acide poly(carboxylique) avant réaction,

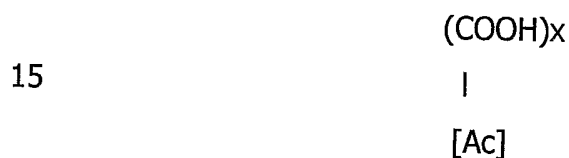
- y représente le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique)

5 estérifiées ou amidifiées lors de la réaction,

- $(x-y)$ est le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique) non estérifiées ou amidifiées après réaction,



représentant la chaîne moléculaire d'un acide poly(carboxylique) de formule



dont au moins deux fonctions carboxyle (-COOH) ont subi une estérification ou subi respectivement une estérification et une amidification et qui porte au moins une fonction carboxyle n'ayant pas subi de réaction d'estérification ou d'amidification ;

- [CD] représentant la structure moléculaire des cyclodextrines choisies préférentiellement parmi : l' α -cyclodextrine, la β -cyclodextrine, la γ -cyclodextrine et leurs mélanges; leurs dérivés qui sont choisis

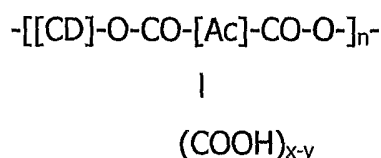
25 préférentiellement parmi les dérivés aminés, méthylés, hydroxypropylés, sulfobutylés, carboxyméthylés, ou carboxyliques, et leurs mélanges, caractérisé en ce que, ledit biomatériau comportant au moins un agent bioactif formant un complexe avec les molécules de cyclodextrine et/ou de dérivés de cyclodextrine, ledit agent bioactif est une molécule thérapeutique.

30 12. Biomatériau préparé de préférence selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 10 à partir d'un biomatériau de base dont la structure

- 28 -

poreuse est occupée, ou la surface de la structure est enrobée ou recouverte par un polymère réticulé de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s) et/ou de complexes d'inclusion de cyclodextrine ou de dérivés de cyclodextrines et dont la structure comporte la répétition d'un motif de

5 formule générale :



10

avec $x \geq 3$, et $2 \leq y \leq (x-1)$ et $(x-y) \geq 1$,

- x étant le nombre de fonctions carboxyle portées par l'acide poly(carboxylique) avant réaction,

- y représentant le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique)

15 estérifiées lors de la réaction,

- $(x-y)$ étant le nombre de fonctions carboxyle de l'acide poly(carboxylique) non estérifiées après réaction

- $(\text{COOH})_{x-y}$

20



représentant la chaîne moléculaire d'un acide poly(carboxylique) de formule :



25



dont au moins deux fonctions carboxyle (-COOH) ont subi une estérification et qui porte au moins une fonction carboxyle n'ayant pas subi de réaction d'estérification;

30 - [CD] représentant la structure moléculaire des cyclodextrines choisies préférentiellement parmi: l' α -cyclodextrine, la β -cyclodextrine, la γ -

- cyclodextrine et leurs mélanges; leurs dérivés qui sont choisis préférentiellement parmi les dérivés aminés, méthylés, hydroxypropylés, sulfobutylés, carboxyméthylés, ou carboxyliques, et leurs mélanges, caractérisé en ce que, ledit biomatériau comportant au moins un agent bioactif
- 5 formant un complexe avec les molécules de cyclodextrine et/ou de dérivés de cyclodextrine, ledit agent bioactif est une molécule thérapeutique.
13. Biomateriaux selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisé en ce que le biomatériau de base est constitué de matière polymère, tel que le polytéréphtalate d'éthylène glycol (PET) l'acide polylactique, l'acide
- 10 polyglycolique et leurs copolymères, le fluorure de polyvinylidène (PVDF), le polytétrafluoroéthylène (PTFE), la cellulose, la cellulose oxydée, la cellulose régénérée, le polyéthylène glycol (PEG), le polyamide-6, le polyamide-6,6, le polypropylène, le polyéthylène, les polysaccharides tels que pectine, carraghénanes, alginates et dextrans, la kératine, le chitosane, le collagène ou
- 15 la gélatine ou de la combinaison de ces polymères.
14. Biomateriaux selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisé en ce que le biomatériau de base est constitué de composés minéraux tels que les biocéramiques : phosphates de calcium, hydroxyapatites, alumine, zircone, verres, verres ionomères ou d'un matériau composite à base
- 20 de composé minéral et de matière polymère.
15. Biomaterériau selon l'une des revendications 11 à 14 caractérisé en ce que l'agent bioactif est choisi parmi les anticoagulants, les anti-thrombogéniques, les agents anti-mitotiques, les agents anti-prolifération, anti-adhésion, anti-migration, les promoteurs d'adhésion cellulaire, les facteurs de croissance, les
- 25 molécules antiparasitaires, anti-inflammatoires, les antifongiques, les molécules antimicrobiennes, les antiseptiques et les antibiotiques.
16. Utilisation d'un biomatériau tel que défini par l'une quelconque des revendications 11 à 15 à titre d'implant, de prothèse ou de dispositif pour la libération contrôlée d'au moins une molécule thérapeutique.
- 30 17. Utilisation d'un biomatériau selon la revendication 16 caractérisée en ce que le biomatériau exerce la fonction de prothèse et endoprothèse vasculaire (stent

- 30 -

- couvert), de plaque de contention de hernies, de membrane de régénération tissulaire guidée, de membrane de régénération osseuse guidée, ou de dispositif de libération intrasucculaires, de tube et cathéter de dialyse, de perfusion, de transfusion, de nutrition artificielle, d'implant transcutanés, de
- 5 treillis et réseau pour ingénierie tissulaire, de substitut osseux micro et macroporeux, de fil de suture et de pansement à usage médical et vétérinaire.
18. Dispositif pour la libération contrôlée d'au moins une molécule thérapeutique caractérisé par le fait qu'il comprend au moins un biomatériau tel que défini par l'une quelconque des revendications 11 à 15.
- 10 19. Composition caractérisée par le fait qu'elle renferme au moins un biomatériau tel que défini par l'une quelconque des revendications 11 à 15.

15

20

25

30

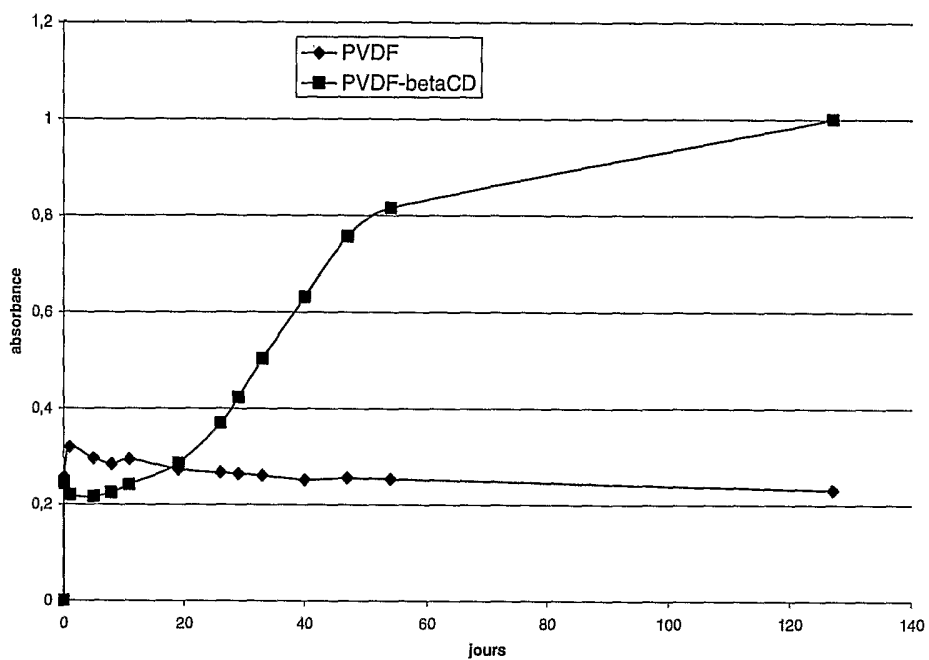


FIG. 1

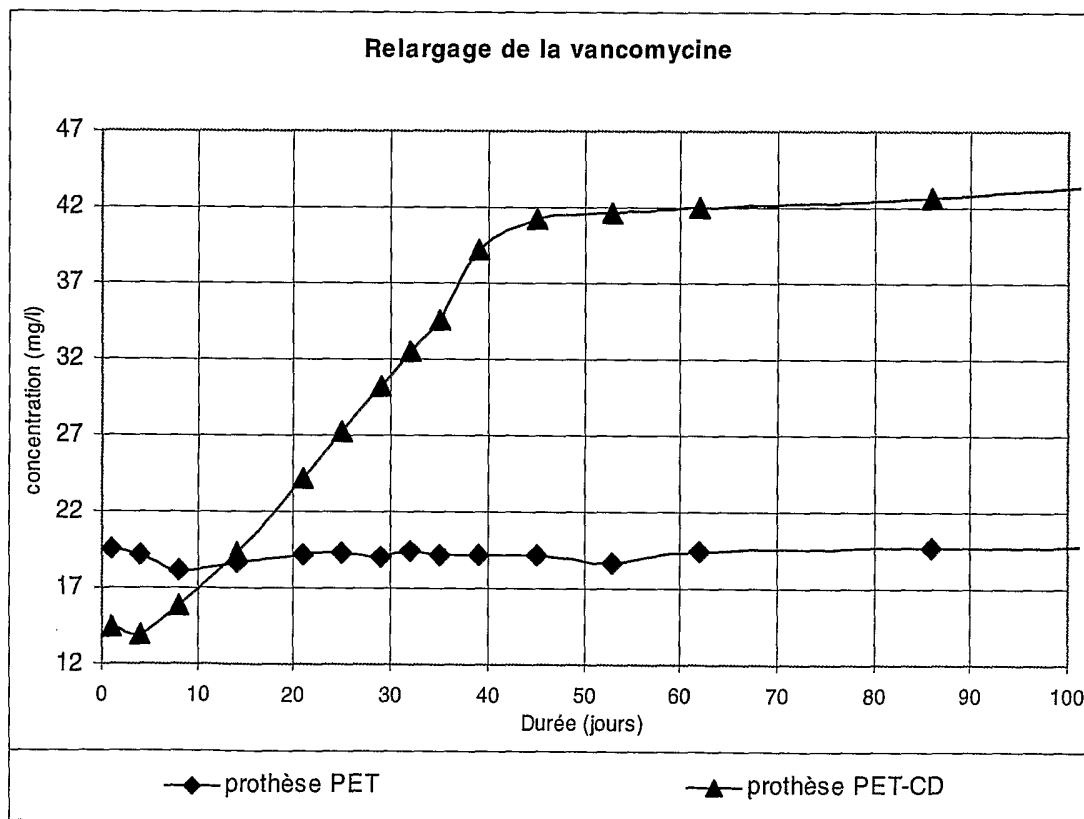


FIG. 2

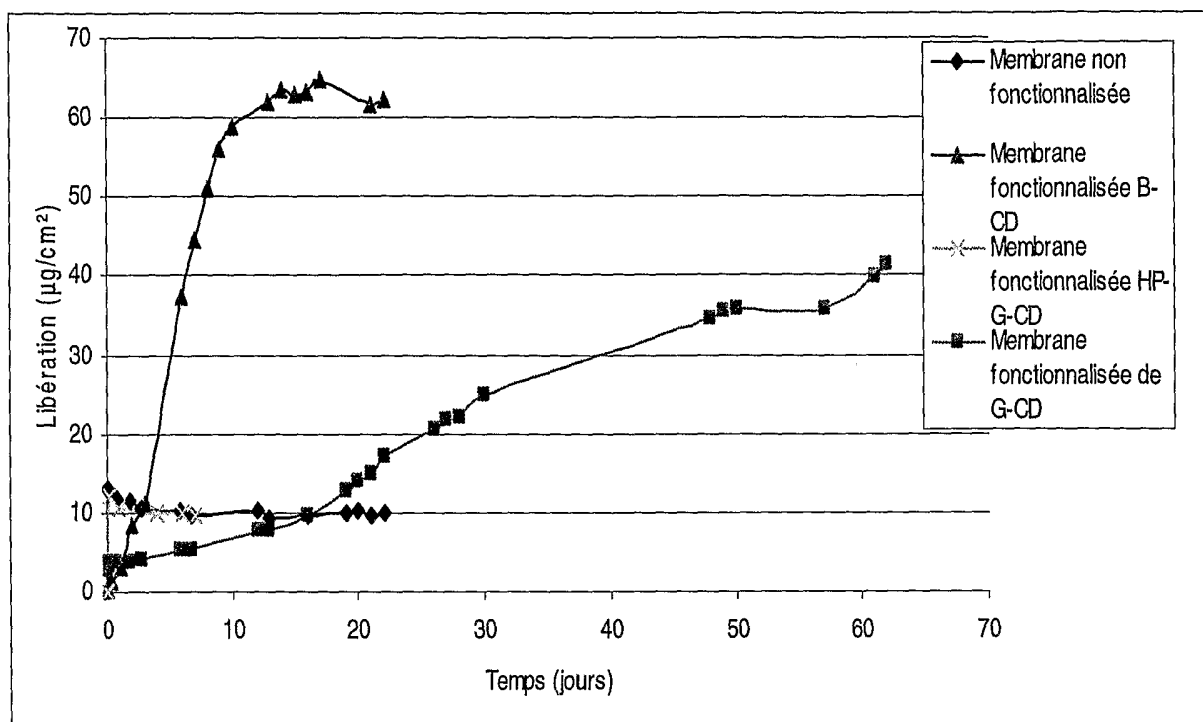


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/002829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
A61L27/54	A61L27/56	A61L29/16	A61L29/14	A61L31/16
A61L31/14	A61K47/48	A61K47/40	C08B37/00	A61L27/34
A61L29/08	A61L31/10			
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)
A61L C08B C08G 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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 157 156 B (USTL - UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE) 21 April 2004 (2004-04-21) cited in the application page 3, line 6 - line 48; claims	1-19
Y	EP 1 165 621 B (UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE) 2 October 2002 (2002-10-02) cited in the application claims; examples	1-19
A	US 5 183 809 A (WEISZ ET AL) 2 February 1993 (1993-02-02) claims; examples	1-19
-/--		

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

* Special categories of cited documents :

<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the international search report
7 March 2006	21/03/2006

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center; font-weight: bold;">ESPINOSA, M</p>
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/002829

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/85218 A (EASTMAN CHEMICAL COMPANY) 15 November 2001 (2001-11-15) claims; examples -----	1-19
A	DE 198 49 464 A1 (SCHERING AG) 27 April 2000 (2000-04-27) claims -----	1-19
A	US 6 689 378 B1 (SUN TONG ET AL) 10 February 2004 (2004-02-10) claims -----	1-19

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the product or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/FR2005/002829
--

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1157156	B	21-04-2004	AT 264937 T	15-05-2004
			AU 2677800 A	29-08-2000
			CA 2362534 A1	17-08-2000
			DE 60010055 D1	27-05-2004
			DE 60010055 T2	03-03-2005
			EP 1157156 A1	28-11-2001
			ES 2220402 T3	16-12-2004
			WO 0047811 A1	17-08-2000
			FR 2789704 A1	18-08-2000
			<hr/>	
EP 1165621	B	02-10-2002	AT 225372 T	15-10-2002
			AU 2677700 A	29-08-2000
			DE 60000540 D1	07-11-2002
			DE 60000540 T2	07-08-2003
			EP 1165621 A1	02-01-2002
			WO 0047630 A1	17-08-2000
			FR 2789685 A1	18-08-2000
			US 6660804 B1	09-12-2003
<hr/>				
US 5183809	A	02-02-1993	NONE	
<hr/>				
WO 0185218	A	15-11-2001	AU 5570901 A	20-11-2001
			EP 1280559 A2	05-02-2003
			JP 2003532757 T	05-11-2003
<hr/>				
DE 19849464	A1	27-04-2000	NONE	
<hr/>				
US 6689378	B1	10-02-2004	AU 2593501 A	09-07-2001
			BR 0016787 A	07-01-2003
			DE 10085362 T0	05-12-2002
			GB 2374345 A	16-10-2002
			MX PA02006369 A	29-11-2002
			WO 0148025 A1	05-07-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002829

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE				
A61L27/54	A61L27/56	A61L29/16	A61L29/14	A61L31/16
A61L31/14	A61K47/48	A61K47/40	C08B37/00	A61L27/34
A61L29/08	A61L31/10			
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)				
A61L C08B C08G 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				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents			no. des revendications visées
Y	EP 1 157 156 B (USTL - UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE) 21 avril 2004 (2004-04-21) cité dans la demande page 3, ligne 6 - ligne 48; revendications			1-19
Y	EP 1 165 621 B. (UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE) 2 octobre 2002 (2002-10-02) cité dans la demande revendications; exemples			1-19
A	US 5 183 809 A (WEISZ ET AL) 2 février 1993 (1993-02-02) revendications; exemples			1-19
	-/--			
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> 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			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
7 mars 2006			21/03/2006	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			ESPINOSA, M	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2005/002829

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01/85218 A (EASTMAN CHEMICAL COMPANY) 15 novembre 2001 (2001-11-15) revendications; exemples -----	1-19
A	DE 198 49 464 A1 (SCHERING AG) 27 avril 2000 (2000-04-27) revendications -----	1-19
A	US 6 689 378 B1 (SUN TONG ET AL) 10 février 2004 (2004-02-10) revendications -----	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2005/002829

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Bien que les revendications 16-17 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/a la composition.
2. Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002829

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1157156	B	21-04-2004	AT 264937 T	15-05-2004
			AU 2677800 A	29-08-2000
			CA 2362534 A1	17-08-2000
			DE 60010055 D1	27-05-2004
			DE 60010055 T2	03-03-2005
			EP 1157156 A1	28-11-2001
			ES 2220402 T3	16-12-2004
			WO 0047811 A1	17-08-2000
			FR 2789704 A1	18-08-2000

EP 1165621	B	02-10-2002	AT 225372 T	15-10-2002
			AU 2677700 A	29-08-2000
			DE 60000540 D1	07-11-2002
			DE 60000540 T2	07-08-2003
			EP 1165621 A1	02-01-2002
			WO 0047630 A1	17-08-2000
			FR 2789685 A1	18-08-2000
			US 6660804 B1	09-12-2003

US 5183809	A	02-02-1993	AUCUN	

WO 0185218	A	15-11-2001	AU 5570901 A	20-11-2001
			EP 1280559 A2	05-02-2003
			JP 2003532757 T	05-11-2003

DE 19849464	A1	27-04-2000	AUCUN	

US 6689378	B1	10-02-2004	AU 2593501 A	09-07-2001
			BR 0016787 A	07-01-2003
			DE 10085362 T0	05-12-2002
			GB 2374345 A	16-10-2002
			MX PA02006369 A	29-11-2002
			WO 0148025 A1	05-07-2001
