

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

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2016/071804 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

A61Q 19/00 (2006.01) A61K 35/644 (2015.01)  
A61K 8/92 (2006.01) A61K 8/42 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/IB2015/058277

(22) Date de dépôt international :

27 octobre 2015 (27.10.2015)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

BE2014/0812 4 novembre 2014 (04.11.2014) BE  
BE2015/0246 22 octobre 2015 (22.10.2015) BE

(71) Déposant : 45SEC LLC [US/US]; 16092 Coastal Highway, Lewes, DE 19958, Lewes, DE 19958 (US).

(72) Inventeur : DEBETENCOURT, Jean; 3 Reu De Saint Laurent Loisy, F-60950 Ver Sur Launette (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

(54) Title : PHARMACEUTICAL EMULSION INTENDED TO ESTABLISH THERAPEUTIC EQUILIBRIUM OF INTERNAL PRESSURES OF HUMAN AND ANIMAL SKIN

(54) Titre : EMULSION PHARMACEUTIQUE VISANT A L'EQUILIBRE THERAPEUTIQUE DES PRESSIONS INTERNES DE LA PEAU HUMAINE ET ANIMALE

(57) Abstract : A pharmaceutical composition optionally in sterile form, which rapidly penetrates the skin and tissues, which has the function of equilibrating the internal pressures of inflammation, and which has the following functions: intentionally slowing down the chemical reactions of the skin and the migratory movement of fluids, serves to perform a more accurate metering of anti-inflammatory means; reduction of cutaneous tensions following cutting, including hemostases; pain reduction; syringe-free deep topical injection of medicaments by bringing the temperature of this composition to more than 45° so that, at the same time as the burning that it causes by its application, it opens circulatory channels while closing or slowing down the migratory flow of the internal liquids, by virtue of its immediately penetrating action.

(57) Abrégé : Composition pharmaceutique éventuellement sous forme stérile, à pénétration rapide de la peau et des tissus, à fonction équilibrante des pressions internes de l'inflammation, et ayant pour fonction : le ralentissement volontaire des réactions chimiques de la peau et du mouvement migratoire des fluides, pour effectuer un dosage plus précis des moyens anti-inflammatoires; la réduction des tensions cutanées suite à coupure y compris les hémostases; la réduction de la douleur; l'injection topique profonde sans seringue, de médicaments en portant la température de cette composition à plus de 45° pour qu'en même temps que la brûlure qu'elle provoque par son application, elle ouvre des canaux circulatoires tout en fermant ou freinant le flux migratoire des liquides internes, de par son action immédiatement pénétrante.



WO 2016/071804 A1

**Demande divisionnaire de brevet à la demande n°BE2014/0812**  
**déposée le 04.11.2014 pour :Emulsion pharmaceutique visant à**  
**l'équilibre thérapeutique des pressions internes de la peau humaine**  
**et animale.**

5

**1. Position du problème**

La peau est un complexe multicouches d'autoprotectons diverses : épiderme/derme et hypoderme traversé par le système sanguin, des glandes, par exemple sudoripares et leurs orifices externes, sébacées, les terminaisons nerveuses, des récepteurs de pressions forts (corpuscule de Vater-Pascini), des récepteurs de chaleur (organe de Ruffani), des muscles (par exemple le corpuscule horripilateur) et bien entendu de poils.

Lorsque la peau est attaquée (chaleur ou froid trop important, chocs mécaniques, matière agressive, par exemple) , elle réagit le plus souvent violemment sans adapter sa réponse à la hauteur de l'agression mais elle peut aussi fournir une réponse locale et ciblée, surtout pour les dangers mineurs. La profondeur de l'agression est alors prise en compte pour mesurer la réaction. La peau est reliée au cerveau par ses terminaisons nerveuses mais aussi à plusieurs systèmes d'irrigation ou de circulation comportant des systèmes d'informations envoyés aux organes vitaux, notamment par les solides, le système lymphatique ou par le liquide interstitiel. Il existe beaucoup de compositions médicamenteuses ou cosmétiques pour traiter la peau avec des actifs appropriés comme la cortisone, des anti-inflammatoires et désinfectants. Mais très souvent de tels actifs médicamenteux provoquent potentiellement des effets néfastes à moyen et long terme, comme par exemple la cortico-dépendance.

La peau dispose de son propre moyen de réaction aux agressions externes : par exemple, régulation de la température, relative étanchéité.

Il faut donc adapter ce système d'auto-défense face à des agressions externes et internes, en apportant un complément aux mécanismes d'autoprotection.

La peau protège et se protège : elle constitue un vaste échange avec l'extérieur du corps mais est souvent relativement étanche aux matières amenées à la recouvrir : plusieurs barrières cutanées agissent à des hauteurs différentes.

Le point de départ de l'invention est une émulsion chimique hautement pénétrante qui interagit avec la réaction corporelle suite à inflammation cutanée. On est confronté à la vitesse et à la puissance de cette réaction, quelques fois exagérée.

Le but de l'invention est de calmer rapidement l'inflammation et la douleur sans nécessairement l'emploi de moyens médicamenteux (lidocaïne ou analgésiques par exemple) ni moyens de pénétration cutanée médicamenteux comme le DMSO ou l'acide hyaluronique ou la cortisone .

5

Le gel interstitiel dans la peau est composé principalement de mucopolysaccharides sans doute liés au collagène. Les tissus solides sont composés de collagène, élastine et autres fibres comme les fibroblastes. Les pressions internes s'appliquent sur les surfaces, le liquide interstitiel et les volumes. Les forces doivent être en équilibre et s'additionnent pour former la Force de compression notamment des vaisseaux sanguins qui eux-mêmes ont leur propre pression oncotique.

10

L'inflammation rompt cet équilibre.

La composition selon la présente invention a pour fonction de rétablir cet équilibre de pressions en noyant ou inondant le site lésé interne au moyen de lipides et d'eau qui non seulement interfèrent sur les mouvements internes mais surtout agissent sur la migrations des fluides. D'autres facteurs influencent aussi cet équilibre : les charges électriques, le degré d'hydratation (effet d'équilibre appelé « Donnan »).

15

La variation des charges ioniques est transmise au cerveau qui détecte l'inflammation et pour, endéans un certain laps de temps, enclencher un mécanisme défensif lequel est important si l'inflammation est grave, et se superpose à des informations transmises chimiquement par les liquides interstitiels et lymphatiques aux organes fondamentaux.

20

Il est donc nécessaire d'agir rapidement pour rétablir l'équilibre des pressions internes et ralentir le flux d'informations sur les déséquilibres, qui provoquent souvent une réaction corporelle exagérée, plus grave que l'inflammation elle-même.

L'image de l'apparition rapide d'une phlyctène ou cloque gonflant la peau et remplie de liquides illustre de telles pressions externes. (voir l'Etude : Interstitiel fluid Pressure de A.Guyton et consorts, Physiological Review vol 51 N°3 de juillet 1971).

25

La présente invention vise donc à réduire l'inflammation dans un délai très court, de l'ordre de moins de 20 secondes (selon l'épaisseur de la peau), dans le but de rétablir les pressions internes de la peau irritée et cela sans utiliser nécessairement un actif pharmaceutique, ou en l'utilisant à faible dose, dans le but d'équilibrer les pressions internes et limiter la gravité de l'inflammation dont la brûlure ne constitue qu'un exemple. L'invention revendique en effet des applications relatives à par exemple : les hématomes, les piqûres d'insectes, de plantes, les rougeurs, la sécheresse ou la moiteur, la desquamation. Mais elle s'applique aussi dans le domaine chirurgical.

30

35

La composition pharmaceutique selon l'invention a donc pour fonction de faire pénétrer dans le site lésé un mélange spécifique de solides, lipides et liquides pour ralentir les déformations et freiner la migration des fluides et mécanisme de transmission d'informations aux organes corporels.

- 5 Les paramètres de l'invention concernent donc les pressions internes et externes des tissus, leurs interactions réciproques, les informations données par les traceurs, comme les ions, au système nerveux central, ou peut-être les kératinocytes (via le système lymphatique) aux organes, en incorporant des substances équilibrantes dont la rapidité de pénétration et d'assimilation est le facteur de succès.

10

## **2.Approche de l'invention**

Dès agression cutanée palpable et d'un certain niveau, la peau réagit : froid, chaleur excessive, chocs, rayons, coupure, bistouri électrique à haute ou basse fréquence mais elle réagit aussi plus lentement lors d'agressions microbiennes, rayons solaires, gaz, certains produits chimiques etc...

15

La présente invention vise d'abord les agressions physiques qui provoquent une inflammation immédiate nécessitant une réponse urgente de la peau, et une atténuation de la douleur. Elle s'utilise aussi en cas de sécheresse et irritation récurrente.

20

L'invention approche le phénomène inflammatoire sous un angle nouveau : elle analyse les pressions internes de la peau plutôt que de rechercher un médicament actif sur l'inflammation. Et la réponse est donnée par une émulsion type « eau dans huile » à la fabrication, et qui se transforme au contact de la peau qui a une température de 32 à 37°C normalement, peau qu'elle pénètre rapidement et elle se transforme en « huile dans eau » car elle est étalée et réagit à la chaleur cutanée lors de la pénétration : l'équilibre des pressions internes à la peau est atteint par saturation du volume des tissus cutanés, par l'émulsion déphasée qui sépare les différents acteurs irritants de la peau et rééquilibre leurs interaction de pressions respectives.

25

On peut en effet, plutôt que d'agir activement sur les inflammations par produits pharmaceutiques ciblés, rééquilibrer les pressions internes pour réduire de telles inflammations et cela en utilisant une émulsion ne contenant pas d'actif pharmaceutique dosé en tant que tel ou en les utilisant mais à dose réduite.

30

Pourquoi attrape-t-on des cloques ou phlyctènes et pourquoi aurait-on besoin de ce ou ces réservoirs externes que souvent on perce au risque d'infection ?

35

Pourquoi la peau gonfle-t-elle ? Pourquoi certaines cicatrices sont chéloïdes et d'autres pas ? Pourquoi a-t-on mal à 'intérieur de la cicatrice » pourtant belle de l'extérieur ?

L'approche de l'invention vise les systèmes protecteur et compensateur de la peau.

Cette approche n'est donc pas de se demander ce qui convient pour la réparer avec telle ou telle pommade ou crème ou médicament ou antiseptique mais bien de se demander si la réponse cutanée à l'agression est adaptée à la gravité de celle-ci, en fonction de l'épaisseur de la peau et l'atteinte rapide du derme.

Donc il faut analyser la réponse cutanée et on se rend compte qu'elle est multiple : bien entendu la douleur, les chocs thermiques le changement de couleur, l'apparence externe mais surtout l'hypersudation, la température, l'œdème, les suintements, la transmission d'informations au cerveau et organes.

10 Plus on applique la crème, plus les tissus sont saturés et davantage est faible l'inflammation.

On distingue les pressions positives (qui « poussent ») et les pressions négatives (« qui attirent») dans un système complexe de pressions/dépressions locales traversé par des flux circulatoires comme celui des vaisseaux sanguins, le liquide lymphatique, la transpiration.

15

### **3.L'invention**

La médecine moderne met en avant le phénomène migratoire des fluides lors du contact de la peau avec un agent agressif. On constate en effet que des fluides sortent de la peau par divers canaux existants (les poils) ou qui sont créés pour la circonstance, sorte de tunnels d'évacuation ou de remplissage (par exemple de sang pour éviter les infections par l'action des lymphocytes). On constate ces phénomènes de sudation par exemple au sauna.

On constate aussi que le sang ou le plasma sanguin sort de son conduit, étanche normalement, pour irriguer ou arroser le site lésé et éventuellement provoquer une hyperoxydation.: le sang circule sous pression (activée par le cœur), donc les vaisseaux résistent à une certaine pression sans rencontrer de fuites mais l'inverse se produit en cas de changement de pression externe aux vaisseaux soit l'environnement du vaisseau contenu dans une gaine de compression variable.

On constate curieusement que l'application de l'émulsion sur le dos de la main ou sur les veines du poignet entraîne dans les 10 secondes un gonflement des veines. Bien entendu, ce système de vasodilatation est superficiel et non profond mais le résultat est visible et palpable. Une explication du phénomène est la réduction de pressions externes sur la veine dont la pression interne fait gonfler sa gaine localement. Des traceurs optiques externes (« vein finder ») en voient leur utilisation améliorée par les laboratoires d'analyse.

Cette vasodilatation affecte le système lymphatique ou d'autres liquides éventuellement proches de la surface de la peau.

Ces phénomènes sont soit générés par osmose soit par différenciation de pressions. Par exemple c'est la pression oncotique qui fait sortir le sang des veines et capillaires au niveau de l'inflammation.

Dans le cas d'un hématome, on peut envisager le phénomène en tant que pression violente d'écrasement dû au coup, suivi de dépression aussi violente entraînant une aspiration du sang contenu dans les vaisseaux. C'est le phénomène du «Bleu » cutané dont jusqu'à présent on calmait la douleur par le froid ou par crème mentholée.

10 Cette analyse montre bien le phénomène « pressions » internes des tissus et spécifiquement de la peau.

Il faut aussi prendre en compte le facteur « temps » de réaction du corps : la réaction par la migration des fluides a lieu au bout de quelques secondes ou minutes mais peut se prolonger sur plusieurs heures voire jours.

15 L'émulsion selon l'invention consiste à maîtriser quantitativement le phénomène inflammatoire pour le réguler soit pour en réduire immédiatement les exagérations ou compléter les déficits, au niveau interne de la peau et des tissus.

Elle consiste surtout à injecter des fluides neutres pour équilibrer les pressions des fluides internes. L'évacuation exagérée des fluides vers l'extérieur de la peau pose le problème éventuel des pansements et la gestion des exsudats, la transpiration influant sur la thermie du corps. La diminution des fluides, notamment le TEWL, met la peau en dépression ce qui attire d'autres éléments mobiles et provoque des gonflements dont il faut plus tard se débarrasser.

25 L'émulsion revendique donc son injection sous cutanée, par hyper hydratation immédiate, et non par seringues, au moyen de fluides aqueux et lipidiques sélectionnés, pour contrôler la migration interne et externe des fluides corporels suite à inflammation du ou des sites cutanés lésés. Cette injection doit avoir lieu avant la réaction migratoire des fluides, ou pendant, car après, apparemment ce sera trop tard, sauf à avoir une réaction de frein migratoire. Des recherches le détermineront, en tenant compte cas par cas du facteur Temps. C'est pourquoi la composition de l'émulsion est essentielle pour arriver à une pénétration en moins de 20 secondes et même de 12 secondes.

35 Bien entendu on peut alterner l'application de l'émulsion avec des périodes de repos qui visent à évacuer les déchets cutanés via la pression interne : il s'agit donc d'une régulation des pressions par application temporaire de l'émulsion.

On se situe donc dans un phénomène dynamique d'interaction sur les pressions.

L'invention se réfère à la publication suivante, décrivant un phénomène inflammatoire dans le cas de brûlures (qui ne sont qu'un exemple d'inflammation) :

- 5 Le cours Enseignement supérieur Médecins 49 : Comprendre et évaluer les brûlures  
URGENCES 2003 Coordinateur P.Goldstein (Lille –France) : comprendre les brûlures .  
L.Bargues et H. Carsin) 02\_EnsSupMed\_SFMU\_LC 24/02/03 13:56 Page 49sq.  
Sous la rubrique des modifications des échanges capillaires :  
« La fuite liquidienne d'un capillaire poreux adossé à un buvard explique l'intensité de la  
10 fuite liquidienne. Le drainage lymphatique, pourtant très augmenté, ne compense pas cette  
fuite et il en résulte un œdème. Cet œdème est suivi d'une modification du gel que constitue  
l'interstitium : à partir d'une certaine hydratation sa compliance augmente, l'œdème  
favorise l'œdème. Les liquides qui fuient ont une composition proche de celle du plasma, il  
en résulte une hémococoncentration qui induit des troubles rhéologiques.  
15 L'escarre de la brûlure est très riche en sel, le collagène dénaturé aurait la propriété de fixer  
le sodium entretenant ainsi une hyper osmolarité.  
La modélisation des échanges capillaires tenant compte de l'hyperperméabilité n'a jamais pu  
expliquer l'intensité de la fuite liquidienne constatée dans les brûlures. Il manquait une  
force, calculée à 300 mm Hg par Arturson. Les travaux de Lund l'ont expliquée. « Lund T.  
Edema generation following thermal injury: an update. J Burn Care Rehabil 1999 ; 20 : 445-  
20 452. ».

La présente composition montre que la brûlure est un phénomène inflammatoire qui fait partie de la recherche sur les influences des pressions internes.

- 25 Une recherche bibliographique a montré des recherches sur les pressions cutanées internes  
mais elle est restée figée sur le principe action/réaction en recherchant une base solide : le  
fluide non mobile, pour obtenir un effet d'augmentation de pression, comme un levier sur le  
fluide mobile libre et générant une augmentation de pression de 16 à 60mm Hg).  
(Intertitial fluid pressure : Physiological review Vol 51 N°3, Juillet 1971 Arthur G Guyon, H  
30 Granger et A Taylor

- La présente invention prend en compte non les phénomènes locaux décrits ci-dessus mais  
leur réactions réciproques dans un volume face à des variations de pressions internes en  
présence, les dépressions et les surpressions pour rétablir l'équilibre, et les déséquilibres,  
35 même empiriquement et donc elle ne se focalise pas sur les phénomènes intrinsèques  
analysés individuellement dans le cas de brûlures mais au contraire: elle en analyse pour  
toutes pathologies inflammatoires les conséquences, globalement, par apport immédiat  
d'eau mélangée à des lipides noyant le système inflammatoire : par exemple dans le cas de  
brûlure grave , l'émulsion peut agir sur l'activation du Facteur XII, point de départ d'une  
40 cascade intéressant la coagulation, le fibrinolyse, l'activation de la phospholipase  
membranaire , l'histamine (agissant sur le vasodilatation artériolaire), le sérotonine et le  
PAF-acether qui est un phospholipide influençant la perméabilité capillaire et qui est  
myocardio-dépresseur. L'éclatement du gel interstitiel enrobant les fibres de collagène  
génère par la chaleur une pression négative interstitielle importante drainant les zones

péri-brûlures. La supposition d'activité du mélange rétablissant l'équilibre de pressions et donc de ralentissement des réactions corporelles, est validée par des résultats d'accélération de cicatrisation, par la nette régression ou disparition des phlyctènes et œdèmes et cela par l'action de l'émulsion selon l'invention.

- 5 Mais bien au-delà du phénomène brûlure, l'invention revendiquée être appliquée sur tout phénomène cutané inflammatoire nécessitant un équilibre des pressions internes : les hématomes , éventuellement avec ajout d'arnica dosé à au moins 0.05% ; la sécheresse cutanée ;les taches bleues sur les jambes suite à circulation sanguine déficiente légère ;  
10 l'exposition de la peau aux radiations lors de traitement oncologique ; les piqûres d'insectes , de plantes irritantes, d'araignées, de méduses, de fourmis avec par exemple au moins 1% d'huile alpha bisaboliol complétée éventuellement par 0.3% d'huile essentielle Lavandula, les irritations cutanées temporaires et récurrentes.

Des recherches sur psoriasis pourraient être conduites non sur base thérapeutique mais plutôt d'apport en eau du site générant la desquamation.

- 15 Bien entendu le caractère hautement pénétrant de l'émulsion selon l'invention permet de la considérer comme une base à l'injection sans seringue d'actifs médicamenteux comme la lidocaïne et dérivés anesthésiants, le diclofenac et autres agents non stéroïdiens (AINS) ; les actifs type Aciclovir pour l'herpès ; les virucides , y compris le melaleuca alterniflora en cas de piqûre de moustiques dont la salive est infectée par un virus pathogène, sous réserve de  
20 la rapidité d'action contaminant systémique d'un tel virus, sachant que l'émulsion agit dans les 10 secondes mais qu'il faut le temps de l'appliquer ;le benzethonium chloride et autres antimicrobiens tels des cellules à activité antimicrobiennes.

- L'invention permet donc par exemple d'assimiler le traitement des hématomes (les « bleus » , le pincement de doigt, le coup de marteau , le coupe de poing du boxeur) au traitement des  
25 brûlures tout en accélérant son efficacité de par la rapidité d'action de la crème selon la nouvelle formule objet de la présente demande dont une des caractéristiques principales est la vitesse de pénétration, ce qui sera expliqué par sa formule.

L'émulsion sera de préférence emballée dans des doses de faible capacité (par ex. 5ml) pour être transportables en tous lieux et donc toujours disponibles comme une carte de crédit.

- 30 On remarquera dans la formule divulguée dans cette demande de brevet que la quantité d'eau qu'elle contient est similaire à la quantité d'eau contenue dans les cellules corporelles, donc plus de 65%.

- Contrairement à l'enseignement du brevet US 2011/0212033 Tamarkin, l'invention met en évidence l'eau pour passer les barrières cutanées.(0004). De plus une crème à pénétration  
35 rapide ne craint pas le « wash off », le nettoyage.(0005).



On remarquera que l'invention peut servir de base à des actifs comme les analgésiques, antipruriteux, antispasmodiques, antifongiques, les anti-herpès, les filtres solaires, les agents antioxydants, les vitamines et les amino-acides.

5 L'invention se rapproche de la demande de brevet PCT WO2011/070168 qui décrit le phénomène de « pré-brûlure » en ce qu'elle s'applique immédiatement lors de la transformation cutanée mais elle s'en écarte en ce qu'elle se base sur la vitesse de pénétration, non seulement pour éviter les mouvements de rétrécissement des chairs mais plus globalement pour équilibrer les pressions internes et influencer la transmission des informations aux organes du corps, en fonction de la gravité de l'inflammation.

10 Plutôt que d'interférer sur les modifications cutanées, l'émulsion inonde immédiatement le site et sa rapidité est due au dosage d'huile d'amandes douces combinée aux autres ingrédients. Son spectre est donc beaucoup plus large et couvre toutes les inflammations externes ou internes des tissus.

15 La rapidité d'action est importante par exemple pour la crème en version stérile selon l'invention de la présente demande de brevet, lors d'utilisation pendant les opérations chirurgicales nécessitant par exemple des hémostases que le chirurgien accomplit en cautérisant à haute température les vaisseaux et qu'il tamponnera immédiatement après cautérisation pour réduire l'inflammation produite à la fois au niveau des vaisseaux mais aussi des tissus avoisinants.

20 De plus le phénomène de TEWL est commun à la peau mais aussi aux tissus différents de celle-ci : enveloppe d'organes, d'intestins, d'estomac, du cœur, des reins. L'inflammation couvre les conséquences des brûlures mais aussi d'autres pathologies propres à ces organes.

On notera que l'émulsion à application topique cutanée sera employée d'une manière topique à l'intérieur du corps pour réduire l'inflammation interne lors de la cicatrisation.

25

30

#### 4.Caractère industriel de l'invention

L'invention se base notamment sur la préparation pharmaceutique de traitement des  
5 brûlures thermiques cutanées (brevet US 13/514625 ; brevet EPO 2509584 ).

Elle utilise éventuellement le mélange qui y est revendiqué, en y ajoutant éventuellement du  
DMSO ( diméthylsulfoxyde)et d'autres matières actives comme l'acide hyaluronique, l'acide  
salicylique, en fonction des pathologies non concernées par les brûlures thermiques.

Mais elle revendique essentiellement la pénétration rapide de la peau, de l'ordre de 12  
10 secondes et sa capacité à équilibrer les pressions perturbées par un phénomène  
inflammatoire qui va bien au-delà des brûlures cutanées.

Un test simple a été réalisé : mettre une noisette de crème sur le dos de la main , masser :  
automatiquement les veines apparaissent à la surface de la peau, gonflées, et cela dans les  
10 secondes. Bien entendu cet effet inattendu peut se voir décliner dans un procédé pour  
15 détecter l'emplacement des veines en cas de transfusion ou de prélèvement pour analyses  
médicales.

Mais il est évocateur de deux phénomènes : la crème est devenue immédiatement  
pénétrante et elle abaisse la pression externe du système sanguin qui devient affleurant de  
la peau et dilaté car sa gaine de compression a été allégée.

20 Cet effet n'existait pas quand le dosage d'huile d'amandes douces était de 1%,  
éventuellement complété par de l'huile rosier muscat dosée à 1%. Il existe dès lors que la  
quantité d'huile d'amandes douces dans le mélange prescrit dépasse 2% mais est inférieur à  
3.5%.

Pour connaître la composition chimique de l'huile d'amandes douces, on se réfère à la  
25 publication au J.Agric.food chem 2007,55,8498-8507 : »Almond (Prunus dulcis). Skins as a  
Potential Source of Bioactive Polyphenols signé par Maria Monagas et consorts. Cette étude  
vante les effets des polyphenols et principalement les stérols/ flavonols qui influencent la  
pharmacokynétique et jouent un rôle d'anti oxydant.

La quercétine ou quercétol est un flavinoïde de type flavonol présent chez les plantes  
30 comme métabolite secondaire.

Le quercétol est le plus actif des flavonoïdes et de nombreuses plantes médicinales doivent  
leur efficacité à leur fort taux en quercétol. Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que  
c'était un excellent anti-oxydant.

Le certificat d'analyse de cette huile bien connue montre qu'elle est en majorité composée au niveau acide gras d'acide oléique (66%) et d'acide linoléique (plus de 20%) et au niveau des sterols de plus de 73% de Beta-sitosterol

- 5 On notera aussi que selon l'article paru au Pathl Biol 2002 ;50 : 93-101 « réaction inflammatoire et infection chez le brûlé grave » sous la signature de H. Carsin et consorts : « il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux efficace de la réaction inflammatoire »

La littérature ne mentionne pas de propriétés pénétrantes de l'huile d'amandes douces.  
10 L'effet pénétrant au dosage choisi est donc curieux et surprenant dans la composition pharmaceutique.

Il apparaît qu'il faut considérer plusieurs paramètres pour traiter l'inflammation :

- 15 a. La pénétration immédiate de la peau. Si cette urgence n'est pas atteinte, la réaction inflammatoire prend le pas et empêche la pénétration de l'émulsion. Cela serait dû à un effet « cheminée » qui ouvre des canaux dans la peau et éjecte des fluides vers l'extérieur, empêchant des fluides extérieurs de pénétrer la peau. C'est d'ailleurs ce qu'on remarque lorsqu'on transpire. Un équilibre entre évacuation des fluides et pénétration de l'émulsion est aussi possible, ce qui potentiellement réduit l'inflammation.
- 20 b. Apport d'ingrédients qui freinent le mouvement migratoire externe, selon la formule de l'invention.
- c. Rétablissement progressif d'équilibrage des pressions internes pour contrôler les mouvements des fluides.

En effet, en rétablissant les pressions internes de la peau on peut y ajouter des actifs  
25 médicamenteux spécifiques à la guérison ou amélioration des pathologies concernées.

Par exemple un désinfectant pour la peau acnéique à tendance infectieuse, ou une ou plusieurs hormones.

Autre exemple : on peut contrôler l'œdème dû à un coup et contrecarrer la perte en sang qui donne la couleur bleue/ noire à l'hématome en contrôlant la pression oncotique des  
30 vaisseaux sanguins.

Au point de vue « mode opératoire », on remarquera qu'en l'état de la science, il est difficile d'évaluer l'évolution rapide des pressions internes de la peau : c'est pourquoi il faut le faire d'une manière intuitive par saturation d'application de l'émulsion ou gel pour bloquer tout ou partie de la réaction de migration des fluides, et progressivement, en fonction de la

sévérité de l'inflammation, diminuer les doses et permettre dans une moindre mesure la migration des fluides. Par exemple : application de faible doses du produit selon l'invention, trois fois les 10 premières minutes puis une fois par 60 minutes les trois prochaines heures : il faut que le praticien s'adapte en fonction de l'évolution des phénomènes qu'il doit surveiller dans les cas graves.

On comprend qu'un afflux de liquide interne à la peau équilibre les pressions en remplissant les vides sectoriels créés par une inflammation ce qui induit un ralentissement de réactions chimiques en chaîne, notamment le PAF-acether. Mais l'invention va au-delà des cas spécifiques de brûlures, pour traiter tout type d'inflammation cutanée soit tout désordre interne dû à des différences de pressions entraînant des flux migratoires de fluides.

Une autre application revendiquée selon l'invention : puisque le corps réagit à l'inflammation et que sont créés des couloirs d'évacuation suite à la migration des fluides, et que, de par l'enseignement du brevet EPO 2509584, on sait que l'eau agit de manière interne à la peau et que par ailleurs la présente demande de brevet revendique l'équilibre des pressions internes à la peau par adjonction de liquide/fluide externe avant la réaction excessive du corps par action de la migration des fluides, l'invention revendique de chauffer l'émulsion suivant le protocole suivant :

1. Chauffer l'émulsion pour atteindre une température basse de brûlure cutanée, entre 46 et 65°C, de préférence 50°C, soit pour enclencher le processus inflammatoire.
2. Appliquer sur la peau saine et provoquer donc une brûlure faible et donc une inflammation qui ouvre des canaux plus ou moins profonds. On considère qu'il y a brûlure dès que le contact avec la peau a une température de plus de 45°C.
3. Profiter de ces canaux pour y injecter sans seringue une matière active, par exemple de la lidocaïne ou du diclofenac ou un désinfectant tout en stabilisant la brûlure par équilibre des pressions internes. On contrôle donc l'inflammation de la brûlure volontaire tout en ajoutant des actifs par voie relativement profonde. A l'inverse des procédés dits de « Rubbing » l'agent d'inflammation est en même temps l'agent réparateur, par équilibrage des pressions différentielles générées.

On constatera aussi, à titre d'exemple, que l'hémostase est souvent accomplie au moyen d'électrodes reliées à un cautérisateur qui les portent à plus de 100°C et donc qui brûlent les vaisseaux sanguins pour les fermer et empêcher le sang d'inonder le champ opératoire. Le chirurgien peut appliquer sur un tampon l'émulsion stérile selon l'invention pour réduire l'inflammation causée par la cautérisation. Un tel procédé topique pourrait réduire les douleurs internes des plaies par la diminution de l'inflammation interne mais une telle réduction est difficile à objectiver car très

personnelle et difficilement comparative : il faudrait mesurer deux sites du même patient, l'un traité l'autre pas.

L'émulsion sous forme stérile participe à ce procédé opératoire qui s'applique donc à d'autres tissus que la peau : les parois d'organes ou du système veineux. Dans de tels cas le TEWL est différent de celui engendré par une brûlure cutanée.

On constatera aussi que le phénomène d'hématome se différencie de celui de la brûlure, axé sur la brusque montée en température du site lésé, alors que l'hématome est surtout basé sur une aspiration du sang qui fuit à travers les vaisseaux et donc sur une différence de pression et non de température.

Des essais d'implantation de tissus de donneur seront faits en appliquant l'émulsion sur le site receveur ( supposé être en dépression car ouvert) pour calmer l'inflammation de ce site suite à introduction et fixation de l'implant externe et de ses constituants, notamment les vaisseaux et les nerfs. On suppose une activité des fibroblastes et des moi-fibroblastes pour réduire les contractions et les migrations des keratinocytes. Les polysaccharides contenus dans la formule selon l'invention devraient aider à la cicatrisation.

D'autres exemples et expériences seront développés dans les brevets dépendants et/ou de perfectionnement.

## 5. Formules

5 L'invention revendique une émulsion eau dans huile à stabilité fragile hors de son emballage et se transformant par massage (au contact des tissus humides et de leur chaleur corporelle) en : « huile dans eau » alors qu'elle est stable dans son emballage étanche.

Un test simple consiste à mettre quelques ml de l'émulsion dans un verre d'eau portée à plus de 30° et on voit la dispersion s'opérer sous légère agitation.

10 La formule revendique : l'eau purifiée à conduction électrique minimale pour isoler les terminaisons nerveuses et réduire les informations transmises électriquement au cerveau, par ions notamment sodium et potassium quant à la douleur ressentie.

L'expérience montre que le pourcentage d'huile d'amandes douces dans l'émulsion doit être précis et est essentiel ; il nécessite aussi une augmentation de sorbitan stearate.

15 Les autres composants sont connus dans la formule du brevet EP2010/069412 et dérivés accordés .

### COMPOSITION basée sur le poids des ingrédients: pour 100 grammes

eau osm	>70%
sorbitol	>3%
cétéaryl oct	>5%
glycerin	>2%
synthetic beeswax	>2%
dimethicones	>2%
polysorbate 60	1.5%
<b>prunus dulcis</b>	<b>&gt;2.5%</b>
<b>sorbitan stearate spam</b>	<b>1.7%</b>
cetyl alcool	>1%
copolymer trano	>0.5%
panthenol	<0.5%
sodium carbomer	0.3%
imidazolidinyl urea	0.31%
phenoxyethanol	0.75%

**Note sur les conservateurs :** Les conservateurs imidazolidinyl urée (qui émet faiblement du formaldéhyde) et phenoxyethanol peuvent être remplacés par des conservateurs alimentaires (correction éventuelle du PH par acide lactique ou citrique) :

0.5% d'acide sorbique CAS 110-44-1 EINECS 203-768-7

5 0.2% de potassium sorbate CAS 24634-61-5 / 590-00-1 EINECS 246-376-1

0.2% de Sodium benzoate CAS 532-32-1 EINECS 208-534-8

On remarquera que la formule de base ne contient pas de substances médicamenteuses au pourcentage utilisé.

10 Bien entendu cette formule peut être complétée par des substances médicamenteuses comme le diclofenac (AINS) et dérivés ; la lidocaïne et dérivés ; la cortisone ; le DMSO ; l'acide hyaluronique, l'acyclovir, un désinfectant comme le melaleuca alterniflora, substances actives en fonction des pathologies spécifiques comme : acné ; douleurs musculaires et sciatiques ; douleurs topiques ; hématomes ; pincements de doigts ;  
15 accidents.

La crème se présente aussi sous forme stérile pour, par exemple, application en oncologie post rayons, (par exemple pour mastectomie), en chirurgie (notamment pour les hémostases), blessures ouvertes. L'émulsion stérile est passée sous rayons gamma dosés à 25KGy ou 50kgGy, dans l'emballage primaire sur emballé par un emballage  
20 secondaire : l'emballage primaire étant déballé en zone stérile.

L'invention s'étend à toute formule similaire ou ingrédient de substitution. Par contre elle ne revendique pas la protection filmogène incorporant les mêmes ingrédients mais à des pourcentages différents, permettant peu la pénétration cutanée. Elle revendique la rapidité de pénétration cutanée, inférieure à 45Secondes, et même 12 secondes,  
25 dépendant de l'endroit du corps où elle est appliquée, et elle revendique la nette diminution de la douleur telle qu'elle apparaît dans les tests cliniques.

Curieusement cette rapidité de pénétration a été augmentée par l'huile d'amandes douces dosée à plus de 2% et à maximum 3.5% car au-delà il y a réversion des résultats de pénétration cutanée. L'huile d'amandes douces agit donc dans le cas de l'émulsion à  
30 l'inverse du rôle qu'on lui connaît : la protection cutanée externe. Cette huile est peu soluble dans l'éthanol à 96% v/v mais est miscible dans l'éther de pétrole. Elle contient entre 73 et 87% de Beta-sitosterol.

Des tests cliniques officiels en cours compléteront le dossier.

Des tests sur pénétration non de la peau mais du muscle , des tissus adipeux et des revêtements des organes internes devraient aussi être conduits par des équipes chirurgicales, bien entendu en utilisant la version crème stérile, simplement enduite sur une gaze stérile et tamponnée sur la zone lésée, éventuellement complétée par un désinfectant comme la bétadine.

Un des éléments essentiels de la formule est l'eau osmosée. Elle doit être le plus pur possible. On remarquera que son dosage est de plus de 70% dans la formule de base. Cela la différence de la formule contenue dans le brevet « mousse » US 2008/0206155A1 TAMARKIN , qui combine l'eau avec du Petrolatum sélectionné, mais tous les éléments médicamenteux du marché peuvent également être en principe incorporés à la formule selon l'invention : bien entendu leur pourcentage fera varier le pourcentage de l'eau osmosée.

La stabilité de l'émulsion selon l'invention est de plus de 36 mois ; les challenges tests confirment la protection contre des microbes pathogènes pour les deux types de conservateurs.

Curieusement on peut ajouter entre 1 et 5% d'ingrédients sodés après que l'émulsion ait été réalisée tout en gardant une viscosité correcte. Dès lors que les ingrédients comme la lidocaïne ou le diclofenac dépassent 10% il est conseillé d'ajouter des ingrédients stabilisant la formule pour répartir uniformément les actifs dans le volume de la crème.

La crème de base selon l'invention peut être mélangée à de l'argile micronisée, notamment verte, qui y est incorporée en ajoutant moins de 20% d'eau, et forme une emplâtre à pénétration cutanée progressive, mélangeant les deux propriétés pénétrantes de l'émulsion et de l'argile notamment verte. Exemples d'éléments actifs incorporés ; Diclofenac sodé ; lidocaïne /prilocaine ; Acyclovir. L'avantage de cette solution est d'incorporer fermement et durablement de tels actifs uniformément répartis dans la masse de l'argile incorporée dans l'émulsion. Bien entendu l'effet pénétrant sera moins rapide que celui de l'émulsion sans argile, qui peut s'appliquer immédiatement avant l'emplâtre d'argile incorporant aussi l'émulsion. Mais cet effet sera progressif dans le temps (environ 45 minutes)

Le processus de fabrication de l'emplâtre est le suivant : fabriquer l'émulsion selon l'invention et y incorporer sous agitation la lidocaïne et le diclofenac ; à ce mélange ajouter 10% d'argile verte. Cela donne un ensemble compact qui se met facilement en tubes airless.



Des essais ont été faits sur les pathologies suivantes : acné vulgaris (dans ce cas le traitement comprend un apport hormonal et des expositions progressives aux UV ; l'actif désinfectant est le melaleuca alterniflora dosé à 1 à 3% du mélange final), les douleurs musculaires comme les lombalgies : on remarque des résultats dans 20% des cas, en 2015. Un résultat positif est signalé pour une sciatique par application dorsale. Bien entendu ce traitement n'est pas efficace au niveau osseux mais des essais sur l'arthrite et l'arthrose au niveau de l'épaule sont en cours. L'avantage de l'emplâtre est qu'elle agit comme un patch de longue durée d'activité, en couche mince ne donnant que peu de poussière d'argile, à brosser après 45 minutes.

10

Pour les inflammations mineures, on n'a pas besoin d'actif pharmaceutique. Par exemple un garagiste a donné un coup de marteau sur son pouce entraînant une douleur lancinante pendant le sommeil et une irritation le forçant à se gratter le pouce constamment. Après deux applications topiques de la crème, les pressions internes ont été rétablies et il n'y a plus eu de douleur y compris pendant la nuit.

15

Autre exemple : une personne referme une porte battante sur son doigt qui se retrouve pincé. Douleur immédiate forte. Application de l'émulsion sans actif médicamenteux. Arrêt rapide de la douleur. Peu de trace d'ecchymose bleue. On constate qu'il est urgent d'appliquer immédiatement la composition pharmaceutique sur le site lésé et que sa pénétration cutanée rapide est essentielle.

20

25

30

## **6. REVENDICATIONS**

1. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile comprenant un mélange d'eau osmosée purifiée dosée à plus de 60% et de la cire d'abeilles synthétique dosée à au moins 2%, et du Cétéaryl ethyl hexanoate ou du Cétéaryl octanoate dosé à au moins 5% additionné d'au moins 2 %, de silicones fluides de préférence 350cs, et d' au moins 0.3% de Dexpanthénol , de tensio- actifs et de la glycérine à au moins 2% caractérisée en ce qu'elle comprend aussi des huiles végétales comportant des omégas et des stérols comme les flavonols, dont le quercétol, de préférence l'huile d'amandes douces dosée à plus de 2% , et de au moins 2.5% de diméthicones, additionnés de au moins 1.5% de sorbitan stearate, pour usage d'équilibrage des pressions internes de la peau et des tissus de mammifères , en cas d'inflammation.
2. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle est appliquée sur une peau lésée présentant une inflammation même débutante, pour la pénétrer entièrement en moins de 30 secondes après application.
3. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 et 2 caractérisée en ce que sa pénétration quasi-immédiate sans moyens médicamenteux dosés comme tels, équilibre les pressions internes cutanées dans un temps inférieur à la migration des fluides générés topiquement et extérieurement en cas d'inflammation.
4. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 3 caractérisée en ce qu'elle est portée à une température de de 46°C à 70°C pour générer par la brûlure légère qu'elle engendre, des canaux d'évacuation des fluides migratoires et pour utiliser ces canaux pour injecter mécaniquement, rapidement et profondément cette émulsion
5. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 4 caractérisée en ce qu'elle peut incorporer des actifs médicamenteux ou cosmétiques issus des familles suivantes : le diclofenac, la lidocaïne et ses dérivés y compris les opiacées, des hormones, des produits désinfectants compatibles avec la peau comme la chlorexidine, la HE melaleuca alterniflora ; du DMSO, de l'acide hyaluronique, des toxines botuliques, de Acyclovir, de l'arnica, de l'huile essentielle de menthe, des alginates, des cellules souches et tout actif médicamenteux topique.

6. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 5 caractérisée en ce que sa teneur en eau et lipides compense le TEWL , soit le trans epidermal water loss ou la perte en eau transépidermale contenue dans le gel interstitiel enrobant le collagène de la peau, de par son action immédiate due à la combinaison du mélange d'eau, de cétéaryl octanoate , de silicones fluides conjugués à l'huile d'amandes douces dosée à plus de 2% et du dexpanthénol.
7. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 6 caractérisée en ce que la contrepression qu'elle génère empêche ou freine dans les 60 secondes la production en excès de radicaux libres oxygénés responsables de hyper-peroxydation due à l'afflux de liquide sanguin par perte d'étanchéité des vaisseaux sanguins dues à la pression oncotique de ceux-ci dans une zone dépressionnaire.
8. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle allège les compressions des tissus et muscles dues aux chocs soudains ou à la compression du squelette sur les muscles notamment fessiers, par exemple en cas de position assise ou d'immobilité trop longue.
9. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 8 caractérisée en ce que sa version stérile équilibre les pressions internes locales suite à cicatrisation ,de coupures cutanées, et d'hémostases, notamment après actes de chirurgie ou d'exploration et donc non seulement au niveau de la peau mais des tissus et muscles.
- 10 Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 9 caractérisée en ce qu'elle s'applique sur la peau recouvrant les veines et artères et système sanguin capillaire pour les dilater et les repérer immédiatement avant injection par seringue intraveineuse ou prélèvement sanguin.
11. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion stérile : eau dans huile selon les revendications 1 à 10 caractérisée en ce qu'elle se déphase à l'intérieur de la peau et des tissus et qu'elle s'applique pendant les actes chirurgicaux sur les muscles ,le système circulatoire et les organes lésés par la cautérisation ou coupure au scalpel
12. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 11 caractérisée en ce qu'elle se mélange à de l'argile verte, après incorporation d'actifs comme la lidocaïne, le diclofenac ou HE melaleuca alterniflora, et est appliquée comme emplâtre sur la partie lésée pour progressivement faire pénétrer ses actifs dans la peau ou tissus.
13. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 12 caractérisée en ce qu'en fonction des actifs qui y sont ajoutés, elle pénètre la peau partiellement ou totalement en moins de 20 secondes.

14. Procédé d'injection cutanée par étalement topique de la composition pharmaceutique sur la peau selon les revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il rétablit tout ou partie de l'équilibre interne des pressions de la peau lésée en freinant, par la contrepression qu'il génère, une réaction excessive de migration externe ou interne des fluides suite à inflammation.

15. Procédé d'application de la composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 14 caractérisé en ce que son volume appliqué représente un dosage transcutané calculé en fonction des paramètres internes de la peau lésée, notamment par l'augmentation de l'interleukine 6 (IL6), après qu'il fut appliqué arbitrairement en urgence au moins 3 fois les 10 premières minutes et au moins une fois par heure pendant 6 heures postérieures au début d'inflammation.

16. Procédé selon les revendications 1 à 15 caractérisé en ce qu'il identifie en moins de 60 secondes, le positionnement précis du circuit sanguin de surface en combinant le processus de gonflement des vaisseaux en système profond par identification de positionnement par échographe à ultrasons ou lumière traçante dans le but de prélèvement sanguin ou de transfusion.

17. Procédé selon les revendications 1 à 16 caractérisé en ce que l'émulsion est appliquée sur le site receveur de greffe pour générer une dépression avant de recevoir l'implant à greffer afin de favoriser l'assimilation de la greffe.

18. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion eau dans huile selon les revendications 1 à 17 caractérisée en ce qu'elle ralentit de par ses liquides et lipides, la transmission aux organes corporels comme le foie, les poumons et le cœur, quant aux informations du site gravement lésé, en inondant intérieurement ce site et donc en interférant sur la transmission d'informations par des traceurs ou des impulsions électriques, dans le but de freiner une réaction excessive du corps par rapport à la gravité des lésions.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/IB2015/058277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. A61Q19/00 A61K8/92 A61K9/00 A61K35/644 A61K8/42  
 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 A61Q

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 practicable, search terms used)  
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/070168 A1 (DEBETENCOURT JEAN-JACQUES [GB]) 16 June 2011 (2011-06-16) page 5, paragraph 21 - page 11, paragraph 50; claims 1-21; example 2 -----	1-18
X	US 2011/212033 A1 (TAMARKIN DOV [IL] ET AL) 1 September 2011 (2011-09-01) page 4, paragraph 29, - page 30, paragraph 338; claims 71-80; examples 1-26 -----	1-18
X	WO 02/04004 A1 (COLLABORATIVE TECHNOLOGIES INC [US]; CECCOLI JOSEPH D [US]; ROSS MICHA) 17 January 2002 (2002-01-17) page 3 - page 13; claims 1-49; examples 1,2,3 ----- -/--	1-18

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  29 January 2016	Date of mailing of the international search report  09/02/2016
--	--

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  Kling, Isabelle
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2015/058277

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/068032 A1 (ZHAO HUI [US] ET AL) 30 March 2006 (2006-03-30) page 6, paragraph 51 - page 9, paragraph 76	1-18
X	----- US 2008/206155 A1 (TAMARKIN DOV [IL] ET AL) 28 August 2008 (2008-08-28) page 6 - page 15	1-18
X	----- DE 20 2011 003362 U1 (THEISS NATURWAREN GMBH DR [DE]) 1 June 2011 (2011-06-01) page 3 - page 8; claims 1-5 -----	1-18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/058277

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011070168	A1	16-06-2011	AU 2010329838 A1 28-06-2012
			BE 1019105 A4 06-03-2012
			CA 2784928 A1 16-06-2011
			CN 102781426 A 14-11-2012
			DK 2509584 T3 12-05-2014
			EP 2509584 A1 17-10-2012
			ES 2464043 T3 30-05-2014
			JP 5781532 B2 24-09-2015
			JP 2013513579 A 22-04-2013
			KR 20120123660 A 09-11-2012
			MA 33804 B1 03-12-2012
			NZ 600187 A 26-04-2013
			PT 2509584 E 12-05-2014
			RU 2012125193 A 20-01-2014
			US 2012237627 A1 20-09-2012
			WO 2011070168 A1 16-06-2011
-----			
US 2011212033	A1	01-09-2011	US 2010310476 A1 09-12-2010
			US 2011212033 A1 01-09-2011
			US 2013189191 A1 25-07-2013
			US 2014050673 A1 20-02-2014
			US 2015118164 A1 30-04-2015
			WO 2009072007 A2 11-06-2009
			WO 2009090495 A2 23-07-2009
-----			
WO 0204004	A1	17-01-2002	AU 7588801 A 21-01-2002
			WO 0204004 A1 17-01-2002
-----			
US 2006068032	A1	30-03-2006	US 2006068032 A1 30-03-2006
			US 2010255069 A1 07-10-2010
-----			
US 2008206155	A1	28-08-2008	AU 2007356328 A1 15-01-2009
			EP 2073794 A2 01-07-2009
			US 2008206155 A1 28-08-2008
			US 2011097279 A1 28-04-2011
			WO 2009007785 A2 15-01-2009
-----			
DE 202011003362	U1	01-06-2011	DE 202011003362 U1 01-06-2011
			EP 2494968 A1 05-09-2012
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2015/058277

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61Q19/00 A61K8/92 A61K9/00 A61K35/644 A61K8/42 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 A61Q		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2011/070168 A1 (DEBETENCOURT JEAN-JACQUES [GB]) 16 juin 2011 (2011-06-16) page 5, alinéa 21 - page 11, alinéa 50; revendications 1-21; exemple 2 -----	1-18
X	US 2011/212033 A1 (TAMARKIN DOV [IL] ET AL) 1 septembre 2011 (2011-09-01) page 4, alinéa 29, - page 30, alinéa 338; revendications 71-80; exemples 1-26 -----	1-18
X	WO 02/04004 A1 (COLLABORATIVE TECHNOLOGIES INC [US]; CECCOLI JOSEPH D [US]; ROSS MICHA) 17 janvier 2002 (2002-01-17) page 3 - page 13; revendications 1-49; exemples 1,2,3 ----- -/--	1-18
<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  29 janvier 2016	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  09/02/2016	
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  Kling, Isabelle	



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	US 2006/068032 A1 (ZHAO HUI [US] ET AL) 30 mars 2006 (2006-03-30) page 6, alinéa 51 - page 9, alinéa 76 -----	1-18
X	US 2008/206155 A1 (TAMARKIN DOV [IL] ET AL) 28 août 2008 (2008-08-28) page 6 - page 15 -----	1-18
X	DE 20 2011 003362 U1 (THEISS NATURWAREN GMBH DR [DE]) 1 juin 2011 (2011-06-01) page 3 - page 8; revendications 1-5 -----	1-18

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/IB2015/058277

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2011070168	A1	16-06-2011	AU 2010329838	A1 28-06-2012
			BE 1019105	A4 06-03-2012
			CA 2784928	A1 16-06-2011
			CN 102781426	A 14-11-2012
			DK 2509584	T3 12-05-2014
			EP 2509584	A1 17-10-2012
			ES 2464043	T3 30-05-2014
			JP 5781532	B2 24-09-2015
			JP 2013513579	A 22-04-2013
			KR 20120123660	A 09-11-2012
			MA 33804	B1 03-12-2012
			NZ 600187	A 26-04-2013
			PT 2509584	E 12-05-2014
			RU 2012125193	A 20-01-2014
US 2012237627	A1 20-09-2012			
WO 2011070168	A1 16-06-2011			
-----				
US 2011212033	A1	01-09-2011	US 2010310476	A1 09-12-2010
			US 2011212033	A1 01-09-2011
			US 2013189191	A1 25-07-2013
			US 2014050673	A1 20-02-2014
			US 2015118164	A1 30-04-2015
			WO 2009072007	A2 11-06-2009
			WO 2009090495	A2 23-07-2009
-----				
WO 0204004	A1	17-01-2002	AU 7588801	A 21-01-2002
			WO 0204004	A1 17-01-2002
-----				
US 2006068032	A1	30-03-2006	US 2006068032	A1 30-03-2006
			US 2010255069	A1 07-10-2010
-----				
US 2008206155	A1	28-08-2008	AU 2007356328	A1 15-01-2009
			EP 2073794	A2 01-07-2009
			US 2008206155	A1 28-08-2008
			US 2011097279	A1 28-04-2011
			WO 2009007785	A2 15-01-2009
-----				
DE 202011003362	U1	01-06-2011	DE 202011003362	U1 01-06-2011
			EP 2494968	A1 05-09-2012
-----				