



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/12/28

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/07/12

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2010/09/21

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/06/27

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2000/003709

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/049304

(30) Priorité/Priority: 1999/12/31 (FR99/16814)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 35/08* (2006.01),
A61K 33/14 (2006.01), *A61P 7/02* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
YVIN, JEAN-CLAUDE, FR;
HALLEY, BENEDICTE MARIE DOMINIQUE, FR;
LEROY, DIDIER, FR

(73) Propriétaire/Owner:
LABORATOIRE DE LA MER, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : SOLUTIONS IONIQUES AQUEUSES ET LEURS UTILISATIONS NOTAMMENT EN OPHTALMOLOGIE

(54) Title: AQUEOUS IONIC SOLUTIONS AND THEIR USES IN PARTICULAR IN OPHTHALMOLOGY

(57) **Abrégé/Abstract:**

Utilisation pour le traitement et l'hygiène de l'oeil et de ses annexes des solutions ioniques aqueuses obtenues à partir de l'eau de mer dont la composition ionique est du point de vue qualitatif celle de l'eau de mer et du point de vue quantitatif telle que d'une part leur pH soit de 4 à 9, de préférence de 7 à 8 et que d'autre part leur osmolalité soit de 150 à 700, de préférence de 250 à 350 mOsm/kg.

(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
12 juillet 2001 (12.07.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale

WO 01/49304 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 35/08, 33/14, A61P 7/02

(74) Mandataires : KOCH, Gustave etc.; Cabinet Plasseraud,
84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR00/03709

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international :

28 décembre 2000 (28.12.2000)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

99/16814 31 décembre 1999 (31.12.1999) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
LABORATOIRES GOEMAR SA [FR/FR]; Zac de la
Madeleine, F-35400 Saint Malo (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : YVIN,
Jean-Claude [FR/FR]; 2, rue Gabriel Dégres, F-35400
Saint Malo (FR). HALLEY, Bénédicte, Marie, Do-
minique [FR/FR]; 8, allée des Arts, F-14000 Caen (FR).
LEROY, Didier [FR/FR]; La Harmonie, F-35730 Pleurtuit
(FR).(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 23 mai 2002*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) Title: AQUEOUS IONIC SOLUTIONS AND THEIR USES IN PARTICULAR IN OPHTHALMOLOGY

(54) Titre : SOLUTIONS IONIQUES AQUEUSES ET LEURS UTILISATIONS NOTAMMENT EN OPHTALMOLOGIE

(57) Abstract: The invention concerns the use for treating and cleaning the eye and its appendages of aqueous ionic solutions obtained from sea water whereof the ionic composition is qualitatively that of sea water and quantitatively such that their pH ranges between 4 and 9, preferably between 7 and 8 and their osmolality ranges between 150 and 700, preferably between 250 and 350 mOsm/kg.

(57) Abrégé : Utilisation pour le traitement et l'hygiène de l'oeil et de ses annexes des solutions ioniques aqueuses obtenues à partir de l'eau de mer dont la composition ionique est du point de vue qualitatif celle de l'eau de mer et du point de vue quantitatif telle que d'une part leur pH soit de 4 à 9, de préférence de 7 à 8 et que d'autre part leur osmolalité soit de 150 à 700, de préférence de 250 à 350 mOsm/kg.

WO 01/49304 A3

SOLUTIONS IONIQUES AQUEUSES ET LEURS UTILISATIONS NOTAMMENT EN OPHTALMOLOGIE

L'invention concerne les solutions ioniques aqueuses du genre de
5 celles qui sont obtenues notamment à partir d'eau de mer et leurs utilisations
notamment en ophtalmologie.

Certaines de ces solutions ioniques aqueuses sont nouvelles.
L'invention les vise par conséquent en tant que produits industriels nouveaux.

Mises à part ces dernières, les solutions ioniques aqueuses obtenues à
10 partir d'eau de mer sont connues.

On a déjà proposé de les appliquer dans la prévention, l'hygiène et
le traitement des voies respiratoires, buccales, de la peau et des muqueuses
gynécologiques.

Il s'agissait là, en effet, des seules applications qui semblaient
15 pouvoir être envisagées par l'homme du métier.

Or, la Société demanderesse a eu le mérite,

- d'une part, de trouver à l'issue de recherches approfondies que les
solutions en question déjà connues, sous réserve d'une adaptation de leur
composition, de leur pH et de leur osmolalité, pouvaient être utilisées pour le
20 traitement et l'hygiène de l'œil et de ses annexes et,

- d'autre part, de mettre au point des solutions ioniques aqueuses
du genre en question, dont la composition ionique quantitative, le pH et
l'osmolalité sont nouvelles.

L'invention a donc pour objet l'utilisation pour le traitement et
25 l'hygiène de l'œil et de ses annexes des solutions ioniques aqueuses obtenues à
partir de l'eau de mer et dont la composition ionique, le pH et l'osmolalité ont
été adaptées en conséquence.

Du point de vue qualitatif, la composition ionique des solutions
mises en œuvre conformément à l'invention est celle de l'eau de mer.

30 A titre illustratif, on indique dans le tableau ci-après la composition
de l'eau de mer telle qu'elle figure à la page F 163 de l'ouvrage «Handbook of
Chemistry and Physics » 63ème édition, 1982-1983, CRC PRESS.

TABLEAU

Elément	Quantité (p.p.m.)
Cl	18.980
Na	10.561
Mg	1.272
S	884
Ca	400
K	380
Br	65
C (inorganique)	28
Sr	13
(SiO ₂)	0.01 – 7.0
B	4.6
Si	0.02-4.0
C (organique)	1.2-3.0
Al	0.16-1,9
F	1.4
N(en tant que nitrate)	0.001-0.7
N (en tant qu'azote organique)	0.03-0.2
Rb	0.2
Li	0.1
P(en tant que phosphate)	>0.001-0.10
Ba	0.05
I	0.05
N(en tant que nitrite)	0.0001-0.05
N (en tant qu' ammoniacque)	>0.005-0.05
As (en tant qu' arsenic)	0.003-0 ,024
Fe	0.002-0,02
P(en tant que phosphore organique)	0.016

Zn	0.005-0.014
Cu	0.001-0.09
Mn	0.001-0.01
Pb	0.004-0.005
Se	0.004
Sn	0.003
Cs	0.002 (approximativement)
U	0.00015-0.0016
Mo	0.0003-0.002
Ga	0.0005
Ni	0.0001-0.0005
Th	<0.0005
Ce	0.0004
V	0.0003
La	0.0003
Y	0.0003
Hg	0.00003
Ag	0.00015-0.0003
Bi	0.0002
Co	0.0001
Sc	0.00004
Au	0.000004-0.000008
Fe (en solution vraie)	<10 ⁻⁹
Ra	2.10 ⁻¹¹ -3.10 ⁻¹⁰
Ge	Présent
Ti	Présent
W	Présent
Cd	Présent dans des organismes marins
Cr	Présent dans des organismes marins
Tl	Présent dans des organismes marins
Sb	Présent dans des organismes marins
Zr	Présent dans des organismes marins
Pt	Présent dans des organismes marins

A la même page du même ouvrage il est précisé que le pH de l'eau de mer est de 8-9.

On sait par ailleurs (IFREMER, Département Environnement Littoral et Gestion du milieu marin) que l'osmolalité de l'eau de mer est > 1000 mOsm/kg.

Du point de vue quantitatif, la composition ionique des solutions en question obtenues à partir de l'eau de mer est choisie de façon telle que leur pH soit de 4 à 9, de préférence de 7 à 8 et que leur osmolalité soit de 150 à 700, de préférence de 250 à 350 mOsm/kg.

Parmi les solutions ayant donné des résultats particulièrement encourageants dans l'utilisation conforme à l'invention on peut citer :

- les solutions ioniques aqueuses obtenues par dilution de l'eau de mer, en particulier avec de l'eau distillée, notamment à raison de 2 à 5 fois,
- les solutions ioniques aqueuses, obtenues à partir de l'eau de mer par les techniques connues sous le terme dessalage et, éventuellement, enrichies en au moins un de leurs ions,
- les solutions ioniques aqueuses obtenues artificiellement à partir de sels marins.

Les solutions ioniques aqueuses conformes à l'invention, qui constituent des produits industriels nouveaux et qui sont notamment obtenues à partir d'eau de mer, sont caractérisées par :

- une valeur de pH de préférence inférieure ou au plus égale aux valeurs les plus basses du pH de l'eau de mer,
- une osmolalité inférieure à celle de l'eau de mer et
- une composition du point de vue ionique qui est qualitativement et quantitativement celle de l'eau de mer, à l'exception du point de vue quantitatif, d'une part, de la concentration en potassium qui est supérieure à celle de l'eau de mer et, d'autre part, des concentrations en Na, Mg, Ca et Cl qui sont inférieures à celles de l'eau de mer, lesdites concentrations étant
 - pour Na⁺, de 1300 à 1500, de préférence de 500 à 1000 mg/l,
 - pour K⁺, de 4500 à 6500, de préférence de 5000 à 6000 mg/l,
 - pour Mg⁺⁺, de 50 à 1300, de préférence de 100 à 500 mg/l,

- pour Ca^{++} , de 20 à 350, de préférence de 40 à 200 mg/l,
- pour Cl^- , de 4000 à 6000, de préférence de 4500 à 5000 mg/l.

Dans le cas de l'eau de mer, les valeurs correspondantes sont matérialisées par les fourchettes reflétant les résultats de 134 mesures effectuées sur de l'eau de mer prélevée au large de Saint-Malo d'août 1998 à juillet 1999, à savoir :

	pH	: 7,70 à 8,30
	osmolalité	: > 1000 mOsm/kg
	$[\text{Na}^+]$: 10500 – 11500 mg/l
10	$[\text{K}^+]$: 365 – 420 mg/l
	$[\text{Mg}^{++}]$: 1200 – 1450 mg/l
	$[\text{Ca}^{++}]$: 380 – 435 mg/l
	$[\text{Cl}^-]$: 18900 – 20500 mg/l.

15 Les nouvelles solutions ioniques aqueuses conformes à l'invention sont particulièrement appropriées au traitement et à l'hygiène de l'œil et de ses annexes.

Mais elles peuvent également être mises en œuvre dans le traitement et l'hygiène des voies respiratoires, buccales, de la peau et des muqueuses notamment gynécologiques, éventuellement après adaptation du pH et de l'osmolalité en tant que de besoin.

Les solutions ioniques aqueuses conformes à l'invention telles que définies plus haut, lorsqu'elles sont mises en œuvre dans les traitements et l'hygiène de l'œil et de ses annexes, sont remarquables en ce

- 25 - qu'elles présentent le pH et l'osmolalité physiologique des larmes, et
- qu'elles sont exemptes d'agents conservateurs.

Ce dernier avantage est d'une grande importance.

En effet, les agents conservateurs présents dans la plupart des médicaments pour l'œil sont considérés comme nocifs pour la cornée.

30 Pour la préparation de la solution ionique aqueuse conforme à l'invention, on a utilisé de l'eau de mer puisée au large de Saint-Malo et prélevée à une profondeur de 5 à 10 mètres dans une zone à forts mouvements

de courant ; cette eau est caractérisée par une teneur en sels supérieure à 32 g/l ; elle est naturellement riche en calcium, magnésium et oligo-éléments.

Cette eau est soumise à une électrodialyse sélective ; dans un premier temps, on retire uniquement le chlorure de sodium pour atteindre l'osmolalité
5 souhaitée, puis on ajuste les concentrations ioniques en fonction de l'utilisation thérapeutique ; le pH recherché est obtenu de préférence en échangeant les ions Na^+ contre des protons.

L'électrodialyse sélective peut être effectuée avec un appareil du type EUR 6B commercialisé par la Société EURODIA Industrie SA sous la marque
10 EURODIA.

Les différentes étapes de l'électrodialyse sélective correspondant à l'ajustement à chacun des différents paramètres (pH, osmolalité, concentration en ions) sont effectuées de manière connue.

EXEMPLE

15 Les caractéristiques de la solution examinée sont comme suit :

	pH	:	7,45
	osmolalité	:	309 mOsm/kg
	$[\text{Na}^+]$:	680 mg/l
	$[\text{K}^+]$:	5818 mg/l
20	$[\text{Mg}^{++}]$:	128 mg/l
	$[\text{Ca}^{++}]$:	54 mg/l
	$[\text{Cl}^-]$:	4850 mg/l.

C'est à l'aide d'un test dérivé du test de Draize que l'on a montré que cette solution était peu irritante à l'égard de l'œil et, en tout état de cause, moins
25 irritante que le sérum physiologique.

Le test de Draize permet d'évaluer l'irritation oculaire après applications multiples ; il peut être mis en œuvre sur l'œil du lapin albinos.

La solution de référence utilisée dans ce test est constituée, comme indiqué ci-dessus, par le sérum physiologique, c'est-à-dire par une solution de
30 chlorure de sodium (NaCl 0,9%) ; le sérum physiologique est traditionnellement utilisé pour rincer les yeux en cas de projection chimique accidentelle, pour nettoyer les yeux des nourrissons et également comme solvant des larmes artificielles, comme collyre ou comme solution de lavage ophtalmique ; c'est la

solution de référence en ophtalmologie pour l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Selon le test de Draize, 12 lapins albinos sont répartis en deux groupes (un groupe de référence et un groupe pour la solution testée).

5 On administre, six fois de suite à 1 heure d'intervalle dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil droit

- d'une part, 50 µl de sérum physiologique dans le cas des lapins du groupe de référence et
- d'autre part, 50 µl de la solution testée dans le cas des lapins de

10 l'autre groupe.

On examine les yeux traités des lapins à l'aide de la lampe à fente (Slit lamp AIT-20, Topcon, Topcon France – F-92300 Levallois-Perret), avant instillation, puis 1 heure après respectivement la 1^{ère} et la 6^{ème} instillation, puis 1, 2 et 3 jours après la sixième instillation.

15 On observe les effets produits sur la conjonctive, l'iris et la cornée.

En ce qui concerne la conjonctive, on relève :

- (a) l'infiltration œdémateuse, en attribuant une note de 0 à 4, la note 0 désignant l'absence d'infiltration et la note 4 la fermeture complète des paupières,
- 20 (b) l'écoulement, en attribuant une note de 0 (aucun écoulement) à 3 (paupières et poils mouillés sur une large surface autour de l'œil),
- (c) la rougeur (c), en attribuant une note de 0 à 3, la note 0 désignant les vaisseaux normaux et la note 3 une rougeur intense de la conjonctive.

25 Pour l'évaluation de l'effet sur la conjonctive, on retient le chiffre obtenu par application de la formule :

$$(a + b + c) \times 2.$$

30 Dans le cas de l'iris, on attribue une note allant de 0 à 2, la note 0 correspondant à l'iris normal et la note 2 correspondant à un iris ne présentant aucune réaction à la lumière mais présentant, par contre, des hémorragies et altérations profondes.

Pour l'évaluation de l'effet sur l'iris, on retient le chiffre donné par la formule :

$$(d) \times 5.$$

En ce qui concerne enfin la cornée, on évalue, d'une part, l'intensité (e) de l'opacité, sachant que la note 0 est attribuée à l'absence d'opacité et la note 4 à une opacité cornéenne totale avec iris invisible et, d'autre part, la surface des opacités (f), les notes allant de 0 à 4, cette dernière note
5 correspondant à une opacification de plus de $\frac{3}{4}$ de la surface totale.

Pour l'évaluation, on retient la valeur donnée par la formule :

$$e \times f \times 5.$$

La somme des valeurs obtenues pour la conjonctive, l'iris et la cornée, à chaque mesure et pour chaque animal, représente l'indice d'irritation
10 individuel oculaire (IOI) qui est au maximum de 110.

La moyenne arithmétique des valeurs trouvées pour les 6 lapins représente l'indice d'irritation oculaire moyen (MOI).

L'indice d'irritation oculaire maximum (MOI max) est la valeur individuelle maximale obtenue à chaque mesure.

15 Les résultats obtenus avec la solution conforme à l'invention et avec le sérum physiologique sont réunis dans les tableaux I et II qui suivent et dans lesquels :

- Jour 1/0 désigne la mesure faite 1 jour avant l'instillation,
- Jour 1/1 désigne la mesure faite 1 heure après la 1^{ère} instillation,
- 20 - Jour 1/6 désigne la mesure faite 1 heure après la 6^{ème} instillation,
- Jour 2 désigne la mesure faite 24 heures après la dernière instillation,
- Jour 3 désigne la mesure faite 48 heures après la dernière instillation,
- 25 - Jour 4 désigne la mesure faite 72 heures après la dernière instillation.

TABLEAU I

(solution conforme à l'invention)

	Jour 1/0	Jour 1/1	Jour 1/6	Jour 2	Jour 3	Jour 4
MOI	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	0,00
MOI max	0	4	0	0	0	0

TABLEAU II
(sérum physiologique)

	Jour 1/0	Jour 1/1	Jour 1/6	Jour 2	Jour 3	Jour 4
MOI	0,00	0,00	1,00	0,33	0,67	0,00
MOI max	0	0	4	2	2	0

5 En comparant ces valeurs, on constate que la supériorité de la solution conforme à l'invention se manifeste dès la mesure faite à Jour 1/6 et devient intéressante aux jours 2 et 3, ce qui signifie que la solution définie plus haut est particulièrement bénéfique pour les traitements de longue durée et pour ceux nécessitant des applications multiples.

10

* *
*

15 Ceci étant, et d'un point de vue général, les produits, notamment ophtalmiques, préparés en ayant recours aux solutions ioniques aqueuses conformes à l'invention ou plus généralement à toutes les solutions ioniques aqueuses obtenues à partir d'eau de mer peuvent être présentés, par exemple, sous forme de lotions destinées au lavage de l'œil, sous forme de collyres, de gels ophtalmologiques ou remplacer l'eau dans les inserts oculaires.

La composition d'une telle lotion peut être comme suit :

- 20 - Solution ionique aqueuse : q.s. 100%
 - Acide salicylique : 0,1%
 - Eau distillée d'hammamélis 0,4%

25 Les lotions en question peuvent être administrées en utilisant plus préférentiellement des dispositifs du genre de ceux selon le brevet français déposé au nom de la Demanderesse délivré le 5 juillet 2002 sous le No. 99 12782 sous le titre « Dispositif pour le lavage et le bain de l'œil ».

A titre d'exemple, on signale que l'on peut procéder à 2 ou 3 lavages ou bains oculaires par jour.

REVENDICATIONS

1. Utilisation pour le traitement et l'hygiène de l'oeil et de ses annexes de solutions ioniques aqueuses obtenues à partir d'eau de mer caractérisées par :

- une valeur de pH de 4 à 9,
- une osmolalité de 150 à 700 mOsm/kg et
- une composition du point de vue ionique qui est qualitativement et quantitativement celle de l'eau de mer, à l'exception du point de vue quantitatif, d'une part, de la concentration en potassium qui est supérieure à celle de l'eau de mer et, d'autre part, des concentrations en Na, Mg, Ca et Cl qui sont inférieures à celles de l'eau de mer, lesdites concentrations étant
 - pour Na^+ , de 500 à 1500 mg/l,
 - pour K^+ , de 4500 à 6500 mg/l,
 - pour Mg^{++} , de 50 à 1300 mg/l,
 - pour Ca^{++} , de 20 à 350 mg/l,
 - pour Cl^- , de 4000 à 6000 mg/l.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle les concentrations de Na, K, Mg, Ca et Cl sont

- pour Na^+ , de 1000 à 1300 mg/l,
- pour K^+ , de 5000 à 6000 mg/l,
- pour Mg^{++} , de 100 à 500 mg/l,
- pour Ca^{++} , de 40 à 200 mg/l,
- pour Cl^- , de 4500 à 5000 mg/l.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le pH des solutions ioniques aqueuses est de 7 à 8 et leur osmolalité de 250 à 350 mOsm/kg.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la solution ionique aqueuse est obtenue par dilution de l'eau de mer et par enrichissement en ion potassium.

5. Utilisation selon la revendication 4, dans laquelle la solution ionique aqueuse est obtenue par dilution de l'eau de mer, avec de l'eau distillée, à raison de 2 à 5 fois, et par enrichissement en ion potassium.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la solution ionique aqueuse est obtenue à partir de l'eau de mer par les techniques connues sous le terme dessalage et, éventuellement, enrichie en au moins un de ses ions.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la solution ionique aqueuse est obtenue artificiellement à partir de sels marins.
8. Solution ionique aqueuse obtenue à partir d'eau de mer caractérisée par :
- une valeur de pH de 4 à 9,
 - une osmolalité de 150 à 700 mOsm/kg et
 - une composition du point de vue ionique qui est qualitativement et quantitativement celle de l'eau de mer, à l'exception du point de vue quantitatif, d'une part, de la concentration en potassium qui est supérieure à celle de l'eau de mer et, d'autre part, des concentrations en Na, Mg, Ca et Cl qui sont inférieures à celles de l'eau de mer, lesdites concentrations étant
 - pour Na^+ , de 500 à 1500 mg/l,
 - pour K^+ , de 4500 à 6500 mg/l,
 - pour Mg^{++} , de 50 à 1300 mg/l,
 - pour Ca^{++} , de 20 à 350 mg/l,
 - pour Cl^- , de 4000 à 6000 mg/l.

9. Solution ionique aqueuse selon la revendication 8, dans laquelle les concentrations de Na, K, Mg, Ca et Cl sont

- pour Na^+ , de 1000 à 1300 mg/l,
- pour K^+ , de 5000 à 6000 mg/l,
- pour Mg^{++} , de 100 à 500 mg/l,
- pour Ca^{++} , de 40 à 200 mg/l,
- pour Cl^- , de 4500 à 5000 mg/l.

10. Produits ophtalmiques pour le traitement et l'hygiène de l'oeil et de ses annexes comprenant une solution ionique aqueuse telle que définie dans la revendication 8 ou 9 ou telle qu'utilisée dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.