

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2015/114245 A1

(43) Date de la publication internationale
6 août 2015 (06.08.2015)

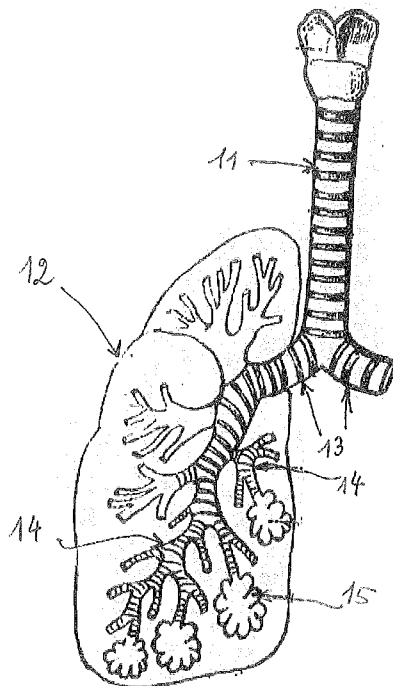
WIPO | PCT

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 47/02 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 33/08 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2015/050182
- (22) Date de dépôt international :
27 janvier 2015 (27.01.2015)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1450770 31 janvier 2014 (31.01.2014) FR
- (71) Déposant : AIR LIQUIDE SANTE (INTERNATIONAL) [FR/FR]; 75, Quai d'Orsay, F-75007 Paris (FR).
- (72) Inventeurs : DE VILLEMEUR, Pierre; 3, impasse de la Briqueterie, F-78430 Louveciennes (FR). LECOURT, Laurent; 19 allée robert DOISNEAU, F-92100 Boulogne (FR).
- (74) Mandataire : PITTIS, Olivier; L'Air Liquide S.A, Département de la Propriété Intellectuelle, 75, Quai d'Orsay, F-75321 Paris Cedex 07 (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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), eurasiatique (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,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NO/HE GAS MIXTURE WITH BACTERICIDAL ACTION

(54) Titre : MÉLANGE GAZEUX NO/He À ACTION BACTÉRICIDE



(57) Abstract : The invention relates to a gas composition containing nitrogen monoxide (NO) and helium (He), which is administered by inhalation in order to prevent or treat at least a bacterial infection affecting all or some of the respiratory tract of a patient, especially the bronchial tree and the lungs.

(57) Abrégé : L'invention porte sur une composition gazeuse contenant du monoxyde d'azote (NO) et de l'hélium (He) pour une utilisation par inhalation pour prévenir ou traiter au moins une infection bactérienne affectant tout ou partie des voies respiratoires d'un patient, notamment de l'arbre bronchique et des poumons.

WO 2015/114245 A1

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))

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

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

Mélange gazeux NO/He à action bactéricide

5 La présente invention concerne une composition gazeuse à base de monoxyde d'azote (NO) et d'hélium (He), utilisée par inhalation pour lutter contre une infection bactérienne des voies aériennes respiratoires d'un patient, notamment de l'arbre bronchique et des poumons.

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz habituellement utilisé par inhalation pour traiter les détresses respiratoires hypoxémiantes liées à une vasoconstriction pulmonaire chez l'humain, tel
10 le SDRA ou l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Dans ce cas, les doses administrées aux patients dépassent rarement 80 ppm en volume, le reste du mélange gazeux inhalé étant formé essentiellement d'oxygène et d'azote.

Or, certaines publications ont montré un effet antibactérien du NO lorsqu'il est utilisé à dose élevée, c'est-à-dire typiquement environ au moins 150 ppm en volume.

15 A ce titre, on peut citer les documents suivants :

- H. Grasemann et al., Curr. Pharm. Des.; 2012; 18(5): 726-36 ; *Nitric oxide and L-arginine deficiency in cystic fibrosis*, et

- C. Miller et al., Nitric Oxide. 2009 Feb; 20(1):16-23. Epub 2008 Aug 26 ; *Gaseous nitric oxide bactericidal activity retained during intermittent high-dose short duration exposure*.

20 Dans ces documents, les doses de NO inhalé entraînant un effet bactéricide chez les individus testés sont de l'ordre de 160 à 200 ppm en volume pour une administration en continu.

Or, ces concentrations élevées peuvent entraîner des toxicités directes liées au NO lui-même mais aussi indirectes liées à la formation de dérivés oxydés du NO, tel le NO₂, par oxydation du NO au contact de l'oxygène présent dans les mélanges gazeux inhalés par les
25 patients (i.e. qui contiennent 21% en volume ou plus d'oxygène) et, par ailleurs, une élévation du taux de méthémoglobine qui n'est pas souhaitable.

Même si des résultats un peu meilleurs, i.e. du fait d'une moindre formation de NO₂ et de méthémoglobine, ont été obtenus lors d'une administration séquentielle de NO pendant une durée de 30 minutes toutes les 3 ou 4 heures, il est important de pouvoir réduire la dose de NO inhalé
30 administrée pour réduire le risque de toxicité pour le patient.

Le problème qui se pose est dès lors de pouvoir utiliser du NO inhalé pour lutter contre une infection bactérienne des voies aériennes d'un patient, notamment de l'arbre bronchique et

des poumons, en diminuant le risque de toxicité associé. En d'autres termes, il est souhaitable de pouvoir réduire la toxicité du NO tout en conservant ses propriétés bactéricides.

La solution est alors une composition gazeuse contenant du monoxyde d'azote (NO) et de l'hélium (He) pour une utilisation par inhalation pour prévenir ou traiter au moins une infection bactérienne affectant tout ou partie des voies respiratoires d'un patient.

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

- les voies respiratoires comprennent l'arbre bronchique et les poumons.
- la teneur en NO est comprise entre 5 et 5000 ppm en volume (ppmv), de préférence moins de 3500 ppmv, de préférence encore moins de 2500 ppmv, de préférence encore moins de 2000 ppmv, de préférence encore moins de 1500 ppmv.
- la teneur en NO est comprise entre 10 et 1000 ppmv.
- le patient est un être humain, notamment un adulte, un enfant ou un nouveau-né.
- le mélange gazeux NO/He est dilué avec un gaz contenant de l'oxygène dans un circuit ventilatoire d'un respirateur ou d'un ventilateur médical, par exemple de l'oxygène ou un mélange N₂/O₂, tel de l'air.
- la composition gazeuse contient en outre de l'oxygène, de préférence au moins 21% en volume d'oxygène.
- la composition gazeuse contient en outre de l'azote (N₂).
- la composition gazeuse est constituée d'hélium, d'azote et de NO.
- le mélange gazeux NO/He est conditionné en bouteille de gaz.
- le mélange gazeux NO/He est utilisé en étant inhalé en continu ou de manière séquentielle.
- le mélange gazeux NO/He est dilué avec un gaz contenant de l'oxygène dans un nébuliseur médical.
- le mélange gazeux NO/He est délivré de manière continue au patient pendant une durée de quelques minutes à plusieurs dizaines de minutes.
- de façon alternative, le mélange gazeux NO/He est délivré de manière discontinue ou séquentielle au patient, pendant quelques minutes à plusieurs dizaines de minutes, et ce, sur une période de temps de une à plusieurs heures.
- le mélange gazeux NO/He est administré en association avec un traitement ou produit antibiotique. De préférence, on choisit le traitement ou produit antibiotique associé au mélange gazeux NO/He de manière à obtenir une synergie d'action avec ledit mélange gazeux NO/He.

De façon générale, l'invention concerne aussi une méthode de traitement thérapeutique, dans laquelle on administre par inhalation, une composition gazeuse selon l'invention comprenant un mélange de monoxyde d'azote (NO) et d'hélium (He) à un patient ayant une infection bactérienne des voies respiratoires, notamment de l'arbre bronchique et des poumons, 5 ledit mélange gazeux contenant moins de 5000 ppm en volume (ppmv) de monoxyde d'azote (NO), et ledit patient étant un adulte, un enfant ou un nouveau-né.

Optionnellement, on administre au patient en outre un produit ou traitement antibiotique, de préférence en association avec le mélange gazeux NO/He de manière à obtenir une synergie d'action dans l'élimination de tout ou partie des bactéries.

10 La présente invention va maintenant être mieux comprise grâce à la description suivante et aux figures ci-annexées parmi lesquelles :

- la Figure 1 est un schéma des voies aériennes respiratoires d'un être humain,

- la Figure 2 est un mode de réalisation d'une installation d'administration d'un mélange NO/He selon l'invention à un patient et,

15 - la Figure 3 schématise l'évolution de la perte de charge entre la bouche et la zone alvéolaire d'un individu pour différents débits gazeux.

La Figure 1 représente un schéma des voies aériennes respiratoires d'un être humain faisant apparaître la trachée aérienne 11, les bronches 13, les bronchioles 14 et les alvéoles 15 d'un poumon 12. Toutes ces portions de voies aériennes sont susceptibles d'être touchées par une 20 infection bactérienne, en particulier l'arbre bronchique et les poumons.

Pour lutter contre une telle infection bactérienne, on utilise selon la présente invention un mélange NO/He administré par inhalation, par exemple au moyen de l'installation de la Figure 2.

On y voit une installation d'administration d'un mélange NO/He à un patient comprenant une source 5 d'un mélange gazeux formé de NO et d'hélium contenant par exemple de 10 à 4000 25 ppm en volume de NO, le reste étant de l'hélium, typiquement de 10 à 1000 ppmv de NO.

Cette source de NO/He 5, telle une bouteille de gaz, alimente, via un conduit 7, un nébuliseur 6 qui est lui-même relié à une interface patient, tel un masque respiratoire 8, par l'intermédiaire d'une canalisation souple 9 de manière à pouvoir amener le gaz jusqu'aux voies aériennes du patient 10, notamment l'arbre bronchique 3 et les poumons 2.

30 Plus précisément, l'administration au patient 10 du mélange NO/He issu de la bouteille de gaz 5 se fait en diluant un mélange NO/He de départ, par exemple contenant de 10 à 4000 ppm en volume (ppmv) de NO et le reste d'hélium, typiquement de 10 à 1000 ou 2000 ppmv, avec de l'air enrichi en oxygène, c'est-à-dire contenant au moins 21% d'oxygène, voire plus de 30%

d'oxygène de manière à obtenir une concentration finale de NO donnée, typiquement entre 5 et 250 ppm de NO, laquelle est administrée au patient par inhalation, de préférence moins de 150 ppm en volume de NO.

5 Cette dilution peut s'effectuer au niveau du nébuliseur 6 pneumatique ou par tout autre moyen ou dispositif classique.

En fait, l'hélium, de par ses propriétés physiques, permet d'améliorer les régimes d'écoulement en favorisant le régime laminaire, lors de son inhalation par un individu.

Grâce à un mélange gazeux NO/He, où l'hélium remplace au moins une partie, voire même tout, l'azote généralement utilisé en tant que gaz vecteur, on obtient une meilleure
10 pénétration du NO au niveau bronchique 13, 14 et par conséquent, une diminution de la concentration de NO nécessaire pour obtenir une action bactéricide efficace, et une diminution de la concentration inhalée pour obtenir une dose efficace identique au niveau alvéolaire 15, étant donné que le NO peut alors agir jusqu'aux niveaux bronchique et alvéolaire.

15 Exemples

Afin de démontrer l'intérêt d'un mélange gazeux NO/He selon la présente invention dans le traitement d'une infection bactérienne affectant tout ou partie des voies respiratoires d'un individu, e.g. un patient humain, les essais de simulation suivants ont été réalisés, lesquels sont
20 basés sur :

- un calcul de la résistance de l'écoulement gazeux dans les voies respiratoires de l'individu, qui peut être relié à la fonction respiratoire du patient, i.e. son travail respiratoire.

- un calcul réalisé sur un modèle d'obstruction bronchique de type asthmatique qui est similaire à celle rencontrée dans les infections bactériennes (i.e., inflammation bronchique et
25 obstruction alvéolaire liée à la sécrétion de mucus ou autre facteur)

Résistance de l'écoulement gazeux dans le système respiratoire d'un individu

D'un point de vue général, l'écoulement d'un gaz dans une structure fermée, tel l'arbre bronchique, perd une partie de son énergie par frottement visqueux le long des parois, i.e. perte
30 de charge linéaire, et par toute singularité géométrique qui oblige les particules fluides à changer de direction, i.e. perte de charge singulière.

C'est le cas par exemple en présence d'une bifurcation, d'un rétrécissement important, typiquement une constriction, d'un obstacle...

Cette perte d'énergie, négligeable dans le cas d'un individu sain, i.e. non infecté par des bactéries, peut devenir critique dans le cas d'une dégradation de la structure bronchique, i.e. chez un individu dont les voies aériennes sont infectées par des bactéries (entraînant une inflammation et obstruction broncho-alvéolaire) allant jusqu'à provoquer chez celui-ci, un accroissement de l'effort respiratoire à fournir pour inhaler une même quantité de gaz.

Outre les caractéristiques morphologiques, les propriétés physiques des gaz, telles que la densité ou la viscosité dynamique, influencent ces pertes de charges ; *I. Katz et al., Property value estimation for inhaled therapeutic binary gas mixtures: He, Xe, N₂O, and N₂ with O₂. Med. Gas Res. 2011; 1:28.*

L'utilisation d'un gaz dont les propriétés physiques réduisent ces pertes de charge peut alors être bénéfique au patient.

Ainsi, d'un point de vue quantitatif, en considérant que l'arbre bronchique est constitué d'une suite de tubes et de bifurcation, la perte de charge entre un point du système respiratoire et la zone alvéolaire peut s'exprimer par la relation suivante :

$$p - p_{alv} = \rho (\sum H) - \rho \alpha \frac{v^2}{2}$$

où :

- p_{alv} est la pression alvéolaire ;
- ρ est la densité du fluide ($kg \cdot m^{-3}$) ;
- H est un terme de perte de charge ;
- v est la vitesse du fluide ($m \cdot s^{-1}$) ; et
- α est un coefficient dépendant du type d'écoulement.

Le terme H est la somme des pertes de charge linéaires et singulières. On peut l'écrire sous la forme :

$$\sum H = H_{lin} + H_{sin}$$

Où :

- H_{lin} représente les pertes de charge linéaires qui, dans le cas d'un tube, peuvent s'écrire :

$$H_{lin} = \sum f \frac{L v^2}{D}$$

- f est un coefficient de frottement dépendant de la nature des parois et des caractéristiques de l'écoulement ; *L. Gouinaud et al, Inhalation pressure distributions for*

medical gas mixtures calculated in an infant airway morphology model. *Comput Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2014 Apr 4;1-9.

- L et D représentant les caractéristiques géométriques de la branche considérée, i.e. longueur et diamètre.

5 - H_{sing} représente les pertes de charge singulières. Dans notre cas il correspond principalement à la présence des bifurcations mais peut aussi être utilisé pour prendre en compte des constriction particulières (sténose) ou des obstructions sévères.

$$H_{\text{sing}} = \sum K \frac{v^2}{2}$$

10 - le coefficient K est particulièrement difficile à prédéterminer car dépendant très fortement des caractéristiques géométriques de la singularité.

Ce coefficient K a été calculé pour un ensemble de configurations géométriques de type industrielles, notamment grille, tubulure... .

15 Une étude spécifique en simulation numérique a permis de déterminer empiriquement ce coefficient K pour un ensemble de géométries et de conditions d'écoulement ; *I. Katz et al. The ventilation distribution of helium-oxygen mixtures and the role of inertial losses in the presence of heterogeneous airway obstructions; J. Biomech.* 2011 Apr. 44(6): 1137-43

Les résultats de ces simulations nous ont permis d'exprimer le coefficient K , pour un arbre bronchique d'un enfant de 9 mois, sous la forme suivante :

$$K = \frac{B}{Re^A} + C \log(Re)^2 + D \log(Re) + E$$

20 où : Re est le nombre de Reynolds ($Re = \frac{\rho v D}{\mu}$, μ étant la viscosité dynamique du fluide).

Le Tableau I suivant regroupe les résultats obtenus pour les coefficients A, B, C, D et E dans le cas des caractéristiques géométriques d'un enfant de 9 mois.

25

30

Tableau I

Génération	D (m)	L (m)	N°	A	B	C	D	E
Extrathoracique	0.00449	NA	1	0.30902	0.19507	0.00992	20.08184	0.19314
0	0.006625	0.04521	1	0.36950	105.10240	1.12700	27.05540	9.43270
1	0.004812	0.01902	2	0.36130	204.42490	21.04450	13.44690	241.95410
2	0.003199	0.00759	4	0.35480	56.23990	2.04760	215.20890	28.38170
3	0.002213	0.00304	8	0.55750	464.34170	22.92850	24.66270	245.10450
4	0.001827	0.00507	16	4.70280	213.10074	2.57144	218.25327	32.99055
5	0.001374	0.00427	32	2.43100	23839.737	3.66111	223.96989	39.71066
6	0.001096	0.0036	64	5.43917	755.60625	0.94486	27.31618	14.16231
7	0.000881	0.00304	128	0.63982	25.32475	1.54187	29.44081	14.68968
8	0.00073	0.00256	256	2.65331	21768.064	22.70258	7.74494	1.70626
9	0.000605	0.00216	512	0.28046	272.55289	6.34181	242.07123	84.54093
10	0.000508	0.00184	1024	0.28046	272.55289	6.34181	242.07123	84.54093
11	0.000431	0.00156	2048	0.28046	272.55289	6.34181	242.07123	84.54093
12	0.000377	0.00132	4096	0.28046	272.55289	6.34181	242.07123	84.54093
13	0.000332	0.00108	8192	0.28046	272.55289	6.34181	242.07123	84.54093
14	0.000292	0.00092	16,384	0.28046	272.55289	6.34181	242.07123	84.54093
15	0.000255	0.0008	32,768	0.28046	272.55289	6.34181	242.07123	84.54093
16	0.000232	0.00066	65,536	0.28046	272.55289	6.34181	242.07123	84.54093
17	0.000326	0.00086	13,1072	NA	NA	NA	NA	NA
18	0.000306	0.00071	26,2144	NA	NA	NA	NA	NA
19	0.000291	0.0006	52,4288	NA	NA	NA	NA	NA
20	0.000275	0.0005	1,048,576	NA	NA	NA	NA	NA
21	0.000268	0.00043	2,09,7152	NA	NA	NA	NA	NA

NA : non applicable.

Le tableau II montrent les propriétés physiques des mélanges gazeux testés (Mélange A :
5 air, i.e. N₂/O₂ ; Mélange B : He/O₂) utilisés dans la simulation précédente.

Tableau II

Concentration des gaz (Vol %)	Viscosité (kg/m.s)	Densité (kg/m ³)	Viscosité cinématique (m ² /s)
<u>Mélange A (air)</u> N ₂ /O ₂ = 78/22	1.809 x 10 ⁻⁵	1.201	1.506 x 10 ⁻⁵
<u>Mélange B</u> He/O ₂ = 78/22	2.152 x 10 ⁻⁵	0.422	5.100 x 10 ⁻⁵

La Figure 3 montre l'évolution de la perte de charge entre la bouche et la zone alvéolaire d'un individu pour différents débits (L/min) des mélanges A (i.e. Air) et B (i.e. Hélium/O₂) testés.

On constate que la perte d'énergie est plus importante dans le cas de l'inhalation de l'air (mélange A) que dans le cas de l'inhalation d'un mélange hélium-oxygène (mélange B).

Dans le cas d'un mélange composé d'hélium, d'oxygène et de quelques ppm de NO, typiquement moins de 1000 ppm en volume de NO, selon l'invention les propriétés physiques ne seront pas modifiées significativement.

L'effort respiratoire fourni par le patient sera donc moins important dans le cas d'un mélange NO/He/O₂ selon l'invention, ce qui lui permettra alors d'inhaler un volume de gaz plus important pour un même effort inspiratoire fourni par le patient.

Le monoxyde d'azote (NO) peut donc être inhalé plus profondément par le patient et mieux agir pour lutter contre les bactéries.

Ceci confirme donc l'intérêt d'utiliser un mélange NO/He/O₂ selon l'invention en lieu et place d'un mélange NO/N₂/O₂ (i.e. air/NO) selon l'art antérieur puisqu'un tel mélange NO/He/O₂ offre une moindre résistance à l'écoulement gazeux dans les voies respiratoires du patient, en diminuant le travail respiratoire et ainsi apporter au niveau alvéolaire une concentration de NO supérieure qui conserve son efficacité bactéricide.

En d'autres termes, il est particulièrement avantageux d'utiliser une composition gazeuse NO/He selon l'invention pour fabriquer un médicament inhalable destiné à traiter une infection bactérienne affectant tout ou partie des voies respiratoires d'un individu.

Revendications

1. Composition gazeuse contenant du monoxyde d'azote (NO) et de l'hélium (He) pour une utilisation pour prévenir ou traiter au moins une infection bactérienne affectant tout ou partie des voies respiratoires d'un patient.

5

2. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les voies respiratoires comprennent l'arbre bronchique et les poumons.

3. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la teneur en NO est comprise entre 10 et 5 000 ppm en volume.

10

4. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la teneur en NO est comprise entre 100 et 1 000 ppm en volume.

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

15

6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre de l'azote (N₂).

20

7. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le patient est un être humain, notamment un adulte, un enfant ou un nouveau-né.

8. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le mélange gazeux NO/He est dilué avec un gaz contenant de l'oxygène dans un circuit ventilatoire d'un respirateur ou d'un ventilateur médical.

25

9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le mélange gazeux NO/He est conditionné en bouteille de gaz.

30

10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est constituée d'hélium, d'azote et de NO.

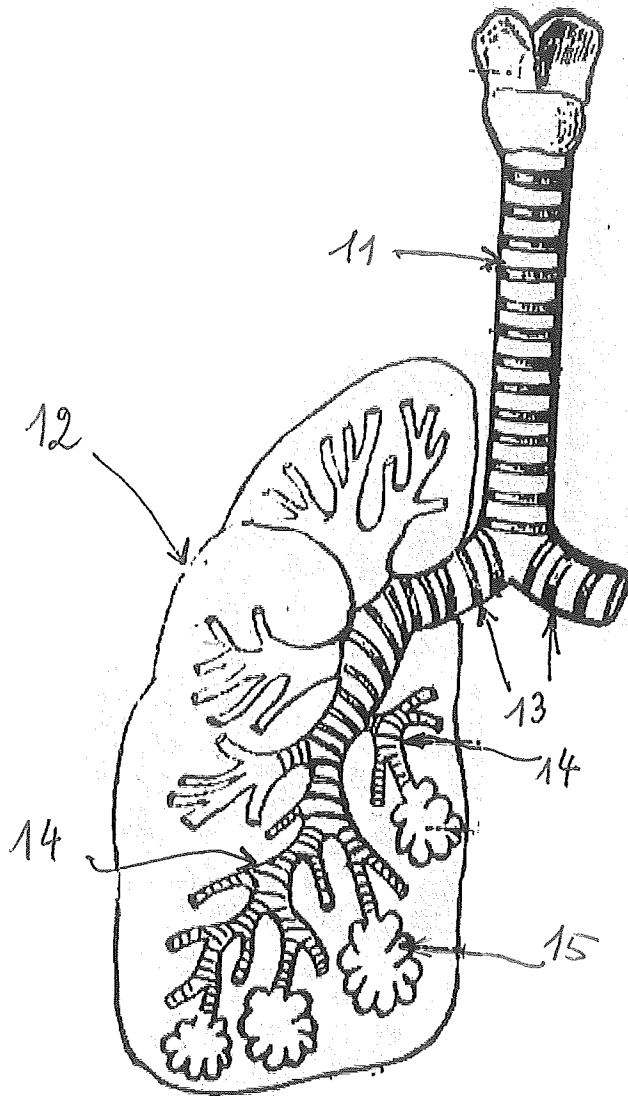


FIGURE 1

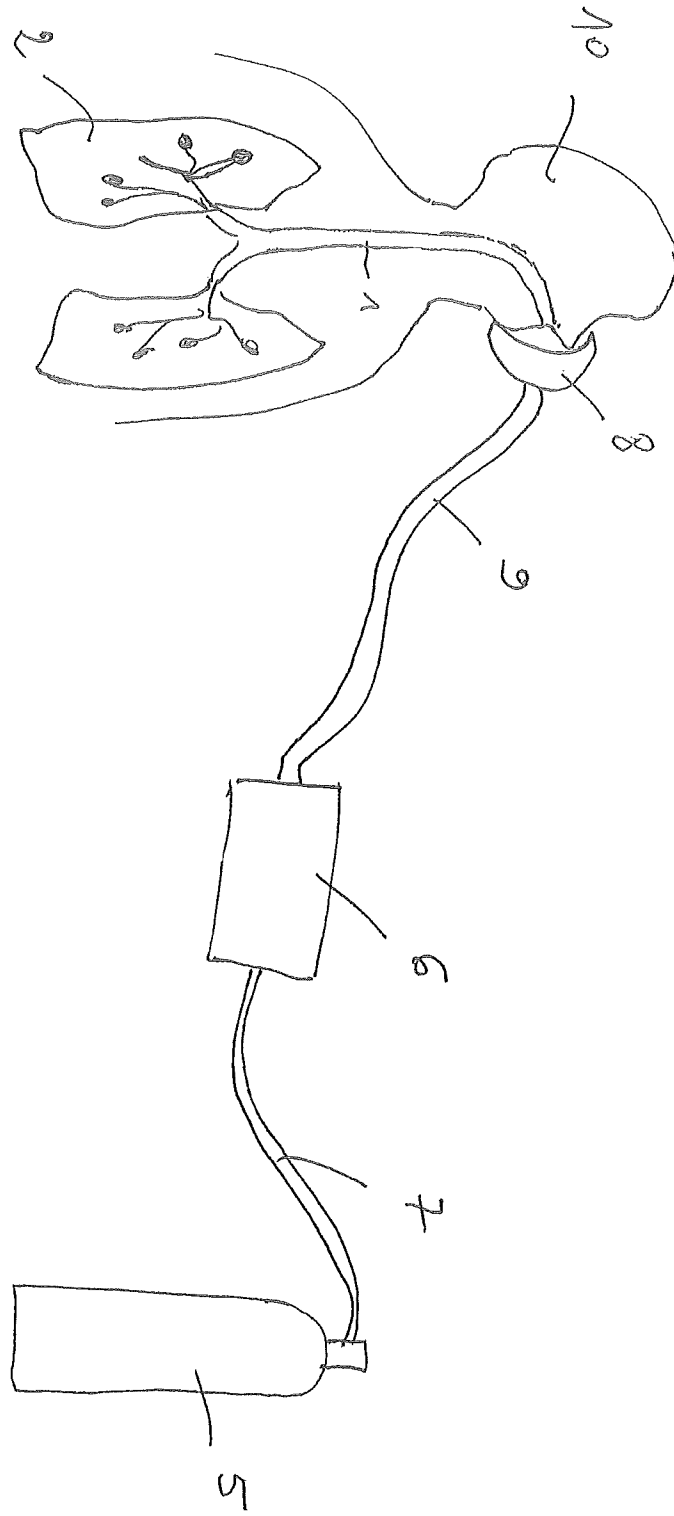


FIGURE 2

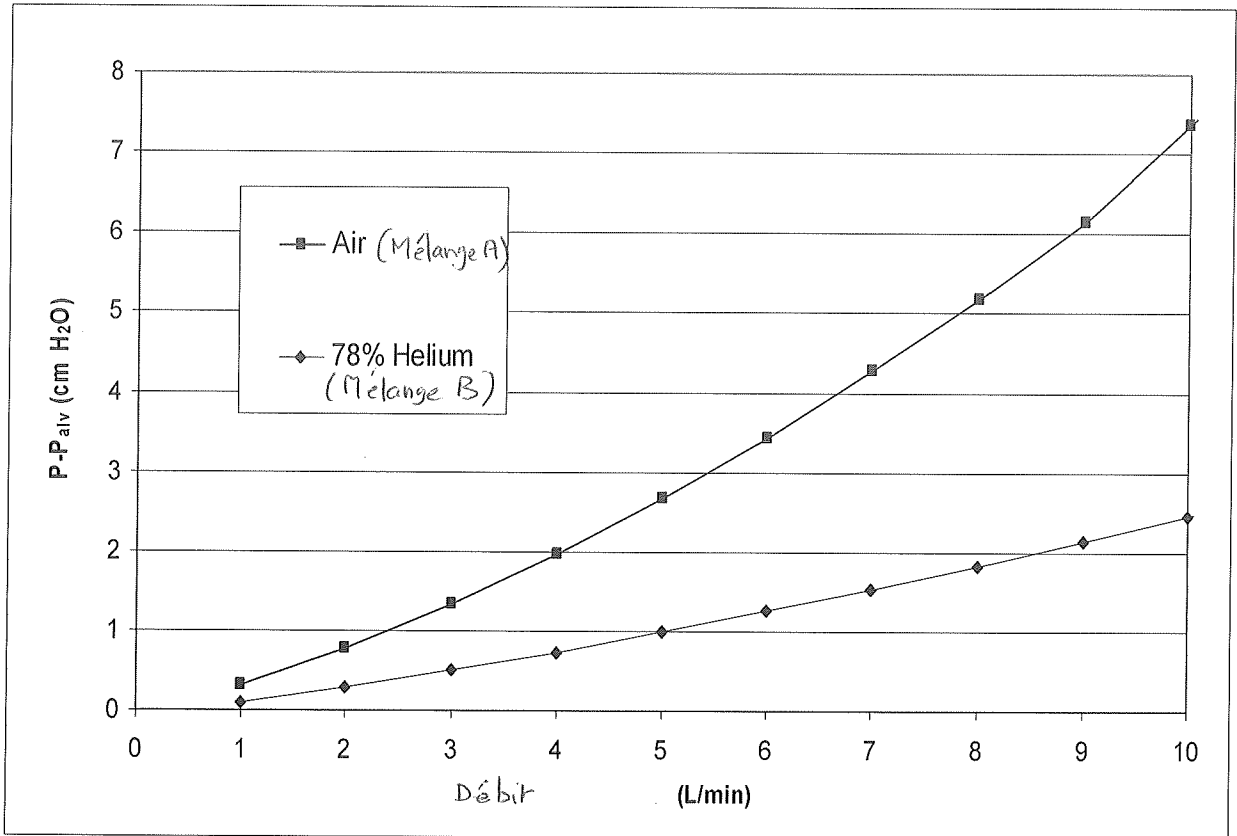


FIGURE 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2015/050182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K47/02 A61K9/00 A61K33/00 A61K33/08
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, 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	US 2008/167603 A1 (STENZLER ALEX [US] ET AL) 10 July 2008 (2008-07-10) paragraph [0046]; figure 6; table 1 -----	1-10
Y	E. F. M. WOUTERS: "Nonpharmacological modulation of dynamic hyperinflation", EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW, vol. 15, no. 100, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 90-96, XP55182815, ISSN: 0905-9180, DOI: 10.1183/09059180.00010007 page 92 ----- -/--	1-10

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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 14 April 2015	Date of mailing of the international search report 24/04/2015
--	--

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 Frelichowska, J
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2015/050182

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	<p>D. P. Johns ET AL: "Measurement of gas viscosity with a Fleisch pneumotachograph", Journal of Applied Physiology, 1 July 1982 (1982-07-01), pages 290-293, XP55094832, UNITED STATES Retrieved from the Internet: URL:http://jap.physiology.org/content/53/1/290 figures 2-3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	
T	<p>IRA KATZ ET AL: "Property value estimation for inhaled therapeutic binary gas mixtures: He, Xe, N2O, and N2 with O2", MEDICAL GAS RESEARCH, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 1, no. 1, 6 December 2011 (2011-12-06), page 28, XP021119568, ISSN: 2045-9912, DOI: 10.1186/2045-9912-1-28 abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	
A	<p>PHATAK RAJESH S ET AL: "Heliox with inhaled nitric oxide: a novel strategy for severe localized interstitial pulmonary emphysema in preterm neonatal ventilation", RESPIRATORY CARE, DAEDALUS ENTERPRISES, IRVING, TEXAS, vol. 53, no. 12, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 1731-1738, XP008116407, ISSN: 0020-1324 page 1734</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2015/050182

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008167603 A1	10-07-2008	US 2008167603 A1 WO 2009057056 A2	10-07-2008 07-05-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2015/050182

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K47/02 A61K9/00 A61K33/00 A61K33/08 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 2008/167603 A1 (STENZLER ALEX [US] ET AL) 10 juillet 2008 (2008-07-10) alinéa [0046]; figure 6; tableau 1 -----	1-10
Y	E. F. M. WOUTERS: "Nonpharmacological modulation of dynamic hyperinflation", EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW, vol. 15, no. 100, 1 décembre 2006 (2006-12-01), pages 90-96, XP55182815, ISSN: 0905-9180, DOI: 10.1183/09059180.00010007 page 92 ----- -/--	1-10
<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 14 avril 2015		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 24/04/2015
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 Frelichowska, J

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
T	<p>D. P. Johns ET AL: "Measurement of gas viscosity with a Fleisch pneumotachograph", Journal of Applied Physiology, 1 juillet 1982 (1982-07-01), pages 290-293, XP55094832, UNITED STATES Extrait de l'Internet: URL:http://jap.physiology.org/content/53/1/290 figures 2-3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	
T	<p>IRA KATZ ET AL: "Property value estimation for inhaled therapeutic binary gas mixtures: He, Xe, N2O, and N2 with O2", MEDICAL GAS RESEARCH, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 1, no. 1, 6 décembre 2011 (2011-12-06), page 28, XP021119568, ISSN: 2045-9912, DOI: 10.1186/2045-9912-1-28 abrégé</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	
A	<p>PHATAK RAJESH S ET AL: "Heliox with inhaled nitric oxide: a novel strategy for severe localized interstitial pulmonary emphysema in preterm neonatal ventilation", RESPIRATORY CARE, DAEDALUS ENTERPRISES, IRVING, TEXAS, vol. 53, no. 12, 1 décembre 2008 (2008-12-01), pages 1731-1738, XP008116407, ISSN: 0020-1324 page 1734</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2015/050182

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2008167603 A1	10-07-2008	US 2008167603 A1	10-07-2008
		WO 2009057056 A2	07-05-2009
