

(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 2012/110665 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 33/00 (2006.01) A61K 36/534 (2006.01)  
A61K 35/08 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)  
A61K 36/61 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2012/052886

(22) Date de dépôt international :

20 février 2012 (20.02.2012)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1151357 18 février 2011 (18.02.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LABORATOIRE DE LA MER** [FR/FR]; Avenue du Général Patton, ZAC de la Madeleine, F-35400 Saint-malo (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **ANDRO, François** [FR/FR]; 19 rue des Balivards, F-35630 Saint-Symphorien (FR). **BEAULIEU, Anne** [FR/FR]; 25 rue du Maréchal Leclerc, F-35800 Dinard (FR).

(74) Mandataire : **LARCHER, Dominique**; Technopôle Atlantique, 16B rue de Jouanet, Bretagne, F-35703 Rennes Cedex 7 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

(54) Title : AQUEOUS IONIC SOLUTION CONTAINING SEAWATER AND AT LEAST ONE COMPOUND THAT IS ORIGINALLY IMMISCIBLE WITH SEAWATER

(54) Titre : SOLUTION IONIQUE AQUEUSE CONTENANT DE L'EAU DE MER ET AU MOINS UN COMPOSÉ ORIGINALEMENT NON MISCIBLE À L'EAU DE MER

(57) Abstract : The invention relates to an aqueous ionic solution, particularly for nasal use, including: at least one seawater solution having an osmolality of between 290 mOsm/kg and 400 mOsm/kg in a weight proportion of between about 30 and 98 wt % relative to the total weight of the composition; at least one cationic phospholipid of natural origin in a weight proportion of between about 0.01 and 5 wt % relative to the total weight of the composition; and at least one compound, which is originally immiscible with said seawater solution, in a weight proportion of between 0.01 and 10 wt % relative to the total weight of the composition.

(57) Abrégé : L'invention concerne une solution ionique aqueuse, notamment destinée à un usage nasal, comprenant au moins: - une solution à base d'eau de mer présentant une osmolalité comprise entre 290 mOsm/kg et 400 mOsm/kg dans une proportion massique comprise entre 30% et 98% environ par rapport à la masse totale de la composition, - au moins un phospholipide cationique d'origine naturelle dans une proportion massique comprise entre 0,01% et 5% environ par rapport à la masse totale de la composition, - au moins un composé originellement non miscible à ladite solution à base d'eau de mer dans une proportion massique comprise entre 0,01% et 10% environ par rapport à la masse totale de la composition.



WO 2012/110665 A1

**Solution ionique aqueuse contenant de l'eau de mer et au moins un composé originellement non miscible à l'eau de mer.**

**1. Domaine de l'invention**

5 Le domaine de l'invention est celui des solutions à base d'eau de mer, utilisées notamment dans le traitement de muqueuses, notamment nasales ou plus généralement de la sphère otorhinolaryngée, ou de la peau.

**2. Art antérieur**

10 On connaît dans l'art antérieur de nombreuses solutions à base d'eau de mer.

Par « solution à base d'eau de mer », on entend dans la présente description toute solution contenant plus de 25% en poids d'eau de mer, de préférence plus de 75% en poids d'eau de mer, qui présente une osmolarité  
15 comprise entre 250 mOsm/kg et 350 mOsm/kg, notamment entre 290 mOsm/kg et 315 mOsm/kg. L'osmolarité recherchée peut être obtenue soit par déplétion de l'eau de mer en certaines espèce ioniques, soit en diluant l'eau de mer avec de l'eau pure.

Cette définition n'englobe pas les solutions dites sérums physiologiques ou  
20 salines. En effet, ces solutions sont dénommées ainsi car elles sont isotoniques. Toutefois, elles contiennent à titre d'espèces ioniques uniquement des ions Na et Cl. Les solutions salines ou sérums physiologiques sont donc très différents de l'eau de mer, de par leur composition ionique et la quantité d'ions contenue.

La société demanderesse a déjà décrit l'application de solutions ioniques  
25 isoosmotiques à base d'eau de mer pour prévenir et limiter la libération des médiateurs chimiques responsables du déclenchement des phénomènes inflammatoires des muqueuses bronchiques et pulmonaires, notamment dans le brevet EP 1 091 747, mais également pour un traitement céruménolytique, dans le brevet EP 1 091 746. La demanderesse a également décrit l'usage de l'eau de mer

pour le traitement de la congestion nasale grâce à des solutions hypertoniques dans le brevet EP 2 068 896.

Par ailleurs, la société demanderesse a développé des solutions ioniques aqueuses du genre en question, enrichies en potassium pour une utilisation pour le  
5 traitement et le lavage de l'œil ainsi que pour une utilisation en tant que produit de rinçage de lentilles de contact. Ces solutions et leurs utilisations sont décrites notamment dans les brevets FR 2 843 029 et FR 2 803 205.

L'eau de mer présente l'avantage de contenir de nombreux oligo-éléments d'origine naturelle, indispensables au maintien de l'équilibre cellulaire. Les  
10 solutions développées à base d'eau de mer, ci-après dénommées « solutions à base d'eau de mer » peuvent être isotoniques (avec une osmolarité comprise entre 250 mOsm/kg et 350 mOsm/kg environ) ou hypertoniques (dont l'osmolarité est supérieure à 350 mOsm/kg). Les solutions isotoniques sont notamment utilisées pour leurs propriétés hydratantes, réparatrices et anti-inflammatoires. Les  
15 solutions hypertoniques sont notamment utilisées pour décongestionner les muqueuses pro-inflammatoires et fluidifier les sécrétions produites.

Pour renforcer ou diversifier les propriétés d'une solution à base d'eau de mer, il peut être intéressant d'ajouter à la solution des composés ayant d'autres propriétés préventives ou curatives.

20 Le brevet FR 2 569 536 propose pour la préparation de solutions nutritives parentérales de lier eau de mer et vitamines par de la lécithine. Cet émulsifiant est largement utilisé en industrie alimentaire pour obtenir des émulsions liant eau et lipides.

La demande de brevet EP 1 074 245 propose d'associer des extraits  
25 végétaux aux sels de la Mer Morte pour des applications dermatologiques.

### **3. Inconvénients de l'art antérieur**

Certains composés d'origine naturelle ou chimique qu'il serait intéressant d'associer à des solutions à base d'eau de mer, compte tenu de leurs propriétés

bienfaisantes à l'égard de la peau ou des muqueuses, sont toutefois non miscibles dans de telles solutions.

Cette non miscibilité peut résulter notamment de la force osmotique naturelle de l'eau de mer et/ou du caractère lipophile de tels composés.

5           Ainsi, de nombreux extraits de plantes, notamment les huiles essentielles, mais aussi certaines vitamines sont originellement non miscibles aux solutions d'eau de mer. Certains extraits aqueux de plantes sont également non miscibles à de telles solutions à base d'eau de mer de par la force osmotique naturelle de l'eau de mer.

10           En pratique, l'association d'une solution à base d'eau de mer et de tels composés originellement non miscibles à une telle solution conduit à des compositions instables qui ne sont pas des solutions mais au mieux des émulsions qui forment plus ou moins rapidement des précipités, et/ou des émulsions instables qui déphasent.

15           De plus, les compositions obtenues grâce à de telles associations peuvent présenter des pH atteignant des valeurs non physiologiques, c'est-à-dire des pH soit inférieurs à 7 soit supérieurs à 8,4, qui les rendent non utilisables ou difficilement utilisables pour une utilisation notamment dans la sphère otorhinolaryngée.

20

#### **4. Objectifs de l'invention**

L'invention a notamment pour objectif de permettre l'association, en une solution ionique aqueuse, d'une solution à base d'eau de mer et d'au moins un composé originellement non miscible à une telle solution à base d'eau de mer.

25           Notamment, un objectif de l'invention est de proposer une telle solution ionique aqueuse qui soit stable, c'est-à-dire qui ne déphase pas et qui ne forme pas de précipités.

Encore un autre objectif de l'invention est de proposer une telle solution ionique qui présente, dans au moins certains modes de réalisation, un pH compris  
30 entre 7 et 8,4.

Encore un autre objectif de l'invention est de divulguer une telle solution ionique qui, dans au moins certains modes de réalisation, soit applicable par pulvérisation ou nébulisation.

Un autre objectif de l'invention est de fournir une telle composition qui, dans au moins certains modes de réalisation, soit limpide.

Un autre objectif de l'invention est d'utiliser une telle composition qui, dans au moins certains modes de réalisation, puisse être utilisée pour traiter à titre préventif ou curatif la sphère otorhinolaryngée, notamment les muqueuses nasales et/ou pour traiter à titre préventif ou curatif la zone dermatologique, et/ou pour traiter à titre préventif ou curatif la zone gastro-intestinale, et/ou pour traiter à titre préventif ou curatif les troubles liés à la nutrition.

L'invention a encore pour objectif de proposer, dans au moins un de ses modes de réalisation, une solution ionique aqueuse à usage nasal, comprenant une solution à base d'eau de mer et au moins un composé originellement non miscible à une telle solution à base d'eau de mer.

L'invention a encore pour objectif de proposer un procédé de préparation d'une telle composition.

## 5. Exposé de l'invention

Tout ou partie de ces objectifs sont atteints grâce à, conformément à l'invention, une solution ionique aqueuse, destinée notamment à un usage nasal, comprenant au moins:

- une solution à base d'eau de mer présentant une osmolalité comprise, pour une solution isotonique entre 250 mOsm/kg et 350 mOsm/kg, et pour une solution hypertonique au dessus de 350 mOsm/kg, et plus particulièrement entre 350 mOsm/kg et 1074 mOsm/kg, dans une proportion massique comprise entre 25% et 98% environ par rapport à la masse totale de la composition,

- au moins un phospholipide cationique d'origine naturelle dans une proportion massique comprise entre 0,01% et 5% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse,

- au moins un composé originellement non miscible à ladite solution à base d'eau de mer dans une proportion massique comprise entre 0,01% et 10% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse.

5 Selon l'invention, la présence dans une solution ionique aqueuse d'un phospholipide cationique d'origine naturelle permet la solubilisation du composé originellement non miscible dans une solution à base d'eau de mer.

10 Les inventeurs ont en effet découvert de façon surprenante que les phospholipides cationiques d'origine naturelle avaient un pouvoir solubilisant permettant d'associer une solution à base d'eau de mer et un composé originellement non miscible à cette solution à base d'eau de mer pour former une solution ionique aqueuse conforme à l'invention. De plus, le recours à un solubilisant d'origine naturelle permet de limiter l'irritation et la sensibilisation des muqueuses otorhynolaryngées par des produits chimiques. Ce point est particulièrement important lorsque ces muqueuses sont fragilisées par une inflammation, une infection, une réaction allergique ou la pollution  
15 environnementale.

De telles solutions selon l'invention sont stables. Elles peuvent également être très limpides. On entend par une solution stable une solution qui lorsque dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou  
20 changent au plus dans des proportions tolérables. De plus il est entendu que la solution doit être conservée dans des conditions appropriées et prescrites de température, d'humidité et d'exposition à la lumière et qu'un récipient convenable a été utilisé.

La stabilité des propriétés suivantes est recherchée :

- 25
- Stabilité chimique : teneur en principes actifs compris entre 95 et 105%,
  - Stabilité physique : aspect, goût
  - Stabilité microbiologique : contamination, prolifération
  - Stabilité thérapeutique : effet thérapeutique inchangé

- Stabilité toxicologique : pas d'augmentation de la toxicité (produits de dégradation) (Pharmacopée Helvétique, 9<sup>ème</sup> édition).

La limpidité d'une solution peut se mesurer par mirage : examinée dans les conditions appropriées elle doit être exempte de particules visibles à l'œil nu. (PE 2.9.20). La limpidité peut aussi se mesurer par densité optique à l'aide d'un spectrophotomètre (PE 2.2.25 et PE 2.2.23).

Les solutions ioniques aqueuses selon l'invention présentent aussi l'avantage d'être applicables par pulvérisation ou nébulisation.

Une solution ionique aqueuse conforme à l'invention associant solution à base d'eau de mer et au moins un composé originellement non miscible peut permettre de renforcer les propriétés bienfaisantes de la solution à base d'eau de mer.

De telles propriétés peuvent être notamment être des propriétés d'hydratation de la peau ou des muqueuses, des propriétés réparatrices de la peau ou des muqueuses, des propriétés anti-inflammatoires de la peau et des muqueuses, des propriétés fluidifiantes des mucosités nasales et/ou encore des propriétés décongestionnantes des muqueuses nasales.

Une solution ionique aqueuse conforme à l'invention peut permettre de combiner, voire de potentialiser, les propriétés de la solution à base d'eau de mer et celles du composé originellement non miscible, notamment dans le traitement des affections de la sphère otorhinolaryngée et du tractus respiratoire.

Un autre avantage de la composition conforme à l'invention est de permettre d'augmenter la durée d'action de la solution à base d'eau de mer, grâce à la présence du composé originellement non miscible.

Un autre avantage de la composition conforme à l'invention peut être de permettre de limiter le recours aux spécialités médicamenteuses, tels que les vasoconstricteurs ou les antiseptiques.

Un autre avantage de la composition conforme à l'invention est de permettre d'améliorer l'observance des patients du fait de la sensation agréable pour le patient.

En particulier, la solution ionique aqueuse selon l'invention peut comprendre :

- ladite solution à base d'eau de mer présentant une osmolalité comprise entre 290 mOsm/kg et 350 mOsm/kg, notamment comprise entre 290 mOsm/kg et  
5 315 mOsm/kg dans une proportion massique comprise entre 90% et 98% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse,

- ledit au moins un phospholipide cationique d'origine naturelle, dans une proportion massique comprise entre 0,10% et 0,20% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse,

10 - ledit au moins un composé originellement non miscible à ladite solution à base d'eau de mer dans une proportion massique comprise entre 0,10% et 0,30% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse.

La solution à base d'eau de mer peut être telle que celles décrites dans les documents de brevet FR-A-2915389, EP-A-1091747, EP-A-1091746, FR-A-  
15 2843029, EP-A- 2 068 896 et FR-A-2803205.

Ledit au moins un composé originellement non miscible à la solution à base d'eau de mer peut être d'origine naturelle ou d'origine chimique. Ledit au moins un composé originellement non miscible à ladite solution à base d'eau de mer peut être choisi dans le groupe constitué par : les extraits aqueux ou huileux  
20 de plantes, les solutions comprenant au moins une vitamine lipophile et leurs mélanges.

Ledit composé originellement non miscible dans la solution à base d'eau de mer peut être choisi en fonction de la destination de la composition, par exemple en fonction de l'effet thérapeutique ou préventif désiré. Il peut être choisi  
25 par exemple parmi des extraits végétaux, notamment des huiles essentielles végétales comme l'huile essentielle de ravinsara, l'huile essentielle de menthe, l'huile essentielle de sauge, l'huile essentielle de citron, l'huile essentielle de thym, l'huile essentielle de romarin, l'huile essentielle de pin, l'huile essentielle de gaulthérie, l'huile essentielle de myrte, l'huile essentielle de myrrhe... En  
30 particulier, ledit composé originellement non miscible à ladite solution à base

d'eau de mer peut comprendre un extrait huileux de menthe, d'eucalyptus et/ou de niaouli.

Ledit composé originellement non miscible dans la solution à base d'eau de mer peut également être choisi parmi les vitamines, notamment A, D, E et K, ou les acides gras comme l'huile d'amande douce, l'huile d'olive, l'huile de noyau d'abricot. On peut également citer à titre d'exemple de composé originellement non miscible à la solution à base d'eau de mer les hydratants tels que la cire d'abeille et la glycérine.

Le phospholipide cationique d'origine naturelle contient préférentiellement le myristamidopropyl propylène glycol dimonium chloride phosphate, lequel peut être avantageusement extrait de la noix de coco. Le phospholipide cationique d'origine naturelle peut également comprendre la phosphatidylcholine et/ou les phospholipides cationiques issus du lait.

La solution ionique aqueuse selon l'invention peut en outre comprendre un conservateur naturel dans une proportion massique comprise entre 0,01% et 10% environ par rapport la masse totale de ladite solution ionique aqueuse, ledit conservateur naturel étant apte à résister à une stérilisation en milieu humide à 120°C pendant 20 min environ. Ledit conservateur naturel peut notamment être dans une proportion massique comprise entre 0,10% et 0,80% environ par rapport la masse totale de ladite solution ionique aqueuse. Ledit conservateur naturel peut comprendre par exemple un homopolymère de L-Lysine.

La solution ionique aqueuse selon l'invention ne comprend de préférence pas de conservateur chimique, dont l'utilisation répétée ou prolongée peut être nocive à la physiologie notamment de la muqueuse nasale. En effet, le conservateur chimique le plus utilisé actuellement est le chlorure de benzalkonium. Or, il a été décrit dans la littérature que ce conservateur d'origine chimique induit des effets délétères sur la muqueuse nasale. Plus précisément, le chlorure de benzalkonium est considéré comme toxique pour les neutrophiles humains, même à faible concentration (Boston et al, 2003, *Arch. Otolaryngolo Head Neck Surgery*, vol. 129, 660-664). Cet effet du chlorure de benzalkonium

sur les muqueuses nasales a été observé chez des patients même pour une courte utilisation (Graf P. et al, 1999, *Arch. Otolaryngolo Head Neck Surgery*, vol. 125, 1128-1132). La composition selon l'invention permet donc de résoudre ce problème en incorporant un conservateur naturel.

5 La solution ionique aqueuse peut comprendre en outre un composé rafraîchissant, dans une proportion massique comprise entre 1% et 10% environ, notamment entre 1% et 4% environ, par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse. Selon un mode de réalisation, ledit composé rafraîchissant peut comprendre du sorbitol, du xylitol, du menthol...

10 La solution ionique aqueuse conforme à l'invention peut par exemple être utilisée pour la fabrication de lotions, de lingettes, de pulvérisateurs ou autres.

L'invention a encore pour objet, en combinaison avec ce qui précède, l'utilisation de la solution ionique aqueuse telle que définie plus haut pour le traitement des muqueuses nasales.

15 L'invention a encore pour objet, en combinaison avec ce qui précède, l'utilisation de la solution ionique aqueuse telle que définie plus haut pour la fabrication d'un médicament ou d'un produit à usage pharmaceutique destiné à prévenir ou à traiter les affections de la sphère otorhinolaryngée (ORL). On peut citer à titre d'exemple d'affection de la sphère otorhinolaryngée (ORL), le rhume  
20 commun, la rhinosinusite aiguë, la sinusite aiguë, la rhinosinusite chronique, la rhinite allergique, l'otite, la rhinopharyngite, la pharyngite, la laryngite, la trachéite, la bronchite,

L'invention a encore pour objet, en combinaison avec ce qui précède, l'utilisation de la solution ionique aqueuse telle que définie plus haut pour la  
25 fabrication d'un médicament ou d'un produit à usage pharmaceutique destiné à prévenir ou à traiter les affections dermatologiques, les affections de la sphère gastro-intestinale et/ou les affections relatives à la nutrition. L'invention a encore pour objet, en combinaison avec ce qui précède, le procédé de préparation de la solution ionique aqueuse telle que définie plus haut.

30 Le procédé de préparation de la solution ionique aqueuse selon l'invention

peut être le suivant :

on prépare, comme décrit ci-après, une solution à base d'eau de mer présentant une osmolalité comprise entre 250 mOsm/kg et 350 mOsm/kg, notamment entre 290 mOsm/kg et 315 mOsm/kg environ, l'osmolalité pouvant  
5 être choisie en fonction de l'utilisation recherchée de la solution ionique aqueuse.

On homogénéise chacune des matières premières constituées par le ou les solubilisants, le ou les composés originellement non miscibles à l'eau de mer et le ou les composés rafraîchissants, le cas échéant.

On pèse ces matières premières.

10 On met dans une cuve un premier solubilisant, puis, incorporés sous agitation, un deuxième solubilisant le cas échéant le ou les composés originellement non miscibles, tels que des huiles essentielles, éventuellement le conservateur naturel et éventuellement le composé rafraîchissant ou arôme. On mélange pendant 15 min environ.

15 On assemble ce mélange de matières premières à la solution à base d'eau de mer et on mélange pendant environ 30 min pour former la solution ionique aqueuse conforme à l'invention.

Avantageusement, le premier solubilisant est le Myristamidopropyl propyleneglycol dimonium chloride phosphate et le second solubilisant, du  
20 sorbitol. L'utilisation du sorbitol comme second solubilisant permet d'éviter d'ajouter des concentrations en Myristamidopropyl propyleneglycol trop massives, ce qui pourrait se révéler irritant pour les muqueuses fragiles.

## 6. Exemples

25 6.1. Solution hypertonique à base d'eau de mer aux huiles essentielles de menthe et d'eucalyptus.

On a réalisé une solution ionique aqueuse présentant la composition suivante (proportions massiques par rapport à la masse totale de la solution  
30 ionique aqueuse) :

- Solution à base d'eau de mer, hypertonique aqueuse, à teneur en sels de 22g/l, électrodialysée: 97,54%
- Epsilon-polylysine (polypeptide dont les lysines sont liées entre elles par des liaisons epsilon) : 0,2%
- 5 - Sorbitol : 0,16%
- Myristamidopropyl propyleneglycol dimonium chloride phosphate : 2%
- Arôme menthe-eucalyptus LN 05614/1 (42,2% vol.) : 0,1%

Dans cet exemple, l'arôme contient en volume :

- de l'alcool éthylique à 96%,
- 10 - du monopropylèneglycol,
- de l'huile essentielle d'eucalyptus : 0,042%, et
- du menthol cristallisé extrait de *Mentha arvensis* : 0,0112%

15 Pour réaliser cette solution ionique aqueuse, on a procédé de la manière suivante.

On a préparé, par électrodialyse, une solution à base d'eau de mer à teneur en sel de 22g/l, présentant une osmolalité comprise entre 310 mOsm/kg et 325 mOsm/kg pour la solution isotonique, et au delà de 350 mOsm/kg pour une solution hypertonique. Le procédé de réalisation de cette solution à base d'eau de  
20 mer, connue de l'art antérieur, est rappelé ci-dessous.

On a homogénéisé chacune des matières premières constituées dans cet exemple par de l'épsilon-polylysine, de Myristamidopropyl propyleneglycol dimonium chloride phosphate, du sorbitol et de l'arôme menthe-eucalyptus.

25 On a pesé chacune de ces matières premières, et on a disposé le Myristamidopropyl propyleneglycol dimonium chloride phosphate dans une cuve, puis, sous agitation, l'épsilon-polylysine, le sorbitol et l'arôme menthe-eucalyptus.

Après avoir mélangé l'ensemble pendant environ 15 min, on l'a ajouté à la solution à base d'eau de mer pour former la solution ionique aqueuse souhaitée  
30 après mélange pendant environ 30 min. La solution est parfaitement limpide.

6.2. Solution hypertonique à base d'eau de mer aux huiles essentielles de menthe, d'eucalyptus et de niaouli.

On prépare une solution ionique aqueuse présentant la composition  
5 suivante (proportions massiques par rapport à la masse totale de la solution ionique aqueuse) :

- Solution à base d'eau de mer, hypertonique aqueuse, à teneur en sels de 22g/l, électrodialysée: 90%
- Epsilon-polylysine (polypeptide dont les lysines sont liées entre elles par  
10 des liaisons epsilon) : 8%
- Sorbitol : 1,55%
- Myristamidopropyl propylèneglycol dimonium chloride phosphate : 0,1%
- Arôme menthe-eucalyptus LN 05614/1 (42,2% vol.) : 0,2%
- 15 - Huile essentielle de niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) : 0,1%
- Alcool éthylique 96% PE (Ethanol 96 surfin) : 0,05%

Dans cet exemple, l'arôme contient en volume :

- de l'alcool éthylique à 96%,
- du monopropylèneglycol,
- 20 - de l'huile essentielle d'eucalyptus : 0,042%, et
- du menthol cristallisé extrait de *Mentha arvensis* : 0,0112%

Cette solution a été préparée selon le même mode opératoire décrit dans  
l'exemple précédent. La solution est parfaitement limpide.

25

6.3. Solution hypertonique à base d'eau de mer aux huiles essentielles de thym et de citron.

On prépare une solution ionique aqueuse présentant la composition  
suivante (proportions massiques par rapport à la masse totale de la solution  
30 ionique aqueuse) :

- Solution à base d'eau de mer, hypertonique aqueuse, à teneur en sels de 22g/l, électrodialysée: qsp 100%
- Sorbitol (Neosorb 70/70B) : 2%
- Myristamidopropyl propylèneglycol dimonium chloride phosphate :  
5 0,3%
- Huile essentielle *Thymus zygis* L : 0,1%
- Huile essentielle de citron : 0,054%

Cette solution a été préparée selon le même mode opératoire décrit dans l'exemple précédent. La solution est parfaitement limpide.

10

### 7. La solution à base d'eau de mer

Tel que décrit dans la demande de brevet FR-A-2915389, la solution à base d'eau de mer utilisée dans les formulations ci-dessus, qui est une solution ionique isoosmotique à base d'eau de mer peut présenter :

15

- un pH compris entre 7,6 et 8,4,
- une teneur en matière sèche de 1 à 2% en poids,
- une osmolalité comprise entre 250 et 400 mOsm/kg, notamment entre 250 mOsm/kg et 350 mOsm/kg environ,
- 20 - de 500 à 2600 mg/l de sodium (Na),
- de 40 à 6500 mg/l de potassium (K),
- de 5800 à 7000 mg/l de chlorure (Cl),
- de 20 à 400 mg/l de calcium (Ca),
- de 50 à 1500 mg/l de magnésium (Mg).

25

La solution à base d'eau de mer peut être stérile ou être stérilisée.

La solution à base d'eau de mer peut comprendre d'autres éléments, tels que du fer (Fe), du zinc (Zn), du cuivre (Cu), du manganèse (Mn), du sélénium (Se).

30

La solution à base d'eau de mer est préparée par électrodialyse de l'eau de mer.

Plus particulièrement, successivement :

- on prélève, en tant que matière première, de l'eau de mer, d'une teneur en sels supérieure ou égale à 32g/l, de préférence par une profondeur de 5 à 10 mètres dans une zone à forts mouvements de courant,
- 5 - on analyse et clarifie cette eau,
- on désode l'eau décantée par électrodialyse jusqu'à l'obtention d'une osmolalité comprise entre 290 mOsm/kg et 350 mOsm/kg, notamment entre 290 mOsm/kg et 315 mOsm/kg pour une solution isotonique et au delà de 350 mOsm/kg, et plus particulièrement entre 350 mOsm/kg et 1074 mOsm/kg, pour une solution
- 10 hypertonique,
- on ajuste les concentrations ioniques par électrodialyse sélective,
- on filtre et on stocke le produit éventuellement dans des conditions stériles.

Dans toute la présente description, l'expression « comprenant un » doit

15 être comprise comme étant synonyme de l'expression « comprenant au moins un », sauf si le contraire est spécifié.

Dans toute la présente description, les plages de valeurs doivent être comprises comme incluant les bornes, sauf si le contraire est spécifié.

## 20 **8. Contre-Exemples**

Des essais effectués dans les mêmes conditions mais en utilisant d'autres types de solubilisants en lieu et place d'un phospholipide cationique d'origine naturelle selon l'invention ont conduit à des compositions instables ne formant pas des

25 solutions ou présentant des inconvénients les rendant inutilisables dans le cadre des applications envisagées. La limpidité a été mesurée par densité optique à l'aide d'un spectrophotomètre (PE 2.2.25 et PE 2.2.23).

Par exemple, le solubilisant DISPER®, qui est un complexe émulsionnant pour les huiles essentielles, flocule au contact de l'eau de mer. Le surfactant

30 SoluBol® tend à précipiter et ne remplit par conséquent plus son rôle. Le

MontanOV® donne une solution trouble tandis que l'utilisation de glycérine comme solubilisant donne une solution opalescente. Or il est nécessaire d'obtenir une solution parfaitement limpide pour le plaisir d'utilisation. En revanche, les compositions préparées conformément aux exemples indiqués dans la présente

5 demande sont parfaitement limpides.

## REVENDICATIONS

1. Solution ionique aqueuse, notamment destinée à un usage nasal, comprenant au moins:

5 - une solution à base d'eau de mer présentant une osmolalité comprise entre 250 mOsm/kg et 350 mOsm/kg pour une solution isotonique ou une osmolalité supérieure à 350 mOsm/kg pour une solution hypertonique dans une proportion massique comprise entre 25% et 98% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse,

10 - au moins un phospholipide cationique d'origine naturelle dans une proportion massique comprise entre 0,01% et 5% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse,

- au moins un composé originellement non miscible à ladite solution à base d'eau de mer dans une proportion massique comprise entre 0,01% et 10% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse.

2. Solution ionique aqueuse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins:

20 - ladite solution à base d'eau de mer présentant une osmolalité comprise entre 290 mOsm/kg et 350 mOsm/kg pour une solution isotonique ou une osmolalité supérieure à 350 mOsm/kg pour une solution hypertonique, dans une proportion massique comprise entre 90% et 98% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse,

25 - ledit au moins un phospholipide cationique d'origine naturelle, dans une proportion massique comprise entre 0,10% et 0,20% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse,

- ledit au moins un composé originellement non miscible à ladite solution à base d'eau de mer dans une proportion massique comprise entre 0,10% et 0,30% environ par rapport à la masse totale de ladite solution ionique aqueuse.

3. Solution ionique aqueuse selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que ledit au moins un composé originellement non miscible à ladite solution à base d'eau de mer est choisi dans le groupe constitué par : les extraits aqueux ou huileux de plantes, les solutions comprenant au moins une  
5 vitamine lipophile et leurs mélanges.
4. Solution ionique aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend un conservateur naturel dans une proportion massique comprise entre 0,01% et 10% environ par rapport la masse totale de la  
10 composition, ledit conservateur naturel étant apte à résister à une stérilisation en milieu humide à 120°C pendant 20 min environ.
5. Solution ionique aqueuse selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit conservateur naturel est dans une proportion massique comprise entre 0,10%  
15 et 0,80% environ par rapport la masse totale de la composition.
6. Solution ionique aqueuse selon l'une des revendications 4 et 5, caractérisée en ce que ledit conservateur naturel comprend un homopolymère de L-Lysine.  
20
7. Solution ionique aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé rafraîchissant, dans une proportion massique comprise entre 1% et 10% environ, notamment entre 1% et 4% environ, par rapport à la masse totale de la composition.  
25
8. Solution ionique aqueuse selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit composé rafraîchissant comprend du sorbitol.
9. Compositon ionique aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1  
30 à 8, caractérisée en ce que ledit composé originellement non miscible à ladite

solution à base d'eau de mer comprend un extrait huileux de menthe et d'eucalyptus.

- 5 **10.** Utilisation de la solution ionique aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament ou d'un produit à usage pharmaceutique destiné à prévenir ou à traiter les affections de la sphère otorhinolaryngée.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/052886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. A61K33/00 A61K35/08 A61K36/61 A61K36/534 A61P27/14  
 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 A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
 EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	DATABASE GNPD [Online] Mintel; February 2011 (2011-02), anonymous: "Eucalyptus nasal & sinus congestion relief", XP002658089, retrieved from www.gnpd.com Database accession no. 1486027 the whole document	1-10
Y	----- DATABASE GNPD [Online] Mintel; December 2010 (2010-12), anonymous: "Decongestant nasal spray", XP002658090, retrieved from www.gnpd.com Database accession no. 1453962 the whole document	1-10
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  12 March 2012	Date of mailing of the international search report  19/03/2012
--	--

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  Fayos, Cécile
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/052886

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	DATABASE GNPD [Online] Mintel; March 2011 (2011-03), anonymous: "Seawater nasal hygiene spray", XP002658091, retrieved from www.gnpd.com Database accession no. 1510042 the whole document	1-10
Y	----- DATABASE GNPD [Online] Mintel; April 2010 (2010-04), Anonymous: "Purifying nasal spray", XP002658092, retrieved from www.gnpd.com Database accession no. 1313166 the whole document	1-10
Y	----- DATABASE GNPD [Online] Mintel; January 2009 (2009-01), Anonymous: "Decongestive nasal spray", XP002658093, retrieved from www.gnpd.com Database accession no. 1024003 the whole document	1-10
Y	----- DATABASE GNPD [Online] Mintel; April 2005 (2005-04), Anonymous: "Cleansing & gentle foam", XP002658094, retrieved from www.gnpd.com Database accession no. 355563 the whole document	1-10
Y	----- FR 2 777 187 A1 (TILLET YVES THEODORE STEPHANE [FR]) 15 October 1999 (1999-10-15) the whole document claims 1-6	1-10
Y	----- WO 2005/053638 A2 (PASSION FOR LIFE HEALTHCARE LT [GB]; DUGGAN ALEX [GB]; BARATOUX JEAN-L) 16 June 2005 (2005-06-16) the whole document	1-10
Y	----- FR 2 915 389 A1 (MER SOC PAR ACTIONS SIMPLIFIEE [FR]) 31 October 2008 (2008-10-31) cited in the application the whole document claims 1-10	1-10
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/052886

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FOST D ET AL: "A novel strategy for achieving efficacy in deodorants", COSMETICS & TOILETRIES, WHEATON, IL, US, vol. 122, no. 10, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 63-70, XP009091841, ISSN: 0361-4387 page 64 the whole document	1-10
Y	----- WO 2008/037938 A1 (MER LAB DE [FR]; YVIN JEAN-CLAUDE [FR]; ANDRO FRANCOIS [FR]) 3 April 2008 (2008-04-03) the whole document	1-10
Y	----- US 5 948 414 A (WIERSMA JACK G [US]) 7 September 1999 (1999-09-07) the whole document claim 1 column 1, line 58 - line 62	1-10
Y	----- WO 2004/024122 A1 (ZICAM LLC [US]; CLAROT TIM [US]; HENSLEY CHARLES [US]) 25 March 2004 (2004-03-25) the whole document page 6; example 1	1-10
Y	----- US 2006/210482 A1 (CASSARA JOHN [US]) 21 September 2006 (2006-09-21) the whole document page 1, paragraph [9]-[11] claims 1-10	1-10
Y	----- US 2006/045849 A1 (TAGHIZADEH FARHAN [US]) 2 March 2006 (2006-03-02) the whole document page 4, paragraph [41]	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/052886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2777187	A1	15-10-1999	AT 220319 T 15-07-2002
			AU 3424999 A 01-11-1999
			CA 2356745 A1 21-10-1999
			DE 69902091 D1 14-08-2002
			DE 69902091 T2 27-02-2003
			DK 1071410 T3 21-10-2002
			EP 1071410 A1 31-01-2001
			ES 2181415 T3 16-02-2003
			FR 2777187 A1 15-10-1999
			HK 1034896 A1 07-03-2003
			PT 1071410 E 29-11-2002
			US 6548554 B1 15-04-2003
			WO 9952520 A1 21-10-1999
WO 2005053638	A2	16-06-2005	EP 1694293 A2 30-08-2006
			JP 2007512304 A 17-05-2007
			US 2007166238 A1 19-07-2007
			US 2011151010 A1 23-06-2011
			WO 2005053638 A2 16-06-2005
FR 2915389	A1	31-10-2008	CA 2683701 A1 18-12-2008
			CN 101678048 A 24-03-2010
			EP 2136822 A1 30-12-2009
			FR 2915389 A1 31-10-2008
			KR 20100017239 A 16-02-2010
			RU 2009143590 A 10-06-2011
			US 2010151044 A1 17-06-2010
			WO 2008152265 A1 18-12-2008
WO 2008037938	A1	03-04-2008	EP 2068896 A1 17-06-2009
			FR 2906472 A1 04-04-2008
			WO 2008037938 A1 03-04-2008
US 5948414	A	07-09-1999	NONE
WO 2004024122	A1	25-03-2004	AU 2003278806 A1 30-04-2004
			WO 2004024122 A1 25-03-2004
US 2006210482	A1	21-09-2006	NONE
US 2006045849	A1	02-03-2006	US 2006045849 A1 02-03-2006
			WO 2006023408 A2 02-03-2006

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/EP2012/052886

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. A61K33/00      A61K35/08      A61K36/61      A61K36/534      A61P27/14 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A61P		
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, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y,P	DATABASE GNPD [Online] Mintel; février 2011 (2011-02), anonymous: "Eucalyptus nasal & sinus congestion relief", XP002658089, extrait de www.gnpd.com Database accession no. 1486027 le document en entier -----	1-10
Y	DATABASE GNPD [Online] Mintel; décembre 2010 (2010-12), anonymous: "Decongestant nasal spray", XP002658090, extrait de www.gnpd.com Database accession no. 1453962 le document en entier -----	1-10
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <span style="margin-left: 200px;"><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
12 mars 2012	19/03/2012	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fayos, Cécile	

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y,P	<p>DATABASE GNPD [Online]                      Mintel;                      mars 2011 (2011-03),                      anonymous: "Seawater nasal hygiene spray",                      XP002658091,                      extrait de www.gnpd.com                      Database accession no. 1510042                      le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>DATABASE GNPD [Online]                      Mintel;                      avril 2010 (2010-04),                      Anonymous: "Purifying nasal spray",                      XP002658092,                      extrait de www.gnpd.com                      Database accession no. 1313166                      le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>DATABASE GNPD [Online]                      Mintel;                      janvier 2009 (2009-01),                      Anonymous: "Decongestive nasal spray",                      XP002658093,                      extrait de www.gnpd.com                      Database accession no. 1024003                      le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>DATABASE GNPD [Online]                      Mintel;                      avril 2005 (2005-04),                      Anonymous: "Cleansing &amp; gentle foam",                      XP002658094,                      extrait de www.gnpd.com                      Database accession no. 355563                      le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>FR 2 777 187 A1 (TILLET YVES THEODORE                      STEPHANE [FR])                      15 octobre 1999 (1999-10-15)                      le document en entier                      revendications 1-6</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>WO 2005/053638 A2 (PASSION FOR LIFE                      HEALTHCARE LT [GB]; DUGGAN ALEX [GB];                      BARATOUX JEAN-L) 16 juin 2005 (2005-06-16)                      le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>FR 2 915 389 A1 (MER SOC PAR ACTIONS                      SIMPLIFIEE [FR])                      31 octobre 2008 (2008-10-31)                      cité dans la demande                      le document en entier                      revendications 1-10</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
	-/--	

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>FOST D ET AL: "A novel strategy for achieving efficacy in deodorants",                      COSMETICS &amp; TOILETRIES, WHEATON, IL, US,                      vol. 122, no. 10,                      1 octobre 2007 (2007-10-01), pages 63-70,                      XP009091841,                      ISSN: 0361-4387                      page 64                      le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>WO 2008/037938 A1 (MER LAB DE [FR]; YVIN                      JEAN-CLAUDE [FR]; ANDRO FRANCOIS [FR])                      3 avril 2008 (2008-04-03)                      le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>US 5 948 414 A (WIERSMA JACK G [US])                      7 septembre 1999 (1999-09-07)                      le document en entier                      revendication 1                      colonne 1, ligne 58 - ligne 62</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>WO 2004/024122 A1 (ZICAM LLC [US]; CLAROT                      TIM [US]; HENSLEY CHARLES [US])                      25 mars 2004 (2004-03-25)                      le document en entier                      page 6; exemple 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>US 2006/210482 A1 (CASSARA JOHN [US])                      21 septembre 2006 (2006-09-21)                      le document en entier                      page 1, alinéa [9]-[11]                      revendications 1-10</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10
Y	<p>US 2006/045849 A1 (TAGHIZADEH FARHAN [US])                      2 mars 2006 (2006-03-02)                      le document en entier                      page 4, alinéa [41]</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/EP2012/052886

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2777187	A1	15-10-1999	AT 220319 T	15-07-2002
			AU 3424999 A	01-11-1999
			CA 2356745 A1	21-10-1999
			DE 69902091 D1	14-08-2002
			DE 69902091 T2	27-02-2003
			DK 1071410 T3	21-10-2002
			EP 1071410 A1	31-01-2001
			ES 2181415 T3	16-02-2003
			FR 2777187 A1	15-10-1999
			HK 1034896 A1	07-03-2003
			PT 1071410 E	29-11-2002
			US 6548554 B1	15-04-2003
			WO 9952520 A1	21-10-1999
-----				
WO 2005053638	A2	16-06-2005	EP 1694293 A2	30-08-2006
			JP 2007512304 A	17-05-2007
			US 2007166238 A1	19-07-2007
			US 2011151010 A1	23-06-2011
			WO 2005053638 A2	16-06-2005
-----				
FR 2915389	A1	31-10-2008	CA 2683701 A1	18-12-2008
			CN 101678048 A	24-03-2010
			EP 2136822 A1	30-12-2009
			FR 2915389 A1	31-10-2008
			KR 20100017239 A	16-02-2010
			RU 2009143590 A	10-06-2011
			US 2010151044 A1	17-06-2010
			WO 2008152265 A1	18-12-2008
-----				
WO 2008037938	A1	03-04-2008	EP 2068896 A1	17-06-2009
			FR 2906472 A1	04-04-2008
			WO 2008037938 A1	03-04-2008
-----				
US 5948414	A	07-09-1999	AUCUN	
-----				
WO 2004024122	A1	25-03-2004	AU 2003278806 A1	30-04-2004
			WO 2004024122 A1	25-03-2004
-----				
US 2006210482	A1	21-09-2006	AUCUN	
-----				
US 2006045849	A1	02-03-2006	US 2006045849 A1	02-03-2006
			WO 2006023408 A2	02-03-2006
-----				