



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 35/08	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/00208 (43) Date de publication internationale: 6 janvier 2000 (06.01.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01564 (22) Date de dépôt international: 29 juin 1999 (29.06.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/08249 29 juin 1998 (29.06.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRES GOEMAR S.A. [FR/FR]; Zac de la Madeleine, F-35400 Saint Malo (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): YVIN, Jean-Claude [FR/FR]; 3, rue Gabriel Desgrès, F-35400 Saint Malo (FR). CADUDAL, Isabelle [FR/FR]; 23, rue du Général De Gaulle, F-35540 Plerguer (FR). TABARY, Olivier [FR/FR]; 2A, boulevard Henri Vasnier, F-51100 Reims (FR). (74) Mandataire: KOCH, Gustave; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, 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), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(54) Title: USE OF ISO-OSMOTIC SALINE SOLUTIONS, METHOD FOR PREPARING SAME AND CERUMENOLYTIC MEDICINES BASED ON SAID SOLUTIONS (54) Titre: UTILISATION DE SOLUTIONS SALINES ISOOSMOTIQUES, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET MEDICAMENTS CERUMENOLYTIQUES A BASE DE CES SOLUTIONS (57) Abstract The invention concerns the use of iso-osmotic saline solutions, in particular obtained from sea water, to obtain a medicine for cerumenolytic treatment. (57) Abrégé L'invention a pour objet l'utilisation de solutions salines isoosmotiques, notamment obtenues à partir de l'eau de mer, pour l'obtention d'un médicament destiné à un traitement céruménolytique.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**UTILISATION DE SOLUTIONS SALINES ISOOSMOTIQUES, LEUR
PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET MÉDICAMENTS CÉRUMÉNOLYTIQUES
À BASE DE CES SOLUTIONS**

5 L'invention a pour objet un médicament
céruménolytique, c'est-à-dire un médicament propre à
dissoudre les bouchons de cérumen.

Elle vise également le procédé de préparation de ce
médicament.

10 On rappelle que le cérumen est une substance jaune-
brun, très grasse qui, en s'agglomérant, forme des bouchons
et qui est sécrétée par les glandes sébacées dont est tapissé
le conduit auditif externe qui relie le pavillon de l'oreille
au tympan.

15 Les bouchons de cérumen causent des bourdonnements
d'oreilles et perturbent l'audition.

On connaît déjà des médicaments et des préparations
céruménolytiques, c'est-à-dire des produits destinés à la
dissolution des bouchons de cérumen existants et à la
20 prévention de la formation de nouveaux bouchons.

On connaît plus particulièrement une préparation
céruménolytique à base d'eau de mer purifiée et stérilisée
d'au moins 36 g de sel par litre, commercialisée sous la
marque AUDISPRAY par la société DIEPHA.

25 Les médicaments et préparations céruménolytiques
existants donnent généralement satisfaction, mais leur
efficacité est perfectible.

Et la Société Demanderesse a le mérite d'avoir mis au
point, à l'issue de travaux de recherche approfondis, un
30 médicament céruménolytique d'une efficacité nettement
supérieure à celle des produits céruménolytiques qui existent
déjà.

Le médicament conforme à l'invention est caractérisé
par le fait qu'il est à base d'une solution saline
35 isoosmotique.

Cette solution saline isoosmotique est caractérisée :

- par un pH de 7,8 à 8,3
- par une densité de 1,008 et 1,01
- par une teneur en matières sèches de 1 à 2% en poids

5 et

- par une constitution chimique résultant, pour ce qui est de ses principaux éléments, du tableau A ci-après :

TABLEAU A

10

Solution (Na)	de 2000 à 2600 mg/l
Potassium (K)	de 40 à 80 mg/l
Chlorures (Cl)	de 5800 à 600 mg/l
Calcium (Ca)	de 300 à 400 mg/l
Magnésium (Mg)	de 1200 à 1500 mg/l

En conséquence, l'invention réside dans l'utilisation d'une solution saline isoosmotique, notamment obtenue à partir d'eau de mer, pour l'obtention d'un médicament destiné à un traitement céruménolytique.

15

Pour préparer cette solution isoosmotique, on peut procéder de la manière indiquée ci-après.

On utilise comme matière première une eau de mer prélevée avantageusement par une profondeur de 5 à 10 mètres dans une zone à forts mouvements de courant, et caractérisée par une teneur en sels supérieure à 32 g/l.

20

Cette eau est analysée, décantée puis rapidement:

- désodée par la technique d'électrodialyse jusqu'à ce que l'isotonicité soit d'environ 9 équivalents-grammes de chlorure de sodium au litre,

25

- filtrée et
- stockée dans des conditions stériles en cuve en acier inoxydable.

Elle est de nouveau analysée à ce stade pour vérifier :

30

- sa stérilité,
- son isotonicité (physiologique).

Enfin, elle est conditionnée de façon stérile dans un local spécialement traité en atmosphère contrôlée.

5 Les travaux qui ont permis de mettre en évidence les propriétés céruménolytiques des solutions salines isoosmotiques et leur supériorité vis-à-vis des médicaments et préparations céruménolytiques qui existent déjà vont être décrits ci-après.

10 Dans le cadre de ces travaux, on a examiné l'effet céruménolytique sur des bouchons de cérumen humains en faisant agir sur ces bouchons, d'une part, la solution saline isoosmotique utilisée conformément à l'invention et, d'autre part, les produits connus suivants, à savoir :

15 - celui commercialisé sous la marque AUDISPRAY, par la Société DIEPHA, s'agissant d'une préparation à base d'eau de mer purifiée et stérilisée,

- celui commercialisé sous la marque C-FLUID par le Laboratoire LCO, s'agissant d'une solution aqueuse naturelle
20 comprenant des sels de calcium, de sodium et de magnésium sous forme ionisée,

- celui commercialisé en tant que médicament sous la marque CERUMENOL par les Laboratoires Jean-Paul MARTIN, s'agissant d'une solution de polysorbate 80 à 0,5%,

25 - celui commercialisé en tant que médicament sous la marque CÉRULYSE par le Laboratoire CHAUVIN SA, s'agissant d'un produit qui contient du xylène en tant que principe actif,

- celui commercialisé sous la forme de préparation d'hygiène sous la marque A CÉRUMEN par les Laboratoires
30 GILBERT, s'agissant d'un produit à base de PEG-120 méthylglucose dioléate de bétaine et d'alkylamido-polypeptide, sel de TEA,

- celui commercialisé sous la forme d'un médicament vendu sous la marque OTOLYSINE par le Laboratoire CHAUVIN,
35 s'agissant d'un médicament à base de caprylate de triéthanolamine et d'acide caprylique.

Deux séries d'expériences ont été effectuées; la première portait sur des cérumens de jeunes adultes et la deuxième sur des cérumens de personnes âgées.

Dans la première série d'expériences, on a dilué dans
5 des tubes à hémolyse et avec incubation à 37°C, des quantités
de respectivement 0,1 g de bouchon de cérumen dans
respectivement 5 ml, d'une part, de la solution saline
isoosmotique utilisée conformément à l'invention (solution A)
et, d'autre part, de chacun des produits identifiés ci-
10 dessous, à savoir :

	AUDISPRAY	Solution B
	C-FLUID	Solution C
	CÉRUMENOL	Solution D
	CÉRULYSE	Solution E
15	A CÉRUMEN	Solution F
	OTOLYSINE	Solution G

Dans la deuxième série d'expériences, on a procédé de
la même façon avec des quantités de 0,1 g de cérumen dans 5
ml de la solution isoosmotique utilisée conformément d'une
20 part à l'invention (Solution A') et d'autre part dans 5 ml des
produits identifiés ci-dessous :

	AUDISPRAY	Solution B'
	CÉRUMENOL	Solution D'
	CÉRULYSE	Solution E'
25	A CÉRUMEN	Solution F'
	OTOLYSINE	Solution G'

Dans les deux séries d'expériences, on a analysé
l'effet lytique des différentes solutions (prise de photos à
0 min, 1 min, 3 min, 5 min, 15 min, 30 min et 45 min), étant
30 entendu qu'avant chaque prise de photo les tubes sont
retournés une fois pour rendre visible la dissociation du
bouchon.

Afin de vérifier l'effet lytique et de trouver les
conditions optimales de prises de vue, ces expériences ont
35 été répétées trois fois avec des quantités moindres de la
matière constituée de bouchons de jeunes patients en
conservant les concentrations ci-dessus ; en d'autres termes,

on a utilisé des quantités de 0,02g pour 1 ml de produit céruménolytique.

L'examen des photos correspondantes montre la supériorité de la solution saline isoosmotique utilisée selon l'invention.

L'effet céruménolytique de la solution saline, isoosmotique utilisée, conformément à l'invention et des produits céruménolytiques de l'art antérieur identifiés ci-dessus a également été analysé par densitométrie (il s'agit d'analyses effectuées à l'aide du densitomètre BIORAD, des images numérisées correspondant aux différentes solutions A à G et A' à G', prises en photo), ceci pour évaluer l'effet de dissolution des bouchons de cérumen par l'examen du trouble qui apparaît dans les tubes. Plus la valeur de la densitométrie mesurée est grande, plus le trouble est important et plus l'effet céruménolytique est grand.

Les résultats des mesures densitométriques sont réunis dans les tableaux B et C ci-après.

Le tableau B concerne la première série d'essais.

20

TABLEAU B

Produit testé	Résultats des mesures densitométriques					
	T=0	T=3	T=5	T=15	T=30	T=45
Solution A	225	226	254	405	557	652
Solution B	232	235	267	310	464	510
Solution C	212	215	228	265	424	448
Solution D	207	225	260	397	524	590
Solution E	219	237	242	285	344	356
Solution F	197	210	241	320	383	398
Solution G	211	225	239	314	377	402

Dans ce tableau, on a indiqué pour chaque solution la valeur mesurée de la densitométrie au temps 0 (T=0), puis après 3 min (T=3), 5 min (T=5), 15 min (T=15), 30 min (T=30) et 45 min (t=45).

25

Le tableau C qui est constitué de la même façon que le tableau B réunit les résultats de la deuxième série d'expérience.

TABLEAU C

5

Produit testé	Résultats des mesures densitométriques					
	T=0	T=3	T=5	T=15	T=30	T=45
Solution A'	218	226	254	297	352	378
Solution B'	183	183	223	233	235	244
Solution D'	189	189	190	224	290	350
Solution E'	185	185	185	190	205	211
Solution F'	170	170	193	199	207	211
Solution G'	183	183	183	205	210	244

Les résultats réunis dans les tableaux B et C font clairement apparaître la supériorité de la solution saline isoosmotique selon l'invention.

Pour la commodité de la comparaison des résultats réunis dans les tableaux B et C, on a transposé les résultats de ces tableaux respectivement sur les graphiques des figures 1 et 2 qui montrent la variation de la densitométrie en fonction du temps exprimé en minutes.

Les nouveaux médicaments céruménolytiques conformes à l'invention peuvent être appliqués par pulvérisation ou par instillation sous forme de gouttes dans le conduit auditif externe de l'oreille.

En présence de bouchons de cérumen, on peut avantageusement les appliquer à raison de deux pulvérisations ou instillations quotidiennes pendant une période de 3 à 4 jours.

A titre d'hygiène régulière, on peut les appliquer avantageusement deux à trois fois par semaine, et plus dans le cas des porteurs de prothèses auditives, afin de favoriser le bon fonctionnement de l'appareil.

REVENDECATIONS

1. Utilisation de solutions salines isoosmotiques, notamment obtenues à partir de l'eau de mer, pour l'obtention d'un médicament destiné à un traitement céruménolytique.

5 2. Médicament céruménolytique à base d'une solution saline isoosmotique.

3. Utilisation selon la revendication 1 d'une solution saline isoosmotique caractérisée :

- par un pH de 7,8 à 8,3
- 10 - par une densité de 1,008 à 1,01
- par une teneur en matières sèches de 1 à 2% en poids
- par une osmolarité de 305 à 315 mOs/kg et
- par une constitution chimique résultant, pour ce qui est de ses principaux éléments, du tableau A ci-après :

15

TABLEAU A

Solution (Na)	de 2000 à 2600 mg/l
Potassium (K)	de 40 à 80 mg/l
Chlorures (Cl)	de 5800 à 600 mg/l
Calcium (Ca)	de 300 à 400 mg/l
Magnésium (Mg)	de 1200 à 1500 mg/l

4. Procédé de préparation de la solution saline isotonique utilisée conformément aux revendications 1 et 3
20 caractérisé par le fait que, successivement,

- on prélève de l'eau de mer d'une teneur en sels supérieure à 32 g/l avantageusement par une profondeur de 5 à 10 mètres dans une zone à forts mouvements de courant,
- on analyse et décante cette eau,
- 25 - on désode l'eau décantée par la technique d'électrodialyse jusqu'à ce que son isotonicité soit d'environ 9 équivalents-grammes de chlorure de sodium au litre,
- on filtre et
- on stocke le produit obtenu dans des conditions
30 stériles en cuve en acier inoxydable.

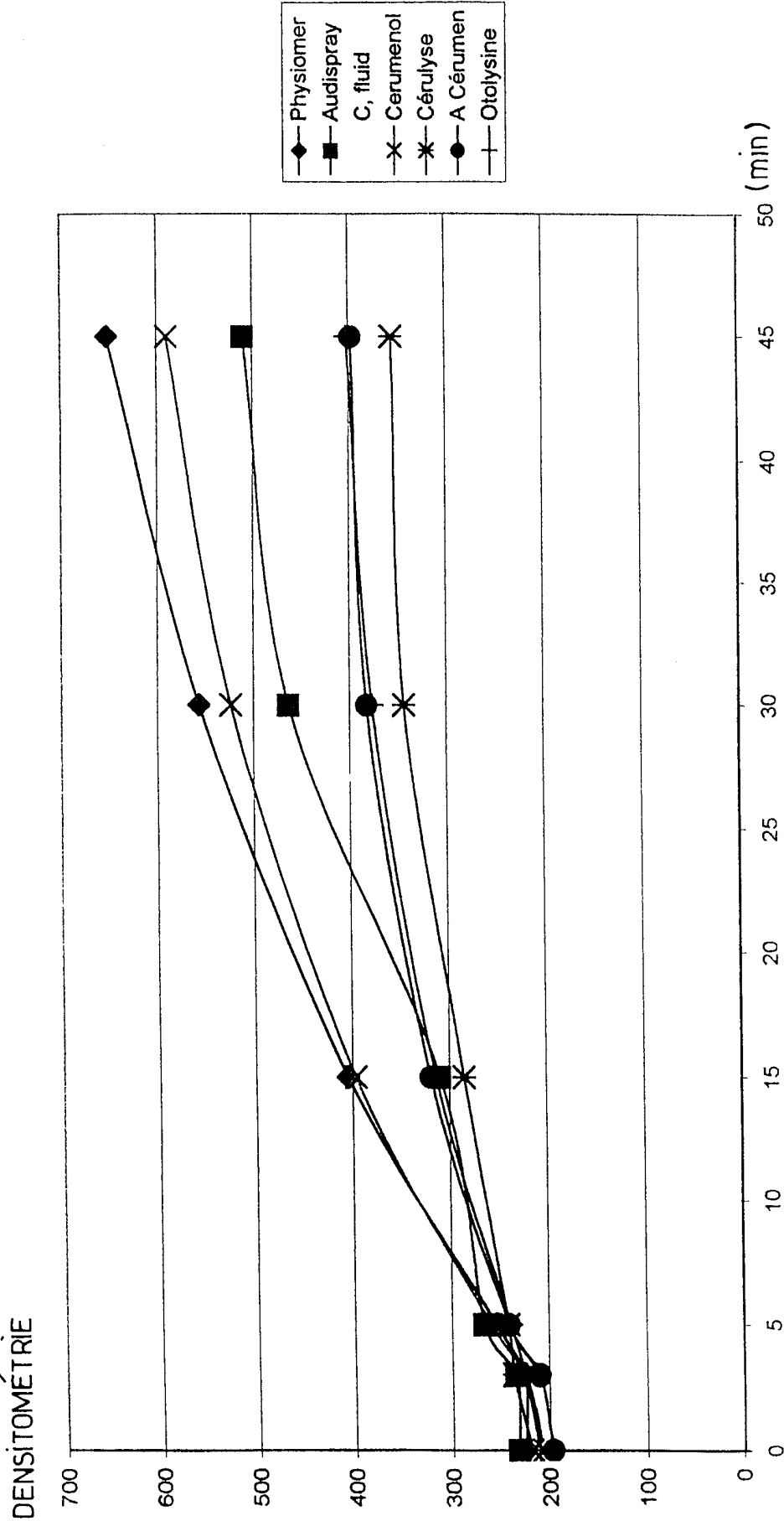


FIG.1.

2/2

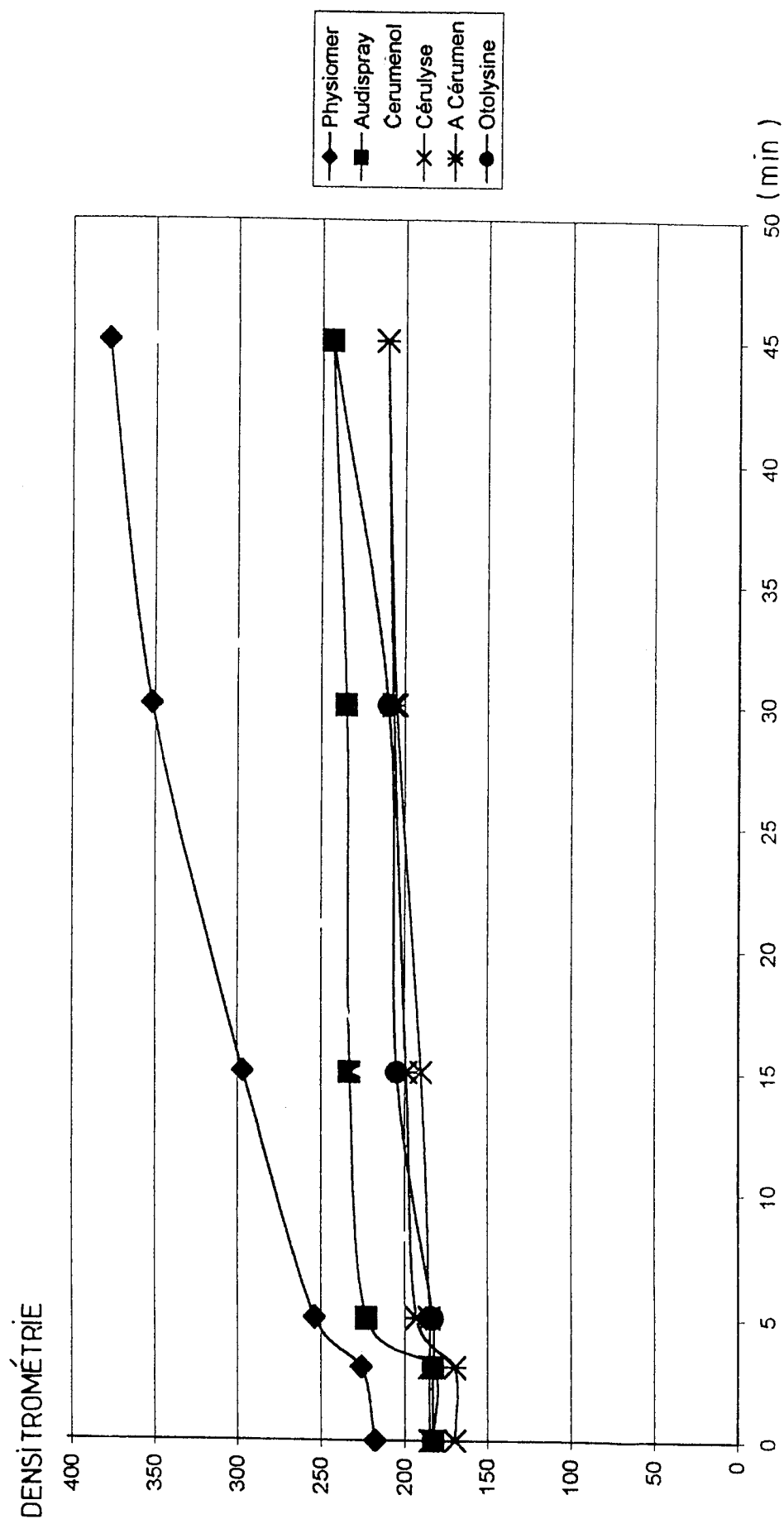


FIG.2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/08

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)

IPC 7 A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 747 044 A (MAUGENDRE) 11 December 1996 (1996-12-11) the whole document ---	1-4
A	FR 2 688 133 A (LABORATOIRES PLANTES TROPICALES) 10 September 1993 (1993-09-10) the whole document ---	1-4
A	FR 2 735 980 A (SUN TRADING) 3 January 1997 (1997-01-03) the whole document -----	1-4



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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

9 December 1999

Date of mailing of the international search report

16/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01564

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 747044 A	11-12-1996	FR 2735021 A	13-12-1996
FR 2688133 A	10-09-1993	NONE	
FR 2735980 A	03-01-1997	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 99/01564

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K35/08

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)

CIB 7 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 réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 747 044 A (MAUGENDRE) 11 décembre 1996 (1996-12-11) le document en entier ---	1-4
A	FR 2 688 133 A (LABORATOIRES PLANTES TROPICALES) 10 septembre 1993 (1993-09-10) le document en entier ---	1-4
A	FR 2 735 980 A (SUN TRADING) 3 janvier 1997 (1997-01-03) le document en entier -----	1-4



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



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

9 décembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/12/1999

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, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Moreau, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema Internationale No

PCT/FR 99/01564

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 747044 A	11-12-1996	FR 2735021 A	13-12-1996
FR 2688133 A	10-09-1993	AUCUN	
FR 2735980 A	03-01-1997	AUCUN	