

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 novembre 2006 (02.11.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/114484 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/20 (2006.01) A01N 1/02 (2006.01)

KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001032

(22) Date de dépôt international : 26 avril 2005 (26.04.2005)

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(71) Déposant et

(72) Inventeur : ETO, Bruno [FR/FR]; 1, rue des Poisson-
niers, F-93400 Saint Ouen (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AND PRESERVING PHYSIOLOGICAL MEDIA AND PRODUCTS OBTAINABLE
BY SAID METHOD

(54) Titre : PROCEDE DE PRODUCTION ET CONSERVATION DES PRODUITS DITS « MILIEUX PHYSIOLOGIQUES »
ET PRODUITS OBTENUS SELON CE PROCEDE

(57) Abstract: The inventive method for producing and preserving physiological media consists in compressing by a high pressure
the mixture of different dried components of a physiological medium to be produced and preserved in the presence of a binder and/or
a lubricant. In order to obtain a liquid ready-to-use physiological medium, a dense and solid product is obtained and introduced into
a given water volume.

(57) Abrégé : Procédé de production et de conservation des produits dits milieux physiologiques qui consiste à compresser à haute
pression le mélange des formes sèches des différents composants du milieu physiologique à produire et à conserver en présence
d'un liant et/ou d'un lubrifiant. Pour obtenir le milieu physiologique liquide prêt à l'emploi, le produit compact et solide obtenu est
introduit dans un volume donné d'eau.

WO 2006/114484 A1

Procédé de production et de conservation des produits dits «milieux physiologiques» et produits obtenus selon ce procédé

La présente invention concerne un procédé de production et de conservation
5 des milieux physiologiques utilisés non seulement pour prolonger la survie des
organes, des tissus et des cellules au cours des expérimentations biologiques,
mais aussi pour conserver et transporter vivants les organes de
transplantation. Ces milieux physiologiques peuvent également être des
solutions de réhydrations ou des milieux utilisés pour la culture des tissus et
10 des cellules.

On appelle milieu physiologique, des solutions qui ont une composition
proche du sang plus particulièrement du plasma. Ces milieux physiologiques
sont utilisés pour rôle, de maintenir en vie des cellules biologiques, des tissus
ou des organes. Selon leur utilisation, les milieux physiologiques peuvent être
15 simples (par exemple le Ringer, la Tyrode) ou plus complexes (milieu de culture
cellulaire, milieu de transport des organes de transplantations etc.). Ces
solutions contiennent des ions de faible poids moléculaire comme le sodium,
chlorure, potassium, bicarbonate etc., Ils peuvent également contenir des
protéines plasmatiques, des immunoglobulines, des antibiotiques, des
20 vitamines etc. Toutes ces particules dissoutes modifient l'osmolarité du milieu
physiologique.

Une solution de réhydratation est une solution physiologique que l'on
utilise pour compenser la perte de l'eau chez les hommes et les animaux
notamment au cours de la déshydratation due à la diarrhée ou à la chaleur. Il
25 existe des solutions de réhydratations par voie orale (O.R.S) et des solutions de
réhydratation par perfusion intraveineuse. En générale, les solutions de
réhydratation contiennent tous du sodium, du potassium, du chlorure. Selon
leur utilisation, ces solutions peuvent contenir du glucose, lactate et d'autres
produits.

30 En médecine, l'osmolarité est la concentration des particules actives qui
provoquent une pression à travers la membrane biologique. Cette pression
encore appelée pression osmotique est une sorte de phénomène de succion à

travers la membrane biologique. L'osmole (osm) est dérivé de la mole du corps pur. Si l'on dissout par exemple une mole de glucose dans un litre d'eau, la concentration s'élève à 1 mole par litre. Une mole est la quantité de matière en gramme qui indique le poids atomique, ionique ou molaire de cette matière.

5 On appelle concentration, la masse d'une substance par unité de volume. La concentration peut aussi se définir comme la quantité de matière par unité de volume ou encore le volume du gaz ou d'un liquide par rapport au volume total. Pour maintenir une cellule, un tissu ou un organe en vie, il faut lui apporter non seulement les substances nutritives nécessaires, mais également
10 de l'oxygène pour respirer.

Le bullage du milieu physiologie consiste à apporter à ce milieu de l'oxygène pour permettre au tissu de respirer. On peut ainsi apporter au tissu non seulement de l'oxygène, mais aussi du dioxyde de carbone (CO₂). Le rôle du CO₂ peut être nutritif dans le cas de la culture cellulaire, mais aussi il peut
15 permettre de modifier la concentration des ions H⁺ (protons).

La concentration en protons s'exprime par une unité spécifique qui est le pH. Le pH est l'exposant négatif (logarithme) de la concentration d'ion H⁺ en mole par litre.

20 La conservation des milieux physiologiques est très importante en biologie, biochimie et en médecine. Elle permet, entre autres, à leurs utilisateurs non seulement de gagner du temps pendant les différentes expérimentations, mais aussi d'être certains d'utiliser le même lot de milieu physiologique. Le changement de lot des différents produits utilisés dans les
25 expérimentations biologiques peut être pour les professionnels et les hommes du métier une source de variation des résultats.

Il existe une grande variété de milieux physiologiques qui peuvent être les uns très différents des autres dans leur composition. Il existe des milieux
30 physiologiques simples et des solutions très complexes.

Les milieux physiologiques contiennent presque tous des sels. En plus des sels ils peuvent contenir des matières organiques comme le sérum, des

nutriments comme le glucose, des acides nucléiques, des enzymes, des protéines etc..

Il existe plusieurs façons de conserver les milieux physiologiques. Certains procédés consistent à congeler les milieux physiologiques pour les
5 garder le plus longtemps. On peut également les sécher ou bien les congeler tout en les séchant. Ce dernier procédé est appelé lyophilisation.

La congélation comme le séchage de la matière biologique peuvent entraîner des effets secondaires non désirés par l'expérimentateur. Pour limiter ces effets secondaires de la congélation ou de lyophilisation, les agents
10 protecteurs sont souvent utilisés dans les solutions. Parmi ces agents, on trouve couramment, les cryoprotecteurs et les lyoprotecteurs.

D'autres procédés de conservation des solutions consistent à préparer plusieurs solutions individuellement pour mieux les conserver. Le mélange de ces différentes solutions pour obtenir la solution finale, est fait au moment de
15 l'utilisation. Un autre procédé de conservation des milieux physiologiques contenant des sels consiste à conserver les différents composants sous forme de poudre jusqu'au moment de l'utilisation. Les différents constituants du milieu physiologique sont alors mélangés à l'eau pour obtenir la solution finale.

Aux milieux physiologiques fragiles contenant le plus souvent des
20 composés organiques comme le sérum, les nucléotides, l'albumine, les protéines etc., on peut également ajouter les protecteurs des solutions pour mieux les conserver.

Un de ces procédés utilisant des protecteurs pour des solutions sous forme de mélange a été décrit dans le brevet WO0209515 déposé le 7 février
25 2002 par WISCONSIN ALUMNI RES FOUND (US). Ce mélange décrit par MILLER DANFORTH P et coll., est formé de composés polyhydroxyls tels que des polysaccharides, disaccharides, et monosaccharides. A ces polyhydroxyls, on ajoute des ions phosphates. Ces polyhydroxyls sont ajoutés selon des pourcentages se situant entre 5 à 95 % de la solution.

30 D'autres procédés de conservation des milieux physiologiques peuvent se présenter sous forme de milieu semi-solide. Un exemple a été décrit, dans le brevet US5736397 de CHACON Enrique et GARCIA David du 7 avril 1998, pour

le transport des cellules. Ces milieux semi-solides contiennent plus ou moins de gel pour les solidifier.

Il existe également les milieux de culture biologiques solides. Un tel milieu a été décrit dans le brevet WO02061051 du 8 août 2002 par YANO
5 YOICHIRO et coll. Ces milieux sont essentiellement destinés à la culture des micro-organismes. La préparation de ces milieux consiste généralement au mélange des différents composants du milieu avec de l'eau, puis on retire ensuite une grande partie ou la totalité de l'eau après l'obtention du dit milieu. Mais ces milieux conservent toujours une petite quantité d'eau. On les appelle
10 les milieux semi-solides.

L'objet de la présente invention est de mettre à disposition un procédé simple de fabrication et de conservation des milieux physiologiques. Ce procédé est simple, rapide fiable et peu coûteux.

L'invention concerne un procédé de production et de conservation des
15 produits dits milieux physiologiques qui consiste à compresser à haute pression le mélange des formes sèches le plus souvent sous forme de poudre des différents composants du milieu physiologique à produire et à conserver en présence d'un liant et/ou d'un lubrifiant. Une fois compressé, ce mélange se transforme alors en un produit compact solide que l'on peut aisément mettre
20 sous emballage par exemple sous blister. Le produit ainsi obtenu peut se conserver plus longtemps. Le procédé peut se réaliser dans un environnement stérile.

Selon la présente invention, pour obtenir le milieu physiologique liquide prêt à l'emploi, le produit compact et solide obtenu (soluté) est introduit dans
25 un volume d'eau adéquat. Le mélange (eau + soluté) est ensuite laissé au repos pour permettre la dissolution totale du soluté dans l'eau, de préférence de l'eau purifiée, distillée, bi-distillée ou permutée. Selon la présente invention, on peut éliminer par filtration, les particules non solubles du lubrifiant et/ou du liant, s'il en existe.

30 Les exemples des excipients utilisés sont connus des hommes du métier, qui les utilisent comme liants ou lubrifiants pour fabriquer les poudres, les granulés ou autres préparations. Les exemples des excipients qui sont utilisés selon l'invention sont : le lactose, l'amidon, la dextrine, le phosphate de

calcium, le carbonate de calcium, le silicate d'aluminium naturel ou synthétique, l'oxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium hydraté, le stéarate de magnésium, le bicarbonate de sodium. D'autres excipients non cités ci-dessus mais qui conviennent également sont décrits dans le

5 « Remington's pharmaceutical sciences » par E.W. Martin, et peuvent être utilisés selon l'invention.

A titre d'exemples non limitatifs mais portant sur un model de réalisation de l'invention pour le milieu très simple et très exploité comme le Ringer.

10 Exemple de composition de Ringer simples.

1)-Composition de 200 g de RINGER standard.

	➤ NaCl	138,460 g
	➤ NaHCO ₃	43,2681 g
15	➤ MgCl ₂ , 6H ₂ O	4,9796 g
	➤ CaCl ₂ , 2H ₂ O	3,6296 g
	➤ K ₂ HPO ₄	8,5711 g
	➤ KH ₂ PO ₄	1,1145 g
	➤ Stéarate de magnésium	2 g

20

2)- Composition de 500 g de RINGER sans Sodium

	➤ . C ₅ H ₁₄ NOCl	10,8341 g
	➤ KHCO ₃	1,6865 g
	➤ MgCl ₂ , 6H ₂ O	3,2515 g
25	➤ CaCl ₂ , 2H ₂ O	2,3745 g
	➤ K ₂ HPO ₄	5,6126 g
	➤ KH ₂ PO ₄	0,7285 g
	➤ Mannitol	475,5120 g
	➤ Stéarate de magnésium	5 g

30

3)- Composition de 500 g de RINGER sans bicarbonate

	➤ NaCl	139,7724 g
--	--------	------------

	➤ MgCl ₂ , 6H ₂ O	4,1169 g
	➤ CaCl ₂ , 2H ₂ O	3,0066 g
	➤ K ₂ HPO ₄	7,1065 g
	➤ KH ₂ PO ₄	0,9224 g
5	➤ Mannitol	345,0750 g
	➤ Stéarate de magnésium	5 g

3)- *Composition de 600 g de RINGER sans Chlorure*

	➤ C ₂ H ₅ O ₄ SNa	173,6414 g
10	➤ Na ₂ SO ₄	101,3809 g
	➤ MgSO ₄ , 7H ₂ O	3,0160 g
	➤ CaSO ₄ , 2H ₂ O	2,1065 g
	➤ NaHCO ₃	21,4120 g
	➤ K ₂ HPO ₄	4,24162 g
15	➤ KH ₂ PO ₄	0,5506 g
	➤ Mannitol	293,6508 g
	➤ Stéarate de magnésium	6 g

Selon l'invention, tous les milieux physiologiques peuvent être produits selon le
 20 procédé et, du fait de la présentation sous forme sèche, leur durée de vie
 globale (stockage et emploi) est considérablement plus longue que celle des
 produits existants avec ce que cela entend de gain en coût.

Les résultats expérimentaux obtenus avec Ringer obtenu selon
 l'invention sont donnés ci-après. Le liquide de Ringer obtenu par la méthode
 25 classique est désigné par R-STD. C'est le milieu standard. Le liquide de Ringer
 obtenu selon l'invention est désigné par R-S. Toutes les comparaisons des
 résultats sont faits avec le test T de students après analyse de la variance
 (protocole *GLM, SAS institute*). Le test T de students permet de comparer deux
 moyennes.

30

A- Paramètres physico-chimiques

La figure 1 montre qu'au cours du test de dissolution, le pH de la solution
 se stabilise après 40 minutes. La figure 2 montre qu'au cours du test de

dissolution, l'osmolarité (Osm) de la solution se stabilise également après 40 minutes.

La figure 3 et la figure 4 montrent que lorsqu'on ajoute un mélange d'air formé du carbogène (un mélange O₂/CO₂ à la proportion de 95/5 %) par le bullage du milieu physiologique, le pH du milieu est réduit significativement (p<0.001), qu'il soit obtenu par le procédé classique (R-STD), ou à partir du procédé de l'invention (R-S). De plus, la variation du pH avec le bullage au carbogène est plus grande avec le R-STD qu'avec le R-S. Pour 30 mesures, la variation du R-STD est de 8,49 à 7,60 (p<0.001), alors que R-S varie de 8,42 à 7,70 (p<0.001).

La figure 5 montrent que la solution physiologique R-S obtenue selon le procédé de l'invention a une meilleure osmolarité (p<0.001) que la solution physiologique obtenue par une préparation classique R-STD. La valeur moyenne de S-R pour 30 mesures est de 287 ± 0,93 milliosmoles, alors que celle de la solution R-STD pour 30 mesures est de 275 ± 0,67 milliosmoles, sachant que l'osmolarité de la solution physiologique idéale est de 300 milliosmoles.

B- Effet de la solution physiologique sur la viabilité du tissu in vitro en présence des agents pharmacodynamiques.

L'effet du milieu physiologique selon l'invention (RS) sur la viabilité du tissu en présence des agents pharmacodynamiques ont été réalisées au niveau du jéjunum de rat par la mesure de la sécrétion électrogénique d'eau et des électrolytes. La variation du courant de court-circuit (Icc) et de la résistance électrique (R) tissulaire ont été mesurée. Les résultats sont ensuite comparés à ceux obtenus avec la solution du milieu physiologique classique R-STD. Les résultats obtenus sont les suivants :

La figure 6 montre qu'il n'existe pas de différence de réponse du tissu à l'effet sécrétoire de la carbacholine lorsqu'on mesure le courant de court-circuit (Icc) après 3 heures et 4 heures d'expérimentation avec le milieu obtenu selon le procédé de l'invention (R-S) et classique (R-STD). Par contre selon le résultats de la figure 7, après 4h d'expérimentation, la résistance du tissu devient

légèrement meilleure lorsqu'on utilise le milieu obtenu selon le procédé de l'invention R-S ($p < 0,5$).

D'autre part, la figure 8 et la figure 9 montrent qu'il n'existe pas de différence entre les deux milieux physiologiques R-S et R-STD après 3 et 4 heures d'expérimentation sur les valeurs du courant de court-circuit et sur la résistance lorsqu'on stimule le tissu avec la forskoline.

On note également une légère augmentation de la résistance électrique après 4 heures d'expérimentation sur les tissus conservés dans les milieux R-S.

Par contre la figure 10 et la figure 11 montrent qu'il n'existe pas de différence entre les deux milieux physiologiques R-S et R-STD après 3 et 4 heures d'expérimentation sur les valeurs du courant de court-circuit (I_{cc}) et sur la résistance électrique (R) du tissu après ajout de la bumétanide.

REVENDICATIONS

1. Procédé de production et de conservation des produits dits milieux
5 physiologiques caractérisés en ce que le mélange de la poudre de chacune des
constituants du produit dit « milieu physiologique » à fabriquer et à conserver
est compressé à haute pression en présence d'un liant et/ou d'un lubrifiant
pour obtenir un seul produit compact que l'on peut aisément mettre sous
emballage.
- 10
2. Procédé de production et de conservation des produits dits milieux
physiologiques et produits obtenus selon ce procédé selon la revendication 1,
caractérisé en ce que pour obtenir le milieu physiologique liquide prêt à
l'emploi, le produit compact solide obtenu selon la revendication 1, est dissout
15 dans une quantité donnée d'eau.
3. Utilisation du procédé de production et de conservation des produits dits
milieux physiologiques et produits obtenus selon ce procédé selon la
revendication 1 et 2, pour l'application aux solutions dites de réhydratations
20 par voie orale.

Fig 1

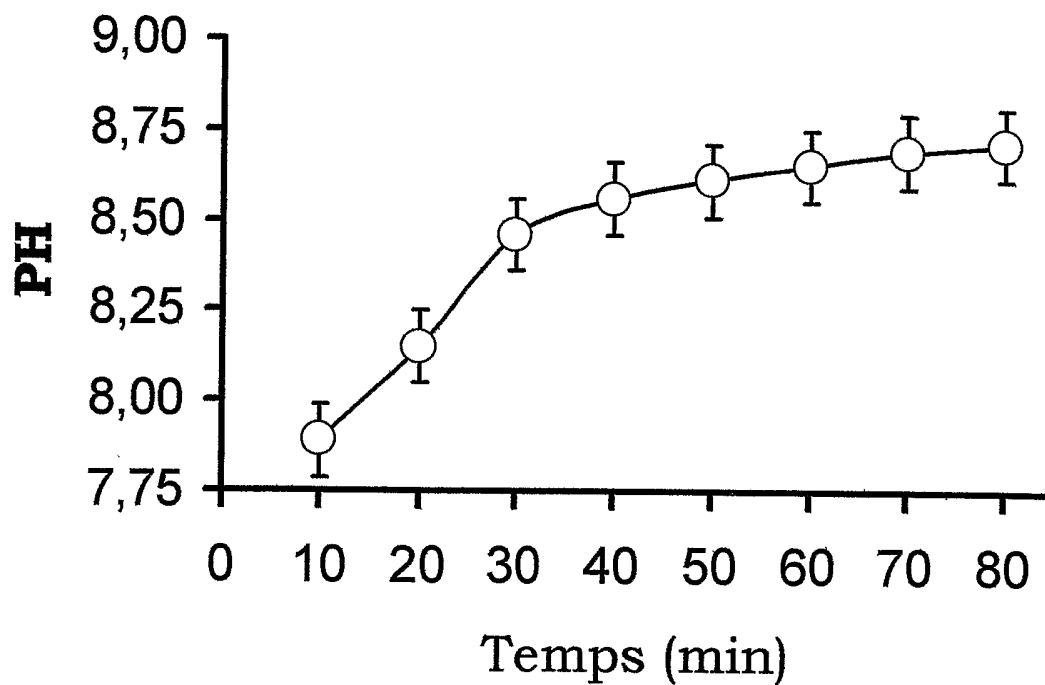


Fig 2

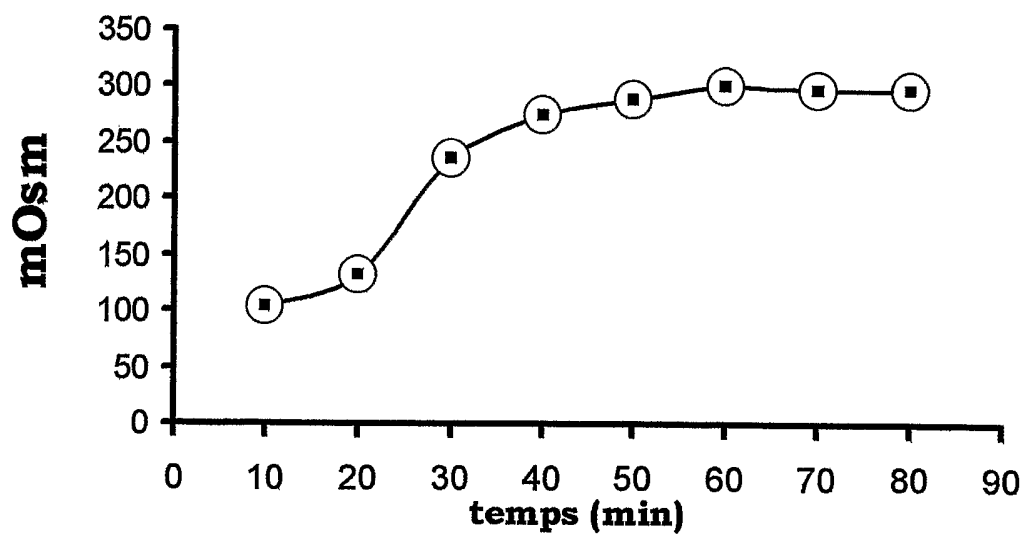


Fig 3 Sans Carbogène

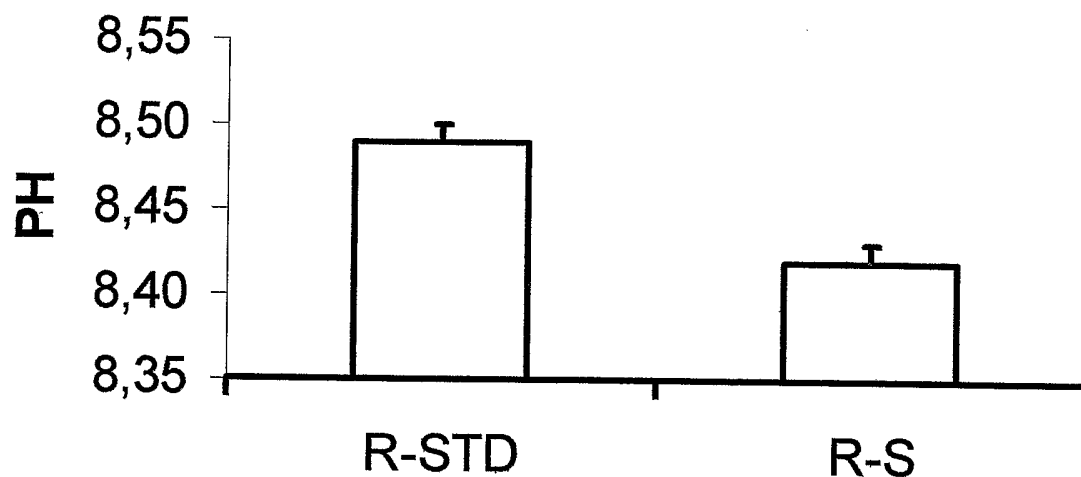


Fig 4 Effet du carbogène

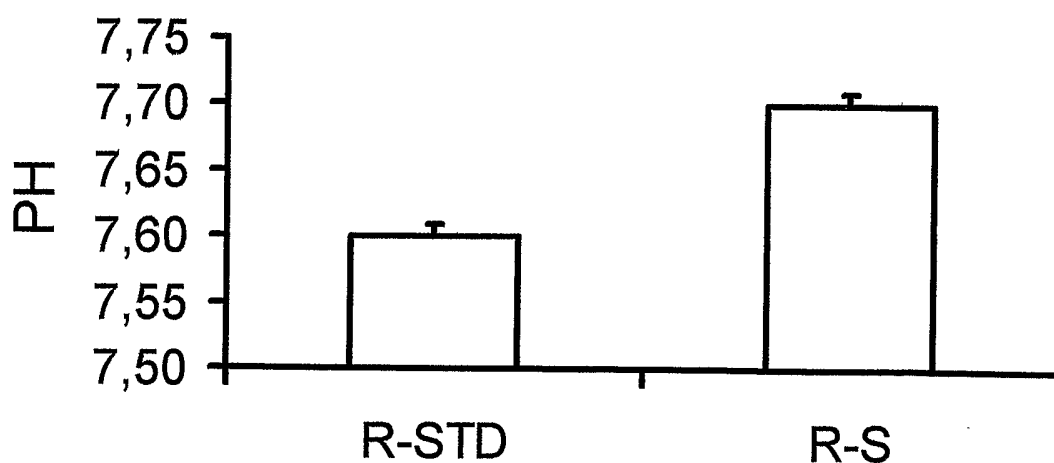


Fig 5

Osmolarité

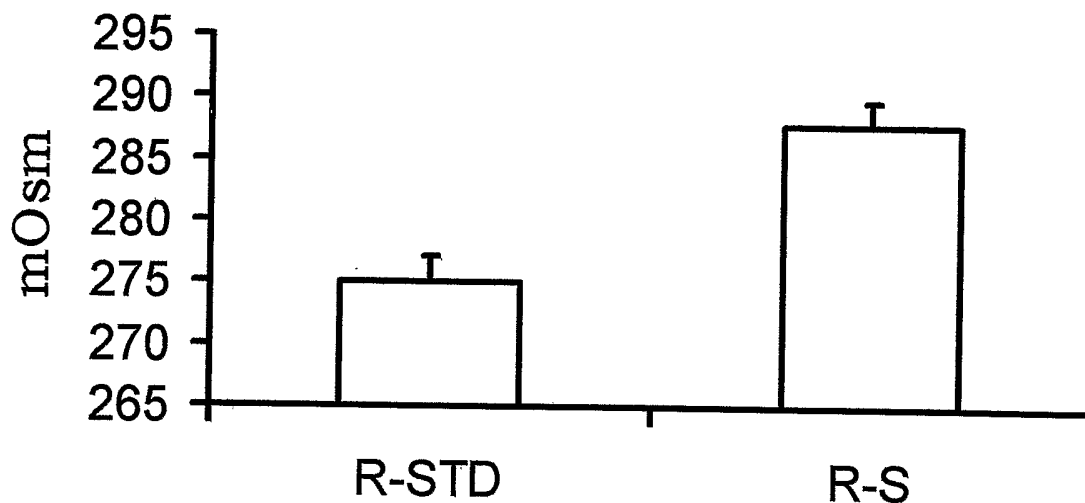


Fig 6

Carbacholine

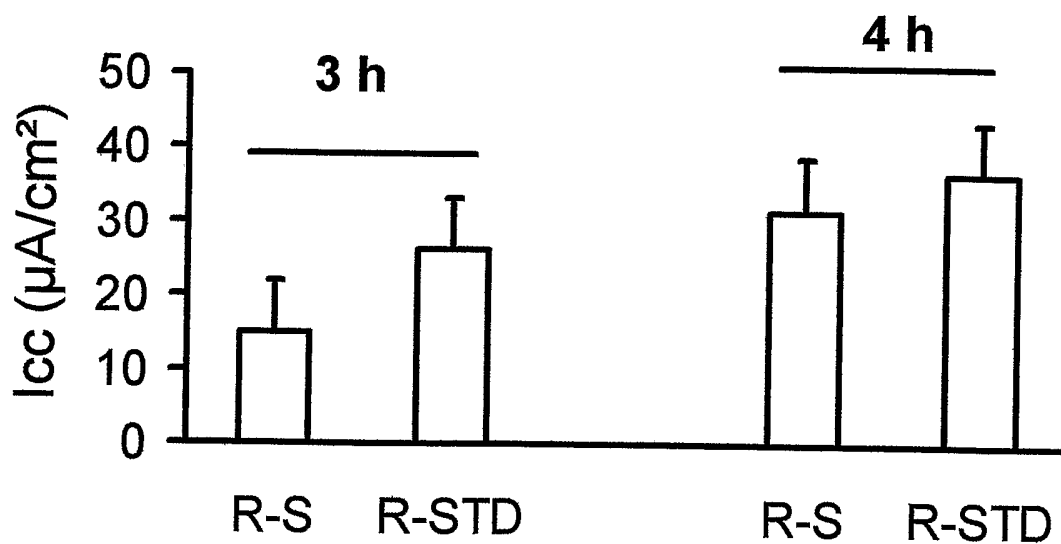


Fig 7

Carbacholine

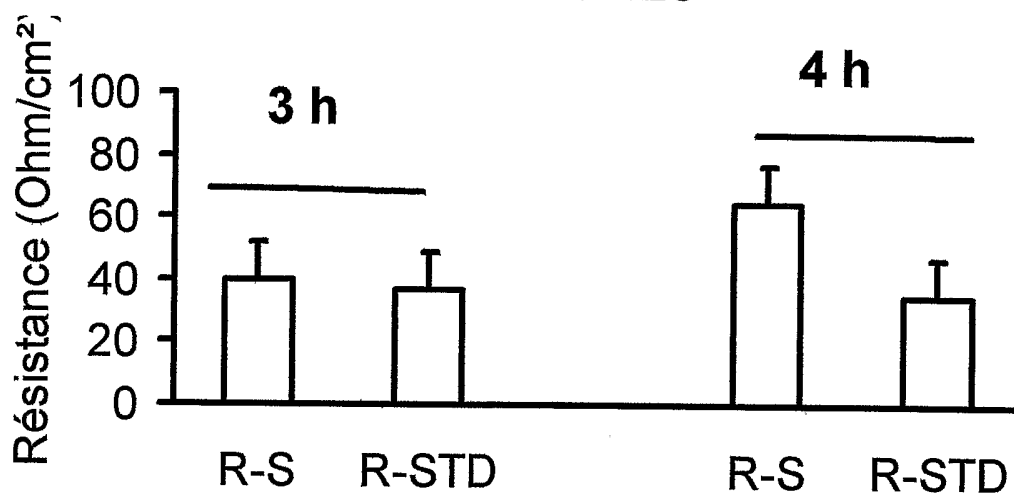


Fig 8

Forskoline

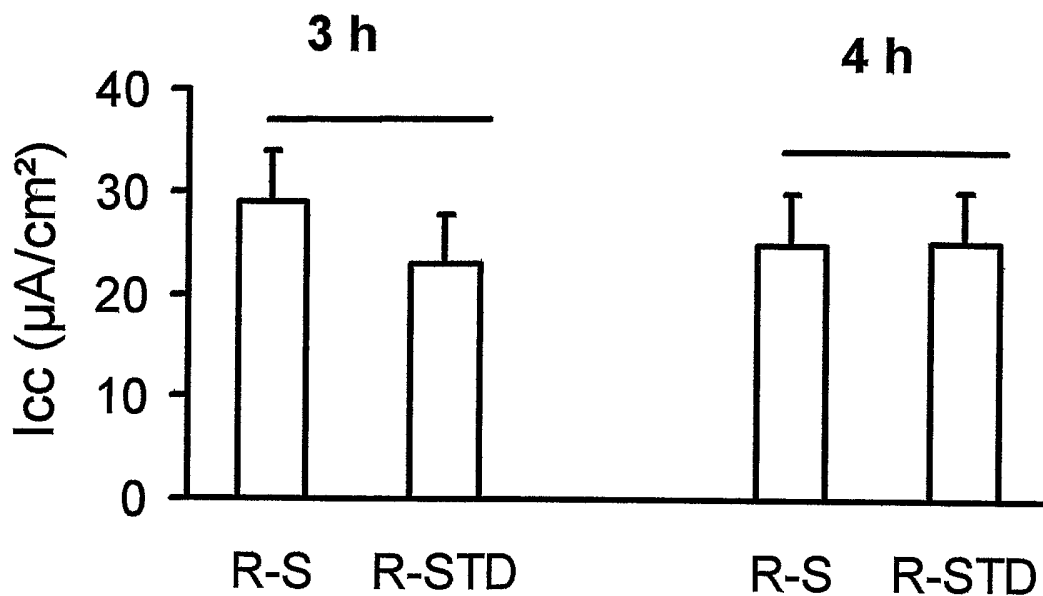


Fig 9

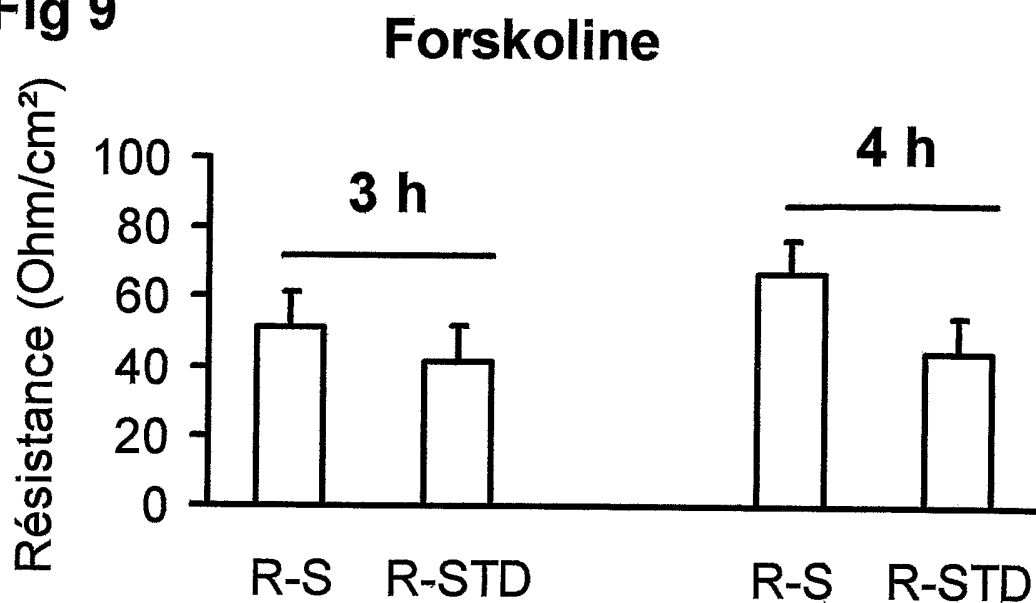


Fig 10

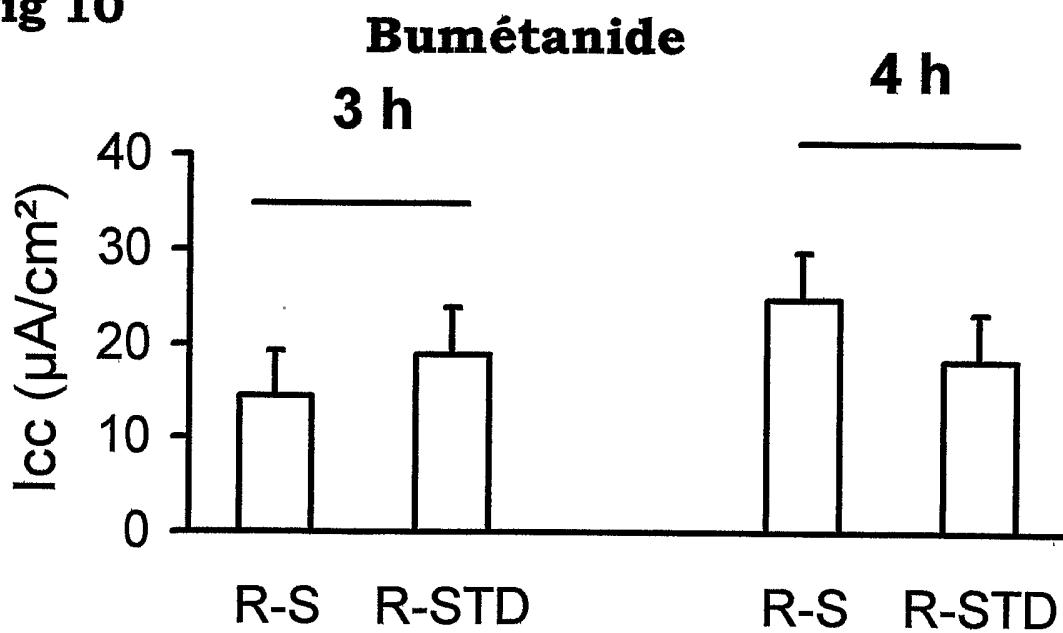
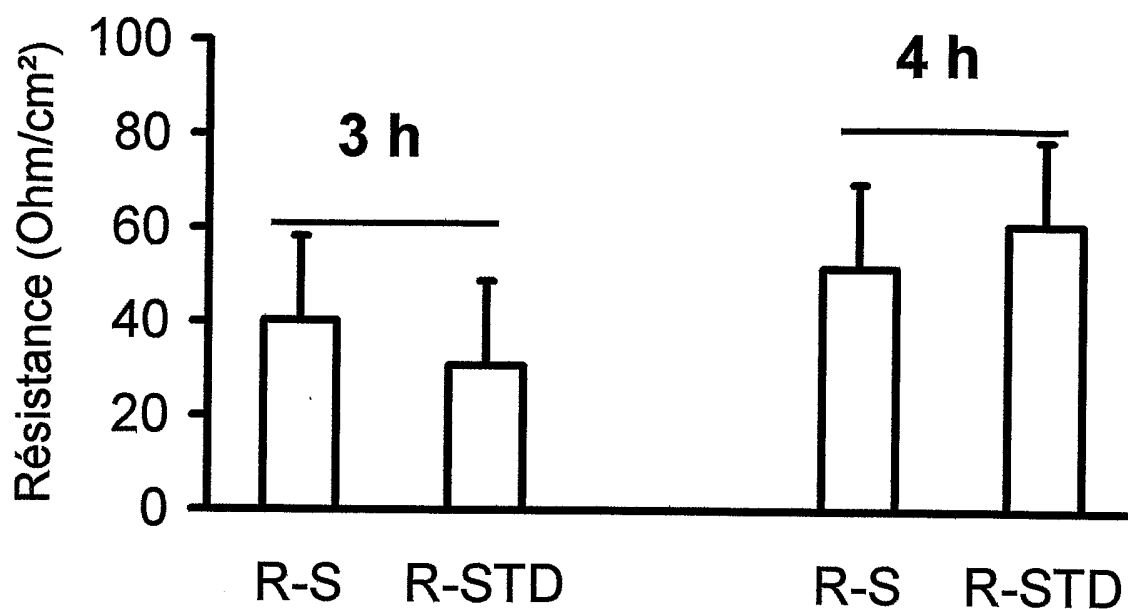


Fig 11**Bumétanide**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/001032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 ADD. A01N1/02		
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 A01N		
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, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 382 306 A (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V) 16 August 1990 (1990-08-16) column 2, line 24 - column 3, line 33; claims 1-8	1-3
X	NL 8 203 329 A (AESCULAAP B.V. TE BOXTEL) 16 March 1984 (1984-03-16) page 5, lines 5-14; claims 1-8; examples 3,5	1-3
X	GB 1 298 299 A (V. BERTHELSEN INDUSTRIAL COMMERCIAL CO. A/S) 29 November 1972 (1972-11-29) page 2, lines 50-95; claim 1	1-3
X	US 5 393 532 A (WACHTEL ET AL) 28 February 1995 (1995-02-28) example 1	1-3
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">25 July 2006</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">03/08/2006</p>	
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 <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Uhl, M</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/001032

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 04, 30 April 1999 (1999-04-30) & JP 11 021122 A (AKOU KAISUI KK), 26 January 1999 (1999-01-26) abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/001032

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0382306	A	16-08-1990	AU 634746 B2	04-03-1993
			AU 4905190 A	16-08-1990
			CA 2009168 A1	07-08-1990
			IE 81127 B1	22-03-2000
			IL 93284 A	28-11-1994
			JP 2270822 A	05-11-1990
			NZ 232346 A	26-03-1992
			US 5164192 A	17-11-1992
<hr/>				
NL 8203329	A	16-03-1984	BE 897402 A2	14-11-1983
<hr/>				
GB 1298299	A	29-11-1972	AT 307620 B	25-05-1973
			AU 3294471 A	08-03-1973
			BE 772052 A1	17-01-1972
			CA 967052 A1	06-05-1975
			DE 2060601 A1	16-03-1972
			FR 2107331 A5	05-05-1972
			HU 166966 B	28-07-1975
			IE 35572 B1	18-03-1976
			IL 37616 A	31-07-1974
			NL 7111945 A	06-03-1972
			ZA 7104925 A	31-05-1972
			<hr/>	
US 5393532	A	28-02-1995	AT 131694 T	15-01-1996
			CA 2094817 A1	27-02-1993
			DE 4128260 A1	04-03-1993
			WO 9303633 A1	04-03-1993
			EP 0554435 A1	11-08-1993
			ES 2085642 T3	01-06-1996
			TR 26625 A	15-03-1995
<hr/>				
JP 11021122	A	26-01-1999	NONE	
<hr/>				

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Requête internationale n°

PCT/FR2005/001032

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/20 ADD. A01N1/02		
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 A01N		
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, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 382 306 A (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V) 16 août 1990 (1990-08-16) colonne 2, ligne 24 - colonne 3, ligne 33; revendications 1-8	1-3
X	NL 8 203 329 A (AESCULAAP B.V. TE BOXTEL) 16 mars 1984 (1984-03-16) page 5, ligne 5-14; revendications 1-8; exemples 3,5	1-3
X	GB 1 298 299 A (V. BERTHELSEN INDUSTRIAL COMMERCIAL CO. A/S) 29 novembre 1972 (1972-11-29) page 2, ligne 50-95; revendication 1	1-3
X	US 5 393 532 A (WACHTEL ET AL) 28 février 1995 (1995-02-28) exemple 1	1-3
-/-		
<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 25 juillet 2006		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 03/08/2006
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 Uhl, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Requête internationale n°
PCT/FR2005/001032

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 04, 30 avril 1999 (1999-04-30) & JP 11 021122 A (AKOU KAISUI KK), 26 janvier 1999 (1999-01-26) abrégé</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Requête internationale n°

PCT/FR2005/001032

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0382306	A	16-08-1990	AU 634746 B2	04-03-1993
			AU 4905190 A	16-08-1990
			CA 2009168 A1	07-08-1990
			IE 81127 B1	22-03-2000
			IL 93284 A	28-11-1994
			JP 2270822 A	05-11-1990
			NZ 232346 A	26-03-1992
			US 5164192 A	17-11-1992
NL 8203329	A	16-03-1984	BE 897402 A2	14-11-1983
GB 1298299	A	29-11-1972	AT 307620 B	25-05-1973
			AU 3294471 A	08-03-1973
			BE 772052 A1	17-01-1972
			CA 967052 A1	06-05-1975
			DE 2060601 A1	16-03-1972
			FR 2107331 A5	05-05-1972
			HU 166966 B	28-07-1975
			IE 35572 B1	18-03-1976
			IL 37616 A	31-07-1974
			NL 7111945 A	06-03-1972
			ZA 7104925 A	31-05-1972
US 5393532	A	28-02-1995	AT 131694 T	15-01-1996
			CA 2094817 A1	27-02-1993
			DE 4128260 A1	04-03-1993
			WO 9303633 A1	04-03-1993
			EP 0554435 A1	11-08-1993
			ES 2085642 T3	01-06-1996
			TR 26625 A	15-03-1995
JP 11021122	A	26-01-1999	AUCUN	