

(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
30 août 2012 (30.08.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/114051 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 38/13 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2012/050392

(22) Date de dépôt international :
24 février 2012 (24.02.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1100579 24 février 2011 (24.02.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **PHYSICA PHARMA SAS** [—/FR]; Centre Montesquieu, 1 Allée Jean Rostand, F-33650 Martillac (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **POUGNAS, Jean-Luc** [FR/FR]; 52 rue Orbe, F-33500 Libourne (FR). **COURIERE, Laurie** [FR/FR]; 9 place des Gastaud, F-06830 Revest Les Roches (FR). **BEUVRY, Vincent** [FR/FR]; 1219 route de Cannes, F-06220 Vallauris (FR). **BROUSSAUD, Olivier** [FR/FR]; 12 rue Valentin Haüy, F-33000 Bordeaux (FR).

(74) Mandataire : **DE ZEEUW, Johan Diederick**; CABINET MURGITROYD, 55 Allée Pierre Ziller, Immeuble Atlantis, F-06560 Valbonne (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), eurasien (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 : CUTANEOUS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE LOCAL TREATMENT OF CANINE ATOPIC DERMATITIS

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ADMINISTRABLES PAR VOIE CUTANÉE ET DESTINÉES AU TRAITEMENT LOCAL DE LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE

(57) Abstract : The invention relates to a topical pharmaceutical composition which can be administered by applying same to the skin, for the use thereof as a cutaneous veterinary drug for the local treatment of canine atopic dermatitis. The composition contains cyclosporin A as an active ingredient. In a particular embodiment, said composition contains sodium N-cocoyl alaninate.

(57) Abrégé : Composition pharmaceutique à action locale, administrable par application cutanée pour son utilisation comme médicament vétérinaire administrable par application cutanée dans le traitement local de la dermatite atopique canine. La composition contient de la ciclosporine A comme agent actif. Selon un mode de réalisation particulier, la susdite composition contient du N-cocoyl alaninate de sodium.



WO 2012/114051 A1

Compositions pharmaceutiques administrables par voie cutanée et destinées au traitement local de la dermatite atopique canine

La présente invention concerne les compositions pharmaceutiques et plus particulièrement l'utilisation de la ciclosporine A dans une composition vétérinaire destinée au traitement local de la dermatite atopique canine, encore appelée dermatite atopique du chien.

La dermatite atopique canine (DAC) est une dermatite prurigineuse cortico-sensible, caractérisée par une atteinte des membres et de la face, une prédisposition génétique et une fréquente sensibilisation aux facteurs environnementaux. Elle présente la seconde cause de prurit après les infestations par les puces, caractéristique des dermatites par allergie aux piqûres de puces (DAPP), et peut concerner plus de 50% des animaux dans les races prédisposées.

Longtemps, l'étiologie et la pathogénie de la dermatite atopique (DA) se sont résumées à l'observation d'allergie à des aéroallergènes. Si cet aspect reste important, on sait désormais que cette maladie est multifactorielle. Il s'agit d'une dermatose aux mécanismes particulièrement complexes, et incomplètement connus que ce soit en allergologie vétérinaire ou humaine. Elle résulte à la fois de facteurs intrinsèques, notamment génétiques, propres à l'animal, et de facteurs extrinsèques présents dans l'environnement, comme les aéroallergènes ou les trophallergènes.

La dermatite atopique canine prédispose à la sensibilisation aux allergènes salivaires de puce et donc à la dermatite allergique aux piqûres

de puces (DAPP). Il a été démontré que quatre cinquième des chiens atteints de DAPP sont atopiques et que un tiers des chiens atopiques développent une DAPP. Les chiens atteints de DAPP exclusive sont rares et les chiens atopiques ont quatre fois plus de risque de développer une DAPP que les chiens non atopiques.

La dermatite atopique favorise également l'apparition d'infections staphylococciques ou à *Malassezia* sp. puisque leur adhérence est facilitée sur peau altérée. Cependant elle doit être distinguée de dermatoses cliniquement proches, comme les ectoparasitoses (la gale sarcoptique, la trombiculose, la démodécie), les dermatites allergiques (DAPP) et autres.

La pathogénie et l'origine de la dermatite atopique canine sont très spécifiques et complexes. De nombreux facteurs tels que prédispositions génétiques, anomalie de la réponse immunitaire, anomalie biochimique, altération de la barrière cutanée, troubles du comportement, atopènes, puces, agents infectieux et alimentation, peuvent intervenir de façon croisée et influencer le déclenchement et l'évolution de la maladie.

Le traitement de la dermatite atopique canine est délicat et une guérison complète et définitive est difficile à obtenir. Un traitement bien suivi permet toutefois de contrôler de manière très efficace les symptômes de la dermatite atopique canine.

Il est indispensable de distinguer deux aspects du traitement de la dermatite atopique, celui de la poussée et celui au long cours. Le premier a pour but de contrôler prurit et infections, le second vise à limiter la fréquence ou la gravité des poussées de dermatite atopique.

L'hygiène, avec le brossage quotidien et le recours à des shampoings émoullissants permettent de limiter la pression allergénique à la surface de la peau. De même, le contrôle des dermatoses associées dont l'infestation par les puces et les complications infectieuses, permet de limiter l'aggravation de la dermatite atopique canine.

Ces deux derniers modes permettent d'éviter les complications et il est nécessaire de les mettre en place avant d'envisager un traitement de la dermatite atopique. Il est également possible d'utiliser des régimes d'éviction et des traitements spécifiques pouvant conduire à la désensibilisation.

Plusieurs options de traitements en cas de dermatite atopique canine sont décrites ci-après.

Les antihistaminiques ont 20 à 30% d'efficacité. Ils sont peu coûteux mais présentent des résultats variables.

Les acides gras essentiels rencontrent environ 25% d'efficacité. Ils permettent l'amélioration de l'état de la peau et des poils mais nécessitent des doses élevées pour obtenir des résultats variables et une efficacité lente.

L'immunothérapie cible directement la cause de la maladie. Cependant, il existe peu de données disponibles sur ce point et les résultats obtenus sont également variables. Cette thérapie nécessite un bon suivi de l'animal et son efficacité n'est observée qu'à partir de 6-12 mois.

Les topiques tels que les sprays et shampoings présentent une efficacité variable et temporaire. Ils réduisent les contacts allergènes avec la peau

et diminuent les démangeaisons de contact. Ils entraînent ainsi une amélioration locale temporaire et variable, ce qui n'est pas forcément pratique pour les propriétaires.

Les stéroïdes sont très efficaces chez le chien. Ils entraînent un soulagement rapide mais induisent fréquemment de nombreux effets secondaires. Par ailleurs, leur efficacité diminue au cours du temps.

Jusqu'il y a peu, le traitement le plus efficace reposait sur l'administration de corticoïdes par voie orale.

Cependant, vu les effets indésirables possibles de ces derniers, l'administration de ciclosporine A est maintenant devenue une alternative thérapeutique possible et l'utilisation de la ciclosporine A par voie orale en tant qu'alternative à la corticothérapie pour le traitement de la dermatite atopique canine est de plus en plus usitée.

A l'heure actuelle, dans le domaine vétérinaire, le seul médicament ayant une autorisation de mise sur le marché est ATOPICA®, commercialisé par la société suisse Novartis Animal Health. Ce médicament à base de ciclosporine A est administré par voie orale à la dose de 5 mg/kg, une fois par jour jusqu'à obtention d'une amélioration clinique satisfaisante.

D'un point de vue chimique, la ciclosporine A est un composé peptidique cyclique macromoléculaire composé de 11 acides aminés. Cette molécule présente un large spectre d'activités pharmacologiques utiles dont une activité immunosuppressive et anti-inflammatoire. La ciclosporine A est hautement lipophile et hydrophobe ce qui la rend faiblement soluble dans l'eau.

De nombreux travaux ont été menés dans le but d'accroître l'absorption de la ciclosporine après une administration orale, laquelle constitue la voie d'administration principale pour le traitement du rejet de greffes chez les patients transplantés. C'est ainsi qu'une série de brevets, issus d'une priorité GB 2 257 359 datant de 1991, comprenant 2 demandes de brevet initiales FR 2 678 169 et EP 539319 a donné lieu à deux demandes divisionnaires bénéficiant de la même priorité, FR 2 685 706 et EP 953630. Ces brevets initiaux FR 2 678 169 et EP 539319 divulguent des compositions pharmaceutiques de ciclosporine utilisant un véhicule comprenant du 1,2-propylène glycol, un mélange de mono, di et triglycérides et un tensio-actif hydrophile. Ces brevets précisent que cette composition se présente sous forme de microémulsion et permet d'augmenter la biodisponibilité de la ciclosporine A lors d'une administration par voie orale. Une autre série de brevets, FR 2 685 706 et EP 953630 décrit plus particulièrement des compositions comprenant un produit de trans-estérification d'huile de maïs et de glycérol en vue d'améliorer la stabilité de la composition, d'augmenter sa biodisponibilité lors d'une administration par voie orale et de diminuer la variabilité de la biodisponibilité intra- et interindividuelle.

C'est ainsi que les brevets précédemment cités décrivent des compositions à base de solvants et de surfactants. Les composants de la phase hydrophile sont essentiellement les produits commercialisés sous les marques Transcutol® (2-(2-ethoxyethoxy)éthanol) et Glycofurol® ainsi que le 1,2-propylèneglycol. Les composants préférés pour la phase lipophile sont des triglycérides d'acides gras à chaîne moyenne commercialisés sous les marques Miglyol® (caprylic/capric triglyceride), Captex® (propylène glycol dicaprâte), Myritol® (caprylic/capric triglyceride), Capmul® (Glyceryl caprilate), Neobee® (caprylic/capric triglyceride) et Mazol® (ester de glycérol). Les tensio-actifs appropriés

sont en particulier les produits de réaction de l'éthylèneglycol avec des huiles végétales naturelles ou hydrogénées tels que ceux commercialisés sous les marques cremophor® RH40 (Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil) et Nikkol® (PEG 40 castor oil hydrogenated) . L'homme de l'art pourra noter que les inventions décrites précédemment ciblent tout particulièrement l'amélioration de la solubilité orale de la ciclosporine.

Par ailleurs, le brevet FR 2 636 534 issu d'une priorité britannique de 1989, décrit également des compositions de ciclosporine sous forme de microémulsion pour une administration orale en vue du traitement de la dermatite atopique. L'application par voie topique y est abordée avec un modèle d'essai préclinique in-vivo de réduction d'inflammation cutanée de dermatite de contact allergique chez le cobaye. Cependant, l'utilisation de ces compositions chez le chien dans le cadre d'un traitement local de la dermatite atopique (et non de la dermatite de contact allergique) n'est en aucun cas mentionnée, pas plus que suggérée.

L'homme de l'art constate que tous les brevets décrits précédemment sont focalisés sur l'amélioration de la biodisponibilité orale de la ciclosporine, ceci pouvant s'expliquer du fait que la première indication de cet agent thérapeutique concerne la prévention du rejet de greffe chez l'homme. En vue d'améliorer le confort des sujets transplantés, l'homme de l'art a donc recherché en priorité à améliorer la biodisponibilité de la ciclosporine consécutivement à une administration par voie orale et ce en vue d'éviter le recours à des injections de ciclosporine qui sont souvent douloureuses et mal supportées par les patients. Sandimmun® commercialisé par la société Suisse Novartis est une forme injectable à base de ciclosporine A (50 mg/ml) indiquée lors de la transplantation d'organe. Le produit est administré par perfusion, entre 3 et 5 mg/kg par jour immédiatement après la transplantation pendant 2 semaines avant de passer à des doses plus

faibles. Son administration doit être très suivie afin de déceler tout effet secondaire au plus tôt.

C'est ainsi que plusieurs compositions comportant de la ciclosporine A dans des solutions organiques à base de solvants et destinées à une utilisation orale ont été mises au point et décrites dans les brevets précédemment cités.

Si ces inventions ont permis de rendre possible l'utilisation de la ciclosporine A par voie orale en améliorant sa biodisponibilité, elles ne permettent cependant pas d'offrir une thérapeutique de choix pour le traitement des affections cutanées comme la dermatite atopique du chien (encore appelée dermatite atopique canine). En effet, les compositions divulguées dans les brevets cités précédemment renferment des quantités importantes de solvants et de surfactants lesquels peuvent induire des irritations locales et des effets secondaires significatifs lesquels sont susceptibles d'aggraver les lésions cutanées présentes dans les cas cliniques de dermatite atopique tels que le prurit, érythème, excoriation, lichénification et hypermélanose.

C'est ainsi que lesdites inventions ont été développées dans le but d'améliorer la biodisponibilité orale de la ciclosporine A et permettre ainsi une plus grande action par voie systémique. Or, il est également connu de l'homme du métier que la ciclosporine A possède de nombreux effets secondaires généraux lesquels sont notamment liés à la résorption systémique de celle-ci, l'effet secondaire le plus marqué consistant en une toxicité rénale très importante ce qui nécessite une stricte surveillance biologique du traitement. Par voie de conséquence, si les compositions décrites précédemment permettent effectivement d'améliorer la

biodisponibilité orale de la ciclosporine A, elles présentent également l'inconvénient d'exposer les patients à une toxicité générale du produit.

Pourtant, le recours à une thérapeutique respectant l'équilibre cutané et limitant la résorption systémique de la ciclosporine A après une application locale est particulièrement important aux yeux de la demanderesse pour le traitement des affections dermatologiques comme la dermatite atopique du chien, notamment du fait que cette affection fragilise particulièrement la peau de l'animal en entraînant prurit et apparition de rougeurs sur diverses localisations corporelles. Les zones les plus fréquemment touchées sont localisées à la face et/ou aux doigts et/ou aux grands plis. Avec le temps, une pigmentation et un épaississement cutané peuvent apparaître sous forme d'érythème diffus ou localisé ainsi que des démangeaisons plus ou moins sévères. Par la suite, en l'absence de traitement, les lésions deviennent plus étendues et secondaires au prurit avec l'apparition d'alopecie, de lichénification, d'excoriations et d'hypermélanose. L'adhérence d'agent infectieux étant facilitée sur peau altérée, la dermatite atopique favorise l'apparition d'infections staphylococciques ou à *Malassezia* sp.. Les pyodermites s'accompagnent de papules, pustules, érythème, lichénification et squamosis. Elles peuvent être localisées aux espaces interdigités, conduits auditifs externes, lèvres, pli de la face et région inguinale, ou généralisées. Par ailleurs, la dermatite atopique canine prédispose à la sensibilisation aux allergènes salivaires de puces et donc à la dermatite allergique aux piqûres de puces (DAPP) qui entraîne également une fragilisation de la peau, avec une localisation de lésions très différentes.

Comme mentionné précédemment, la ciclosporine A est hautement lipophile et hydrophobe ce qui la rend faiblement soluble dans l'eau. De par sa structure et ses propriétés physicochimiques, la ciclosporine A ne

pénètre pas la peau (Stratum corneum). En conséquence, il était communément admis jusqu'alors qu'il n'était pas possible d'administrer la ciclosporine A par voie topique, principalement du fait que cette molécule présentait une très faible solubilité dans l'eau ce qui ne permettait pas d'obtenir une concentration suffisante en actif.

Or, de manière surprenante et, contres tous les préjugés existants, la demanderesse est parvenue à mettre au point des compositions topiques à base de ciclosporine A permettant un traitement sûr par voie locale des lésions de dermatite atopique chez le chien.

Un objet de la présente invention consiste donc en une composition pharmaceutique à action locale, administrable par application cutanée, comprenant de la ciclosporine A, pour son utilisation comme médicament vétérinaire administrable par application cutanée dans le traitement local de la dermatite atopique canine.

En d'autres termes, l'invention concerne l'utilisation de ladite composition pharmaceutique pour préparer un médicament vétérinaire à action locale, administrable par voie cutanée, pour traiter la dermatite atopique canine.

De préférence, ladite composition est une composition aqueuse.

Un autre objet de la présente invention concerne une méthode pour traiter la dermatite atopique canine, en administrant à un chien atteint par cette pathologie une composition selon l'invention comprenant de la ciclosporine A par voie topique (application cutanée).

De manière plus spécifique, au cours de ses recherches, la demanderesse a découvert, de façon surprenante, que des compositions

pharmaceutiques à action locale, administrables par action cutanée, comprenant de la ciclosporine A et au moins un sel d'un produit de condensation de la glycine ou de l'alanine avec au moins un acide gras compris dans l'huile de coco présentait un intérêt particulier pour résoudre les problématiques développées tout en assurant une stabilité compatible avec une utilisation pharmaceutique (vétérinaire) du produit.

Par « composition pharmaceutique à action locale », on entend, au sens de la présente invention, une composition destinée à agir localement sur la peau (action topique).

De préférence, ladite composition est une composition pharmaceutique aqueuse, à savoir dans laquelle l'eau représente au moins 20% du poids de l'excipient.

« Application cutanée » désigne une application de l'agent thérapeutique sur toute ou partie de la peau d'un patient.

S'il est connu de l'homme du métier que certains N-acyl amino acides peuvent être utilisés dans des compositions cosmétiques « anti-âge », cf. les demandes PCT WO 2010/026325 et WO 2010/023390, lesquelles divulguent des propriétés régulatrices de ces composés vis-à-vis de certaines cellules de la peau en vue d'obtenir les effets cosmétiques souhaités, en revanche l'état de la technique ne divulgue, pas plus que ne suggère, l'utilisation d'un produit de condensation entre un acide aminé donné et au moins un acide gras compris dans l'huile de coco en vue d'accroître la solubilité aqueuse d'agents thérapeutiques faiblement solubles dans l'eau, tout en respectant les problématiques précédemment développées.

La demande internationale WO 02/076506 divulgue des systèmes dispersés à usage pharmaceutique comprenant au moins un principe actif, au moins un lipoaminoacide constitué par l'association d'un acide gras et d'un amino acide en tant que promoteurs d'absorption intestinale ou pulmonaire, selon que le système dispersé est respectivement sous une forme galénique adaptée à une administration orale ou sous une forme galénique adaptée à une administration au niveau des poumons.

En outre, ces systèmes dispersés sont à action systémique et en aucun cas à action locale (cf. WO 02/076506, page 3, lignes 21-24 et Exemple 4, ce dernier ayant trait à un système dispersé transdermique, c'est-à-dire un système dispersé permettant de traverser la peau et le diffuser dans tout l'organisme dans un but thérapeutique).

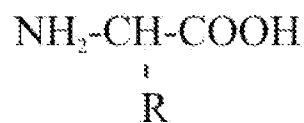
De surcroît, les Exemples 1 à 8 ont trait à des systèmes dispersés comprenant notamment des surfactants (tels que le PEG30 polyhydroxystéarate) et les solvants (comme le propylène glycol ou ses dérivés), de même que des composés lipophiles (tels que l'huile de soja ou l'acide oléique), et ce dans des proportions importantes (en moyenne, le total de ces composés dépasse 50% du poids de la composition). Or, l'usage de tels composés dans de telles proportions ne peut être compatible avec une administration par application cutanée du fait des effets indésirables prévisibles de nature inflammatoire ou allergique qu'ils induiraient comme notamment des rougeurs, des irritations, des œdèmes, etc. De ce fait ; l'utilisation de tels systèmes ne peut être envisagée pour une action locale par application cutanée.

La demande internationale WO 03/055528, également au nom de la Demanderesse, se borne à décrire d'une manière générale, des complexes ioniques issus directement de la combinaison entre un

acylaminoacide et une molécule biologiquement active en vue d'obtenir une meilleure absorption et un effet systémique. Cette demande internationale ne divulgue en aucune manière une composition pharmaceutique à action locale, administrable par application cutanée, au sens de la présente invention. Ce document appartient donc également à l'arrière plan technologique.

De préférence, la composition pharmaceutique selon l'invention est une composition (préférentiellement aqueuse) comprenant :

- au moins un sel d'un produit de condensation d'un acide aminé de formule générale (I)



(I)

- et au moins un acide gras compris dans l'huile de coco; dans laquelle R représente un atome d'hydrogène (R = H) ou un groupe méthyle (R = CH₃).

Le produit de condensation d'un acide aminé de formule générale (I) avec au moins un acide gras compris dans l'huile de coco, peut être défini comme un N-Acyl amino acide (en l'espèce N-Acyl glycine ou N-Acyl alanine), c'est-à-dire un produit résultant de la condensation de la fonction amine portée par l'acide aminé susvisé (respectivement glycine ou alanine) avec la fonction acide carboxylique portée par un ou plusieurs des acides gras compris dans l'huile de coco.

Le produit de condensation d'un acide aminé de formule générale (I) avec l'huile de coco, c'est-à-dire avec tous les acides gras constituant l'huile de coco dans leur proportion respective, peut être défini comme un N-Cocoyl aminoacide (en l'espèce N- Cocoyl glycine ou N- Cocoyl alanine).

L'huile de coco contient généralement un mélange d'acides gras dont la longueur de la chaîne carbonée peut être comprise entre 6 et 18 atomes de carbone (mélange d'acides gras en C₆ - C₁₈).

L'invention concerne donc également toute composition pharmaceutique à action locale, administrable par application cutanée, comprenant au moins un constituant N-acyl C₆ - C₁₈ amino acide, la partie « acyl » étant constituée par une chaîne grasse présente dans l'huile de coco. A titre d'exemple, les acides gras naturellement présents dans l'huile de coco sont généralement l'acide caproïque, l'acide caprylique, l'acide caprique, l'acide laurique, l'acide myristique, l'acide palmitique, l'acide palmitoléique, l'acide stéarique, l'acide oléique, l'acide linoléique et l'acide linolénique. De préférence, la partie acyl sera exclusivement constituée de la chaîne grasse de l'acide laurique, myristique, caprylique ou caprique.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, le susdit produit de condensation (également désigné N-acyl amino acide) est la N-Cocoyl Alanine laquelle est constituée du mélange notamment des N-lauroyl alanine, N-myristoyl alanine, N-capryl alanine et N-capryloyl alanine selon les proportions en dérivés d'acides gras figurant usuellement dans l'huile de coco. Sans être limité par la théorie, il apparaît que le mélange des différents N-acyl alanine constituant la N-Cocoyl Alanine dans les proportions en dérivés d'acides gras figurant usuellement dans l'huile de coco permet d'obtenir des compositions pharmaceutiques

(vétérinaires) selon la présente invention possédant d'excellentes propriétés en matière de solubilisation de l'actif et de stabilité.

Selon un mode de réalisation particulier, le susdit produit de condensation est la N-Lauroyl Alanine.

De préférence, la composition selon l'invention comprend un véhicule aqueux représentant 20 % ou plus du poids de l'excipient de ladite composition, de préférence plus de 60% du poids de l'excipient et de manière avantageuse plus de 75 % du poids de l'excipient de ladite composition.

Ledit produit de condensation est utilisé sous une forme salifiée. Cette forme salifiée est soluble dans l'eau et peut aisément être obtenue à l'aide d'une base organique aminée telle que la mono éthylamine, la di éthylamine ou d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

Il est important de noter que ce sel (soluble) dudit produit de condensation n'est pas complexé avec la ciclosporine A.

En outre, un des avantages majeurs associés aux compositions pharmaceutiques selon l'invention est que ces dernières sont stables et ne précipitent pas lorsque placées dans des conditions de stabilité usuelles.

De manière particulièrement avantageuse, la composition selon l'invention ne comprend pas d'agents irritants, tels que des surfactants et des solvants ou co-solvants organiques, ce qui représente un avantage non négligeable dans la mesure où la peau du chien à traiter est, en règle

générale, particulièrement sensible et présente déjà des inflammations et/ou irritations.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, R représente un groupe méthyle ($R = CH_3$) dans la formule générale (I). En d'autres termes, l'acide aminé de formule générale (I) est l'alanine, ce dérivé particulier permettant, de manière surprenante, d'obtenir des compositions qui présentent une excellente tolérance cutanée de même qu'une stabilité suffisante. Ceci permet d'envisager l'utilisation de ces compositions pour l'application cutanée d'un ou plusieurs médicaments.

Comme il est indiqué dans l'Exemple 2 (cf. ci-après), une étude de stabilité a permis de démontrer que la composition pharmaceutique à base de sel de cocoyl alanine de l'Exemple 1 permettait d'administrer un médicament par voie topique pour des applications cutanées, en particulier pour des applications cutanées visant à traiter la dermatite atopique canine (DAC).

A titre d'exemple comparatif, des compositions selon l'Exemple 1 ont été préparées en utilisant un acide aminé différent : la valine. Les compositions de l'Exemple 1 ont donc été préparées en utilisant de la cocoyl valine sous forme de sel de sodium. Les compositions obtenues ont révélé une instabilité significative (cf. Exemple 3 infra), rendant inapte leur utilisation comme médicament, et en particulier comme médicament à usage vétérinaire.

Le procédé d'obtention de la composition selon l'invention comprend les étapes suivantes :

- a. Introduction d'un volume d'eau représentant entre 50% et 90%, et de préférence voisin de 75%, du poids total de l'eau de la composition obtenue *in fine* dans un récipient muni d'un agitateur ;
- b. Ajout d'une quantité souhaitée dudit sel du produit de condensation jusqu'à complète solubilisation avec léger chauffage de la solution si nécessaire ;
- c. Ajout de l'agent thérapeutique sous agitation modérée à une température adaptée généralement comprise entre 25°C et 50°C ;
- d. Refroidissement de la solution formée sous agitation ;
- e. Ajout d'une quantité souhaitée d'eau afin d'obtenir une solution dûment dosée en agent thérapeutique

On entend par « léger chauffage », un chauffage à une température comprise entre 30°C et 70°C.

De préférence, le sel du produit de condensation est ajouté dans une quantité comprise entre 1% et 25% du poids final du produit, de préférence dans une quantité comprise entre 5% et 15% du poids final du produit, avantageusement dans une quantité équivalente à environ 10% du poids final du produit et dans lequel l'agent thérapeutique est ajouté dans une quantité comprise entre 1% et 10% du poids final du produit, de préférence dans une quantité comprise entre 4% et 8% du poids final du produit, avantageusement dans une quantité équivalente à environ 5% du poids final du produit.

Selon l'invention il est également possible de préparer une solution de cocoyl alaninate de sodium à partir du mélange sous agitation d'une

solution d'hydroxyde de sodium et de cocoyl alanine dans des quantités adaptées.

Les exemples ci-après permettront de mieux appréhender la présente invention. Toutefois, ces exemples ne sont donnés qu'à titre illustratif et ne doivent en aucun cas être regardés comme limitant la portée de ladite invention d'une quelconque manière.

Exemple 1 : Préparation d'une formule contenant plus de 70% de phase aqueuse

Composition	Quantités
Ciclosporine	2,5g
N-Cocoyl Alaninate de sodium	12g
Eau déminéralisée	Qsp 100 mL

Le procédé d'obtention de cette composition est le suivant :

Une solution de N-Cocoyl Alaninate est préparée dans un volume d'eau représentant 90% de la quantité totale d'eau jusqu'à complète solubilisation. Le pH de cette solution est alors ajusté à un pH voisin de 7,8 alors que le chauffage est arrêté. Une fois que la solution est limpide, la ciclosporine A est ajoutée et l'ajustement au volume final est réalisé avec l'eau. Une solution finale limpide et incolore est ainsi obtenue avec un pH voisin de 7,8.

Exemple 2 : stabilité de la composition

Une étude de stabilité selon les standards pharmaceutiques a été menée sur la composition décrite dans l'Exemple n°1 afin de vérifier que celle-ci peut être compatible avec une utilisation comme médicament.

Le protocole utilisé a consisté à placer les échantillons obtenus dans l'Exemple n°1 dans les conditions de température et d'humidité résiduelle préconisées par la Pharmacopée Européenne (25°C / 60% Humidité Résiduelle) pendant une période de 12 mois.

Il est important de noter que le produit est placé dans des flacons munis de pompes doseuses permettant de délivrer une dose précise de produit, ce conditionnement étant adapté à l'utilisation pharmaceutique du produit et à son application sur la peau.

Les résultats sont consignés dans le tableau présenté ci-dessous.

Caractéristiques du produit	T0	T 2 mois	T3mois	T 6 mois	T12 mois
Aspect	Solution limpide	Solution limpide	Solution limpide	Solution limpide	Solution limpide
Présence de précipité	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence
Ciclosporine A (Dosage par HPLC/UV)	2,63%	2,59%	2,56%	2,68%	2,60%

Les résultats présentés ci-dessus montrent qu'aucune modification sur l'aspect du produit et qu'aucune apparition de précipité n'intervient pendant une période de 12 mois suivant la fabrication du produit sur des

échantillons placés dans les conditions indiquées ci-dessus. Le produit peut donc être utilisé en tant que médicament et réparti dans un conditionnement adapté tel qu'un flacon muni d'une pompe doseuse afin d'assurer une délivrance reproductible de la dose à administrer.

Exemple 3 : Etude comparative avec du cocoyl valinate de sodium

A titre d'exemple comparatif, il est préparé une composition définie comme suivant laquelle contient un dérivé de condensation de l'huile de coco avec la valine :

Ciclosporine A	3g
Cocoyl Valinate de Sodium	15g
Eau Déminéralisée qsp	100 mL (soit environ 82g)

Le procédé de préparation de la solution est celui décrit dans l'Exemple 1.

Le pH final de la composition définie ci-dessus est voisin de 7.

La composition formée est translucide immédiatement après fabrication mais n'est pas stable dans le temps. C'est ainsi qu'une étude de stabilité a révélé que la solution formée présente des précipités blancs après deux mois de stabilité et une diminution correspondante du titre de la ciclosporine révélant une instabilité et une inaptitude à l'utilisation comme médicament vétérinaire.

Exemple 4 : étude d'efficacité chez le chien atteint de dermatite atopique

La présente invention a été utilisée dans le cadre d'un essai de traitement de la dermatite atopique du chien.

Le produit de l'Exemple 1 a été appliqué quotidiennement sur des chiens atteints de dermatite atopique canine.

L'efficacité a été évaluée 28 jours après la première administration en utilisant un système de score LICAD et PICAD.

Le LICAD est un système de score qui a été mis en place pour permettre l'évaluation des érythèmes, excoriations et lichénification.

Le PICAD est un autre système de score permettant l'évaluation du prurit.

Quatre animaux ont été traités et observés pendant 28 jours.

Les résultats sont consignés dans les tableaux présentés ci-dessous.

	Cas n°	1	2	3	4
	Dose	2.2 mg/kg/j	2.5 mg/kg/j	2.5 mg/kg/j	1.5 mg/kg/j
Evaluation globale du LICAD	J0	108	45	4	16
	J28	71	34	0	4

	Cas n°	1	2	3	4
	Dose	2.2 mg/kg/j	2.5 mg/kg/j	2.5 mg/kg/j	1.5 mg/kg/j
Evaluation globale du PICAD	J0	13	8	3	8
	J28	13	4	0	2

Les résultats présentés ci-dessus montrent que l'ensemble des cas cliniques étudiés a présenté une amélioration des signes cliniques

(érythème, excoriation, lichénification et prurit) au bout de 28 jours de traitement cutané quotidien.

L'efficacité de la composition décrite dans l'Exemple 1 a été démontrée dans cet essai préliminaire pour le traitement de la dermatite atopique canine après application quotidienne par voie topique pendant 28 jours.

Par ailleurs, aucun effet secondaire significatif local ou général n'est observé au cours du traitement.

La composition décrite selon l'invention peut comprendre en tant qu'excipients (en sus de l'eau) différents ingrédients susceptibles notamment de favoriser l'application du produit, renforcer son efficacité, améliorer la stabilité, faciliter la dispensation ou le dosage, limiter ou au contraire suivant le cas faciliter l'évaporation. On pourra citer à titre purement illustratif (cette liste n'étant nullement limitative ni exhaustive) des agents de viscosité ou de texture tels que des polymères d'origine naturelle (par exemple dérivés de cellulose) ou synthétique (par exemple polymère acryliques) destinés à assurer un contact prolongé sur la peau, des agents permettant de stabiliser le pH tels que les sels d'acides minéraux ou organiques et leurs bases conjuguées, des agents favorisant l'hydratation cutanée tels que l'urée, des agents humectants ou émoullients comme la glycérine, des agents permettant d'assurer la conservation antimicrobienne tels que les dérivés de l'acide benzoïque ou de l'acide sorbique et leurs sels, des agents permettant de prévenir le produit d'une éventuelle oxydation tels que les sulfites et leurs dérivés, des agents permettant de réduire ou au contraire favoriser l'évaporation du produit après son application tels que les composés volatils, de même que des agents permettant d'assurer un rôle de protection de la peau tels que des dérivés de corps gras, etc.

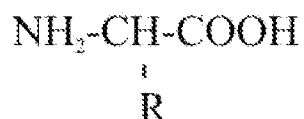
Par ailleurs, la composition selon l'invention peut notamment être appliquée à l'aide d'un système de délivrance multi-doses adapté tel qu'un flacon muni d'une pompe doseuse afin de délivrer une dose reproductible dudit produit.

Une autre présentation peut consister en un conditionnement de type uni-dose disposant le cas échéant d'un embout applicateur.

Selon une alternative, la composition peut également être administrée à partir d'un système pouvant être appliquée sur la peau de façon prolongée tel un patch afin d'assurer un temps de résidence prolongé sur le site d'application.

Revendications

1. Composition pharmaceutique à action locale, administrable par application cutanée, comprenant de la ciclosporine A, pour son utilisation comme médicament vétérinaire administrable par application cutanée dans le traitement local de la dermatite atopique canine.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, ladite composition étant une composition aqueuse.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, ladite composition comprenant :
 - au moins un sel d'un produit de condensation d'un acide aminé de formule générale (I)



(I)

- et au moins un acide gras compris dans l'huile de coco; dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, dans laquelle R représente un groupe méthyle.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, ladite composition comprenant un véhicule aqueux représentant 20 % ou plus du poids de l'excipient de ladite composition, de préférence plus de 60% du poids de l'excipient et de manière avantageuse plus de 75 % du poids de l'excipient de ladite composition.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le sel dudit produit de condensation est un sel de cation organique ou inorganique.
7. Composition selon la revendication 6, dans laquelle le sel dudit produit de condensation est un sel de cation inorganique, avantageusement un sel de sodium.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, ladite composition ne comprenant pas d'agents irritants, tels que des surfactants et des solvants ou co-solvants organiques.
9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, ladite composition étant administrable par l'intermédiaire d'un dispositif applicateur sélectionné parmi les dispositifs de délivrance multi-doses tels qu'un flacon muni d'une pompe doseuse, les dispositifs de délivrance uni-dose, préférentiellement disposant d'un embout applicateur, et les dispositifs permettant une application prolongée sur la peau tels qu'un patch.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/050392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/13 A61K47/18 A61K9/10 A61P17/00 A61K9/00 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 5 504 068 A (KOMIYA KATSUO [JP] ET AL) 2 April 1996 (1996-04-02) abstract; examples 5, 1, 2, 7-17, 4, 18 -----</td> <td>1-3,5-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>DUMONT S ET AL: "Two new lipoaminoacids with complementary modes of action: new prospects to fight out against skin aging.", INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE FEB 2010 LNKD- PUBMED:19732187, vol. 32, no. 1, February 2010 (2010-02), pages 9-27, XP002655182, ISSN: 1468-2494 abstract page 18, column 1 - page 19, column 2; figure 15 ----- -/--</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 5 504 068 A (KOMIYA KATSUO [JP] ET AL) 2 April 1996 (1996-04-02) abstract; examples 5, 1, 2, 7-17, 4, 18 -----	1-3,5-9	A	DUMONT S ET AL: "Two new lipoaminoacids with complementary modes of action: new prospects to fight out against skin aging.", INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE FEB 2010 LNKD- PUBMED:19732187, vol. 32, no. 1, February 2010 (2010-02), pages 9-27, XP002655182, ISSN: 1468-2494 abstract page 18, column 1 - page 19, column 2; figure 15 ----- -/--	4
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US 5 504 068 A (KOMIYA KATSUO [JP] ET AL) 2 April 1996 (1996-04-02) abstract; examples 5, 1, 2, 7-17, 4, 18 -----	1-3,5-9									
A	DUMONT S ET AL: "Two new lipoaminoacids with complementary modes of action: new prospects to fight out against skin aging.", INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE FEB 2010 LNKD- PUBMED:19732187, vol. 32, no. 1, February 2010 (2010-02), pages 9-27, XP002655182, ISSN: 1468-2494 abstract page 18, column 1 - page 19, column 2; figure 15 ----- -/--	4									
☒ 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 application or patent 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		Date of mailing of the international search report									
31 May 2012		08/06/2012									
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 Laffargue-Haak, T									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/050392

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 935 379 A1 (SEPPIC SA [FR]) 5 March 2010 (2010-03-05) cited in the application abstract page 4, line 34 - page 5, line 2; examples 2, 3; table 1 -----	4
A	US 6 046 163 A (STUCHLIK MILAN [CS] ET AL) 4 April 2000 (2000-04-04) abstract column 2, line 48 - line 56; example 3 -----	4
Y	OLIVRY THIERRY ET AL: "Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials.", VETERINARY DERMATOLOGY FEB 2010 LNKD- PUBMED:20187910, vol. 21, no. 1, February 2010 (2010-02), pages 4-22, XP002655183, ISSN: 1365-3164 * p. 13, Oral ciclosporin - p. 14, 1 * -----	1-3,5-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/050392

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5504068	A	02-04-1996	AU 2000592 A 25-01-1993
		CA 2090417 A1 28-12-1992	
		EP 0547229 A1 23-06-1993	
		FI 930836 A 24-02-1993	
		IE 922045 A1 30-12-1992	
		JP 5310591 A 22-11-1993	
		NZ 243297 A 25-11-1993	
		PT 100622 A 30-09-1993	
		SK 11993 A3 07-07-1993	
		US 5504068 A 02-04-1996	
		WO 9300106 A1 07-01-1993	
FR 2935379	A1	05-03-2010	CN 102137652 A 27-07-2011
			EP 2331056 A1 15-06-2011
			FR 2935379 A1 05-03-2010
			KR 20110059844 A 07-06-2011
			WO 2010026325 A1 11-03-2010
US 6046163	A	04-04-2000	AT 245436 T 15-08-2003
			AU 1449497 A 11-08-1997
			CZ 9600169 A3 13-08-1997
			DE 69723671 D1 28-08-2003
			DE 69723671 T2 22-04-2004
			DK 874640 T3 17-11-2003
			EP 0874640 A1 04-11-1998
			ES 2207714 T3 01-06-2004
			JP 4005134 B2 07-11-2007
			JP 2000503314 A 21-03-2000
			PT 874640 E 31-12-2003
			US 6046163 A 04-04-2000
			WO 9726003 A1 24-07-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/050392

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K38/13 A61K47/18 A61K9/10 A61P17/00 A61K9/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, 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
Y	US 5 504 068 A (KOMIYA KATSUO [JP] ET AL) 2 avril 1996 (1996-04-02) abrégé; exemples 5, 1, 2, 7-17, 4, 18 -----	1-3,5-9
A	DUMONT S ET AL: "Two new lipoaminoacids with complementary modes of action: new prospects to fight out against skin aging.", INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE FEB 2010 LNKD- PUBMED:19732187, vol. 32, no. 1, février 2010 (2010-02), pages 9-27, XP002655182, ISSN: 1468-2494 abrégé page 18, colonne 1 - page 19, colonne 2; figure 15 ----- -/-	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 31 mai 2012		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 08/06/2012
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Laffargue-Haak, T

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	FR 2 935 379 A1 (SEPPIC SA [FR]) 5 mars 2010 (2010-03-05) cité dans la demande abrégé page 4, ligne 34 - page 5, ligne 2; exemples 2, 3; tableau 1 -----	4
A	US 6 046 163 A (STUCHLIK MILAN [CS] ET AL) 4 avril 2000 (2000-04-04) abrégé colonne 2, ligne 48 - ligne 56; exemple 3 -----	4
Y	OLIVRY THIERRY ET AL: "Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials.", VETERINARY DERMATOLOGY FEB 2010 LNKD- PUBMED:20187910, vol. 21, no. 1, février 2010 (2010-02), pages 4-22, XP002655183, ISSN: 1365-3164 * p. 13, Oral ciclosporin - p. 14, 1 * -----	1-3,5-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/050392

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5504068	A	02-04-1996	AU 2000592 A	25-01-1993
			CA 2090417 A1	28-12-1992
			EP 0547229 A1	23-06-1993
			FI 930836 A	24-02-1993
			IE 922045 A1	30-12-1992
			JP 5310591 A	22-11-1993
			NZ 243297 A	25-11-1993
			PT 100622 A	30-09-1993
			SK 11993 A3	07-07-1993
			US 5504068 A	02-04-1996
			WO 9300106 A1	07-01-1993
FR 2935379	A1	05-03-2010	CN 102137652 A	27-07-2011
			EP 2331056 A1	15-06-2011
			FR 2935379 A1	05-03-2010
			KR 20110059844 A	07-06-2011
			WO 2010026325 A1	11-03-2010
US 6046163	A	04-04-2000	AT 245436 T	15-08-2003
			AU 1449497 A	11-08-1997
			CZ 9600169 A3	13-08-1997
			DE 69723671 D1	28-08-2003
			DE 69723671 T2	22-04-2004
			DK 874640 T3	17-11-2003
			EP 0874640 A1	04-11-1998
			ES 2207714 T3	01-06-2004
			JP 4005134 B2	07-11-2007
			JP 2000503314 A	21-03-2000
			PT 874640 E	31-12-2003
			US 6046163 A	04-04-2000
			WO 9726003 A1	24-07-1997