

(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
4 novembre 2010 (04.11.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/125315 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C08B 30/18 (2006.01) *C11D 11/00* (2006.01)
B01D 61/14 (2006.01) *A61L 2/18* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050815

(22) Date de dépôt international :
29 avril 2010 (29.04.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0952879 30 avril 2009 (30.04.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
ROQUETTE FRERES [FR/FR]; F-62136 Lestrem (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BIGUET, Marc** [FR/FR]; 2 rue des Charmes, F-62840 Neuve Chapelle (FR). **BOURDAIN, Stéphane** [FR/FR]; 22 rue des Treilles, F-62400 Bethune (FR). **DUFLOT, Pierrick** [FR/FR]; 773 rue de la Neuve Voie, F-62136 La Couture (FR).

(74) Mandataires : **GALLOIS, Valérie** et al.; Becker & Associates, 25 rue Louis Le Grand, F-75 002 Paris (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, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

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

Publiée :

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

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(54) Title : METHOD FOR PURIFYING GLUCOSE POLYMERS FOR PERITONEAL DIALYSIS SOLUTIONS

(54) Titre : PROCEDE DE PURIFICATION DE POLYMERES DE GLUCOSE DESTINES AUX SOLUTIONS DE DIALYSE PERITONEALE

(57) Abstract : The invention relates to a method for purifying glucose polymers for the production of peritoneal dialysis solutions, characterized in that it includes at least one step of processing activated carbon and/or granular black, at least one sterilizing filtration step, at least one heat treatment step, and at least one ultrafiltration step.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un procédé de purification de polymères de glucose destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une étape de traitement au charbon actif et/ou au noir granulaire, au moins une étape de filtration stérilisante, au moins une étape de traitement thermique, et au moins une étape d'ultrafiltration.



WO 2010/125315 A1

PROCEDE DE PURIFICATION DE POLYMERES DE GLUCOSE DESTINES AUX
SOLUTIONS DE DIALYSE PERITONEALE

5 La présente invention se rapporte à un procédé de purification de polymères de glucose destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale.

La dialyse péritonéale est un type de dialyse qui a pour objectif d'éliminer les déchets tels que l'urée, la créatinine,
10 l'excès de potassium ou l'excédent d'eau que les reins ne parviennent pas ou plus à épurer du plasma sanguin. Ce traitement médical est indiqué en cas d'insuffisance rénale chronique terminale.

La dialyse péritonéale utilise deux principes mis en action
15 grâce à la propriété physiologique de perméabilité du péritoine : l'ultrafiltration de liquide et l'épuration des déchets par diffusion.

Le péritoine est une membrane séreuse, d'une surface de 2 m²
environ, composée de deux feuillets : le feuillet pariétal
20 tapissant la face interne des parois (abdomen, petit bassin, diaphragme) et le feuillet viscéral entourant les organes. L'afflux sanguin y est très important du fait du grand nombre de vaisseaux et capillaires sanguins, notamment au niveau du feuillet pariétal. La surface du réseau vasculaire représente environ 1 m².
25 Entre les deux feuillets, se loge un espace virtuel : la cavité péritonéale. Pour effectuer la dialyse, un liquide artificiel, le dialysat, est introduit dans la cavité péritonéale. Ce liquide sera ensuite évacué après un temps de contact déterminé.

Les dialysats les plus couramment utilisés sont composés
30 d'une solution tampon (du lactate ou du bicarbonate) à pH acide (5,2 - 5,5) ou physiologique (7,4) à laquelle est ajoutée des électrolytes (sodium, calcium, magnésium, chlore) et un agent osmotique (du glucose ou un polymère de glucose, tel que l'« icodextrine » présent dans la solution pour dialyse
35 péritonéale ambulatoire EXTRANEAL® commercialisée par la société BAXTER).

Les électrolytes et l'agent osmotique jouent chacun un rôle dans le mécanisme d'échange, selon leurs propriétés physico-chimiques respectives :

- 5 - les déchets du métabolisme (tels que l'urée ou la créatinine) ou autres électrolytes en surabondance que le rein n'élimine plus ou insuffisamment via l'appareil urinaire et les urines, vont s'extraire du plasma sanguin par diffusion des éléments vers le dialysat dont les taux de concentration de ces mêmes éléments sont moindres ;
- 10 - l'excédent d'eau, que le rein élimine normalement pour la régulation du volume plasmatique, va être attiré par osmolarité ; ce processus est nommé ultrafiltration ; le taux d'ultrafiltration varie en fonction de la concentration du dialysat en glucose ou en polymère de glucose : plus la solution sera concentrée, plus l'eau
15 présente dans le corps sera captée par le dialysat.

Cependant, bien que le glucose ait l'avantage d'être relativement sûr et peu coûteux, il a un certain nombre d'inconvénients. En raison de sa petite taille, le glucose traversant rapidement le péritoine mène à la perte de gradient osmotique et à la perte d'ultrafiltration dans les 2 à 4 heures
20 d'infusion.

Par ailleurs, l'introduction quotidienne du dialysat peut provoquer à terme un risque d'altération de la membrane péritonéale, contraignant l'emploi de cette méthode pour une durée
25 limitée dans le temps, généralement entre deux et dix ans.

Le cathéter implanté dans la cavité péritonéale est une porte d'entrée propice aux germes. Les nombreuses manipulations sur le cathéter lors des phases d'infusion et de drainage augmentent le risque d'infection locale ou générale

30 Il a été suggéré que les caractéristiques d'ultrafiltration des solutions de dialyse péritonéale pourraient être meilleures en remplaçant le glucose par des substances de haut poids moléculaire, telles que des polymères de glucose.

Les polymères de glucose standards sont produits par
35 hydrolyse acide ou enzymatique d'amidon de céréales ou de tubercules.

L'hydrolyse acide de l'amidon, totalement aléatoire, ou son hydrolyse enzymatique un peu plus ordonnée, fournissent des mélanges de glucose et de polymères du glucose qui comportent des molécules très courtes, de faible Degré de polymérisation (ou D.P.), aussi bien que des molécules très longues, de D.P. élevé. Les polymères de glucose ont ainsi un poids moléculaire extrêmement varié.

Dans le domaine plus particulier de l'utilisation des polymères du glucose destinés à la dialyse péritonéale continue et ambulatoire, la demande de brevet européen EP 207.676 enseigne qu'il est préféré des polymères de glucose formant des solutions limpides et incolores à 10 % dans l'eau, ayant un poids moléculaire moyen en poids (Mw) de 5.000 à 100.000 daltons et un poids moléculaire moyen en nombre (Mn) inférieur à 8.000 daltons.

De tels polymères de glucose comprennent aussi de façon préférée au moins 80 % de polymères du glucose dont le poids moléculaire est compris entre 5.000 et 50.000 daltons, peu ou pas de glucose ou de polymères du glucose de DP inférieur ou égal à 3 (poids moléculaire 504) et peu ou pas de polymères de glucose de poids moléculaire supérieur à 100.000 (DP voisin de 600).

En d'autres termes, les polymères de glucose préférés sont des polymères de glucose de faible indice de polymolécularité (valeur obtenue en calculant le rapport Mw/Mn).

On conçoit en effet aisément pour cette application que les monomères ou polymères de faible poids moléculaire traversent rapidement la paroi péritonéale et sont ainsi sans intérêt durable pour la création d'un gradient de pression osmotique, et que les polymères de très haut poids moléculaire, dénués de pouvoir osmotique, sont à éviter et même à proscrire puisque potentiellement dangereux s'il leur advenait de précipiter consécutivement à leur rétrogradation.

Les procédés proposés dans cette demande de brevet EP 207.676 pour obtenir ces polymères de glucose de faible indice de polymolécularité consistent :

- soit à effectuer une précipitation fractionnée d'une maltodextrine à l'aide d'un solvant miscible à l'eau,

- soit à effectuer une filtration moléculaire de cette même maltodextrine au travers de différentes membranes possédant un seuil de coupure ou d'exclusion adéquat.

Dans les deux cas, ces procédés visent à éliminer à la fois
5 les polymères de très haut poids moléculaire et les monomères ou oligomères de faible poids moléculaire.

Ces procédés ne donnent toutefois pas satisfaction tant du point de vue de leur mise en œuvre que du point de vue des rendements et de la qualité des produits qu'ils permettent
10 d'obtenir.

Soucieuse de mettre au point un procédé de fabrication d'un hydrolysats d'amidon complètement soluble dans l'eau et de faible indice de polymolécularité préférentiellement inférieur à 2,5, ayant de préférence un Mn inférieur à 8.000 daltons et possédant
15 un Mw compris entre 12.000 et 20.000 daltons, procédé qui soit dépourvu des inconvénients de l'art antérieur, la société Demanderesse, s'est attachée à résoudre ce problème dans son brevet EP 667.356.

Ce procédé consiste à :

20 - hydrolyser par voie acide un lait d'amidon waxy (ou cireux) jusqu'à un D.E. compris entre 8 et 15 ;

- éventuellement compléter cette hydrolyse acide par une hydrolyse enzymatique à l'aide d'alpha-amylase bactérienne jusqu'à un D.E. compris entre 11 et 18 ;

25 - chromatographier sur résines cationiques fortes macroporeuses sous forme alcaline ou alcalino-terreuse cet hydrolysats double acide-enzyme ;

- collecter l'hydrolysats d'amidon exclu lors de cette étape de chromatographie.

30 Dans ce brevet, pour obtenir un hydrolysats d'amidon présentant un indice de polymolécularité inférieur à 2,5, il est collecté l'hydrolysats d'amidon exclu lors de cette étape de chromatographie dans un rendement pondéral de l'ordre de 60 % de l'hydrolysats mis en oeuvre à l'étape de chromatographie.

35 Cet hydrolysats d'amidon en question contient alors de préférence moins de 3 % de glucose et de polymères de glucose de

DP inférieur ou égal à 3 et moins de 0,5 % de polymères de glucose de DP supérieur à 600.

Il est admis par les experts du domaine de la dialyse péritonéale que ces polymères de glucose, utilisés pour leur
5 pouvoir osmotique, donnent toute satisfaction.

Il n'en reste pas moins que le traitement par dialyse péritonéale présente un certain nombre d'inconvénients liés aux risques du procédé.

Un des risques majeurs est la péritonite.

10 Le soupçon clinique de la péritonite est diagnostiqué lors du développement d'un trouble dans le dialysat associé avec les manifestations cliniques variables que sont la douleur abdominale, la nausée, le vomissement, la diarrhée et la fièvre.

Ces épisodes de la péritonite sont provoqués par des
15 infections bactériennes intrapéritonéales, et le diagnostic est habituellement facilement établi par les cultures positives de dialysat.

La « péritonite stérile », également décrite en tant que péritonite aseptique, chimique, ou culture-négative, est quant à
20 elle typiquement provoquée par un irritant chimique ou un corps étranger.

Depuis l'introduction de l'icodextrine pour la préparation de solutions de dialyse péritonéales, des cas sporadiques de péritonite aseptique ont été rapportés pouvant être liées à des
25 causes diverses et notamment l'induction par des substances pro-inflammatoires potentiellement présentes.

Par ailleurs, les tests décrits aujourd'hui dans les Pharmacopées pour la détection de substances pyrogènes sont les suivants :

- 30 - Le test de détection des endotoxines bactériennes, composants majoritaires des bactéries Gram négatives (test LAL),
- Le test pyrogène lapin.

Bien que généralement fiables, ces deux tests présentent leurs limites.

35 Le test pyrogène lapin est fondé sur la détection indirecte de substances pyrogènes par la mesure d'une élévation de

température du lapin auquel a été injecté le produit contenant ces substances (réponse fébrile).

Ce test peut donner lieu à des faux négatifs, si la substance indésirable présente une activité biologique trop faible
5 ou une concentration trop basse pour induire une réponse systémique pyrogène.

Cependant, cette substance peut posséder une activité biologique ou concentration suffisante pour produire une réaction inflammatoire locale.

10 Le test LAL quant à lui ne détecte que les endotoxines bactériennes (LPS) ainsi que les β glucanes, composants des parois de flores fongiques.

Les autres impuretés biologiques (ADN,...) ne sont pas détectées. Il en est de même pour les peptidoglycanes, composants
15 majoritaires des membranes cellulaires des bactéries Gram positives.

La manifestation des péritonites aseptiques observées avec les solutions de dialyse péritonéale contenant de l'icodextrine témoigne donc, pour certains cas, de la façon dont certaines
20 substances peuvent échapper aux tests décrits dans les pharmacopées et peuvent être à l'origine d'effets cliniques indésirables.

Pour remédier à cette situation, la société BAXTER propose de placer les efforts dans la détection des contaminants
25 microbiens Gram positifs.

En particulier, dans son brevet EP 1.720.999, la société BAXTER propose de développer une méthode basée sur la détection des peptidoglycanes, qui sont les composants majeurs des membranes des bactéries Gram positives, notamment dans les polymères de
30 glucose destinés à la préparation de solution pour dialyse péritonéale.

Cette méthode consiste à réaliser sur les polymères de glucose :

- un essai de « biocharge » pour détecter un microorganisme
35 Gram positif thermophile acidophile particulier : *Alicyclobacillus acidocaldarius*, puis

- une stérilisation desdits polymères de glucose, puis

- un test consistant à ajouter un réactif capable de réagir avec les peptidoglycanes pour induire une réaction en cascade de sérine-protéase,
- une quantification desdits peptidoglycanes.

5 S'il est déterminé que la quantité de ces peptidoglycanes recherchée dans les polymères de glucose est inférieure à un certain seuil (10 ng/ml d'une solution à 7,5% de polymère de glucose, soit 133 ng/g de polymères de glucose), ces polymères de glucose sont alors utilisés pour préparer la solution de dialyse
10 péritonéale proprement dite.

En d'autres termes, pour empêcher la survenue de ces épisodes de péritonites aseptiques, la société BAXTER propose pour la fabrication et l'usage des solutions de dialyse péritonéale, un protocole de détection de peptidoglycanes dans la solution de
15 dialyse péritonéale.

Par ailleurs, s'il est évoqué dans ce brevet EP 1.720.999 le traitement amont des polymères de glucose, il ne l'est qu'au moyen de résines d'affinités susceptibles de piéger les peptidoglycanes en tant que tels.

20 Il n'est donc pas envisagé de modifier le procédé de fabrication des polymères de glucose de telle sorte que le produit final soit dépourvu de contamination par des bactéries acidothermophiles de type *Alicyclobacillus acidocaldarius* ou par des débris membranaires de ces bactéries particulières.

25 Par conséquent, il existe un besoin non satisfait de fournir, par un procédé de préparation et de purification sécurisé, des substances destinées à la dialyse péritonéale de meilleure qualité, en l'occurrence des polymères de glucose, afin d'assurer que ces substances sont efficacement dépourvues de
30 substances contaminantes.

La société Demanderesse a donc trouvé que ce besoin pouvait être satisfait par la mise en œuvre d'un procédé de purification remarquable, combinant un certain nombre d'étapes de traitement au charbon actif / noir granulaire, de filtration (microfiltration et
35 ultrafiltration) et de traitement thermique dans un agencement propre à empêcher toute contamination.

Le procédé de purification de polymères de glucose destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale conforme à l'invention est plus particulièrement caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5 - au moins une étape de traitement au charbon actif et/ou au noir granulaire,
 - au moins une étape de filtration stérilisante,
 - au moins une étape de traitement thermique, et
 - au moins une étape d'ultrafiltration.

10 Il est important de noter que la combinaison de ces quatre étapes garantissent la quasi-absence de contaminants de toute nature quelle que soit leur taille (e.g. endotoxines, peptidoglycanes et β -glucanes).

 Ce procédé est appliqué sur les polymères de glucose
15 destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale finis, c'est-à-dire ceux qui seront utilisés pour la préparation de la solution de dialyse.

 Le caractère sécurisé d'un tel procédé permet plus particulièrement de limiter les contrôles bactériens au terme
20 dudit procédé au test de haute sensibilité de détection des peptidoglycanes mis au point et validée par la société Demanderesse (qui sera décrit ci-après), et au test de détection des endotoxines (test LAL).

 Par « quasi-absence », on entend au sens de l'invention une
25 quantification à des seuils bien inférieurs à ce qui est décrit dans les tests de Pharmacopées, i.e. :

 - pour les endotoxines (et β glucanes) via le test LAL (méthode gel clot en point final) utilisant des réactifs fabriqués par CHARLES RIVER-ENDOSAFE (Lysat LAL de sensibilité 0,015 E.U/ml
30 réf. OR15015 et endotoxines CSE 500 ng ou 10 ng par flacon réf.E110 ou E120) : ≤ 0.6 EU/g

 - pour les peptidoglycanes (et β -glucanes) via un test de haute sensibilité mis au point par la société Demanderesse : < 8 ng/g de polymères de glucose (ainsi bien inférieur au seuil de
35 référence décrit dans le brevet EP 1.720.999 pour les peptidoglycanes).

Par « test de haute sensibilité mis au point et validé par la société Demanderesse », on entend un test développé et validé par la société Demanderesse, en adaptant le kit SLP-HS single set ref. 293-58301 fabriqué et commercialisé par la société WAKO Pure
5 Chemical Industries Ltd.

Ce test consiste à additionner le réactif dit « SLP-HS » (Silkworm Larvea Plasma-High sensitivity) réactif préparé à partir du plasma de ver à soie, capable de :

- réagir avec les peptidoglycanes et β -glucanes contenus
10 dans une solution de polymère de glucose préparée à 5 % dans de l'eau (eau spéciale pour test LAL par exemple),
- induire une réaction en cascade de sérine-protéase et
- de détecter et/ou de quantifier lesdits peptidoglycanes et β -glucanes au moyen d'un lecteur de tubes TOXINOMETER fabriqué et
15 commercialisé par la société WAKO Pure Chemical Industries Ltd à des seuils très faibles, i.e. :

- une limite de détection (LD) à un seuil d'environ 0,05 ng/ml (soit 1 ng/g de polymère de glucose) et
- une limite de quantification (LQ) à un seuil d'environ
20 0,15 ng/ml (3 ng/g de polymère de glucose).

(LD et LQ déterminées dans le produit polymère de glucose testé)

De manière plus précise, le test SLP-HP consiste à :

- préparer le polymère de glucose à tester en solution à 5 %
25 dans de l'eau de qualité adéquate (eau spéciale pour test LAL par exemple),

- réaliser une gamme étalon de peptidoglycanes dans l'eau sur le domaine d'application de 0,04 à 2,5 ng/ml (valeurs cibles) avec le standard de peptidoglycanes (extrait de *Staphylococcus*
30 *Aureus*) du kit SLP-HS single set pour l'établissement d'une droite d'étalonnage (régression linéaire en échelle logarithmique $Ta = f(\text{teneur en PG})$),

- introduire 100 μ l de la solution préparée à tester dans le tube HS-SLP après reconstitution par ajout de 100 μ l du diluant
35 (fourni dans le kit précédemment cité),

- introduire le tube SLP-HS dans le puit d'incubation du lecteur de tube TOXINOMETER (WAKO Pure Chemical Ltd) thermostaté à

30°C et paramétré selon les conditions prescrites par le fabricant,

la teneur en PG de la solution à tester est calculée au moyen de la droite d'étalonnage établie.

5 Le résultat est exprimé en ng/ml de solution à 5 % testée puis en ng/g de polymère de glucose.

Il est remarquable que les quantités de ces peptidoglycanes/ β glucanes dans le polymère de glucose au final obtenu grâce au procédé conforme à l'invention sont garanties bien inférieures à
10 8 ng/g de polymère de glucose, soit au minimum et environ 16 fois inférieur au seuil décrit dans le brevet EP 1.720.999.

Dans le procédé de purification des polymères de glucose destinés à la dialyse péritonéale, comme il a été décrit plus haut, le premier des quatre moyens mis en œuvre consiste à
15 utiliser du charbon actif et/ou du noir granulaire dans une configuration particulière.

La société Demanderesse recommande de mettre en œuvre ce moyen dans au moins une des trois variantes suivantes :

- en première variante du procédé conforme à l'invention :
20 dans le cas de l'utilisation du noir granulaire, cette configuration repose sur un fonctionnement à contre-courant.

Le temps de séjour dans la colonne est d'environ trois heures. La percolation se fait à une vitesse de l'ordre de 2 m/h à une température de l'ordre de 80°C pour éviter la contamination
25 bactérienne.

Le contact entre l'hydrolysat d'amidon à purifier avec le noir granulaire se fait à contre-courant au sens où l'hydrolysat d'amidon à purifier entre tout d'abord en contact avec le noir granulaire saturé en bas de colonne.

30 L'hydrolysat d'amidon purifié est donc récupéré au sommet de la colonne de noir granulaire, en même temps que le noir granulaire purifié.

De cette manière, la dernière couche de noir granulaire en haut de colonne sert de « barrière de sécurité ».

35 On peut contrôler cet arrangement en mettant en œuvre des opérations de « chasse » de noir granulaire. La colonne est

stoppée, on soutire par le bas le noir granulaire saturé, que l'on remplace par le haut avec du noir granulaire régénéré.

Le noir granulaire saturé est désucre avant d'être régénéré par traitement thermique en four à sole.

5 Au démarrage, et par sécurité, les premiers m³ d'hydrolysat d'amidon de basses matières sèches sont déclassés.

Le suivi de l'abaissement du taux de contaminants (endotoxines, peptidoglycanes et β -glucanes) peut être analysé en faisant un certain nombre de prélèvements (cinq par exemple) du
10 bas de la colonne vers le haut.

- en deuxième variante du procédé conforme à l'invention : dans le cas de l'utilisation du charbon actif, cette configuration repose sur un traitement au charbon actif « en double ».

L'hydrolysat d'amidon entrant est mélangé avec du charbon
15 actif (entre 0,5% et 1,5 % sur la matière sèche à traiter) à une température comprise entre 70 et 75°C pendant une heure.

L'hydrolysat d'amidon est ensuite filtré et analysé.

L'hydrolysat d'amidon subit alors un traitement de même nature. Ce deuxième traitement est le traitement dit « de
20 sécurité ».

La société Demanderesse recommande d'utiliser dans ces deux étages du charbon actif de porosité différente, de manière à prendre en compte la variabilité de la taille des contaminants.

- en troisième variante du procédé conforme à l'invention,
25 il est choisi de combiner un étage de noir granulaire et un étage de charbon actif.

La société Demanderesse recommande alors de placer la colonne de noir granulaire en tête de cette combinaison.

Les conditions de mise en œuvre de ces deux étages sont
30 conformes à ce qui est décrit ci-avant.

Le deuxième des quatre moyens mis en œuvre pour purifier les polymères de glucose destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale conforme à l'invention consiste à utiliser une filtration stérilisante.

35 Cette étape de filtration stérilisante consiste principalement en une filtration membranaire de diamètre de pore de 0,22 μ m, précédé le cas échéant d'une préfiltration membranaire

d'un diamètre de pore de 0,45 µm (respectant ainsi « l'essai de stérilité » tel que décrit dans la Pharmacopée Européenne - 6ème édition, chapitre 2.6.1. *Stérilité*).

5 Cette étape permet de retenir toute contamination par des microorganismes, et notamment les bactéries acidothermophiles de type *Alicyclobacillus acidocaldarius*, leur taille étant supérieure aux diamètres des pores de filtration.

10 La filtration est réalisée par plusieurs filtres à cartouches insérées dans un carter vertical vers lequel le sirop est dirigé. Ces filtres à cartouches sont fournis par les sociétés PALL ou MILLIPORE par exemple. La taille des cartouches peut être de 10, 20 ou 30 pouces, et le nombre de cartouches installées permet d'obtenir une surface de filtration suffisante afin de passer un débit de produit entre 1 et 20 l/minutes/m².

15 Ces filtres à cartouches ont des capacités de résistance pour un travail en continu à haute température, de l'ordre de 75°C et pour passer le débit précédemment cité durant une période supérieure de 700 h.

20 Le fait de travailler à une température supérieure à 75°C permet de limiter tout développement microbologique, notamment des flores thermophiles.

25 Leur résistance à la température permet également de réaliser une stérilisation avant leur mise en service. Cette stérilisation consiste à faire passer de la vapeur 2 bars à travers le carter pendant une période de 20 minutes. Cette stérilisation est suivie par un rinçage à l'eau purifiée (au sens de la Pharmacopée) pendant une période de 5 minutes.

30 Ces filtres possèdent également des capacités de résistance à certains produits chimiques utilisés pour les opérations de nettoyage des équipements, et notamment l'acide peracétique à une concentration de 5°/oo.

35 Un test d'intégrité est réalisable sur ces cartouches à l'aide d'un intégritest de la société MILLIPORE par exemple. Ce test d'intégrité est réalisé à la mise en place des cartouches afin d'en vérifier le montage. Ce test est ensuite réalisé avant chaque nettoyage des équipements et enfin avant le démontage afin de valider leur bon fonctionnement durant la phase de production.

Le delta de pression (ΔP) de travail de ces filtres ne doit pas dépasser les 2 bars afin de garantir leur intégrité. Si tel est le cas, ces filtres doivent être remplacés par de nouveaux.

Le troisième des quatre moyens mis en œuvre pour purifier
5 les polymères de glucose destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale conforme à l'invention consiste à utiliser un traitement thermique.

Plus particulièrement, un traitement thermique dont le couple temps / température est choisi de manière à réduire la
10 biocharge en microorganismes thermophiles susceptibles de contaminer les polymères de glucose.

Cette étape de traitement thermique consiste alors à chauffer à une température comprise entre 100 et 130°C, de préférence à une température de 120°C, pendant 1 à 5 minutes, de
15 préférence 2 minutes.

Cette étape de traitement à température élevée pendant une courte durée n'a aucune commune mesure avec les heures de traitement thermique classiquement réalisé dans l'état de la technique par ébullition de milieu réactionnel afin par exemple de
20 dénaturer les protéines (notamment pour inactiver les enzymes).

Le traitement thermique selon l'invention est réalisé à l'aide d'un échangeur tubulaire dans lequel l'hydrolysate d'amidon chromatographié circule, et est entouré d'une calandre alimentée par de la vapeur 2 bars afin d'y réguler une température de
25 l'ordre de 120°C.

Cet échangeur tubulaire étant par exemple fabriqué par la société ACTINI, est constitué de plusieurs parties :

- une section de récupération d'énergie produit/produit entre l'entrée et la sortie de la zone
- 30 - une section de chauffage à l'aide de vapeur 2 bars
- une section de chambrage intégrée et modulable en fonction du temps de séjour souhaitée.

La longueur de cet échangeur est calculée afin de garantir le temps de séjour souhaité suivant le débit d'alimentation. Par
35 exemple le débit d'alimentation peut être compris entre 3000 et 4000 litres/heure pour une section de chambrage de l'ordre de 100 à 130 litres.

Ce traitement thermique permettant une réduction de d'au moins 2 log sur les microorganismes, et notamment les bactéries acidothermophiles de type *Alicyclobacillus acidocaldarius*.

Le quatrième des quatre moyens mis en œuvre pour purifier
5 les polymères de glucose destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale conforme à l'invention consiste à utiliser une ultrafiltration.

Plus particulièrement, le seuil de coupure est choisi de manière à retenir les contaminants éventuels dans le rétentat.

10 La membrane d'ultrafiltration présente alors un seuil de coupure compris entre 30.000 et 100.000 daltons, de préférence de l'ordre de 50.000 daltons.

La surface du filtre détermine la capacité de filtration du filtre. Cette surface étant déterminée en fonction de la nature du
15 fluide et du débit à traiter.

Le seuil de coupure permet de retenir les microorganismes, et notamment les bactéries acidothermophiles de type *Alicyclobacillus acidocaldarius*, ainsi qu'une partie des endotoxines, peptidoglycanes et β -glucanes, leur taille étant comprise entre
20 1.000 et 100.000 Daltons.

Les membranes d'ultrafiltration peuvent être de type céramique ou organique. Ces deux types de membranes ayant une résistance différente à la température, il sera préféré les membranes de type céramique qui permettent de travailler à des
25 températures supérieures à 75°C.

Leur résistance à la température permet de réaliser une stérilisation à la vapeur avant leur mise en service. Cette stérilisation consiste à faire passer de la vapeur 2 bars à travers le carter pendant une période de 20 minutes. Cette
30 stérilisation est suivie par un rinçage à l'eau purifiée pendant une période de 20 minutes.

Il convient ainsi également de travailler à une température supérieure à 75°C pour éviter tout développement microbologique.

Ces filtres possèdent également des capacités de résistance
35 à certains produits chimiques utilisés pour le nettoyage des équipements, et notamment l'acide peracétique à une concentration de 5°/oo et la soude à une concentration de 1 %.

La pression du sirop d'alimentation est comprise entre 5 et 10 bars et régulée par la pompe alimentant ce module. Dans le cas où la pression maximale est atteinte mais que le débit de sirop est trop faible, il convient de réaliser un nettoyage à la soude des membranes afin qu'elles retrouvent une pleine efficacité.

Le suivi de l'abaissement du taux de contaminants (endotoxines, peptidoglycanes et β -glucanes) peut être analysé en faisant des prélèvements périodiques sur le filtrat.

Ce quatrième moyen permet avec les trois autres moyens de garantir dans le produit final la présence d'un éventuel contaminant de type peptidoglycanes, endotoxines et/ou β -glucanes à une valeur inférieure aux seuils définis ci-avant.

Un des procédés conformes à l'invention préféré pour l'obtention de polymères de glucose destiné à la préparation de solution pour dialyse péritonéale peut être ainsi détaillé par la succession des étapes suivantes :

- 1) obtenir un lait d'amidon waxy d'une matière sèche finale comprise entre 35 et 40 %,
- 2) hydrolyser par voie acide le lait d'amidon waxy ainsi obtenu et éventuellement, compléter cette hydrolyse acide par une hydrolyse enzymatique à l'aide d'alpha-amylase bactérienne jusqu'à un D.E. compris entre 9 et 14, de préférence entre 10 et 13,
- 3) réaliser sur l'hydrolysate d'amidon ainsi obtenu une étape de traitement au charbon actif et/ou au noir granulaire,
- 25 4) mettre en œuvre une filtration stérilisante consistant en deux filtrations membranaires de diamètre de pore de 0,45 μ m puis 0,22 μ m,
- 5) chromatographier sur résines cationiques fortes macroporeuses sous forme alcaline ou alcalino-terreuse cet hydrolysate ;
- 30 6) collecter l'hydrolysate d'amidon, plus précisément les polymères de glucose, exclu lors de cette étape de chromatographie,
- 7) mettre en œuvre sur ces polymères de glucose une étape de traitement thermique à une température de 120°C pendant 2 minutes,
- 35 8) réaliser une étape de traitement au charbon actif et/ou au noir granulaire,

9) mettre en œuvre une filtration stérilisante consistant en deux filtrations membranaires de diamètre de pore de 0,45 µm puis 0,22 µm,

10) réaliser une ultrafiltration d'un seuil de coupure compris entre 30.000 et 100.000 daltons, de préférence de l'ordre de 50.000 daltons.

Il apparaît que cette succession d'étapes permet de sécuriser, pas à pas, l'obtention des polymères de glucose destinés à la préparation de solution pour dialyse péritonéale.

10 Une première étape de traitement au charbon actif et/ou au noir granulaire est effectuée sur l'hydrolysate d'amidon.

Une étape de filtration stérilisante est effectuée sur l'hydrolysate d'amidon traité sur charbon actif et/ou au noir granulaire, avant son passage sur chromatographie.

15 Enfin, l'hydrolysate d'amidon chromatographié subit quatre étapes de purification successive :

- traitement thermique,
- charbon actif et/ou noir granulaire,
- filtration stérilisante,
- 20 - ultrafiltration.

Ces polymères de glucose sont alors utilisés pour préparer la solution de dialyse péritonéale proprement dite.

Afin de garantir dans la durée l'efficacité du procédé de purification conforme à l'invention, il est choisi de procéder au nettoyage régulier des équipements mis en œuvre pour ladite purification des polymères de glucose.

Ce procédé est caractérisé alors en ce que l'on réalise :

a) après la production du 4^{ème} lot de produit fini, une première opération de nettoyage qui consiste en :

- 30
- au moins une étape de lavage à l'eau pour éliminer le polymère de glucose,
 - au moins une étape de désinfection, et
 - au moins une étape de rinçage à l'eau purifiée.

b) après la production du 12^{ème} lot de produit fini, une seconde opération de nettoyage qui consiste en :

- 35
- au moins une étape de lavage à l'eau pour éliminer le polymère de glucose,

- au moins une étape de détergence,
- au moins une étape de rinçage à l'eau,
- au moins une étape de désinfection, et
- au moins une étape de rinçage à l'eau purifiée.

5 L'étape de lavage à l'eau pour éliminer le polymère de glucose est appliqué jusqu'à l'obtention d'une mesure de lecture réfractométrique inférieure à 0,5.

L'étape de désinfection consiste en un traitement à l'acide peracétique dilué à 0,05 % pendant au moins 10 minutes ou consiste
10 en un traitement à la vapeur à une pression de 2 bars pendant au moins 20 minutes.

L'étape de détergence consiste en un traitement à la soude diluée à 1 % pendant au moins 30 minutes.

L'étape de rinçage à l'eau purifiée est appliquée pendant au
15 moins 5 minutes.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples qui suivent, lesquels se veulent illustratifs et non limitatifs.

Exemple 1 :

20

La matière première pour l'obtention des polymères de glucose selon l'invention est produite à partir d'amidon de maïs waxy de la manière suivante :

- nettoyage du maïs de manière à garder exclusivement les
25 grains de maïs entier,

- trempe du maïs ainsi nettoyé en présence d'acide lactique de manière à assouplir les grains,

- broyage humide, puis séparation des différents
constituants, i.e. germe, enveloppe cellulosique, protéines et
30 amidon,

- nettoyage de l'amidon à contre courant avec de l'eau
sanitisée de manière à purifier l'amidon aussi bien physico-
chimiquement que bactériologiquement,

- centrifugation et séchage de l'amidon,

35 - mise en suspension de l'amidon dans une eau sanitisée à une matière sèche finale de 40 % et à une Température de 45°C à 50°C,

- acidification de la suspension d'amidon par addition d'HCl à un pH < 2, et accroissement de la température jusqu'à 115 à 120°C pendant 6 à 8 minutes,

5 - floculation des protéines et des matières grasses à ce pH,
- neutralisation de la suspension à pH 5,

- filtration de la suspension sur terre de diatomées (de manière à retenir les protéines, les matières grasses et la cellulose résiduelles),

10 - déminéralisation sur résine cationique forte et résine anionique faible,

- traitement au charbon actif à une Tp de 70-80°C et à un pH de 4 à 4,5 ; ce qui élimine les impuretés colorées et réduit le niveau d'impuretés microbiologiques.

15 Le charbon actif poudre étant ajouté à une concentration comprise entre 0,2 et 0,5% sur sec est retenu sur un filtre céramique de 10 µm chargé auparavant avec un agent filtrant,

- concentration par passage sur évaporateur à film tombant,
- atomisation de la solution concentrée dans un atomiseur de type MSD commercialisée par la société NIRO.

20 Cet hydrolysate d'amidon est conforme à la monographie de la pharmacopée européenne (réf Maltodextrines : 1542).

- o pH : 4,0 - 7,0 pour une solution à solution 10 %,
- o I. d. : conforme,
- o Perte à la dessiccation : 6 % max
- 25 o DE : < 20
- o Cendres sulfuriques : 0,5 % max
- o SO₂ : 20 ppm max
- o Métaux lourds : < 10 ppm
- o *E. coli* : absent / g
- 30 o Salmonelles : absent / 10 g
- o Germes viables totaux : 100 CFU/g max (EP 1000 CFU/g)
- o Moisissures : 100 CFU/g max

En complément, nous analysons les lots produits sur les valeurs de :

- 35 - contamination en levures + moisissures : 150 CFU/10 g max, soit 15 / g max
- germes aérobies : 500 CFU/10 g max, soit 50/g max

- Endotoxines (test LAL gel clot en point final) : 20 EU/g max

- Peptidoglycanes : (test validé SLP-HS) : 2700 ng/g max

Les conditions d'obtention des polymères de glucose conformes à l'invention à partir de l'hydrolysat d'amidon ainsi obtenu sont les suivantes :

1) Préparation de l'eau / Qualité de l'eau

- purification de l'eau par filtration sur 3 µm ; traitement sur charbon actif, déminéralisation sur résines échangeuses de cations et d'anions, et filtration à nouveau (UA),

- deux réservoirs utilisés :

o 10 m³ pour la dissolution de l'hydrolysat d'amidon, les étapes de rinçage et nettoyage de l'atomiseur,

o 60 m³ pour le process principal (nettoyage des réservoirs, ses suspensions de charbon actif et de la chromatographie

2) Chromatographie

- solubilisation de l'hydrolysat d'amidon avec de l'eau purifiée de manière à obtenir une MS de 35 - 45 % à une température comprise entre 60 - 85°C,

- filtration stérilisante de l'hydrolysat d'amidon par passage sur 0,45 µm puis 0,22 µm, réalisée à un ΔP < 3 bars,

- séparation chromatographique par exclusion stérique (SEC) réalisée à l'aide d'un système continu composé de 6 séries de double plateaux de 1 m³ de résine chacun. La résine mise en œuvre est une PCR145K commercialisée par la société Purolite.

La solution qui traverse cette résine présente une température comprise entre 75 et 85°C à 35-45 % de MS.

La durée de chaque séquence définit le process.

Dans le cas présent, la durée de chaque séquence est de 15 minutes.

Le contrôle est effectué par une analyse de distribution du poids moléculaire et l'analyse du rendement de chromatographie, de la manière suivante : (Quantité de matière sèche de la fraction voulue)/ (Quantité de matière sèche de l'alimentation)

Les poids moléculaires les plus faibles interagissent avec la résine et les haut poids moléculaires sont élués à l'eau purifiée.

- concentration est effectuée par évaporation en film
5 tombant à une MS de 35 - 45 %.

- réalise un traitement thermique à une température de 120°C pendant 2 minutes,

- ajout de charbon actif entre 0,5 et 1,5 % de la masse totale de l'hydrolysate d'amidon à 75°C avec des résines
10 cationiques (1 à 3 l) pour contrôler le pH (4 - 4,5) et anioniques (5 à 10 l) pour contrôler le pH (5,5 - 6),

- filtration réalisée sur filtres à manches en polypropylène avec $\Delta P < 5$ bars, en 5 à 6 heures par lot.

- seconde et troisième filtration sur 1,5 et 0,45 μm sont
15 ensuite effectuées

- puis sur 0,22 et 0,1 μm ,

- ultrafiltration sur membrane d'un seuil de coupure de l'ordre de 40.000 Da

Pour l'atomisation : alimentation à 500 kgs /h avec une
20 solution à 40% de MS et à 250°C dans un atomiseur de type MSD commercialisé par la société Niro.

Le produit atomisé présente à sa sortie une humidité de inférieure à 6 %.

On refroidit le produit alors en lit d'air fluidisé
25 comprenant 3 zones de refroidissement alimentée par de l'air à 40, 30 et 20°C. Le produit obtenu est ensuite tamiser sur 800 μm afin de retirer les agrégats.

De l'ordre de 500 kgs de produit fini sont obtenus à partir de 800 kgs de maltodextrines départ, soit un rendement de l'ordre
30 de 60%.

La détermination de la contamination éventuelle du circuit est réalisée par l'analyse de la teneur en peptidoglycanes et endotoxines sur le produit fini.

Pour exemple, les teneurs habituellement observées et
35 mesurées sur les lots du produit fini (exprimés par g de polymère de glucose) sont pour les critères spécifiés ci-dessus les suivants :

Levures et moisissures : 0 / g

Germes aérobies : 0/g

Endotoxines (test LAL gel clot en point final) : ≤ à 0.3
EU/g.

5 Peptidoglycanes (test validé SLP-HS) : < 3 ng/g

B. acidocaldarius : 1 /g

Exemple 2

10 Il est décidé de tester l'efficacité du procédé de purification de polymères de glucose, destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale, conforme à l'invention (i.e. caractérisés par la mise en œuvre de chacune des 4 étapes de traitement), par rapport à un procédé de purification n'utilisant
15 que deux, voire trois des quatre étapes du procédé conforme à l'invention (une étape de traitement au charbon actif et une étape de filtration stérilisante dans un premier cas de figure, une étape de traitement au charbon actif, une étape de filtration stérilisante et une étape de traitement thermique dans un deuxième
20 cas de figure).

1) mise en œuvre du procédé de purification en deux étapes :

Les détails des conditions opératoires sont ceux définis dans l'exemple 1 à l'exception des étapes de traitement thermique
25 et d'ultrafiltration non utilisés dans ce premier cas.

On choisit un lot « A » de polymères de glucose dont les analyses microbiologiques ont donné les résultats suivants :

Levures et moisissures : < 50 / 10 g

Germes aérobies : 50 / 10 g

30 Endotoxines : 19 EU/g (test LAL gel clot en point final)

Peptidoglycanes : 1520 ng/g (test validé SLP-HS)

B. acidocaldarius : 1 / g

Ce procédé utilise du charbon actif en poudre de marque
35 NORIT SX+ à 0,65 % sec/sec et le traitement est appliqué durant un temps de contact de 1 heure.

On applique ensuite une étape de filtration stérilisante avec des filtres cartouche en série commercialisés par la société MILLIPORE de 0,45 µm et de 0,22 µm.

Le produit fini « B » présente alors les résultats
5 microbiologiques suivants :

	Levures et moisissures :	0 / g
	Germes aérobies :	0 / g
	Endotoxines :	< 0,3 EU/g (test LAL gel clot en point final)
10	Peptidoglycanes :	47 ng/g (test validé SLP-HS)
	<i>B. acidocaldarius</i> :	0 / g

2) mise en œuvre du procédé de purification en trois étapes

On applique au produit fini « B » les conditions opératoires
15 suivantes :

- préparation d'une solution à 10 % de matière sèche avec de l'eau purifiée,
- traitement thermique à 120°C pendant 2 minutes
- concentration à 30 % de matière sèche

Le produit fini « C » présente alors les résultats
20 microbiologiques suivants :

	Levures et moisissures :	0 / g
	Germes aérobies :	0 / g
	Endotoxines :	< 0,3 EU/g (test LAL gel clot en point final)
25	Peptidoglycanes :	< 20 ng/g (test validé SLP-HS)
	<i>B. acidocaldarius</i> :	0 / g

3) mise en œuvre du procédé de purification conforme à
30 l'invention

On applique au produit fini « C » les conditions opératoires
suivantes :

- ultrafiltration sur une membrane de seuil de coupure de 40.000 daltons

Le produit fini « D » présente alors les résultats
35 microbiologiques suivants :

	Levures et moisissures :	0 / g
--	--------------------------	-------

	Germes aérobies :	0 / g
	Endotoxines :	< 0,3 EU/g (test LAL gel clot en point final)
	Peptidoglycanes :	< 3 ng/g (test validé SLP-HS)
5	<i>B. acidocaldarius</i> :	0 / g

Il apparaît clairement que le procédé de purification conforme à l'invention permet de garantir un taux de contaminant en peptidoglycanes remarquablement bas ; le procédé de purification en deux étapes et en trois étapes ne permettant pas, à partir du lot « A » de récupérer un polymère de glucose présentant même un taux de contaminant en peptidoglycanes inférieur à la valeur seuil de 8 ng/g qui en autoriserait l'utilisation en dialyse péritonéale.

Il est ainsi prouvé que même s'il advenait qu'un des lots de polymères de glucose se révélait anormalement chargé en peptidoglycanes, le procédé de purification conforme à l'invention permettrait d'en réduire efficacement le contenu, garantissant ainsi une teneur en contamination bien inférieure à la limite de tolérance communément admise.

Exemple 3

Pour garantir la qualité des circuits mis en œuvre, on procède au lavage régulier des équipements de la manière suivante.

On choisit ici le nettoyage d'une cuve de dissolution de matière première (hydrolysat d'amidon).

Après utilisation de cette cuve pour la production de 12 lots de produit fini, nous appliquons les séquences suivantes :

- lavage à l'eau par un système de nettoyage en place (NEP) afin de retirer toute trace de produit (hydrolysat d'amidon).

L'efficacité de ce lavage est contrôlée par une mesure de lecture réfractométrique (LR) sur les eaux de lavage en sortie de cette cuve (LR < 0.5)

- introduction de soude du fabricant Solvay à 1 % par le même système de NEP pendant 30 minutes.

- rinçage à l'eau pour éliminer les traces de soude. L'efficacité de ce rinçage est contrôlée par une mesure de pH sur les eaux de rinçage en sortie de cette cuve.

- introduction d'acide peracétique Bactipal de la société
5 SEPPIC dilué à 0.05% par le même système de NEP pendant 10 minutes.

- rinçage à l'eau purifiée pour éliminer les traces d'acide. L'efficacité de ce rinçage est contrôlée par un test peroxydes sur les eaux de rinçage en sortie de cette cuve.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de purification de polymères de glucose destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale, caractérisé en ce qu'il comprend :

- au moins une étape de traitement au charbon actif et/ou au noir granulaire,
- au moins une étape de filtration stérilisante,
- au moins une étape de traitement thermique, et
- au moins une étape d'ultrafiltration.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape de filtration stérilisante consiste en deux filtrations membranaires d'un diamètre de pore de 0,45 µm puis 0,22 µm.

3. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'étape de traitement thermique consiste à chauffer à une température comprise entre 100 et 130°C, de préférence à une température de 120°C, pendant 1 à 5 minutes, de préférence 2 minutes.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le traitement au charbon actif ou au noir granulaire consiste en deux étages, le premier composé de charbon actif, le second composé de charbon actif ou de noir granulaire.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que s'il s'agit de purifier des polymères de glucose, la membrane d'ultrafiltration présente un seuil de coupure compris entre 30.000 et 100.000 daltons, de préférence de l'ordre de 50.000 daltons.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à :

- 1) obtenir un lait d'amidon waxy d'une matière sèche finale comprise entre 35 et 40 %,

2) hydrolyser par voie acide le lait d'amidon waxy ainsi obtenu et éventuellement, compléter cette hydrolyse acide par une hydrolyse enzymatique à l'aide d'alpha-amylase bactérienne jusqu'à un D.E. compris entre 9 et 14, de préférence entre 10 et 13,

5 3) réaliser sur l'hydrolysât d'amidon ainsi obtenu une étape de traitement au charbon actif et/ou au noir granulaire,

4) mettre en œuvre une filtration stérilisante consistant en deux filtrations membranaires de diamètre de pore de 0,45 µm puis 0,22 µm,

10 5) chromatographier sur résines cationiques fortes macroporeuses sous forme alcaline ou alcalino-terreuse cet hydrolysât ;

6) collecter les polymères de glucose exclus lors de cette étape de chromatographie,

15 7) mettre en œuvre sur ces polymères de glucose une étape de traitement thermique à une température de 120°C pendant 2 minutes,

8) réaliser une étape de traitement au charbon actif et/ou au noir granulaire,

20 9) mettre en œuvre une filtration stérilisante consistant en deux filtrations membranaires de diamètre de pore de 0,45 µm puis 0,22 µm,

10) réaliser une ultrafiltration d'un seuil de coupure compris entre 30.000 et 100.000 daltons, de préférence de l'ordre de 50.000 daltons.

25

7. Procédé de nettoyage des équipements mis en œuvre pour la purification des polymères de glucose selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend :

30 a) après la production du 4^{ème} lot de produit fini, une première opération de nettoyage consistant en :

- au moins une étape de lavage à l'eau pour éliminer le polymère de glucose,

- au moins une étape de désinfection, et

35 - au moins une étape de rinçage à l'eau purifiée.

b) après la production du 12^{ème} lot de produit fini, une seconde opération de nettoyage consistant en :

- au moins une étape de lavage à l'eau pour éliminer le polymère de glucose,
- au moins une étape de détergence,
- au moins une étape de rinçage à l'eau,
- 5 - au moins une étape de désinfection, et
- au moins une étape de rinçage à l'eau purifiée.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'étape de lavage à l'eau pour éliminer le polymère de glucose est
10 appliqué jusqu'à l'obtention d'une mesure de lecture réfractométrique inférieure à 0,5.

9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'étape de désinfection consiste en un traitement à l'acide
15 peracétique dilué à 0,05 % pendant au moins 10 minutes ou consiste en un traitement à la vapeur à une pression de 2 bars pendant au moins 20 minutes.

10. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que
20 l'étape de détergence consiste en un traitement à la soude diluée à 1 % pendant au moins 30 minutes.

11. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que
25 l'étape de rinçage à l'eau purifiée est appliquée pendant au moins 5 minutes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050815

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C08B30/18 B01D61/14 C11D11/00 A61L2/18
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)
B01D C08B C12P A61M A61K A61L C11D B08B

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 928 135 A (MILNER JEREMIAH) 23 December 1975 (1975-12-23) claims 1-13; example 1 -----	1-6
X	US 6 284 140 B1 (SOMMERMEYER KLAUS [DE] ET AL) 4 September 2001 (2001-09-04) column 3, lines 2-6; example 1 -----	1-6
X	US 2005/142167 A1 (BACKER DANIEL [FR] ET AL) 30 June 2005 (2005-06-30) tables 151-153 paragraph [0113]; example 3; table V -----	1-6
Y	EP 0 667 356 A (ROQUETTE FRERES [FR]) 16 August 1995 (1995-08-16) cited in the application example -----	1-6
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2010

Date of mailing of the international search report

12/10/2010

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

Gerber, Myriam

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050815

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 369 432 A (ROQUETTE FRERES [FR]) 10 December 2003 (2003-12-10) paragraphs [0131], [0132] -----	1-6
Y	EP 1 108 434 A (KUROKAWA KIYOSHI [JP]; MIYATA TOSHIO [JP] KUROKAWA KIYOSHI [JP]; MIYATA) 20 June 2001 (2001-06-20) paragraphs [0048] - [0051] -----	1-6
A	EP 1 006 128 A (ROQUETTE FRERES [FR]) 7 June 2000 (2000-06-07) paragraphs [0047], [0048] -----	1-6
Y	WO 97/02753 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; OLSEN HANS SEJR [DK]) 30 January 1997 (1997-01-30) claim 2; example 9 page 4, line 31 - page 5, line 26 page 7, lines 9-17 page 10, lines 9-15 -----	7-11
Y	US 2008/105282 A1 (FERNHOLZ PETER J [US] ET AL) 8 May 2008 (2008-05-08) paragraphs [0005], [00 9], [0 12] - [0014], [0 26], [0 33] - [0036], [0 43], [0 54], [0 72]; claim 1 -----	7-11
Y	US 2004/194810 A1 (STROTHOFF WERNER [DE] ET AL) 7 October 2004 (2004-10-07) paragraph [0006]; claim 45 -----	7-11
Y	WO 2005/102546 A1 (TETRA LAVAL HOLDINGS & FINANCE [CH]; BAKE KLAUS [DE]; RINGSTROEM ROLAN) 3 November 2005 (2005-11-03) claims 1, 2; figures 1, 2 page 2, lines 22-27 page 3, lines 23-29 -----	7-11

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-6

Method for purifying glucose polymers for use in the production of peritoneal dialysis solutions

2. Claims: 7-11

Method for cleaning equipment used in the method as per claims 1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050815

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3928135	A	23-12-1975	GB 1444901 A	04-08-1976
US 6284140	B1	04-09-2001	NONE	
US 2005142167	A1	30-06-2005	NONE	
EP 0667356	A	16-08-1995	AT 167875 T	15-07-1998
			AU 685555 B2	22-01-1998
			AU 1222395 A	24-08-1995
			CA 2142528 A1	16-08-1995
			DE 69503157 D1	06-08-1998
			DE 69503157 T2	21-01-1999
			DK 667356 T3	12-04-1999
			ES 2117837 T3	16-08-1998
			FI 950614 A	16-08-1995
			FR 2716199 A1	18-08-1995
			JP 3983826 B2	26-09-2007
			JP 8085701 A	02-04-1996
			NO 950546 A	16-08-1995
			ZA 9501104 A	12-02-1996
EP 1369432	A	10-12-2003	AT 335767 T	15-09-2006
			CA 2430557 A1	06-12-2003
			CN 1468867 A	21-01-2004
			DE 60307366 T2	16-08-2007
			DK 1369432 T3	11-12-2006
			ES 2269943 T3	01-04-2007
			FR 2840612 A1	12-12-2003
			JP 4476566 B2	09-06-2010
			JP 2004161998 A	10-06-2004
			PT 1369432 E	29-12-2006
			US 2004014961 A1	22-01-2004
EP 1108434	A	20-06-2001	AU 756847 B2	23-01-2003
			AU 5304599 A	14-03-2000
			CA 2339879 A1	02-03-2000
			CA 2664159 A1	02-03-2000
			CN 1324248 A	28-11-2001
			EP 2070535 A1	17-06-2009
			WO 0010606 A1	02-03-2000
			JP 3811008 B2	16-08-2006
			NO 20010931 A	23-04-2001
			US 2005267045 A1	01-12-2005
			US 6919326 B1	19-07-2005
EP 1006128	A	07-06-2000	AT 274526 T	15-09-2004
EP 1006128	A		AU 771311 B2	18-03-2004
			AU 6303099 A	06-07-2000
			CA 2290810 A1	04-06-2000
			DE 69919665 D1	30-09-2004
			DE 69919665 T2	08-09-2005
			ES 2227988 T3	01-04-2005
			FR 2786775 A1	09-06-2000
			JP 4071909 B2	02-04-2008
			JP 2000169502 A	20-06-2000
			JP 2008069364 A	27-03-2008
			PT 1006128 E	31-01-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050815

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 6630586 B1	07-10-2003
WO 9702753	A1 30-01-1997	AR 002835 A1	29-04-1998
		AU 695776 B2	20-08-1998
		AU 6512996 A	10-02-1997
		EP 0840553 A2	13-05-1998
US 2008105282	A1 08-05-2008	US 2008121250 A1	29-05-2008
US 2004194810	A1 07-10-2004	NONE	
WO 2005102546	A1 03-11-2005	AT 438465 T	15-08-2009
		AU 2005235510 A1	03-11-2005
		BR PI0510054 A	16-10-2007
		CN 1946490 A	11-04-2007
		DK 1755797 T3	19-10-2009
		EA 200601944 A1	27-04-2007
		EP 1755797 A1	28-02-2007
		ES 2329260 T3	24-11-2009
		SE 527439 C2	07-03-2006
		SE 0401030 A	23-10-2005
		US 2008276968 A1	13-11-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050815

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C08B30/18 B01D61/14 C11D11/00 A61L2/18 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) B01D C08B C12P A61M A61K A61L C11D B08B				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
X	US 3 928 135 A (MILNER JEREMIAH) 23 décembre 1975 (1975-12-23) revendications 1-13; exemple 1	1-6		
X	US 6 284 140 B1 (SOMMERMEYER KLAUS [DE] ET AL) 4 septembre 2001 (2001-09-04) colonne 3, ligne 2-6; exemple 1	1-6		
X	US 2005/142167 A1 (BACKER DANIEL [FR] ET AL) 30 juin 2005 (2005-06-30) tableaux 151-153 alinéa [0113]; exemple 3; tableau V	1-6		
Y	EP 0 667 356 A (ROQUETTE FRERES [FR]) 16 août 1995 (1995-08-16) cité dans la demande exemple	1-6		

-/--				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</td> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</td> </tr> </table>			<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
<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	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale			
4 octobre 2010	12/10/2010			
Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé			
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gerber, Myriam			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050815

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 1 369 432 A (ROQUETTE FRERES [FR]) 10 décembre 2003 (2003-12-10) alinéas [0131], [0132] -----	1-6
Y	EP 1 108 434 A (KUROKAWA KIYOSHI [JP]; MIYATA TOSHIO [JP] KUROKAWA KIYOSHI [JP]; MIYATA) 20 juin 2001 (2001-06-20) alinéas [0048] - [0051] -----	1-6
A	EP 1 006 128 A (ROQUETTE FRERES [FR]) 7 juin 2000 (2000-06-07) alinéas [0047], [0048] -----	1-6
Y	WO 97/02753 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; OLSEN HANS SEJR [DK]) 30 janvier 1997 (1997-01-30) revendication 2; exemple 9 page 4, ligne 31 - page 5, ligne 26 page 7, ligne 9-17 page 10, ligne 9-15 -----	7-11
Y	US 2008/105282 A1 (FERNHOLZ PETER J [US] ET AL) 8 mai 2008 (2008-05-08) alinéas [0005], [00 9], [0 12] - [0014], [0 26], [0 33] - [0036], [0 43], [0 54], [0 72]; revendication 1 -----	7-11
Y	US 2004/194810 A1 (STROTHOFF WERNER [DE] ET AL) 7 octobre 2004 (2004-10-07) alinéa [0006]; revendication 45 -----	7-11
Y	WO 2005/102546 A1 (TETRA LAVAL HOLDINGS & FINANCE [CH]; BAKE KLAUS [DE]; RINGSTROEM ROLAN) 3 novembre 2005 (2005-11-03) revendications 1, 2; figures 1, 2 page 2, ligne 22-27 page 3, ligne 23-29 -----	7-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2010/050815

Cadre n° II Observations – lorsqu’il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l’objet d’une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :

2. Les revendications n^{os} parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :

3. Les revendications n^{os} parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n° III Observations – lorsqu’il y a absence d’unité de l’invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}:
4. Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}.

- Remarque quant à la réserve**
- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.
- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-6

Procédé de purification de polymères de glucose destinés à la fabrication de solutions de dialyse péritonéale

2. revendications: 7-11

Procédé de nettoyage d'équipements mis en oeuvre dans le procédé des revendications 1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050815

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 3928135	A	23-12-1975	GB	1444901 A	04-08-1976
US 6284140	B1	04-09-2001	AUCUN		
US 2005142167	A1	30-06-2005	AUCUN		
EP 0667356	A	16-08-1995	AT	167875 T	15-07-1998
			AU	685555 B2	22-01-1998
			AU	1222395 A	24-08-1995
			CA	2142528 A1	16-08-1995
			DE	69503157 D1	06-08-1998
			DE	69503157 T2	21-01-1999
			DK	667356 T3	12-04-1999
			ES	2117837 T3	16-08-1998
			FI	950614 A	16-08-1995
			FR	2716199 A1	18-08-1995
			JP	3983826 B2	26-09-2007
			JP	8085701 A	02-04-1996
			NO	950546 A	16-08-1995
			ZA	9501104 A	12-02-1996
EP 1369432	A	10-12-2003	AT	335767 T	15-09-2006
			CA	2430557 A1	06-12-2003
			CN	1468867 A	21-01-2004
			DE	60307366 T2	16-08-2007
			DK	1369432 T3	11-12-2006
			ES	2269943 T3	01-04-2007
			FR	2840612 A1	12-12-2003
			JP	4476566 B2	09-06-2010
			JP	2004161998 A	10-06-2004
			PT	1369432 E	29-12-2006
			US	2004014961 A1	22-01-2004
EP 1108434	A	20-06-2001	AU	756847 B2	23-01-2003
			AU	5304599 A	14-03-2000
			CA	2339879 A1	02-03-2000
			CA	2664159 A1	02-03-2000
			CN	1324248 A	28-11-2001
			EP	2070535 A1	17-06-2009
			WO	0010606 A1	02-03-2000
			JP	3811008 B2	16-08-2006
			NO	20010931 A	23-04-2001
			US	2005267045 A1	01-12-2005
			US	6919326 B1	19-07-2005
EP 1006128	A	07-06-2000	AT	274526 T	15-09-2004
EP 1006128	A		AU	771311 B2	18-03-2004
			AU	6303099 A	06-07-2000
			CA	2290810 A1	04-06-2000
			DE	69919665 D1	30-09-2004
			DE	69919665 T2	08-09-2005
			ES	2227988 T3	01-04-2005
			FR	2786775 A1	09-06-2000
			JP	4071909 B2	02-04-2008
			JP	2000169502 A	20-06-2000
			JP	2008069364 A	27-03-2008
			PT	1006128 E	31-01-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050815

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		US 6630586 B1	07-10-2003
WO 9702753	A1 30-01-1997	AR 002835 A1	29-04-1998
		AU 695776 B2	20-08-1998
		AU 6512996 A	10-02-1997
		EP 0840553 A2	13-05-1998
US 2008105282	A1 08-05-2008	US 2008121250 A1	29-05-2008
US 2004194810	A1 07-10-2004	AUCUN	
WO 2005102546	A1 03-11-2005	AT 438465 T	15-08-2009
		AU 2005235510 A1	03-11-2005
		BR PI0510054 A	16-10-2007
		CN 1946490 A	11-04-2007
		DK 1755797 T3	19-10-2009
		EA 200601944 A1	27-04-2007
		EP 1755797 A1	28-02-2007
		ES 2329260 T3	24-11-2009
		SE 527439 C2	07-03-2006
		SE 0401030 A	23-10-2005
		US 2008276968 A1	13-11-2008