



Office de la Propriété

Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2335913 C 2010/10/19

(11)(21) **2 335 913**

(12) **BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT**

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1999/06/29
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/01/06
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2010/10/19
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2000/12/28
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1999/001564
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2000/000208
(30) Priorité/Priority: 1998/06/29 (FR98/08249)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 35/08* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
YVIN, JEAN-CLAUDE, FR;
CADUDAL, ISABELLE, FR;
TABARY, OLIVIER, FR

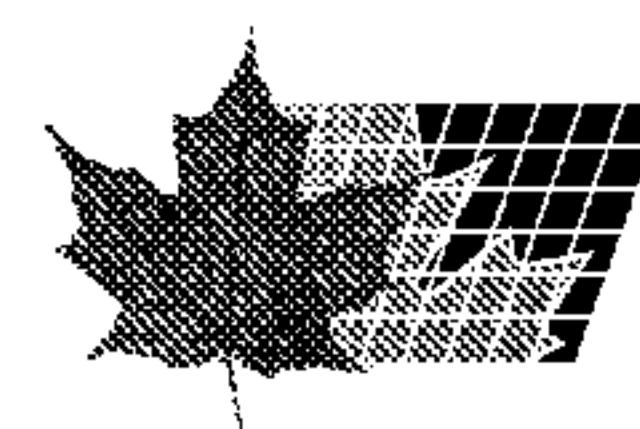
(73) Propriétaire/Owner:
LABORATOIRE DE LA MER, FR

(74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

(54) Titre : UTILISATION DE SOLUTIONS SALINES ISOOSMOTIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET
MEDICAMENTS CERUMENOLYTIQUES A BASE DE CES SOLUTIONS
(54) Title: USE OF ISO-OSMOTIC SALINE SOLUTIONS, METHOD FOR PREPARING SAME AND CERUMENOLYTIC
MEDICINES BASED ON SAID SOLUTIONS

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention a pour objet l'utilisation de solutions salines isoosmotiques, notamment obtenues à partir de l'eau de mer, pour l'obtention d'un médicament destiné à un traitement céruménolytique.



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

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

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

DOMAINE TECHNIQUE

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

Elle vise également le procédé de préparation de ce médicament.

TECHNIQUE ANTÉRIEURE

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

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

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

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

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

RÉSUMÉ DE L'INVENTION

La Société Demanderesse a le mérite d'avoir mis au point, à l'issue de travaux de recherche approfondis, un

1a

médicament céruménolytique d'une efficacité nettement supérieure à celle des produits céruménolytiques qui existent déjà.

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

Dans un aspect, l'invention concerne l'utilisation d'une solution saline isoosmotique pour l'obtention d'un médicament destiné à un traitement céruménolytique.

L'invention concerne également l'utilisation mentionnée ci-dessus, d'une solution saline isoosmotique, caractérisée en ce qu'elle est obtenue à partir de l'eau de mer.

L'invention concerne également l'utilisation mentionnée ci-dessus, d'une solution saline isoosmotique caractérisée:

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

L'invention concerne également l'utilisation mentionnée ci-dessus, d'une solution saline isoosmotique.

Cette solution saline isoosmotique est caractérisée :

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

TABLEAU A

Solution (Na)	de 2000 à 2600 mg/l
Potassium (K)	de 40 à 80 mg/l
Chlorures (Cl)	de 5800 à 6000 mg/l
Calcium (Ca)	de 300 à 400 mg/l
Magnésium (Mg)	de 1200 à 1500 mg/l

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

BRÈVE DESCRIPTION DES FIGURES

- la figure 1 est un graphique comparatif montrant la variation de la densitométrie d'un exemple de solution saline selon l'invention (A) et de diverses solutions salines de l'art antérieur, en fonction du temps; et
- la figure 2 est un graphique comparatif montrant la variation de la densitométrie d'un autre exemple de solution saline selon l'invention (A') et de diverses solutions salines de l'art antérieur, en fonction du temps.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

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

2a

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

Cette eau est analysée, décantée puis rapidement :

- désodée par la technique d'électrodialyse jusqu'à ce que l'isotonicité soit d'environ 9 équivalents-grammes de chlorure de sodium au litre,
- filtrée et
- stockée dans des conditions stériles en cuve en acier inoxydable.

Elle est de nouveau analysée à ce stade pour vérifier :

- sa stérilité,
- son isotonicité (physiologique).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'examen des photos correspondantes montre la supériorité de la solution saline isoosmotique utilisée selon 5 l'invention.

L'effet céruménolytique de la solution saline, isoosmotique utilisée, conformément à l'invention et des produits céruménolytiques de l'art antérieur identifiés ci-dessus a également été analysé par densitométrie (il s'agit 10 d'analyses effectuées à l'aide du densitomètre BIORAD, des images numérisées correspondant aux différentes solutions A à G et A' à G', prises en photo), ceci pour évaluer l'effet de dissolution des bouchons de cérumen par l'examen du trouble qui apparaît dans les tubes. Plus la valeur de la 15 densitométrie mesurée est grande, plus le trouble est important et plus l'effet céruménolytique est grand.

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

Le tableau B concerne la première série d'essais.

20

TABLEAU B

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

Dans ce tableau, on a indiqué pour chaque solution la valeur mesurée de la densitométrie au temps 0 (T=0), puis 25 après 3 min (T=3), 5 min (T=5), 15 min (T=15), 30 min (T=30) et 45 min (t=45).

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

TABLEAU C

5

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

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

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

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

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

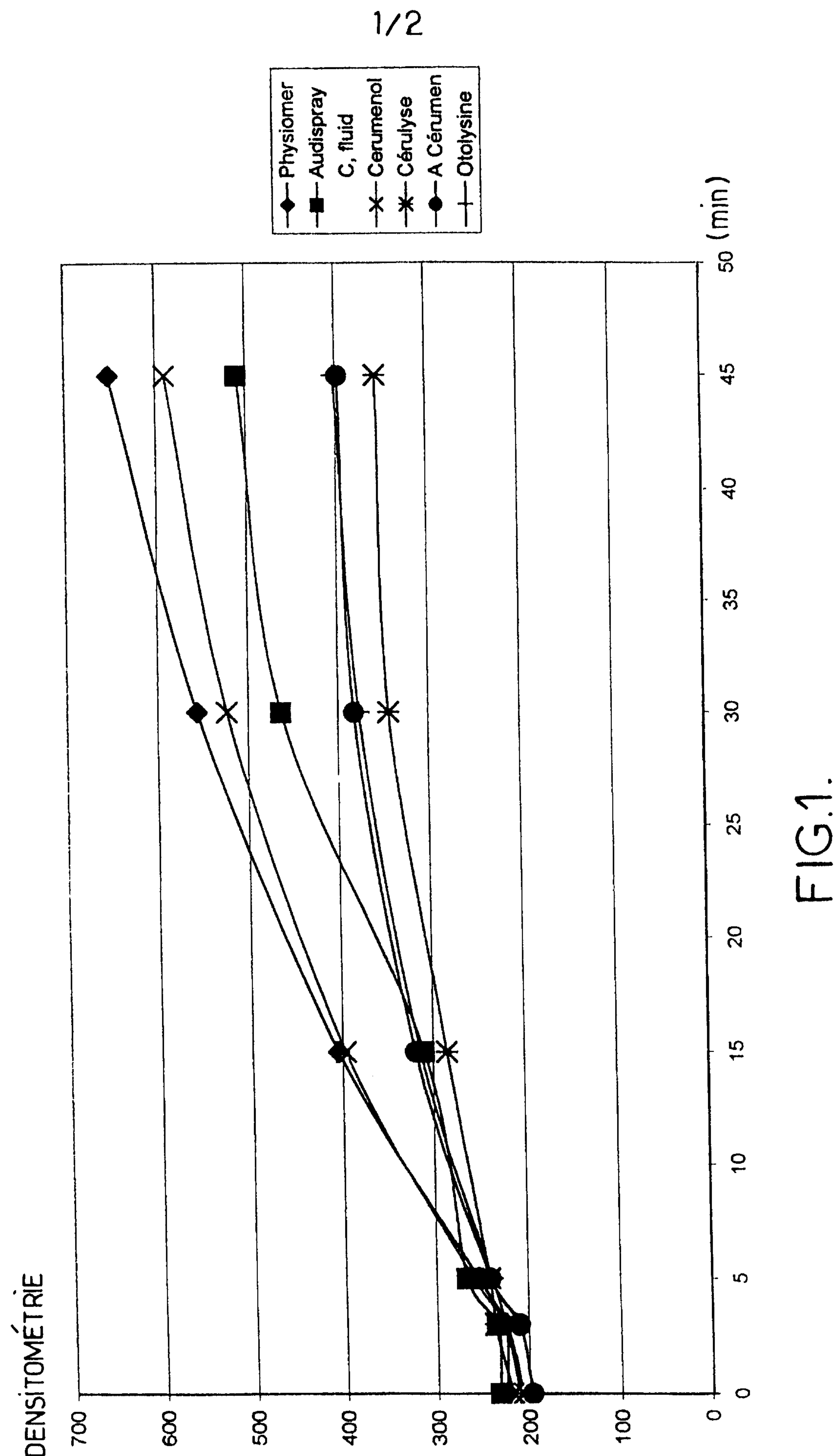
A titre d'hygiène régulière, on peut les appliquer avantageusement deux à trois fois par semaine, et plus dans le cas des porteurs de prothèses auditives, afin de favoriser le bon fonctionnement de l'appareil.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une solution saline isoosmotique pour l'obtention d'un médicament destiné à un traitement céruménolytique.
2. Utilisation selon la revendication 1 d'une solution saline isoosmotique caractérisée en ce qu'elle est obtenue à partir de l'eau de mer.
3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 d'une solution saline isoosmotique caractérisée:
 - par un pH de 7,8 à 8,3
 - par une densité de 1,008 à 1,01
 - par une teneur en matières sèches de 1 à 2% en poids
 - par une osmolarité de 305 à 315 mOs/kg et
 - par une constitution chimique résultant, pour ce qui est de ses principaux éléments, du tableau A ci-après:

TABLEAU A

Solution (Na)	de 2000 à 2600 mg/l
Potassium (K)	de 40 à 80 mg/l
Chlorures (Cl)	de 5800 à 6000 mg/l
Calcium (Ca)	de 300 à 400 mg/l
Magnesium (Mg)	de 1200 à 1500 mg/l



2/2

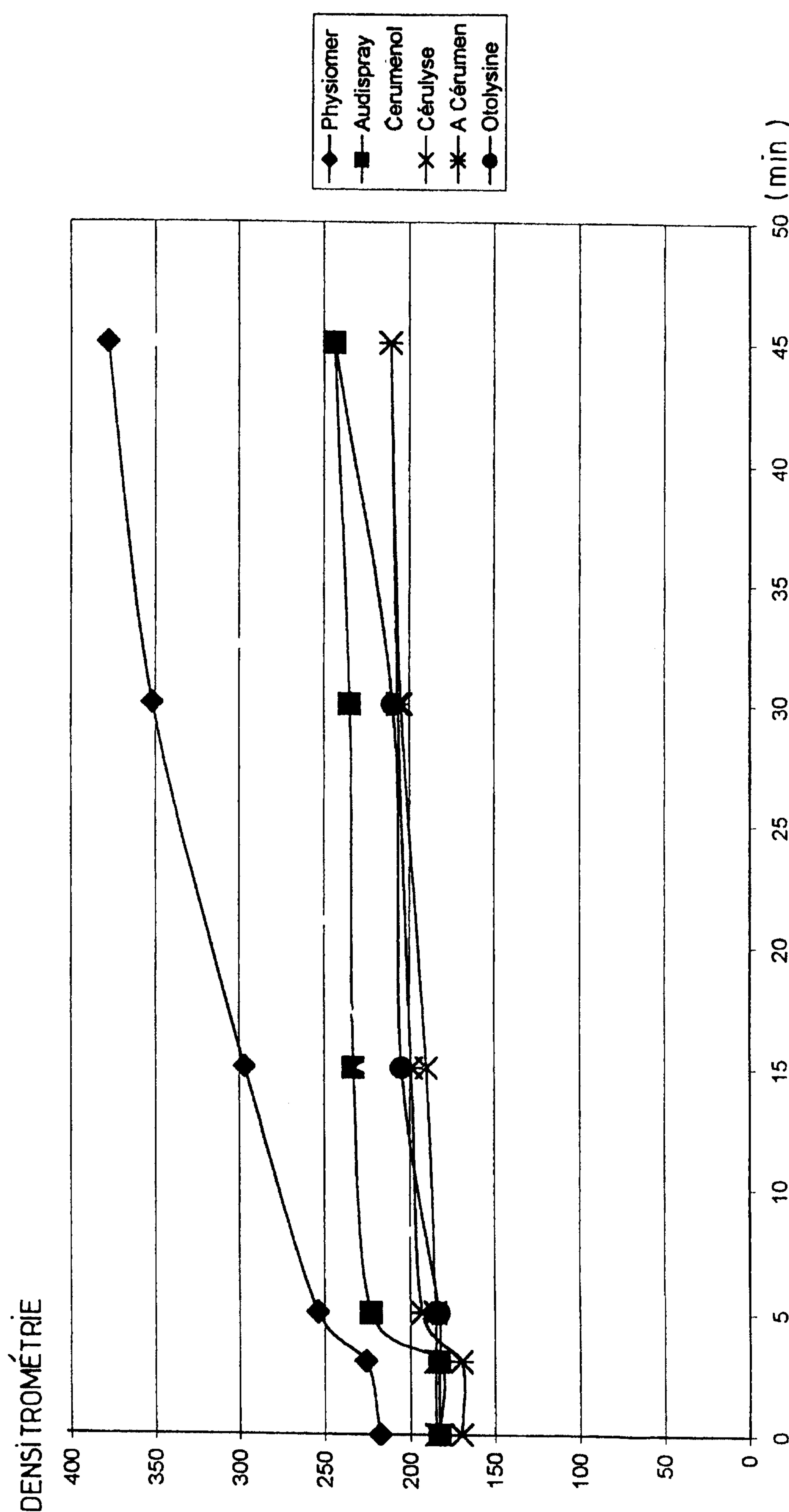


FIG. 2.