

(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  
16 juin 2011 (16.06.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2011/070168 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/107 (2006.01) A61K 35/64 (2006.01)  
A61K 36/00 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01)  
A61P 17/02 (2006.01) A61K 31/21 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2010/069412

(22) Date de dépôt international :

10 décembre 2010 (10.12.2010)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

2009/0780 11 décembre 2009 (11.12.2009) BE

(72) Inventeur; et

(71) Déposant : DEBETENCOURT, Jean-Jacques  
[BE/GB]; Palmerston 40, Lord Warden Av., Walmer Kent  
CT147JX (GB).

(74) Mandataires : KIHN, Henri et al.; B.P. 48, Office  
Ernest T. Freylinger S.A., 234, Route d'Arlon, L-8001  
Strassen (LU).

(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 (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).

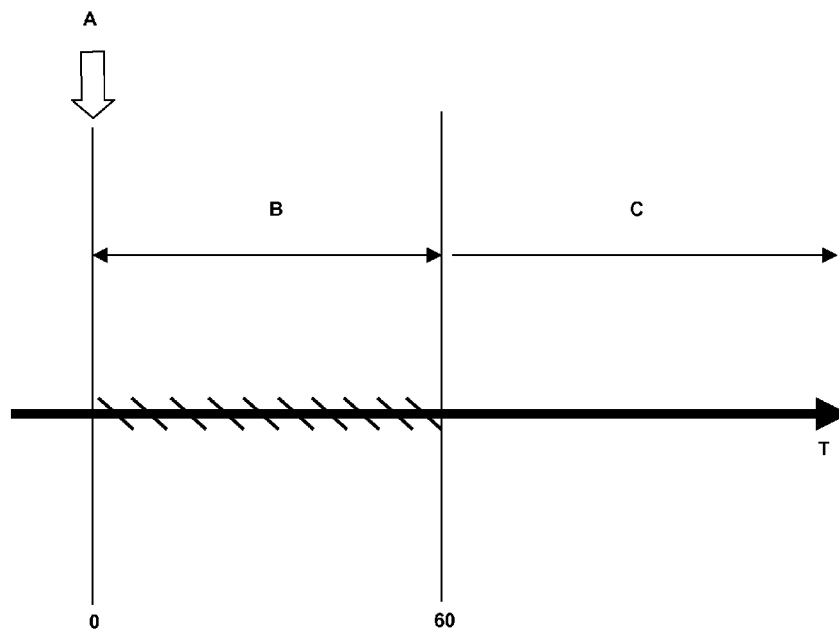
Publiée :

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

(54) Title : PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING CUTANEOUS BURNS

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES BRÛLURES CUTANÉES

Fig. 1



un choc thermique.

(57) Abstract : The present invention relates to a pharmaceutical composition characterized in that said composition contains at least 4 wt% relative to the total weight of the composition of an active principle selected from among cetearyl octanoate and hexanoic acid, beeswax and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipient(s), as well as to the use thereof for the treatment of cutaneous pre-burns or burns and for reducing pain following a thermal shock.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 4% en poids par rapport au poids total de la composition d'un principe actif sélectionné parmi cétéaryl octanoate et l'acide hexanoïque, de la cire d'abeille et optionnellement un ou plusieurs excipient(s) pharmaceutiquement acceptable(s), ainsi que son utilisation pour le traitement des pré-brûlures ou des brûlures cutanées et pour la réduction de la douleur consécutive à

WO 2011/070168 A1

## COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES BRÛLURES CUTANÉES

### Domaine technique

[0001] La présente invention concerne le domaine des compositions pharmaceutiques utiles pour le traitement des lésions et des contractions cutanées dues à des brûlures thermiques ainsi que leur utilisation et les méthodes de traitement thérapeutiques associées.

### Etat de la technique

[0002] La brûlure cutanée, hors le cas de brûlure chimique, peut être définie comme une agression thermique de la peau. Une brûlure cutanée peut entraîner une destruction partielle ou totale de la peau, des tissus mous, des oreilles et yeux, des cheveux et poils, des ongles et même des os. La plupart des brûlures affectent uniquement la peau, à savoir : l'épiderme et le derme. Plusieurs facteurs sont pris en compte pour évaluer la gravité d'une brûlure, à savoir: la surface affectée, la profondeur, la localisation ainsi que la cause de la brûlure.

[0003] Les brûlures cutanées sont habituellement répertoriées selon leurs degrés de gravité. Une brûlure de premier degré se limite en général à un érythème et affecte uniquement les couches superficielles de l'épiderme. Une brûlure de deuxième degré «A» affecte l'épiderme ainsi qu'une partie du derme. Ces brûlures se manifestent par l'apparition d'un érythème ainsi que de phlyctènes à sa surface. Ce type de brûlure peut être à l'origine d'une douleur plus ou moins aiguë selon le niveau d'atteinte des nerfs. La rupture de capillarité sanguine peut déjà y être associée. Une brûlure de second degré « B » profonde peut s'étendre au-delà du derme et atteindre les tissus mous sub-cutanés. Une brûlure de troisième degré entraîne la destruction ou vitrification totale de l'épiderme et du derme. Ce type de brûlure endommage souvent les tissus sous-cutanés comme le tissu vasculaire, les muscles, et les nerfs. Pour traiter ce type de brûlure, il est d'usage de pratiquer des greffes de peau puisque aucune cicatrisation épidermique n'est théoriquement possible. La brûlure de quatrième degré affecte les muscles et peut même s'étendre jusqu'aux os. Dans ce cas, l'aspect de la peau est dit « carbonisé » et le traitement préconisé peut être

l'amputation. Dans ce cas, le pronostic vital du patient est alors souvent engagé en fonction de l'âge du patient et de la surface atteinte.

[0004] Les brûlures peuvent être provoquées par différentes causes telles que :

- le contact avec une source de chaleur solide, liquide ou gazeuse (brûlure thermique),
- la radiation d'une source de chaleur (brûlure thermique),
- certains traitements médicaux tels que la radiothérapie,
- le contact avec le froid (une gelure),
- une électrocution (brûlure électrique),
- le contact avec un produit chimique (brûlure chimique),
- un frottement (brûlure de frottement qui est généralement assimilée à une brûlure thermique).

[0005] Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les brûlures seraient responsables de plus de 300000 décès annuels dans le monde (hors les cas de guerre). En France, en 2005, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) dénombrait plus de 400000 cas de brûlures ayant nécessité des soins médicaux et dont 70% seraient liées à un accident domestique. Les brûlures nécessitant des soins de confort pourraient concerner 10% de la population. Il existe donc un réel besoin de proposer des compositions pharmaceutiques permettant de traiter les brûlures cutanées.

[0006] Des compositions pharmaceutiques destinées à traiter les brûlures sont déjà connues. Par exemple, le document NL9101053 décrit une émulsion huile-dans-eau formant un film continu presque non soluble et imperméable. Cette émulsion huile-dans-eau contient en outre du cétéaryl stéarate et est utile pour le traitement des peaux irritées et des brûlures cicatrisées.

[0007] Néanmoins, il est généralement observé que la durée de guérison totale d'une brûlure cutanée du premier ou du deuxième degré peut atteindre jusqu'à deux semaines.

[0008] Il apparaît donc nécessaire de proposer des compositions pharmaceutiques alternatives ainsi que des méthodes de traitement thérapeutiques pour le traitement des brûlures cutanées.

## Description générale de l'invention

[0009] La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant au moins 4% en poids par rapport au poids total de la composition d'un principe actif choisi parmi le cétéaryl octanoate et/ou l'acide hexanoïque, en association avec de la cire d'abeille et optionnellement un ou plusieurs excipient(s) pharmaceutiquement acceptable(s).

[0010] Les recherches mises en œuvre dans le cadre de la présente invention ont permis de mettre en évidence que lors du processus de formation d'une brûlure plusieurs étapes peuvent être identifiées :

- 1) contact avec la cause de la brûlure, (appelé également impact de chaleur),
- 2) début de la déformation (ou altération) de l'épiderme puis du derme, des tissus mous sub-cutanés et éventuellement du tissu vasculaire voire des organes, cette déformation s'assimile à un rétrécissement ou contraction des tissus,
- 3) poursuite de la radiation de la chaleur et de la déformation des différents tissus locaux ou avoisinants parallèlement à l'évaporation de l'eau contenue dans les tissus,
- 4) stabilisation des nécroses et des déformations des tissus (brûlures cutanées stabilisées qui peut prendre plusieurs mois pour les cas graves.

[0011] Au vu de ceci, il apparaît étonnant que les compositions pharmaceutiques déjà connues semblent traiter uniquement les lésions cutanées occasionnées par une brûlure après la stabilisation des nécroses et des déformations des tissus (étape 4). Une des raisons est certainement que la consultation chez le médecin a lieu lors de la phase de stabilisation (étape 4) et non lors de la dynamique de la transformation interne des tissus (étapes 2 et 3).

[0012] Néanmoins, il apparaît donc envisageable d'intervenir à différentes étapes du processus de formation de la brûlure (par exemple, aux étapes 2, 3 et/ou 4). Un des mérites de l'invention est d'avoir permis d'identifier un état particulier lors du processus de formation des brûlures cutanées à savoir, l'état de pré-brûlure correspondant aux étapes 2 et 3 précédemment décrites. Le terme pré-brûlure désigne au sens de la présente invention, les lésions cutanées

correspondant à la déformation de l'épiderme, du derme et des tissus associée à l'évaporation de l'eau qui y est contenue; et qui sont occasionnées dans un délai généralement inférieur ou égal à 60 secondes et en particulier dans un délai inférieur ou égal à 45 secondes à compter du contact avec la cause de la brûlure.

[0013] Par conséquent, la composition pharmaceutique selon la présente invention se propose de traiter les lésions et déformations cutanées lorsqu'il s'agit encore de pré-brûlures (étapes 2 et 3 précédemment définies). Un autre mérite de l'invention est d'avoir mis en évidence que le traitement des lésions et déformations cutanées au stade pré-brûlure permettait une guérison totale plus rapide car intervenant avant la stabilisation. On croit que cette guérison est de 300% à 500% plus rapide dans la plupart des cas.

[0014] De plus, il a été mis en évidence que la composition pharmaceutique selon la présente invention était non seulement efficace pour le traitement des brûlures cutanées stabilisées (étape 4), par apport interne de certains éléments lipidiques, mais également et surtout pour le traitement des pré-brûlures (étapes 2 et 3).

[0015] De manière surprenante, il a été constaté que l'utilisation de la composition pharmaceutique selon la présente invention permet de réduire nettement la durée de guérison totale d'une brûlure ou d'une pré-brûlure cutanée.

[0016] Sans vouloir être lié par une quelconque théorie, il semblerait que la déshydratation provoquée par l'impact de la source de chaleur est immédiatement compensée par l'application de la composition pharmaceutique selon l'invention. La composition selon l'invention permet une hydratation immédiate de la zone affectée pour restituer l'eau évaporée au sein des cellules et ainsi limiter l'afflux de sang ou de liquide physiologique au niveau de la zone affectée. De cette façon, la formation d'érythème ou de phlyctène est considérablement limitée. De plus, cette réhydratation rapide des tissus permettrait ainsi de réduire leur nécrose ou leur détérioration. Il semblerait également que la température plus élevée que présente les lésions cutanées observées au stade de la pré-brûlure par rapport à la température normale du corps permette une meilleure pénétration de la composition pharmaceutique. Ainsi, la durée de guérison totale d'une brûlure est significativement réduite. En outre, cette guérison rapide totale permet d'éviter les

problèmes liés aux risques d'infection par des micro-organismes qui apparaissent souvent après 7 jours, en fonction de l'état de circulation sanguine locale. De plus, les terminaisons nerveuses étant moins comprimées, la douleur ressentie est réduite. Dans les cas non graves, elle disparaît après 10 minutes en raison de la non compression des nerfs par les tissus rétrécis. L'utilisation de la composition pharmaceutique selon la présente invention permet donc de diminuer les séquelles cutanées qui empêchent l'utilisation du membre brûlé et nécessitent des soins pour éviter les infections. De plus, l'utilisation de la composition selon la présente invention permet en outre de diminuer les cicatrices qui restent habituellement visibles pendant plusieurs mois.

[0017] De façon surprenante, il a été observé que la composition pharmaceutique selon la présente invention présente une pénétration cutanée rapide.

[0018] Un objet de l'invention concerne également l'utilisation de la composition pharmaceutique selon la présente invention pour le traitement des brûlures cutanées et en particulier pour le traitement des pré-brûlures cutanées.

[0019] Un autre objet de la présente invention concerne une méthode thérapeutique caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est mise en contact avec la brûlure cutanée et en particulier sur une pré-brûlure cutanée.

### **Description du dessin**

[0020] - Fig.1: schéma illustrant le mode d'action de la composition pharmaceutique selon l'invention. (T) représente l'axe des temps en secondes. (A) représente le contact avec la cause de chaleur (ou impact de chaleur). (B) correspond à la période de pré-brûlure cutanée durant laquelle la composition selon l'invention agit de façon préférentielle et qui est comprise entre 0 et 60 secondes. (C) correspond à la période de stabilisation des nécroses et des déformations des tissus (brûlures stabilisée).

### **Description détaillée de l'invention**

[0021] La présente invention concerne une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 4% en poids par rapport au poids total de la composition d'un principe actif choisi parmi le cétéaryl octanoate ou

l'acide hexanoïque ou une combinaison des deux, en association avec de la cire d'abeille et optionnellement un ou plusieurs excipient(s) pharmaceutiquement acceptable(s).

[0022] Selon la présente invention, le terme cétéaryl octanoate désigne un ester octanoïque d'alcool cétylique et d'alcool stéarylique de formule brute  $C_{24}H_{48}O_2$ .

[0023] Selon la présente invention, le terme acide hexanoïque désigne le composé de formule générale  $C_6H_{12}O_2$ .

[0024] Selon la présente invention, le terme « cire d'abeille » désigne la cire d'abeille d'origine naturelle ou la cire d'abeille synthétique (CAS 71243-51-1) ou la cire d'abeille blanche.

[0025] Dans la présente invention, on entend désigner par « pharmaceutiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique, qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation thérapeutique, notamment par application topique.

[0026] Avantageusement, la composition pharmaceutique selon l'invention comprend entre 4 à 15% en poids de principe actif par rapport au poids total de la composition. Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique contient au moins 4%, de préférence au moins 5%, de préférence au moins 6,5%, de préférence au moins 8%, de préférence au moins 10%, de préférence au moins 12% et de façon encore plus préférée au moins 14,5% en poids de principe actif par rapport au poids total de la composition. Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique contient au maximum 15%, de préférence au maximum 12%, de préférence au maximum 10%, de préférence au maximum 8%, de préférence au maximum 6,5% et de préférence au maximum 5% en poids de principe actif par rapport au poids total de la composition. Préférentiellement, la composition pharmaceutique comprend entre 4 à 12%, de préférence entre 5 à 10% et de préférence entre 6,5 à 8% en poids de principe actif par rapport au poids total de la composition.

[0027] De façon préférée, la composition pharmaceutique comprend entre 2 à 5% en poids de cire d'abeille par rapport au poids total de la composition pharmaceutique. Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition

pharmaceutique comprend au moins 2%, de préférence au moins 2,2%, de préférence au moins 2,5%, de préférence au moins 3%, de préférence au moins 3,5%, et selon un mode de réalisation au moins 4% en poids de cire d'abeille par rapport au poids total de la composition pharmaceutique. Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend au maximum 5%, de préférence au maximum 4%, de préférence au maximum 3%, de préférence au moins 2,5% et de préférence au moins 2,2% en poids de cire d'abeille par rapport au poids total de la composition pharmaceutique. Avantageusement, la composition pharmaceutique comprend entre 2 à 5% et de préférence entre 2 à 4% en poids de cire d'abeille par rapport au poids total de la présente invention.

[0028] Avantageusement, le ratio entre le principe actif et le cire d'abeille est compris entre 0,8 et 7,5. Selon un mode de réalisation ledit ratio est compris entre 1,5 et 5 et de préférence est compris entre 2 et 4.

[0029] Selon un mode de réalisation de l'invention, le principe actif de la composition pharmaceutique est le cétéaryl octanoate.

[0030] De plus, la composition pharmaceutique peut en outre contenir un ou plusieurs additif(s) supplémentaire(s) choisi(s) parmi le dexpanthénol (vitamines B5) et/ou du polydiméthylsiloxane (diméthicone) dans le but notamment d'augmenter entre autres les propriétés hydratantes de la composition pharmaceutique.

[0031] Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique peut en outre comprendre du dexpanthénol. De façon préférée, la composition pharmaceutique comprend entre 0,1 et 5% en poids de dexpanthénol par rapport au poids total de la composition. Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend au moins 0,1%, de préférence au moins 0,2%, de préférence au moins 0,3 %, de préférence au moins 0,4%, de préférence au moins 1%, de préférence au moins 2%, de préférence au moins 3%, de préférence au moins 4% et de préférence au moins 4,5% en poids de dexpanthénol par rapport au poids total de la composition. Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend au maximum 5%, de préférence au maximum 4%, de préférence au

maximum 3%, de préférence au maximum 2%, de préférence au maximum 0,4%, de préférence au maximum 0,3% et de préférence au maximum 0,2% en poids de dexpanthénol par rapport au poids total de la composition. Avantageusement, la composition pharmaceutique comprend entre 0,2% et 3% en poids de dexpanthénol par rapport au poids total de la composition.

[0032] Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique peut en outre comprendre du polydiméthylsiloxane (diméthicone). De façon préférée, la composition pharmaceutique comprend entre 2 à 5% en poids de polydiméthylsiloxane par rapport au poids total de la composition pharmaceutique. Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend au moins 2%, de préférence au moins 2,2%, de préférence au moins 2,5%, de préférence au moins 3%, de préférence au moins 4%, et selon un mode de réalisation au moins 4,5% en poids de polydiméthylsiloxane par rapport au poids total de la composition pharmaceutique. Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend au maximum 5%, de préférence au maximum 4%, de préférence au maximum 3%, de préférence au maximum 2,5% et de préférence au maximum 2,2% en poids de polydiméthylsiloxane par rapport au poids total de la composition pharmaceutique. Avantageusement, la composition pharmaceutique comprend entre 2 à 4% et de préférence entre 2 à 3% en poids de polydiméthylsiloxane par rapport au poids total de la présente invention.

[0033] Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend du cétéaryl octanoate, de la cire d'abeille, du dexpanthénol et du polydiméthylsiloxane.

[0034] La composition pharmaceutique peut comprendre en outre une ou plusieurs huile(s) essentielle(s) ou dérivés de celle(s)-ci, par exemple aux propriétés désinfectantes afin de prévenir une éventuelle infection d'origine bactérienne ou fongique ou aux propriétés apaisantes et hydratantes de la peau. Les huiles essentielles pourront éventuellement être raffinées. Les dérivés d'huile(s) essentielle(s) sont par exemple des extraits glycoliques, des teintures ou macérats d'huile(s) essentielle(s). Cette (ou ces) huile(s) essentielle(s) ou l'un de ses (leurs) dérivés pourra(ont) être sélectionnée(s) parmi le groupe constitué par : l'huile essentielle de *Melaleuca Alterniflora* ou l'un de ses dérivés, l'huile

essentielle de Tepescohuite ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle d'eucalyptus ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de thym ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de romarin ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de citron ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de clou de girofle ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de cannelle ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de pin ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de lavande ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de cistus ladaniferus ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de Millepertuis ou l'un de ses dérivés et l'huile essentielle de rosier muscat ou l'un de ses dérivés.

[0035] De façon préférée, l'huile ou les huiles essentielle(s) ou l'un de ses (leurs) dérivés sera sélectionnée(s) parmi le groupe constitué par l'huile essentielle de Melaleuca Alterniflora ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de Tepescohuite ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de Millepertuis ou l'un de ses dérivés et l'huile essentielle de rosier muscat ou l'un de ses dérivés.

[0036] En ce qui concerne les dérivés d'huile(s) essentielle(s), on peut en particulier citer l'extrait glycolique ou la teinture ou le macérat de Tepescohuite. On peut également citer l'extrait glycolique ou la teinture ou le macérat de Millepertuis.

[0037] Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend entre 0,01% et 10% en poids d'huile(s) essentielle(s) ou l'un de ses (leurs) dérivés par rapport au poids total de la composition et de préférence entre 0,1% et 5% en poids d'huile(s) essentielle(s) ou l'un de ses (leurs) dérivés par rapport au poids total de la composition.

[0038] La composition pharmaceutique peut en outre contenir un ou plusieurs anesthésique(s) local(aux) choisi(s) parmi le groupe suivant : la lidocaïne, la prilocaïne, la scandicaïne, la prilocaïne, l'étidocaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la lévobupivacaïne, l'articaïne et la mépivacaïne. Selon un mode de réalisation de l'invention, il s'agira de la lidocaïne. De façon préférée, la composition pharmaceutique comprend entre 10 à 20% en poids d'anesthésique(s) local(aux) par rapport au poids total de la composition pharmaceutique. Selon un mode de réalisation, la composition pharmaceutique au moins 10%, et de préférence au moins 15% et de préférence au moins 18% en poids d'anesthésique(s) local(aux) par rapport au poids total de la composition

pharmaceutique. Selon un autre mode de réalisation, la composition pharmaceutique comprend au maximum 20%, de préférence au maximum, 15% et de préférence au maximum 12% en poids d'anesthésique(s) local(aux) par rapport au poids total de la composition pharmaceutique. Avantageusement, la composition pharmaceutique comprend entre 10 à 15% en poids d'anesthésique(s) local(aux) par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.

[0039] Selon un mode de réalisation, la composition pharmaceutique peut en outre comprendre de l'allantoïne.

[0040] La composition pharmaceutique peut se présenter sous les formes qui sont habituellement connues pour une administration topique, c'est à dire notamment les lotions, les mousses, les gels, les dispersions, les émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ou multiple, les sprays, les sérums, les masques, les laits corporels ou les crèmes, avec des excipients permettant notamment une pénétration cutanée afin d'améliorer les propriétés et l'accessibilité des principes actifs. La composition pharmaceutique peut se présenter sous les formes qui sont habituellement connues pour une administration par injection. Par injection, on entend une administration par voie sous-cutanée ou voie intradermique. Dans ce cas, la composition pharmaceutique se présente sous une forme injectable incorporée par exemple dans une seringue stérile. La stérilisation de la seringue pourra par exemple être réalisée par un traitement aux rayons bêta ou gamma.

[0041] Avantageusement, la composition pharmaceutique est une émulsion eau-dans-huile ou une émulsion huile-dans-eau.

[0042] La composition pharmaceutique peut en outre comprendre des excipients utilisés habituellement dans le domaine des compositions pharmaceutiques destinées à être appliquées par voie topique (par exemple compositions dermatologiques) ou par injection.

[0043] La phase grasse de la présente composition pharmaceutique peut en outre comprendre des composés lipophiles comme les huiles, les gommes, les pâtes et les cires.

[0044] Les huiles sont choisies de préférence parmi les huiles végétales, les huiles animales, les huiles minérales, les huiles de synthèse, les huiles siliconées,

les esters d'acides gras liquides, les acides gras liquides et les amides gras liquides.

[0045] Comme huile végétale, on peut notamment mentionner l'huile d'amande douce (*Prunus Amigdalus Dulcis*), l'huile d'avocat, l'huile de ricin, l'huile d'olive, la cire liquide jojoba, l'huile de tournesol, l'huile de germes de blé, l'huile de sésame, l'huile d'arachide, l'huile de pépins de raisin, l'huile de soja, l'huile de colza, l'huile de cartham, l'huile de coprah, l'huile de maïs, l'huile de noisette, l'huile de noyau d'abricot et l'huile de calophyllum.

[0046] Comme huile animale, on peut notamment citer le perhydrosqualène.

[0047] Comme huile de synthèse, on peut citer le squalane, les poly( $\alpha$ -oléfines) comme l'isododécane ou l'isohexadécane, les huiles végétales transestérifiées et les huiles fluorées.

[0048] Comme huiles siliconées, on peut citer les polydiméthylsiloxanes cycliques (par exemple: cyclométhicone ou diméthicone) tels que le décaméthyl pentasiloxane et les polyméthylsiloxanes linéaires de faible viscosité (150 à 500cs).

[0049] En plus de la cire d'abeille utilisée dans la composition pharmaceutique peut éventuellement contenir les cires utilisables sont par exemple les cires d'origine animale, végétale, minérale ou synthétique telle que, les cires fluorées ou perfluorées, les cires de lanoline, les cires de Candellila, de beurre de cacao, de beurre de karité, la cire de sapin, la cire de coton ; les cires microcristallines, la cire de paraffine, le petrolatum, la vaseline, l'ozokérite; les huiles hydrogénées ayant une température de fusion supérieure à 40°C comme l'huile de jojoba hydrogénée, les cires de polyéthylène.

[0050] La composition pharmaceutique peut en outre contenir des émulsionnants habituellement utilisés. Le système émulsionnant peut comprendre en particulier un ou plusieurs composés choisis parmi les alcools gras éthoxylés, les esters d'acides gras et de PEG, les glycérides partiels d'acides gras éthoxylés, les triglycérides d'acide gras polyglycérolés et leurs dérivés éthoxylés. On peut citer en tant qu'alcools gras éthoxylés appropriés, les produits d'addition d'oxyde d'éthylène avec l'alcool béhénylique, notamment ceux comportant de 6 à 12 groupes oxyéthylénés (par exemple Beheneth-9 ou Beheneth-10) ; les produits

d'additions d'oxyde d'éthylène avec l'alcool stéarylique, notamment ceux comportant 6 à 12 groupes oxyéthylénés (par exemple steareth-9) ; les produits d'addition d'oxyde d'éthylène avec l'alcool isostéarylique, par exemple ceux comportant 6 à 12 groupes oxyéthylénés (Isosteareth-9), et leurs mélanges.

[0051] La composition pharmaceutique peut comprendre des tensio-actifs non ioniques, des alcools gras oxyéthylénés différents de ceux décrits précédemment, à savoir les produits d'addition d'oxyde d'éthylène avec l'alcool laurylique (laureth-9 à laureth-50) ; les produits d'addition d'oxyde d'éthylène avec l'alcool cétéarylique ou cétylstéarylique (Cetareth-9 à Cetareth-30), les produits d'addition d'oxyde d'éthylène avec l'alcool cétylique (Ceteth-9 à Ceteth-30) ; et leurs mélanges.

[0052] Des tensioactifs additionnels peuvent éventuellement être compris dans la composition. Ces tensioactifs additionnels peuvent être les sels d'acide gras ayant 8 à 30 atomes de carbones comme par exemple les sels d'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide béhénique, les esters gras de glycérol, comme par exemple le glycéryl stéarate ; les dérivés oxyéthylénés des sels d'acides gras et des esters gras de glycérol comportant 2 à 8 groupes d'oxyde d'éthylène et leurs mélanges.

[0053] La composition pharmaceutique peut en outre comprendre des conservateurs habituellement utilisés dans le domaine des compositions pharmaceutiques. Il peut s'agir notamment d'agents antimicrobiens tels que des conservateurs ou agents antifongiques choisis parmi les alcools, pouvant contenir un ou plusieurs substituants aromatiques, par exemple les phénoxyéthanol comme le 2-phénoxyéthanol, 1-phénoxy-2-propanol, l'alcool benzylique, le 2-hydroxybiphényle, les parabènes, comme le méthylparabène, éthylparabène, propylparabène, butylparabène, isobutylparabène, méthylparabène de sodium, éthylparabène de sodium, propylparabène de sodium, isobutylparabène de sodium, butylparabène de sodium ou isobutylparabène de sodium, le parahydroxybenzoate d'éthyle, de butyle, de propyle, de méthyle, l'urée de l'imidazolidinyle, l'urée du diazolidinyle, l'hydroxyméthylglycinate de sodium, des dérivés halogénés tels que butylcarbamate d'iodopropynyle, le 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol, 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphényléther (triclosan), le 3,4,4'-trichlorocarbanilide (triclocarban), le chlorbutanulol, l'alcool 2,4-dichloro-

benzylique, l'urée du N-(4-chlorphényl-N'-(3,4-dichlorphényle, le 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane, le chloroxylénol, le cétoconazole, l'oxiconazole, le butoconazole, le clotrimazole, l'éconazole, l'énilconazole, le fenticonazole, le miconazole, le sulconazole, le tioconazole, le fluconazole, l'itraconazole, le terconazole, des actifs contenant un ou plusieurs azotes cationiques tels que le chlorure de cétyltriméthylammonium, le chlorure de cétylpyridinium, le chlorure de benzéthonium, le chlorure de benzalkonium, éventuellement en association avec du peroxyde d'hydrogène stabilisé au perborate, le chlorure de diisobutyléthoxyéthyl-diméthylbenzylammonium, le chlorure de diisobutyl-phénoxy-éthoxyéthyl-diméthylbenzyl-ammonium, le chlorure, bromure, saccharinate de N-alkyl-N,N-diméthyl-benzyl-ammonium, le chlorure de triméthylammonium, l'aluminiumchloro-hydroxyacétate de sodium, le chlorure de tricétylméthylammonium, diaminoalkyl-amide, des acides organiques et leurs sels, tel que l'acide citrique, des agents antimicrobiens insaturés tels que le farnesol, la terbinafine ou la naftifine, des agents aromatiques hétérocycliques tels que le bifonazole, le cloconazole, l'isoconazole, de tout autre agent antimicrobien ou antifongique connu de l'homme du métier; et leurs mélanges.

[0054] En outre, la composition pharmaceutique peut également comprendre des acides et des bases permettant d'ajuster la zone de pH de ladite composition pharmaceutique. Les bases peuvent être minérales (soude, potasse, ammoniacque) ou organiques telles que la mono-, di- ou triéthanolamine, un aminométhylpropanediol, la N-méthyl-glucamine, les acides aminés basiques comme l'arginine et la lysine ; et leurs mélanges.

[0055] La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition pharmaceutique telle que définie précédemment pour le traitement des brûlures cutanées et en particulier pour le traitement des pré-brûlures cutanées.

[0056] La composition pharmaceutique selon la présente invention est utile pour traiter des pré-brûlures ou des brûlures cutanées d'origine différente, à savoir : les pré-brûlures ou les brûlures cutanées provoquées par contact ou radiation d'une source chaude, les pré-brûlures ou les brûlures cutanées provoquées par les traitements médicaux comme la radiothérapie, les pré-brûlures ou les brûlures cutanées provoquées par le contact avec le froid, les pré-brûlures ou les brûlures cutanées provoquées par un frottement, ainsi que les pré-brûlures ou les brûlures

cutanées causées par une exposition de courte durée au soleil. Avantageusement, la composition pharmaceutique selon l'invention est en particulier utile pour traiter les pré-brûlures ou brûlures cutanées provoquées par contact ou radiation d'une source chaude, provoquées par les traitements médicaux comme la radiothérapie ou provoquées par un frottement. Selon un autre aspect de l'invention, la composition pharmaceutique peut être utile pour le traitement des pré-brûlures ou des brûlures des muqueuses (par exemple les parois du système digestif telles que l'œsophage ou les lèvres, les zones urogénitales, etc.). La composition pharmaceutique selon l'invention est utile pour traiter les pré-brûlures ou les brûlures du premier, deuxième degré ou du troisième degré.

[0057] Selon un aspect de l'invention, l'utilisation est caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 60 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure dans le cas d'une administration par voie topique ou dans un délai inférieur ou égal à 30 minutes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure dans le cas d'une administration par injection.

[0058] De façon préférée, l'utilisation est caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 45 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure dans le cas d'une administration par voie topique.

[0059] Selon un mode de réalisation de l'invention, l'utilisation est caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 25 minutes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure dans le cas d'une administration par injection.

[0060] Selon un mode de réalisation de l'invention, l'utilisation de la composition pharmaceutique est caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est administrée 30 fois de façon subséquente pendant 60 minutes, ou 20 fois pendant 60 minutes, ou 10 fois pendant 30 minutes, ou 5 fois pendant 15 minutes.

[0061] La présente invention concerne également une méthode de traitement thérapeutique caractérisée en ce que la composition pharmaceutique selon la

présente invention est mise en contact avec une brûlure cutanée et en particulier avec une pré-brûlure cutanée.

[0062] Avantageusement, la méthode de traitement thérapeutique est caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 60 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure cutanée dans le cas d'une administration par voie topique ou dans un délai inférieur ou égal à 30 minutes dans le cas d'une administration par injection.

[0063] De façon préférée, la méthode de traitement thérapeutique selon la présente invention est caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 45 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure cutanée dans le cas d'une administration par voie topique.

[0064] Selon un mode de réalisation, la méthode de traitement thérapeutique selon la présente invention est caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 25 minutes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure cutanée dans le cas d'une administration par injection.

[0065] La présente invention concerne également une méthode de traitement thérapeutique pour réduire l'intensité de la douleur due à un choc thermique caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 60 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure cutanée dans le cas d'une administration par voie topique ou dans un délai inférieur ou égal à 30 minutes dans le cas d'une administration par injection.

[0066] - **Exemple 1 : Essais cliniques**

[0067] - **a) Protocole des essais cliniques**

[0068] La composition pharmaceutique selon l'invention a été testée sur plusieurs patients présentant des pré-brûlures d'origine et de gravité différentes. Pour chacun des cas suivants, la composition pharmaceutique a été appliquée directement sur la pré-brûlure cutanée dans un délai de 45 secondes à compter

du contact avec la cause de la brûlure puis de façon régulière pendant une période définie.

[0069] - b) Résultats des essais cliniques

[0070] - Patient 1 : Ce patient présentait une pré-brûlure du deuxième degré dont l'origine provenait d'un contact direct du bras avec une résistance de four chauffée à 350°C. La composition pharmaceutique selon l'invention a été appliquée dans un délai de 45 secondes à compter du contact avec la résistance de four chauffée à 350°C, puis elle a été appliquée toutes les 3 minutes pendant 15 minutes puis de façon régulière pendant deux jours. A l'issue de cette période, toute trace visible des lésions cutanées a disparu : la zone de la peau affectée ne présentait pas d'érythèmes ni de phlyctènes et n'était pas décollée. La douleur a disparu après 3 heures.

[0071] - Patient 2 : Ce patient présentait une pré-brûlure du deuxième degré provoquée par le contact de la paume de la main avec une mèche de perçage rougie à 400°C. La composition pharmaceutique selon l'invention a été appliquée dans un délai de 45 secondes à compter du contact avec la mèche de perçage rougie, puis elle a été appliquée de façon régulière pendant deux jours. A l'issue de cette période, toute trace visible des lésions cutanées a disparu : la zone de la peau affectée ne présentait pas d'érythèmes ni de phlyctènes et n'était pas décollée. La douleur a disparu après 2 heures.

[0072] - Patient 3 : Ce patient présentait une pré-brûlure du premier degré provoquée par contact de la main avec de la vapeur d'eau. La composition pharmaceutique selon l'invention a été appliquée dans un délai de 45 secondes à compter du contact avec la vapeur d'eau, puis elle a été appliquée de façon régulière pendant 3 heures. A l'issue de cette période, toute trace visible des lésions cutanées a disparu : la zone de la peau affectée ne présentait pas d'érythèmes ni de phlyctènes et n'était pas décollée. Ce cas a été répété sur 5 autres patients. La douleur a disparu après 10 minutes.

[0073] - Patient 4 : Ce patient présentait une pré-brûlure de 2<sup>nd</sup> degré « A » provoquée par le frottement de la chaîne de sa tronçonneuse thermique sur la cuisse. La composition pharmaceutique selon l'invention a été appliquée dans un délai de 45 secondes à compter du contact avec la chaîne de tronçonneuse, puis

elle a été appliquée de façon régulière pendant trois jours. A l'issue de cette période, toute trace visible de des lésions cutanées a disparu : la zone de la peau affectée ne présentait pas d'érythèmes ni de phlyctènes et n'était pas décollée. La douleur a disparu après 10 heures.

[0074] - Patient 5 : Ce patient présentait une pré-brûlure de 2<sup>nd</sup> degré « B » provoquée par le contact d'un tuyau d'échappement de moto sur la jambe. La composition pharmaceutique selon l'invention a été appliquée dans un délai de 45 secondes à compter du contact avec le tuyau d'échappement de moto, puis elle a été appliquée de façon régulière pendant trois jours. A l'issue de 5 jours, toute trace visible des lésions cutanées a disparu : la zone de la peau affectée ne présentait pas d'érythèmes ni de phlyctènes et n'était pas décollée. La douleur a disparu après 24 heures.

[0075] Ces résultats démontrent que la composition pharmaceutique selon l'invention est particulièrement efficace pour traiter les pré-brûlures cutanées et réduire de façon significative les lésions cutanées qu'elles occasionnent. Alors qu'habituellement, il est observé que la durée nécessaire pour que les lésions cutanées occasionnées par une brûlure de deuxième degré disparaissent est d'environ deux semaines, dans le cas de l'utilisation de la composition pharmaceutique selon l'invention, cette durée est réduite à 2 ou 3 jours. Cette diminution significative de la durée de guérison permet en outre de réduire le risque d'infection provoquée par des micro-organismes (d'origine bactérienne ou fongique) souvent observée après 7 jours dans le cas de lésions cutanées provoquées par une brûlure. De plus, il est à noter que la douleur occasionnée par les lésions cutanées est significativement réduite par l'utilisation de la composition pharmaceutique selon l'invention.

[0076] - **Exemple 2 : Composition pharmaceutique selon l'invention**

Quantité en %	Désignation	Fonction
QSP 100%	Eau	Hydratation
5-9%	Phase grasse et tensioactifs	Emulsionneurs
2-5%	Polydiméthylsiloxane	Hydratation
2-5%	Cire d'abeille	Agent nourrissant et apaisant
4-15%	Cétéaryl éthylhexanoate	Principe actif
3-5%	Sorbitol	Agent de phase aqueuse
0,1-5%	Dexpanthénol	Hydratation
1-1,5%	Alcool cétylique	Emulsionnant
0,15-0,35%	Carbomère	Viscosant
0,4-3%	Huile essentielle de Melaleuca alterniflora	Désinfectant
0,1-0,9%	Huiles essentielles et macérats	Agent apaisant
0,15%	Parabènes ou assimilés	Conservateurs

## Revendications

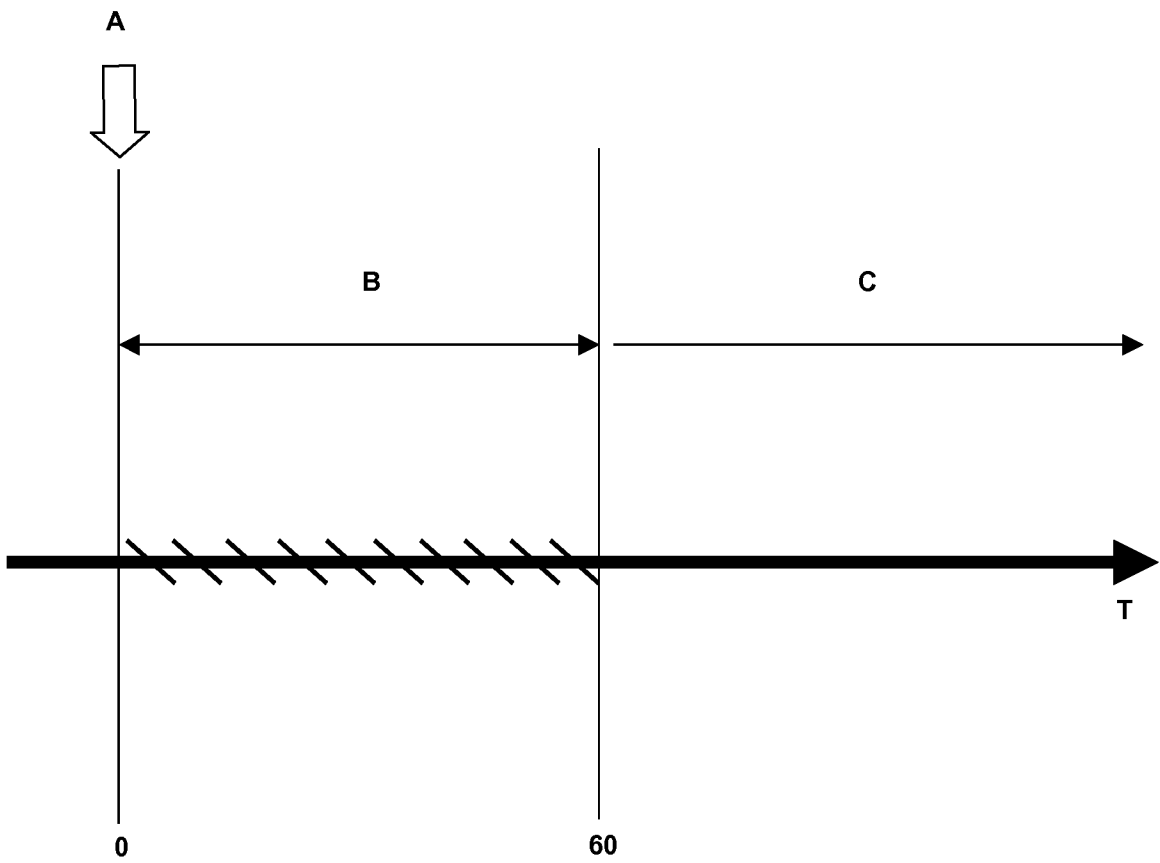
1. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 4% en poids par rapport au poids total de la composition d'un principe actif choisi parmi le cétéaryl octanoate et/ou l'acide hexanoïque, en association avec de la cire d'abeille et optionnellement un ou plusieurs excipient(s) pharmaceutiquement acceptable(s).
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que le principe actif est le cétéaryl octanoate.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce qu'elle comprend entre 4 à 15% en poids de principe actif par rapport au poids total de la composition.
4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce qu'elle comprend 2 à 5% en poids de cire d'abeille par rapport au poids total de la composition.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que le ratio entre le principe actif et la cire d'abeille est compris entre 0,8 et 7,5.
6. Composition pharmaceutique l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce qu'il s'agit d'une émulsion eau-dans-huile ou d'une émulsion huile-dans eau.
7. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs additif(s) supplémentaire(s) choisi(s) parmi le dexpanthénol et/ou le polydiméthylsiloxane (diméthicone).
8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs anesthésiques local(ux) choisi(s) parmi : la lidocaïne, la prilocaïne, la scandicaïne, la prilocaïne, l'étidocaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la lévobupivacaïne, l'articaïne et la mépivacaïne.
9. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une ou plusieurs huile(s) essentielle(s) ou l'un de ses (leurs) dérivés sélectionnée(s) parmi le groupe constitué par : l'huile essentielle de Melaleuca Alterniflora ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de Tepescohuite ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle d'eucalyptus ou l'un

de ses dérivés, l'huile essentielle de thym ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de romarin ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de citron ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de clou de girofle ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de cannelle ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de pin ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de lavande ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de cistus ladaniferus ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de Millepertuis ou l'un de ses dérivés et l'huile essentielle de rosier muscat ou l'un de ses dérivés.

10. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une ou plusieurs huile(s) essentielle(s) ou l'un de ses (leurs) dérivés sélectionnée(s) parmi le groupe constitué par : l'huile essentielle de Melaleuca Alterniflora ou l'un de ses dérivés et l'huile essentielle de Tepescohuite ou l'un de ses dérivés, l'huile essentielle de Millepertuis ou l'un de ses dérivés et l'huile essentielle de rosier muscat ou l'un de ses dérivés.
11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisée en ce qu'elle est administrée par voie topique ou par injection.
12. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 11 pour le traitement des pré-brûlures ou des brûlures cutanées.
13. Utilisation selon la revendication 12 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées, dans un délai inférieur ou égal à 60 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure dans le cas d'une administration par voie topique ou dans un délai inférieur ou égal à 30 minutes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure dans le cas d'une administration par injection.
14. Utilisation selon l'une des revendications 12 ou 13 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 45 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure dans le cas d'une administration par voie topique.
15. Utilisation selon l'une des revendications 12 ou 13 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées

- dans un délai inférieur ou égal à 25 minutes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure dans le cas d'une administration par injection.
16. Utilisation selon l'une des revendications 12 à 15 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est administrée 30 fois de façon subséquente pendant 60 minutes.
  17. Méthode de traitement thérapeutique caractérisée en ce que la composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11 est mise en contact avec une pré-brûlure ou une brûlure cutanée.
  18. Méthode de traitement thérapeutique selon la revendication 17 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 60 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure cutanée dans le cas d'une administration par voie topique ou dans un délai inférieur ou égal à 30 minutes dans le cas d'une administration par injection.
  19. Méthode de traitement thérapeutique selon l'une des revendications 17 ou 18 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 45 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure cutanée dans le cas d'une administration par voie topique.
  20. Méthode de traitement thérapeutique selon l'une des revendications 17 ou 18 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 25 minutes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure cutanée dans le cas d'une administration par injection.
  21. Méthode de traitement thérapeutique pour réduire l'intensité de douleur due à un choc thermique caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est mise en contact avec les lésions cutanées dans un délai inférieur ou égal à 60 secondes à compter du contact avec la cause de la pré-brûlure ou brûlure cutanée dans le cas d'une administration par voie topique ou dans un délai inférieur ou égal à 30 minutes dans le cas d'une administration par injection.

Fig. 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/069412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/107 A61K36/00 A61P17/02 A61K35/64 A61K31/19 A61K31/21 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  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, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 870 507 A1 (FARMO NAT LTD [IL]) 14 October 1998 (1998-10-14) tables 7-8 -----	1-6,9,11
Y	US 6 099 866 A (SLIMAK K M [US]) 8 August 2000 (2000-08-08) columns 12,21; claims 1,12 -----	1-21
Y	NL 9 101 053 A (PHILIPPE SOLLIE) 18 January 1993 (1993-01-18) page 8, line 3 - line 18; example 7 -----	1-21
Y	US 2008/031905 A1 (CRAM JOHN O [US] ET AL) 7 February 2008 (2008-02-07) claims 1,3 -----	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  24 February 2011	Date of mailing of the international search report  03/03/2011	
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  Bochelen, Damien	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/069412

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0870507	A1 14-10-1998	AU 5947598 A	08-10-1998
		CA 2232884 A1	02-10-1998
		JP 10298096 A	10-11-1998
		US 6027716 A	22-02-2000
-----			
US 6099866	A 08-08-2000	NONE	
-----			
NL 9101053	A 18-01-1993	BE 1004300 A6	27-10-1992
-----			
US 2008031905	A1 07-02-2008	NONE	
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2010/069412

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. A61K9/107 A61K36/00 A61P17/02 A61K35/64 A61K31/19 A61K31/21 ADD. Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 870 507 A1 (FARMO NAT LTD [IL]) 14 octobre 1998 (1998-10-14) tableaux 7-8 -----	1-6,9,11
Y	US 6 099 866 A (SLIMAK K M [US]) 8 août 2000 (2000-08-08) colonnes 12,21; revendications 1,12 -----	1-21
Y	NL 9 101 053 A (PHILIPPE SOLLIE) 18 janvier 1993 (1993-01-18) page 8, ligne 3 - ligne 18; exemple 7 -----	1-21
Y	US 2008/031905 A1 (CRAM JOHN O [US] ET AL) 7 février 2008 (2008-02-07) revendications 1,3 -----	1-21
<input 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
24 février 2011		03/03/2011
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  Bochelen, Damien

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2010/069412

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0870507	A1	14-10-1998	AU	5947598 A	08-10-1998
			CA	2232884 A1	02-10-1998
			JP	10298096 A	10-11-1998
			US	6027716 A	22-02-2000
-----					
US 6099866	A	08-08-2000	AUCUN		
-----					
NL 9101053	A	18-01-1993	BE	1004300 A6	27-10-1992
-----					
US 2008031905	A1	07-02-2008	AUCUN		
-----					