

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 911 069

②① N° d'enregistrement national : **07 00127**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 9/107** (2006.01)

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 09.01.07.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 11.07.08 Bulletin 08/28.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *PHYSICA PHARMA Société par
actions simplifiée — FR.*

⑦② Inventeur(s) : BROUSSAUD OLIVIER, POUGNAS
JEAN-LUC et CALVET NICOLAS.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET ORES.

⑤④ COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PARENTERALE ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition
pharmaceutique sous forme d'émulsion aqueuse qui com-
prend un principe actif peu soluble dans l'eau, à l'exclusion
du Propofol, et qui est notamment apte à être administrée
par injection intraveineuse, et un procédé pour la prépara-
tion de cette composition. L'invention s'applique de manière
plus générale à des administrations parentérales de cette
composition, par exemple par application cutanée.

La composition pharmaceutique selon l'invention, qui
est apte à être administrée par injection intraveineuse, com-
prend un système solubilisant de ce principe actif compren-
nant en combinaison au moins un sel métallique
monovalent pharmaceutiquement acceptable d'un acide
gras ayant de 5 à 23 atomes de carbone, tel que l'oléate de
sodium, et au moins un polyéthylène glycol hydroxystéara-
te, tel que le PEG-15 hydroxystéarate.

FR 2 911 069 - A1



COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PARENTERALE ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

La présente invention concerne une composition
5 pharmaceutique sous forme d'émulsion aqueuse qui comprend un principe
actif peu soluble dans l'eau, à l'exclusion du Propofol, et qui est notamment
apte à être administrée par injection intraveineuse, et un procédé pour la
préparation de cette composition. L'invention s'applique de manière plus
générale à des administrations parentérales de cette composition, par
10 exemple par application cutanée.

Le Propofol (i.e. le 2,6-diisopropylphénol) est un agent
anesthésiant liquide bien connu que l'on utilise depuis le début des années
1980 dans les compositions pharmaceutiques sous forme d'émulsions
aqueuses pour injections intraveineuses. A cause de la faible solubilité du
15 Propofol dans l'eau qui résulte de sa nature lipophile, on a cherché à
optimiser les formulations intraveineuses contenant du Propofol afin de
dissoudre complètement ce principe actif dans une composition induisant une
tolérance satisfaisante de l'organisme.

La Demande de Brevet PCT/EP2005/008739 du 8 juillet 2005
20 au nom de la Demanderesse a eu notamment pour objet de remédier aux
inconvénients suivants des compositions antérieures sous forme d'émulsions
aqueuses injectables à base de Propofol qui étaient généralement, soit de
type macroémulsion opaque à cause d'une quantité élevée de triglycérides
et/ou de phospholipides, soit de type microémulsion claire dépourvue de
25 triglycérides mais présentant un rapport massique (m/m) système solubilisant
/ Propofol relativement élevé pouvant entraîner des effets secondaires
indésirables après injection intraveineuse. Selon cette Demande de Brevet, le
système solubilisant comprenait, à titre de tensioactif ionique, un sel
métallique monovalent d'un acide gras ayant de 5 à 23 atomes de carbone et,
30 à titre de tensioactif non ionique, un polyéthylène glycol hydroxystéarate.

On connaît par ailleurs d'autres compositions
pharmaceutiques injectables sous forme d'émulsions aqueuses, dont le

principe actif présente toujours une solubilité faible dans l'eau mais n'est pas constitué de Propofol. Parmi ces compositions connues, on peut par exemple citer celles décrites dans le document EP-A-874 621, qui comprennent :

- à titre de principe actif, une cyclosporine particulière qui est
5 la [3'-desoxy-3-oxo-MeBmt]¹ –[Val]² –cyclosporine, et

- à titre de système solubilisant de ce principe actif, soit un phospholipide tel que le palmitoyl oléoyl phosphatidylglycérol de sodium (POPG-Na), soit un sel d'un acide carboxylique saturé ou insaturé ayant de 12 à 24 atomes de carbone tel que l'oléate de sodium.

10 Un inconvénient majeur de la composition selon ce dernier document réside notamment dans la taille moyenne comprise entre 250 nm et 500 nm des micelles obtenues dans les émulsions formées, ce qui peut potentiellement entraîner des problèmes de stérilisation du produit fini lorsque celle-ci ne peut se faire par la chaleur (en autoclave) ou par radio-stérilisation.

15 Dans ce cas, il est nécessaire de recourir à une filtration stérilisante sur membrane dont la taille des pores est de l'ordre de 220 nm. Le produit fini selon ce document doit alors présenter une taille moyenne des micelles inférieure à 220 nm, afin d'éviter tout risque de rétention du principe actif sur la membrane ou de déstabilisation du système dispersé.

20 Un but de la présente invention est de remédier à cet inconvénient, et ce but est atteint en ce que la Demanderesse vient de découvrir d'une manière surprenante qu'un système solubilisant comprenant en combinaison au moins un sel métallique monovalent pharmaceutiquement acceptable d'un acide gras ayant de 5 à 23 atomes de carbone et au moins
25 un polyéthylène glycol hydroxystéarate, permet d'optimiser la solubilisation d'un principe actif peu soluble dans l'eau, à l'exclusion du Propofol et pouvant être avantageusement un polypeptide cyclique sous forme de poudre tel que la cyclosporine A, pour l'obtention d'une composition pharmaceutique sous forme d'émulsion aqueuse apte à être administrée par injection intraveineuse
30 et présentant des micelles de taille moyenne inférieure à 200 nm, permettant en cas de besoin une stérilisation par filtration sur une membrane.

On notera que la présente invention réside dans l'effet de synergie inattendu et avantageux de la combinaison de ces deux tensioactifs ionique et non ionique, en comparaison de l'état de l'art antérieur qui divulgue isolément, soit ce sel métallique avec un principe actif selon l'invention (voir le document précité EP-A-874 621), soit le polyéthylène glycol hydroxystéarate avec le Propofol (voir par exemple le document WO-A-00/78301).

Selon une autre caractéristique avantageuse de l'invention, ladite composition comprend de l'eau selon une fraction massique égale ou supérieure à 30 % et, de préférence, égale ou supérieure à 50 %, cette composition pouvant être ainsi par exemple directement injectée dans les vaisseaux sanguins (i.e. avec ou sans dilution de cette composition antérieure à l'injection).

Avantageusement, les micelles présentes dans la composition selon l'invention ont une taille moyenne inférieure à 100 nm et, encore plus avantageusement, inférieure ou égale à 60 nm. Il en résulte que ladite composition peut être alors translucide, voire sensiblement claire, alors qu'elle est relativement opaque pour des tailles moyennes de micelles comprises entre 100 nm et 200 nm.

De préférence, le principe actif utilisable selon l'invention est à base d'une poudre solide à la température ambiante, à la différence du Propofol qui se présente sous la forme d'un liquide à température ambiante.

Egalement à titre préférentiel, ce principe actif selon l'invention présente une solubilité aqueuse à la température ambiante (environ 22° C) qui est inférieure à 300 µg/mL et, de préférence, inférieure à 150 µg/mL (la solubilité du Propofol dans l'eau à cette même température est de l'ordre de 160 µg/mL).

A titre plus préférentiel, le principe actif de l'invention présente une solubilité aqueuse à la température ambiante qui est inférieure à 125 µg/mL et, à titre encore plus préférentiel, inférieure à 100 µg/mL voire inférieure ou égale à 20 µg/mL, comme cela est le cas notamment de la cyclosporine A (polypeptide monocyclique à 11 acides aminés) dont la solubilité dans l'eau à la température ambiante est d'environ 6 µg/mL.

D'une manière générale, on notera que le principe actif utilisable selon l'invention peut être utilisé indifféremment sous sa forme base ou sous une forme de sel, d'hydrate, de solvate ou d'isomère.

Selon une autre caractéristique de l'invention, ladite
5 composition pharmaceutique est avantageusement dépourvue de tout triglycéride et de tout phospholipide.

De préférence, l'acide gras dudit ou de l'un au moins desdits sel(s) métallique(s) est un monoacide carboxylique ayant de 8 à 18 atomes de carbone et, à titre encore plus préférentiel, ledit acide gras est un acide
10 aliphatique saturé ou insaturé et il comporte de 16 à 18 atomes de carbone, tel que l'acide oléique.

Quant au métal utilisé pour ledit ou l'un au moins desdits sel(s) métallique(s), il s'agit avantageusement du sodium ou du potassium.

Encore plus préférentiellement, ledit ou l'un au moins desdits
15 sel(s) métallique(s) est l'oléate de sodium.

Egalement à titre préférentiel, ledit ou l'un au moins desdits polyéthylène glycol hydroxystéarate(s) comporte de 10 à 25 unités oxyde d'éthylène et, à titre encore plus préférentiel, il comporte 15 unités oxyde d'éthylène (il s'agit alors du PEG-15 hydroxystéarate).

20 Ainsi, selon un exemple préférentiel de réalisation de l'invention, ledit système solubilisant comprend en combinaison de l'oléate de sodium et du PEG-15 hydroxystéarate (par exemple commercialisé sous la dénomination « Solutol HS 15 »), avantageusement mélangés à de la cyclosporine A.

25 Avantageusement, ladite composition pharmaceutique selon l'invention comprend en outre un système adjuvant incluant par exemple :

- au moins un solvant, tel qu'un polyéthylène glycol, de l'éthanol ou du propylène glycol, à titre d'adjuvant(s) et/ou
- au moins un composé polyoxyéthylénique pouvant être par
30 exemple un poloxamer (e.g. le poloxamer 188) et/ou un ester polyoxyéthylénique de sorbitanne (e.g. le mono-oléate polyoxyéthylénique de

sorbitanne à 20 unités oxyéthylène, encore appelé « polysorbate 80 »), également à titre d'adjuvant(s), et/ou

- un agent de contrôle du pH, un agent de contrôle de l'osmolarité et/ou un agent de structure (permettant de stabiliser le système dispersé), également à titre d'adjuvant(s).

Avantageusement, ladite composition pharmaceutique selon l'invention est telle que le rapport massique (m/m) système solubilisant / principe actif est inférieur ou égal à 15 et, encore plus avantageusement, inférieur ou égal à 10 voire inférieur ou égal à 5.

- 10 Selon une autre caractéristique de l'invention, le rapport massique (m/m) dudit ou desdits sel(s) métallique(s) sur ledit principe actif est avantageusement inférieur à 1 et, de préférence, inférieur à 0,05.

- Egalement avantageusement, le rapport massique (m/m) dudit ou desdits polyéthylène glycol hydroxystéarate(s) sur le(s)dit(s) sel(s) métallique(s) appartient à un domaine allant de 10 à 130.

Selon l'invention, ladite composition pharmaceutique peut être préparée en ajoutant un principe actif sensiblement insoluble dans l'eau, à l'exclusion du Propofol, ce principe actif étant préalablement dissous dans un solvant, à un mélange aqueux comprenant :

- 20 (i) de l'eau, de préférence selon une fraction massique dans la composition égale ou supérieure à 30 % voire égale ou supérieure à 50 %, (ii) un système solubilisant dudit principe actif qui comprend

- au moins un sel métallique monovalent pharmaceutiquement acceptable d'un acide gras ayant de 5 à 23 atomes de carbone, tel que l'oléate de sodium, et au moins un polyéthylène glycol hydroxystéarate, tel que le PEG-15 hydroxystéarate, et

(iii) un système adjuvant comprenant au moins :

- au moins un solvant (identique ou différent audit solvant de dissolution du principe actif), tel qu'un polyéthylène glycol, de l'éthanol ou du propylène glycol, et/ou

30 - au moins un composé polyoxyéthylénique, tel qu'un poloxamer (e.g. le poloxamer 188) et/ou un ester polyoxyéthylénique de

sorbitanne (e.g. le mono-oléate polyoxyéthylénique de sorbitanne à 20 unités oxyéthylène, encore appelé « polysorbate 80 »), et/ou

- un agent de contrôle du pH, un agent de contrôle de l'osmolarité et/ou un agent de structure (permettant de stabiliser le système dispersé).

Selon un exemple de mise en œuvre de ce procédé de préparation selon l'invention, dans une première étape, on dissout dans au moins un solvant ledit principe actif, utilisé sous une forme physique solide à la température ambiante.

Après cette dissolution, on ajoute le tensioactif non ionique, tel que le PEG-15 hydroxystéarate. Après homogénéisation, on ajoute ledit système adjuvant, tels que les agents de structure et d'osmolarité. Parallèlement à cette seconde étape, on prépare la phase aqueuse en dissolvant dans de l'eau le tensioactif ionique, tel que l'oléate de sodium.

On ajoute alors cette phase aqueuse à la solution contenant le principe actif et ledit tensioactif non ionique, jusqu'à l'obtention d'une solution homogène. Puis, si nécessaire, on y introduit sous agitation des agents de pH.

Les caractéristiques précitées de la présente invention, ainsi que d'autres, seront mieux comprises à la lecture de la description suivante d'un exemple de réalisation de l'invention, donné à titre illustratif et non limitatif.

Exemple de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention à base de cyclosporine A :

On a utilisé pour préparer cette composition des moyens de mélangeage couramment utilisés en laboratoire, et l'on a mis en œuvre le procédé suivant :

- étape (i) : dans un récipient approprié, on a mélangé la cyclosporine avec un solvant, tel qu'un polyéthylène glycol, puis on a chauffé ce mélange à 40° C ;

- étape (ii) : une fois la cyclosporine dissoute, on a ajouté à la solution obtenue un tensioactif non ionique, tel que le PEG-15 hydroxystéarate. On a alors chauffé l'ensemble à 40° C sous agitation jusqu'à complète homogénéisation. Une fois homogène, on a refroidi le produit
5 obtenu jusqu'à la température ambiante ;

- étape (iii) : pour l'obtention de la phase aqueuse, on a dissous dans de l'eau un tensioactif ionique, tel que de l'oléate de sodium, jusqu'à l'obtention d'une solution translucide ; puis

- étape (iv) : on a ajouté sous agitation cette phase aqueuse à
10 la solution obtenue à l'étape (ii), jusqu'à l'obtention d'une solution homogène claire ou translucide.

On a mesuré la taille moyenne des micelles obtenues dans l'émulsion aqueuse correspondante grâce à un appareil commercialisé par la
15 société MALVERN sous la dénomination « ZetaSizer Nano ».

La composition selon l'invention ainsi préparée présentait la formulation suivante, exprimée en fractions massiques (m/m) d'ingrédients :

	<u>Principe actif</u>	
20	Cyclosporine A	0,5 %
	<u>Système solubilisant</u>	
	Oléate de sodium	0,05 %
	PEG-15 hydroxystéarate	5 %
	(Solutol HS 15)	
25	<u>Système adjuvant</u>	
	PEG 400	2 %
	<u>Eau à injecter</u>	jusqu'à 100 %, i.e. 92,45 %.

Cette composition selon l'invention présentait une taille
30 moyenne de micelles d'environ 60 nm, lui conférant ainsi un aspect clair.

On notera que le rapport massique (m/m) système solubilisant / principe actif de cette composition était sensiblement égal à 10 ce qui,

combiné à la taille moyenne de micelles relativement réduite et à la fraction massique d'eau très élevée (plus de 90 %), rendait la composition obtenue injectable telle que ou après dilution dans les vaisseaux sanguins avec des risques minimisés d'altération des propriétés physiologiques de l'organisme

5 (e.g. intolérance, hémolyse, etc.).

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique sous forme d'émulsion aqueuse comprenant un principe actif sensiblement insoluble dans l'eau, à l'exclusion du Propofol, et un système solubilisant de ce principe actif, ladite composition étant apte à être administrée par injection intraveineuse, caractérisée en ce que ledit système solubilisant comprend au moins un sel métallique monovalent pharmaceutiquement acceptable d'un acide gras ayant de 5 à 23 atomes de carbone, et au moins un polyéthylène glycol hydroxystéarate.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'eau selon une fraction massique égale ou supérieure à 30 %, ladite composition pouvant être par exemple directement injectée dans les vaisseaux sanguins.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'eau selon une fraction massique égale ou supérieure à 50 %.
4. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend des micelles présentant une taille moyenne inférieure à 200 nm.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que lesdites micelles présentent une taille moyenne inférieure à 100 nm et, de préférence, inférieure ou égale à 60 nm.
6. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit principe actif est à base d'une poudre solide à la température ambiante.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que ledit principe actif présente une solubilité aqueuse à la température ambiante qui est inférieure à 300 µg/mL.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce que ladite solubilité aqueuse est inférieure à 150 µg/mL.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce que ladite solubilité aqueuse est inférieure à 125 µg/mL et, de préférence, inférieure à 100 µg/mL.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9,
5 caractérisée en ce que ladite solubilité aqueuse est inférieure ou égale à 20 µg/mL.

11. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est dépourvue de tout triglycéride et de tout phospholipide.

10 12. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acide gras dudit ou de l'un au moins desdits sel(s) métallique(s) est un monoacide carboxylique ayant de 8 à 18 atomes de carbone.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12,
15 caractérisée en ce que ledit acide gras est un acide aliphatique saturé ou insaturé et comporte de 16 à 18 atomes de carbone, tel que l'acide oléique.

14. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le métal dudit ou de l'un au moins desdits sel(s) métallique(s) est le sodium ou le potassium.

20 15. Composition pharmaceutique selon les revendications 13 et 14, caractérisée en ce que ledit ou l'un au moins desdits sel(s) métallique(s) est l'oléate de sodium.

16. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit ou l'un au moins
25 desdits polyéthylène glycol hydroxystéarate(s) comporte de 10 à 25 unités oxyde d'éthylène.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce que ledit ou l'un au moins desdits polyéthylène glycol hydroxystéarate(s) comporte 15 unités oxyde d'éthylène.

30 18. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un composé polyoxyéthylénique à titre d'adjuvant(s).

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisée en ce que ledit composé polyoxyéthylénique est un poloxamer ou bien un ester polyoxyéthylénique de sorbitanne, tel que le mono-oléate polyoxyéthylénique de sorbitanne à 20 unités oxyéthyléniques (polysorbate 5 80).

20. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un solvant, tel qu'un polyéthylène glycol, de l'éthanol ou un propylène glycol, à titre d'adjuvant(s).

10 21. Composition pharmaceutique selon les revendications 6 et 10, caractérisé en ce que ledit principe actif est un polypeptide cyclique, tel que la cyclosporine A.

22. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport massique (m/m) système solubilisant / principe actif est inférieur ou égal à 15. 15

23. Composition pharmaceutique selon la revendication 22, caractérisée en ce que le rapport massique (m/m) système solubilisant / principe actif est inférieur ou égal à 10 et, de préférence, inférieur ou égal à 5.

24. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport massique (m/m) dudit ou desdits sel(s) métallique(s) sur ledit principe actif est inférieur à 1 et, de préférence, inférieur à 0,05. 20

25. Composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport massique (m/m) dudit ou desdits polyéthylène glycol hydroxystéarate(s) sur le(s)dit(s) sel(s) métallique(s) appartient à un domaine allant de 10 à 130. 25

26. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend l'ajout d'un principe actif sensiblement insoluble dans l'eau, à l'exclusion du Propofol, ce principe actif étant préalablement dissous dans un 30 solvant, à un mélange aqueux comprenant :

(i) de l'eau, de préférence selon une fraction massique dans ladite composition égale ou supérieure à 30 %,

(ii) un système solubilisant dudit principe actif qui comprend au moins un sel métallique monovalent pharmaceutiquement acceptable d'un
5 acide gras ayant de 5 à 23 atomes de carbone, tel que l'oléate de sodium, et au moins un polyéthylène glycol hydroxystéarate, tel que le PEG-15 hydroxystéarate, et

(iii) un système adjuvant comprenant au moins :

- un solvant identique ou différent audit solvant de dissolution
10 du principe actif, tel qu'un polyéthylène glycol, de l'éthanol ou du propylène glycol, et/ou

- un composé polyoxyéthylénique, tel qu'un poloxamer (e.g. le poloxamer 188) et/ou un ester polyoxyéthylénique de sorbitanne (e.g. le mono-oléate polyoxyéthylénique de sorbitanne à 20 unités oxyéthylène,
15 encore appelé « polysorbate 80 »), et/ou

- un agent de contrôle du pH, un agent de contrôle de l'osmolarité et/ou un agent de structure.

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 690130
FR 0700127

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	JEON IL-SOON ET AL: "Preparation and evaluation of paclitaxel nano-particle delivery system for parenteral formulations" BIOSIS, août 2005 (2005-08), XP002429519 * abrégé *	1-26	A61K9/107
Y	----- GONZALEZ ET AL: "In vitro characterization of an emulsion pre-concentrate formulation designed for the oral administration of poorly soluble compounds" PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CONTROLLED RELEASE BIOACTIVE MATERIALS, XX, XX, vol. 28, 23 juin 2001 (2001-06-23), pages 754-755, XP009089496 ISSN: 1022-0178 * le document en entier * * abrégé * page 754, left column: Formulation 1 * tableau 1 *	1-26	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	----- JUMAA MUHANNAD ET AL: "Lipid emulsions as a novel system to reduce the hemolytic activity of lytic agents: Mechanism of the protective effect" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 9, no. 3, janvier 2000 (2000-01), pages 285-290, XP002451267 ISSN: 0928-0987 * le document en entier * * abrégé * * figures 2-4 *	1-26	A61K
	----- -/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 septembre 2007		Luangkhot, Nathalie	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 690130
FR 0700127

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 97/25977 A (CIBA GEIGY AG [CH]; TIEMESSEN HARRY [DE]) 24 juillet 1997 (1997-07-24) * le document en entier * * page 17, alinéa 1 * * page 4, alinéa 5 * * page 6, alinéa 2 * * page 24; exemple 14 * * page 26, ligne 2 * -----	1-26	
Y	WPI WORLD PATENT INFORMATION DERWENT, DERWENT, GB, vol. 43, no. 92, 9 septembre 1992 (1992-09-09), XP002031188 * abrégé * -----	1-26	
E,A	WO 2007/006334 A (PHYSICA PHARMA [FR]; POUGNAS JEAN-LUC [FR]; BROUSSAUD OLIVIER [FR]; CA) 18 janvier 2007 (2007-01-18) * le document en entier * * revendications * -----	1-26	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 septembre 2007		Luangkhot, Nathalie	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0700127 FA 690130**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **18-09-2007**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9725977	A	24-07-1997	AT 304842 T	15-10-2005
			AT 310504 T	15-12-2005
			AT 239449 T	15-05-2003
			AU 1543497 A	11-08-1997
			CA 2240339 A1	24-07-1997
			DE 69721729 D1	12-06-2003
			DE 69721729 T2	11-12-2003
			DE 69734253 T2	06-07-2006
			DE 69734742 D1	29-12-2005
			DE 69734742 T2	27-07-2006
			DK 874621 T3	01-09-2003
			EP 0874621 A1	04-11-1998
			ES 2247245 T3	01-03-2006
			ES 2253483 T3	01-06-2006
			ES 2199338 T3	16-02-2004
			HK 1015277 A1	08-04-2004
			JP 3763581 B2	05-04-2006
			JP 2000503655 T	28-03-2000
			JP 2004107350 A	08-04-2004
			PT 874621 T	30-09-2003
			US 6239102 B1	29-05-2001

WO 2007006334	A	18-01-2007	AR 054825 A1	18-07-2007
