

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 874 826**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **04 09526**

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 9/00 (2006.01), A 61 K 36/45, A 61 L 29/02

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 08.09.04.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 10.03.06 Bulletin 06/10.

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

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *PHARMATOKA Société par actions
simplifiée* — FR, *RENARD LOIC* — FR et *BOTTO
HENRY* — FR.

⑦② Inventeur(s) : *RENARD LOIC, BOTTO HENRY et
HAESAERTS GUNTER.*

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : GEFIB.

⑤④ NOUVEAUX DISPOSITIFS CHIRURGICAUX ET/OU MEDICAUX ET LEUR MODE D'UTILISATION.

⑤⑦ La présente invention se rapporte aux nécessités de
la vie et plus particulièrement aux dispositifs médicaux et
chirurgicaux.

Elle a précisément pour objet la production d'une prépa-
ration destinée à enduire ou à imprégner des cathéters ou
des sondes, de manière à permettre la diffusion d'un extrait
végétal doué de propriétés anti-adhérentes vis-à-vis des mi-
crobes pathogènes ou issus d'infections nosocomiales, ca-
ractérisée en ce que le gel est constitué principalement d'un
extrait de *Vaccinium macrocarpon* en association ou en mé-
lange avec d'autres principes actifs d'action similaire ou sy-
nergiques dans un excipient gélifié ou visqueux.

L'invention a encore pour objet les sondes ou les cathé-
ters ainsi enduits ou imprégnés.

FR 2 874 826 - A1



**« Nouveaux dispositifs chirurgicaux et/ou médicaux et
leur mode d'utilisation »**

5 La présente invention se rapporte aux nécessités de la vie et plus particulièrement aux dispositifs médicaux et chirurgicaux.

 Elle a plus particulièrement pour objet la préparation de nouveaux dispositifs chirurgicaux ou médicaux destinés à la mise en place
10 permanente ou occasionnelle dans les conduits de l'organisme humain ou animal.

 Elle a précisément pour objet la production d'une préparation destinée à enduire ou à imprégner des cathéters ou des
15 sondes de manière à permettre la diffusion d'un extrait végétal doué de propriétés anti-adhérentes vis-à-vis des microbes pathogènes ou issus d'infections nosocomiales.

 Spécifiquement l'invention a pour objet la production d'un
20 gel destiné à être appliqué sur ou à imprégner en profondeur des cathéters ou des sondes urétraux, caractérisé en ce que le gel est constitué principalement d'un extrait de *Vaccinium macrocarpon* en association ou en mélange avec d'autres principes actifs d'action similaire ou synergique dans un excipient gélifié ou visqueux.

25 Commodément, le gel selon l'invention sera disposé dans un étui renfermant la sonde ou le cathéter, de telle sorte que le contact du dispositif avec le gel selon l'invention assurera l'imprégnation ou la mise en contact de la sonde ou du cathéter avec ledit gel ou réalisera ainsi une
30 imprégnation constante avec le gel contenant de l'extrait de *Vaccinium macrocarpon*.

 Le Cranberry, ou *Vaccinium macrocarpon*, est un arbrisseau de la famille des Ericaceae. C'est la grande airelle rouge native
35 d'Amérique du Nord. Elle pousse naturellement et exclusivement dans les

sols sablonneux et marécageux de la Nouvelle Angleterre, dans l'Est de l'Amérique du Nord et au Canada (où on l'appelle « canneberge »). C'est une baie rouge d'environ 1 cm de diamètre à forte acidité et astringence.

Cultivée sur le territoire Nord Américain depuis le début du 19^{ème} siècle, sa production est d'abord « confidentielle », avec une superficie totale dans les années 90 de 100 km² de champs. Elle était, de fait, réservée à la consommation locale Nord-Américaine. Puis, peu à peu, cette culture, bien que limitée, s'est étendue pour atteindre aujourd'hui une superficie de 150 km² de champs. On peut ainsi profiter plus facilement des bienfaits de la Cranberry en Europe.

La Cranberry bénéficie d'une tradition de consommation bien avant le début du 16^{ème} siècle. Monnaie de change et de troc, la Cranberry était l'« Or Rouge » du Nouveau Monde. Les Amérindiens des Grands Lacs Nord Américains consommaient, à l'état cru ou séché, ces fruits sauvages et rares qu'ils appelaient « Atoka ». Richement pigmentée, la baie était utilisée comme colorant pour les tissus, mais également pour les fameuses peintures de guerre indienne. Ils appréciaient également ses effets bénéfiques pour la désinfection des plaies, les problèmes de vessie et de reins ou pour l'hygiène bucco-dentaire.

Les Amérindiens ont fait découvrir la Cranberry aux premiers colons et navigateurs transatlantiques. Sa concentration en vitamines et substances anti-oxydantes, alliée à une exceptionnelle capacité de conservation, a permis aux marins de la Nouvelle Angleterre de prévenir le scorbut pendant des siècles sans en connaître véritablement les raisons. Les colons Anglo-Saxons ont donné à ce fruit unique, de couleur rouge, acide et légèrement âpre, le nom de « Cranberry » car la fleur ressemble à une tête de Grue (« crane » en anglais).

30

SA RECOLTE

La croissance de la Cranberry commence en avril. Les fruits sont récoltés d'octobre à décembre et sont l'occasion de fêtes traditionnelles et populaires. Pour récolter les Cranberries, les champs

35

cultivés sont inondés sous 40 cm d'eau. Le brassage de l'eau décroche les Cranberries du pied : les fruits flottent, créant une tache rouge vif à la surface de l'eau. Un barrage flottant permet de récupérer les fruits afin de les trier et de les nettoyer.

5

Outre le fait que le jus de Cranberry est très apprécié par les populations qui le consomment, de nombreuses et récentes études scientifiques ont décrit de façon précise les bienfaits de ce fruit dans deux principaux domaines :

10

a) **La Cranberry comme antioxydant général puissant :**

La composition de la Cranberry diffère profondément de celle des autres fruits par la variété et la quantité de substances naturelles anti-oxydantes qu'elle contient. Des études scientifiques récentes ont démontré que la Cranberry a la plus haute teneur en phénols et en substances actives anti-oxydantes (exprimées en ORAC fluorescent) par rapport à 24 autres fruits : cette teneur est deux fois plus élevée que celle de la poire, suivie du raisin rouge, de la pomme, de la cerise, de la fraise, du melon, de la banane....

20

La Cranberry contient des antioxydants très efficaces par leur action anti-radicalaire, comme les anthocyanes, les flavonoïdes et les proanthocyanidines. Cette palette unique de substances anti-oxydantes confère à la Cranberry de nombreux bénéfices dans la protection de l'organisme contre les dysfonctionnements chroniques cardiaque ou les problèmes de dysfonctionnement dégénératif cellulaire.

25

Equivalences en proanthocyanidines des produits de la gamme

30

| Produit | Jus concentré de Cranberry | Poudre de Cranberry | Extrait de Cranberry 25%/ 50% |
|--------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Portion | 3 ml | 2,8 g | 144-288 mg |
| Proanthocyanidines | 36 mg* | 36 mg* | 36 mg* |
| Teneur en PAC'S | 1% | 1.25% | 25%-50% |

* 36mg / jour pendant 30 jours

imposé par la saisine AFSSA N°2003-SA-0352

5 b) **La cranberry comme agent destructeur des adhésines des bactéries.**

Depuis quelques années (1999), on a su décrire le mécanisme d'action des proanthocyanidines A (PAC) de la Cranberry comme agent inhibiteur des adhésines des bactéries.

On notera que la plupart des bactéries à l'origine d'infections ont, sur leurs membranes extérieures, des petits filaments appelés « adhésines ». Ces adhésines leur permettent de se fixer sur les parois interne de l'organisme, préliminaire indispensable à l'expression de leur pathogénicité.

Les PAC de la Cranberry se fixent sur l'extrémité des filaments d'adhésines, les empêchant ainsi de s'accrocher.

Cette propriété anti-adhésive de la Cranberry est appelée « effet bactério-flush ».

L'extrait de *Vaccinium macrocarpon* contient environ 1 % de proanthocyanidines, de telle sorte que le gel selon l'invention peut déposer une quantité importante de ces polyphénols à la surface de la sonde ou du cathéter ou, mieux encore, ces polyphénols peuvent imprégner les sondes ou cathéters, et même pénétrer dans la structure de la sonde ou du cathéter. Les cathéters, en particulier, sont le plus souvent

en polyéthylène basse densité, souples et transparents. Une telle structure, tout en présentant une surface parfaitement lisse, montre après section une surface micro-poreuse dans laquelle l'extrait de Vaccinium macrocarpon peut se déposer ou s'insérer et se fixer.

5

Les proanthocyanidines de type A (PAC'S) de Vaccinium macrocarpon biologiquement actifs sont des trimères de l'épicatéchol à liaison inter flavanique de type A. Ces PAC'S sont accompagnés de dimères peu ou pas actifs ainsi que d'oligomères de masse supérieure.

10

Les gels selon l'invention sont obtenus en incorporant l'extrait de Vaccinium macrocarpon dans un agent gélifiant comme une dispersion de carbomère (Carbopol Goodrich ou Synthalen de Vega) dans une phase aqueuse. L'agent gélifiant peut également être un polymère d'acrylamide ou de méthacrylamide qui forme des gels fluides et, en même temps, qui possède des propriétés plastiques tout à fait remarquables. L'agent gélifiant peut être également un dérivé de la cellulose comme la carboxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose réticulée (AC-DI-SOL), l'éthylcellulose, l'(hydroxyéthyl) cellulose, l'(hydroxy propyl) cellulose, l'(hydroxypropyl) méthylcellulose. L'agent gélifiant peut également être une dispersion de gomme végétale ou microbienne dans l'eau, comme la gomme Xanthane, la gomme gellane, la gomme Guar, les carrhagenans, l'acide hyaluronique ou les alginates et les pectines de fruits.

25

Les gels aqueux ainsi réalisés possèdent une viscosité réduite comprise entre 100 et 500 cp, de façon à ce que l'extraction du dispositif de son étui ne pose pas de problème.

Le gel selon l'invention contient encore un ou plusieurs principes actifs, comme des anesthésiques ou des produits anti douleur par contact, des produits vitaminiques anti-oxydants, comme les vitamines E ou C, un antibiotique de contact ou local.

De préférence, l'extrait de Vaccinium macrocarpon sera réparti sous forme des liposomes mono ou pluri-membranaires de façon à

35

présenter la stabilité la plus grande possible et à assurer une diffusion prolongée dans le cas où le cathéter ou la sonde ne ferait pas l'objet d'une utilisation rapide.

5 Les gels selon l'invention contiennent aussi un produit anti-douleur, et, en particulier, un anesthésique de contact, comme la xylocaïne, la prilocaïne, la novocaïne, la marcaïne, la procaïne ou la butacaïne. La concentration du gel en anesthésique local varie de 0,001 à 0,1 % selon le niveau d'activité d'un tel agent anti-douleur. L'agent anti-
10 douleur peut être également un agent anti-inflammatoire ou un antalgique central.

Les gels selon l'invention peuvent, en outre, contenir d'autres agents anti-oxydants, comme la vitamine E, sous forme d'acétate
15 de tocophérol ou d'hémisuccinate de tocophérol, ou la vitamine C, sous forme d'acide ascorbique, d'ascorbate de calcium, d'ascorbate de palmityle ou d'ascorbate de sodium. Une concentration en vitamine E ou en vitamine C, comprise entre 0,1 et 0,5 % sera la plus appropriée.

20 Enfin, les gels selon l'invention peuvent contenir un antibiotique pour renforcer l'action anti-adhésive de l'extrait de *Vaccinium macrocarpon*. Un antibiotique à action locale sera ainsi la gramicidine, la thyrothricine, l'amikacine, la gentamycine ou le chloramphénicol. Une teneur en antibiotiques comprise entre 0,01 et 0,1 % sera appropriée.

25 Les gels selon l'invention seront présentés soit déjà placés dans l'étui de la sonde ou du cathéter, soit disposés dans un récipient à part et utilisés au moment de l'introduction du cathéter ou de la sonde. De préférence, le gel sera placé au préalable dans l'étui de façon à assurer
30 une imprégnation de longue durée.

L'invention a également pour objet les sondes ou les cathéters ainsi enduits, ou imprégnés présentant une coloration rouge à
35 rouge violet, selon la concentration en extrait de *Vaccinium* et la matière constitutive de la sonde ou du cathéter.

L'invention a encore pour objet un procédé de préparation des gels selon l'invention qui consiste en ce que l'on disperse dans une phase aqueuse, pouvant contenir un agent anti-douleur et/ou de la vitamine E ou de la vitamine C, l'extrait liquide de Vaccinium macrocarpon ou la poudre d'extrait de Vaccinium macrocarpon, on y ajoute un agent gélifiant, on homogénéise cette préparation et on ajuste, si nécessaire, le pH du mélange de façon à assurer un pH approprié à la viscosité voulue en vue de la réalisation d'un gel consistant et d'une préparation très bien tolérée par les téguments du conduit dans lequel la sonde ou le cathéter est inséré.

L'étui dans lequel la sonde ou le cathéter est conservé avant utilisation est un tube de verre, de matière plastique ou de carton. Un emballage approprié contiendra de 0,5 à 5 g de gel de façon à réaliser une bonne imprégnation.

Le teneur des gels selon l'invention en extrait de Vaccinium macrocarpon sera variable en fonction de la teneur en polyphénols de l'extrait. Une concentration appropriée variera de 0,5 à 5 % d'extrait pour 100 g de gel et, de préférence, de 2 à 4 g pour 100 g de gel.

EXEMPLES DE GELS SELON L'INVENTION

25

EXEMPLE 1 : Exemple de gel selon l'invention

| | |
|--|---------|
| Extrait liquide de Vaccinium macrocarpon | 2,5 g |
| Vitamine E acétate | 0,015 g |
| Synthalen K (sel de sodium) | 0,4 g |
| Eau | 100 g |

EXEMPLE 2 : Exemple de gel

| | |
|--|--------|
| Extrait liquide de Vaccinium macrocarpon | 4,0 g |
| Xylocaïne chlorhydrate | 0,01 g |
| Carbopol 940 (Goodrich) | 0,6 g |
| Triethanolamine | 0,2 g |
| Eau | 100 g |

5

EXEMPLE 3 : Exemple de gel

| | |
|--|--------|
| Extrait liquide de Vaccinium macrocarpon | 4,0 g |
| Vitamine C | 0,2 g |
| Novocaïne chlorhydrate | 0,25 g |
| Méthacrylamide | 0,25 g |
| Eau qsp | 100 g |

EXEMPLE 4 : Exemple de gel

10

| | |
|--------------------------------------|---------|
| Extrait sec de Vaccinium macrocarpon | 0,20g |
| Novocaïne (chlorhydrate) | 0,05 g |
| Acétate de tocophérol | 0,035 g |
| Propylène glycol | 4,75 g |
| Carbopol 956 (Goodrich) | 0,4 g |
| Ethanolamine qsp pour | pH 6,5 |
| Eau qsp | 100 g |

REVENDEICATIONS

- 1°) Gels aqueux destinés à être appliqués sur ou à imprégner en profondeur des sondes ou des cathéters,
constitués principalement d'un extrait de Vaccinium macrocarpon en association ou en
5 mélange avec d'autres principes actifs dans un excipient gélifié ou visqueux.
- 2°) Gels aqueux selon la revendication 1,
caractérisés en ce que l'extrait de Vaccinium macrocarpon est un extrait liquide ou sec de
10 poudre de Vaccinium macrocarpon titrée en proanthocyanosides.
- 3°) Gels aqueux selon la revendication 1 ou la revendication 2,
caractérisés en ce que la teneur en extrait de Vaccinium varie de 0,5 à 5 g pour 100
grammes, dans le gel.
- 15 4°) Gels aqueux selon la revendication 3,
caractérisés en ce que la teneur en extrait de Vaccinium macrocarpon varie de 2 à 4 g pour
100 g de gel.
- 5°) Gels aqueux selon l'une des revendications précédentes,
20 dans lesquels l'on incorpore un produit anti-douleur.
- 6°) Gels aqueux selon la revendication 5,
dans lequel le produit anti-douleur est un anesthésique de contact.
- 25 7°) Gels aqueux selon la revendication 5 ou la revendication 6,
dans lesquels l'anesthésique de contact est choisi parmi la xylocaïne, la prilocaïne, la
butacaïne, la novocaïne et la procaïne.
- 8°) Gels aqueux selon l'une des revendications précédentes,
30 caractérisés en ce qu'ils renferment, en outre, un antibiotique de contact ou local.
*
- 9°) Gels aqueux selon l'une des revendications précédentes,
caractérisés en ce qu'ils renferment, en outre, un produit anti-oxydant, tel que la vitamine
35 E et/ou la vitamine C.

10°) Gels aqueux selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que l'agent gélifiant est une dispersion de carbomère, un polymère, d'acrylamide ou de méthacrylamide ou un dérivé de cellulose ou une gomme végétale ou animale.

5

11°) Procédé d'obtention du gel selon l'une des revendications précédentes, qui consiste en ce que l'on disperse dans une phase aqueuse pouvant contenir un produit vitaminique antioxydant et/ou un agent anti-douleur, l'extrait liquide ou sec de Vaccinium macrocarpon, on y ajoute un agent gélifiant, on règle à une viscosité comprise entre 100 et 500 cp et on ajuste, si nécessaire, le pH du mélange.

10

12°) Les sondes ou les cathéters enduits ou imprégnés d'un gel aqueux selon l'une des revendications 1 à 9, disposés dans un étui.

15



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 656145
FR 0409526

| 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 | | |
| X | US 5 980 869 A (SANKER ET AL) 9 novembre 1999 (1999-11-09) * exemple 5 * | 1-11 | A61L29/02 A61K35/78 A61K9/00 |
| X | WO 97/29762 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 21 août 1997 (1997-08-21) * exemple 5 * | 1-3,9-11 | |
| X | US 2003/108627 A1 (SELZER JONATHAN ET AL) 12 juin 2003 (2003-06-12) * exemple IV * | 1-3,10, 11 | |
| A | US 2003/203962 A1 (HOWELL AMY B ET AL) 30 octobre 2003 (2003-10-30) * le document en entier * | 1-12 | |
| A | DAVIES J ET AL: "A juicy problem" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 358, no. 9299, 22 décembre 2001 (2001-12-22), page 2126, XP004805195 ISSN: 0140-6736 * le document en entier * | 1-12 | |
| | | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) |
| | | | A61K A61M |
| | | Date d'achèvement de la recherche | Examineur |
| | | 26 avril 2005 | ESTANOL, I |
| 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 | | | |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0409526 FA 656145**

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 26-04-2005

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 |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US 5980869 A | 09-11-1999 | AUCUN | |
| ----- | | | |
| WO 9729762 A | 21-08-1997 | AU 1758197 A | 02-09-1997 |
| | | CA 2245810 A1 | 21-08-1997 |
| | | CN 1211188 A | 17-03-1999 |
| | | EP 0880354 A1 | 02-12-1998 |
| | | JP 11504048 T | 06-04-1999 |
| | | WO 9729762 A1 | 21-08-1997 |
| ----- | | | |
| US 2003108627 A1 | 12-06-2003 | US 2003203054 A1 | 30-10-2003 |
| ----- | | | |
| US 2003203962 A1 | 30-10-2003 | US 6608102 B1 | 19-08-2003 |
| | | US 2004156925 A1 | 12-08-2004 |
| | | AU 744527 B2 | 28-02-2002 |
| | | AU 9129698 A | 29-03-1999 |
| | | CA 2302743 A1 | 18-03-1999 |
| | | EP 1014969 A1 | 05-07-2000 |
| | | JP 2001515860 T | 25-09-2001 |
| | | PL 339144 A1 | 04-12-2000 |
| | | WO 9912541 A1 | 18-03-1999 |
| ----- | | | |