

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **3 000 395**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **12 62969**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 31/403 (2013.01), A 61 K 31/4174, A 61 P 17/00, 17/10**

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 31.12.12.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 04.07.14 Bulletin 14/27.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT Société en nom collectif — FR.

⑦2 Inventeur(s) : ROSIGNOLI CARINE, FOURNIER JEAN-FRANCOIS et AUBERT JEROME.

⑦3 Titulaire(s) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT Société en nom collectif.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET BECKER ET ASSOCIES.

⑤4 COMBINAISON DE LAROPIPRANT ET D'OXYMETAZOLINE POUR LE TRAITEMENT DE LA ROSACEE.

⑤7 L'invention a pour objet une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, comprenant du laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et à son utilisation pour traiter des affections dermatologiques, notamment la rosacée.

FR 3 000 395 - A1



## COMBINAISON DE LAROPIPRANT ET D'OXYMETAZOLINE POUR LE TRAITEMENT DE LA ROSACÉE

5 L'invention se rapporte à une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, et à son utilisation pour la prévention ou le traitement d'affections de la peau, notamment la rosacée.

10 De nombreux troubles cutanés inflammatoires entraînent souvent des éruptions cutanées inesthétiques et douloureuses, de l'acné, des télangiectasies, et des éruptions cutanées semblables à l'acné, tels que des macules, nodules et pustules qui peuvent suinter ou croûter.

15 Par exemple, la rosacée est une dermatose inflammatoire chronique affectant principalement la partie médiane du visage et les paupières de certains adultes. Elle est caractérisée par un érythème télangiectasique, une sécheresse de la peau, des papules et des pustules.

Classiquement, la rosacée se développe chez les adultes entre l'âge de 20 30 à 50 ans; elle atteint plus fréquemment les femmes bien que l'affection soit généralement plus sévère chez les hommes. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.

20 La rosacée, anciennement connue sous le nom « d'acné rosacée », n'est pas une affection du follicule pilosébacé comme l'acné juvénile mais une affection primitivement vasculaire dont le stade inflammatoire est dépourvu de kystes et de comédons caractéristiques de l'acné vulgaire.

25 L'étiologie de la rosacée est encore mal comprise, bien que de nombreuses théories aient été élaborées. La thèse la plus commune est basée sur la présence caractéristique du parasite *Demodex folliculorum* chez les patients atteints de rosacée. D'autres facteurs ont été décrits comme pouvant contribuer au développement de la rosacée, tels que les facteurs psychologiques, environnementaux (exposition au soleil, température, humidité), 30 immunologiques, émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, des troubles gastro-intestinaux, voire une infection par *Helicobacter pilori*.

La rosacée peut être classée de la manière suivante :

35 - Type I: Rosacée érythématotélangiectasique, se caractérisant principalement par un érythème centrofacial persistant et des rougissements

épisodiques ou bouffées de chaleur (« flush »). Souvent, ce type se caractérise également par un oedème, des plaques rugueuses et l'apparition de vaisseaux sanguins dilatés (télangectasies) de même que par des sensations de brûlure et de piquûre.

5       - Type II: Rosacée papulopustulaire, se caractérisant par un érythème centrofacial persistant ainsi que par l'apparition de papules ou pustules centofaciales transitoires, ressemblant à ceux de l'acné. Ces symptômes sont parfois accompagnés de sensations de brûlure et de piquûre. Ce type suit habituellement le type I ou se combine à ce dernier.

10       - Type III: Rosacée phymateuse marquée par l'épaississement de la peau et l'apparition de nodules irréguliers. Bien que le nez soit souvent la région la plus touchée devenant très gros et couvert de boursouflures (« rhinophyma »), d'autres localisations sont également observées : menton, front, joues et oreilles. Ce type suit habituellement le type I et II ou se combine à ceux-ci.

15       - Type IV: Rosacée oculaire. Dans ce type de rosacée, les yeux rouges et irrités peuvent larmoyer et sembler injectés de sang. Les symptômes peuvent comprendre la sensation d'avoir un corps étranger dans l'œil, un larmoiement excessif, une sensibilité à la lumière, une vision floue, une sensation de brûlure, de sécheresse ou de piquûre, un prurit et une alacrymie. Ils peuvent se produire avec ou sans la rosacée. La survenue peut intervenir avant, pendant ou après l'apparition des signes cutanés.

20       - Il n'existe aucun remède connu pour de nombreux troubles inflammatoires de la peau, y compris les troubles dermatologiques inflammatoires de la face, telles que la rosacée. Les traitements actuels, qui sont dirigés sur le contrôle des éruptions et des rougeurs, l'inflammation de la peau, sont d'une efficacité limitée chez de nombreux patients et, peuvent être utilisés que pour une durée limitée. Les traitements standard excluent les éléments potentialisateurs des pathologies tels que l'exposition au soleil, l'exposition au vent, la consommation d'alcool, les aliments épicés, irritants, les lotions nettoyantes, et les cosmétiques.

25       Classiquement, la rosacée est traitée oralement ou topiquement par des antibiotiques tels que les tétracyclines, l'érythromycine, la clindamycine, mais aussi par la vitamine A, l'acide salicylique, des agents antifongiques, des stéroïdes, le métronidazole (un agent antibactérien) ou par l'isotrétinoïne dans  
35       les formes sévères ou encore par des anti-infectieux tel que le peroxyde de

benzoylé ou par l'acide azélaïque. On connaît également le traitement de la rosacée avec des agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1 ou alpha-2 (US 2006/0171974, US 2005/0165079, US 2005/0020600). La brimonidine notamment s'est avérée être utile dans le traitement de la rosacée et notamment de l'érythème cause par la rosacée, voir par exemple les demandes de brevets US 2004/242588 (DeJovin et al.), US 2005/020600 (de Scherer), US 2009/061020 (Theobald et al.), ou des télangiectasies éventuellement causées par la rosacée, voir, par exemple, la demande de brevet US 2006/0264515.

Parmi les composés agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1, l'oxymétazoline a notamment été décrite en association avec des composés de la famille des avermectines ou de la famille des mylbemycines pour le traitement de la rosacée (voir la demande de brevet FR2942138). En application topique, l'oxymétazoline a également déjà été décrite dans le traitement des érythèmes chez l'homme (voir par exemple la demande de brevet US2011/224216).

Malheureusement, l'utilisation de ces médicaments comme par exemple, les antibiotiques, peuvent causer souvent des effets secondaires et peuvent engendrer des problèmes d'intolérance chez beaucoup de patients. De plus, aucun des traitements existants ne permettent de traiter et/ou prévenir efficacement l'ensemble des symptômes associés à la rosacée.

Tenant compte de ce qui précède, il existe donc un besoin d'un traitement plus efficace de la rosacée qui présente moins d'effets secondaires, en particulier une composition conférant une plus grande tolérance des principes actifs, tout en diminuant leurs effets secondaires.

La Demanderesse propose de combiner l'oxymétazoline et le laropiprant et de fournir ainsi un traitement des affections dermatologique plus efficace, et notamment de la rosacée, avec potentiellement moins d'effets secondaires quelle que soit la durée d'application. En particulier, une telle composition pharmaceutique permet de réduire sensiblement la durée du traitement et d'obtenir une réduction plus importante des symptômes de la rosacée. Cette composition pharmaceutique peut permettre en outre de supprimer un effet rebond parfois observé en fin de traitement. Par ailleurs, la combinaison des deux composants permet d'obtenir un avantage certain en terme d'efficacité et de tolérance permettant ainsi soit d'augmenter l'effet thérapeutique pour des

doses similaires, soit de conserver le même effet thérapeutique tout en diminuant les doses.

5 L'invention a pour objet une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

10 L'invention a préférentiellement pour objet une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce que la concentration en laropirant, son ester ou son sel pharmaceutiquement acceptable, est comprise entre 0,0001 % et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.

15 Dans un mode de réalisation particulier, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce que la concentration en oxymétazoline ou son sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci est comprise entre 0,0001 et 2% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Une telle composition pharmaceutique est notamment caractérisée en ce qu'elle est d'application topique.

20 Il est également envisagé une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et comprenant en outre au moins un principe actif supplémentaire ou un additif.

25 Le principe actif supplémentaire est de préférence choisi dans le groupe comprenant les antibiotiques, les agents antibactériens, les antiviraux, les antiparasitaires, les antifongiques, les anesthésiques, les analgésiques, les antiallergiques, les rétinoïdes, les anti-radicaux libres, les antiprurigineux, les kératolytiques, les antiséborrhéiques, les anti-histaminiques, les sulfures, les produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs, les corticostéroïdes, les  
30 immunoglobulines intraveineuses, les anti-angiogéniques, les anti-inflammatoires et/ou un mélange de ceux-ci.

35 L'additif est de préférence choisi dans le groupe comprenant les agents séquestrants, chélatants, les antioxydants, les filtres solaires, les conservateurs, les charges, les électrolytes, les humectants, les colorants, les bases ou les

acides usuels, minéraux ou organiques, les parfums, les huiles essentielles, les actifs cosmétiques, les hydratants, les vitamines, les acides gras essentiels, les sphingolipides, les composés autobronzants, les agents apaisants et protecteurs de la peau, les agents propénétrants, les émulsionnants, les gélifiants et un mélange de ceux-ci.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une affection dermatologique, plus particulièrement liée à des troubles inflammatoires de la peau ou des signes et / ou symptômes associés.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme "troubles inflammatoires ou des signes et / ou symptômes associés" désigne toute maladie associée à la peau, les ongles, les muqueuses ou présentant des signes et/ou symptômes de rougeur, bouffées de chaleur, sensation de brûlure, desquamation, acné (boutons, papules, pustules (en particulier en l'absence des points blancs et noirs)), télangiectasies, plaies, irritations de surface ou de la douleur, des démangeaisons et/ou inflammation. Le degré ou la gravité de la maladie ou de l'état de santé peuvent varier.

Par affection dermatologique, on entend de manière non limitative les dermatites telles que la dermatite de contact, la dermatite atopique, la dermatite séborrhéique, la dermatite nummulaire, la dermatite exfoliative généralisée, l'eczéma, la phytodermatite, la radiodermite, la dermite de stase, le psoriasis, le lichen simplex chronique, la sclérodermie, les ulcères et érosions résultants de traumatisme, les brûlures, les troubles bulleux ou ischémie de la peau ou des muqueuses; les différentes formes d'ichtyose, l'épidermolyse bulleuse, les cicatrices hypertrophiques, les chéloïdes; les changements cutanés du vieillissement intrinsèque, le photovieillissement; les tumeurs vasculaires tels que les angiomes; la formation de cloques de friction causée par cisaillement mécanique de la peau et une atrophie cutanée résultant de l'utilisation topique de corticostéroïdes, inflammation des muqueuses, telle que chéilite, les lèvres gercées, l'irritation nasale, l'inflammation des muqueuses et vulvo-vaginite; les troubles des follicules pileux et des glandes sébacées, comme l'acné; la rosacée et le rhinophyma, l'érythème, les rougeurs, les tumeurs cutanées, les

ecchymoses, la dermatite péri-orale, et la folliculite barbae et les réactions inflammatoires, tels que les éruptions médicamenteuses, l'érythème polymorphe, l'érythème noueux, et le granulome annulaire. Dans un mode de réalisation préféré, la composition pharmaceutique selon l'invention est utilisée pour traiter ou prévenir des troubles dermatologiques inflammatoires du visage, comme la rosacée.

L'invention se rapporte en outre à l'utilisation de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en combinaison avec l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement d'une affection de la peau, de préférence la rosacée.

Plus particulièrement, l'affection dermatologique est la rosacée et encore plus particulièrement la rosacée de sous-type I,II et IV.

Il est également envisagé du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement et/ou la prévention d'une affection dermatologique, plus particulièrement liée à des troubles inflammatoires de la peau ou des signes et / ou symptômes associés. Il s'agit de préférence du traitement et/ou la prévention de la rosacée. De manière encore plus préférée, l'invention vise cette combinaison pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement et/ou la prévention de la rosacée de sous-type I,II et IV.

La présente invention a également pour objet une méthode pour le traitement et/ou la prévention d'affections dermatologiques, plus particulièrement pour le traitement et/ou à la prévention de la rosacée, et plus particulièrement encore pour le traitement et/ou à la prévention de la rosacée de sous-type I, II et IV, ladite méthode comprenant l'administration d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et d'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

La présente invention a également pour objet une méthode pour le traitement et/ou la prévention d'affections dermatologiques, plus particulièrement pour le traitement et/ou à la prévention de la rosacée, et plus particulièrement encore pour le traitement et/ou à la prévention de la rosacée de sous-type I, II et IV, ladite méthode comprenant l'administration d'une composition

pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et l'administration d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

L'administration de laropirant, d'un ester ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et d'oxymétazoline, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, peut être simultanée ou séquentielle.

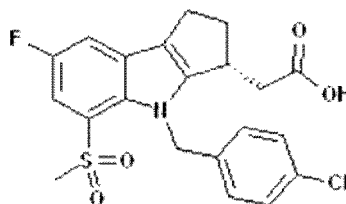
L'invention comprend enfin un kit comprenant un premier récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ; et un deuxième récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

L'invention et les avantages qui en découlent seront mieux compris à la lecture de la description de modes de réalisation non limitatifs qui suivent.

La présente invention est donc relative à une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, comprenant du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

Par composition dermatologique, on entend de préférence une composition pharmaceutique appliquée par voie topique sur la peau ou par voie oculaire sur l'oeil.

Le laropirant ou MK0524 (MERCK & Co) est l'acide [(3*R*)-4-(4-Chlorobenzyl)-7-fluoro-5-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[*b*]indol-3-yl] acétique dont la formule est présentée ci-dessous:



Le laropirant a principalement été décrit à ce jour pour une utilisation par voie orale. Les études pharmacocinétiques montrent que le laropirant est

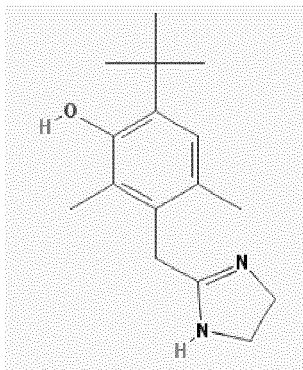
hautement lié aux protéines plasmatiques dans l'organisme (Karanam et al, Drug Metab Dispos. 2007 Jul;35(7):1196-202). Le laropiprant est aujourd'hui commercialisée dans un médicament en combinaison avec l'acide nicotinique (ou niacine) pour le traitement des dyslipidémies mixtes ou combinées, ou de l'hypercholestérolémie primaire (Tredaptive® ou Cordaptive®). La combinaison d'acide nicotinique à libération retardée avec le laropiprant va inhiber le mécanisme responsable des bouffées de chaleur (flush), résultat d'une intense vasodilatation cutanée locale, observées chez la plupart des patients traités par l'acide nicotinique. Diverses études génétiques et pharmacologiques chez les modèles animaux ont mis en évidence le mécanisme d'action qui sous-tend cette vasodilatation locale (Cheng et al, PNAS 2006, Apr 25;103(17):6682-7). Au niveau des cellules de Langerhans de l'épiderme (cellules immunomodulatrices cutanées), l'acide nicotinique se lie à son récepteur spécifique, activant une voie de signalisation protéine G dépendante aboutissant à l'apparition de prostaglandines D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>). Deux récepteurs à la prostaglandine PGD<sub>2</sub> sont à ce jour connus: le récepteur de type 1, ou DP1, et le récepteur de type 2, appelé DP2, parfois appelé CRTH2. La PGD<sub>2</sub> ainsi libérée par les cellules de Langerhans diffuse alors dans le derme pour atteindre les vaisseaux sanguins. Là, elle se lie au récepteur DP1 présent au niveau des cellules musculaires lisses produisant ainsi la vasodilatation, et donc le flush cutané et la sensation de bouffée de chaleur qui l'accompagne. Le laropiprant, antagoniste puissant, réversible et sélectif des récepteurs DP1 (Sturino et al, 2007, J Med Chem. Feb 22;50(4):794-806), s'est révélé efficace pour réduire les symptômes vasomoteurs induits par l'acide nicotinique.

25

La Demanderesse pense que l'efficacité du laropiprant dans la prévention et/ou le traitement de la rosacée pourrait s'expliquer par l'implication de PGD<sub>2</sub> dans le flush et/ou érythème de la rosacée, en particulier de sous-type I ou II. En effet, il semble que la synthèse de PGD<sub>2</sub> soit augmentée dans la peau de patients souffrant de rosacée. Ce phénomène pourrait être régulé par le laropiprant. L'effet combiné du laropiprant et de l'oxymétazoline est très avantageux pour obtenir une prévention et/ou un traitement efficace de la rosacée, en particulier de sous-type I,II et IV.

30

Dans le présent contexte, l'oxymétazoline désigne le 6-tert-butyl-3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylméthyl)-2,4-diméthylphénol de formule :



5 Il est également envisagé, dans le contexte de la présente invention, un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, de préférence sous forme de chlorhydrate ou de bi-tartrate.

10 L'expression " sel(s) pharmaceutiquement acceptable(s) ", dans le présent contexte, désigne les sels d'un composé d'intérêt, de préférence pour une utilisation topique chez des mammifères, et qui possèdent l'activité biologique souhaitée. Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent des sels de groupes acides ou basiques présents dans les composés spécifiés. Les sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables comprennent, mais ne sont pas limités à, des sels de chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, nitrate, sulfate, 15 bisulfate, phosphate, phosphate acide, isonicotinate, acétate, lactate, salicylate, citrate, tartrate, pantothénate, bitartrate, ascorbate, succinate, maléate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, méthanesulfonate, éthanesulfonate, benzènesulfonate, ptoluènesulfonate et le pamoate (c'est-à-dire, 1,1'- méthylène-bis-(2-hydroxy-3-naphtoate)). Des sels de base adaptés comprennent, mais ne sont pas limités à, des sels d'aluminium, calcium, lithium, magnésium, potassium, sodium, zinc, et diéthanolamine. Pour une revue sur les sels pharmaceutiquement acceptables, voir Berge et al. (J Pharm Sci. 1977 Jan;66(1):1-19).

25

Les compositions de l'invention comprennent en outre un véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable, c'est-à-dire un véhicule adapté pour une utilisation en contact avec des cellules humaines, sans toxicité,

intolérance, irritation, réponse allergique induite et similaire, et proportionné à un rapport avantage/risque raisonnable.

5 Il est également compris dans l'invention, l'administration de laropiprant ou d'oxymétazoline sous forme de prodrogue. Par « prodrogue », on désigne dans la présente invention un composé qui est converti en l'actif correspondant, par exemple le laropiprant et l'oxymétazoline, lors de son administration *in vivo*, ou qui a la même activité par lui-même. En particulier, on peut citer des dérivés hydrolysables, tels que les esters des composés actifs ou les composés dans  
10 lesquels les groupes amines et/ou alcools sont protégés par un ou des groupements protecteurs bien connus par l'homme du métier.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre, en outre, au moins un autre principe actif susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. Par  
15 principe actif, on entend tout agent, thérapeutique ou non, susceptible de prévenir et de lutter contre la rosacée.

A titre d'exemples non limitatifs de tels principes, on peut citer des médicaments utilisés pour traiter l'affection dermatologique ou la maladie sous-jacente qui cause le trouble cutané, des antibiotiques, des agents antibactériens,  
20 des agents antiviraux, des antiparasitaires, des agents antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs des corticostéroïdes, des immunoglobulines intraveineuses, des  
25 anti-angiogéniques, des anti-inflammatoires et/ou un mélange de ceux-ci.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif ou adjuvant usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique, compatible avec le laropiprant et l'oxymétazoline  
30 en présence.

On peut citer notamment des séquestrants, des chélatants des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de  
35 bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides

gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénétrants, des émulsionnants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci. Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

Comme conservateurs, on peut citer à titre d'exemple, le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens ou leurs mélanges.

Comme agents humectants, on peut citer en particulier, la glycérine et le sorbitol.

Comme agents chélatants, on peut citer à titre d'exemple, l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyéthylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique ou leurs mélanges.

Comme agents propénétrants, on peut citer en particulier, le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipélarionate, le lauroglycol et l'ethoxydiglycol.

Comme matières grasses utilisables dans l'invention, on peut citer de manière non limitative les huiles et notamment les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyethers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras tels que l'alcool cétylique, des acides gras, des cires et des gommes en particulier les gommes de silicone.

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-100, le stéarate de PEG-50 et le stéarate de PEG-40; les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle, le tristéarate de sorbitane et les stéarates de sorbitane oxyéthylénés disponibles sous les dénominations commerciales Tween 20 ou Tween 60, par exemple; et leurs mélanges.

Comme gélifiants, à titre d'exemples non limitatifs, on peut citer la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel™ 600

par la société Seppic™, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305™ par la société Seppic™, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150 / decyl / SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44™ (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un poléthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35 % en poids dans un mélange de propylèneglycol (39 %) et d'eau (26 %)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace™ ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600™ ou le Sepigel 305™ ou leurs mélanges.

Ces principes actifs et/ou additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0,0001 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

L'administration peut être effectuée par voie topique, oculaire, intraoculaire, intraveineuse, parentérale, sous-cutanée, épicutanée, intradermique, transdermique, intramusculaire, entérale, orale, rectale, intranasale, sublinguale, buccale, intra-respiratoire ou par inhalation nasale.

Parmi ces voies d'administration, la voie topique, la voie orale et la voie oculaire sont particulièrement préférées. Les collyres sont particulièrement adaptés à la voie oculaire. La composition administrable par voie topique est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses. On entend par application topique, le fait d'appliquer ou d'étaler la composition selon l'invention à la surface de la peau ou d'une muqueuse.

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions, de lotions, de gels, d'onguents, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de poudres, de tampons imbibés, de sprays, de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, pommade ou encore de

micro-émulsions, de micro-capsules, de micro-particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Il peut également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

De manière avantageuse, la composition comprend une pommade, une crème, une lotion ou un gel.

Si la composition pharmaceutique, en plus du laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et de l'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, comprend d'autres principes actifs, ils peuvent être dans la même composition pour être administrés en même temps, ou dans des compositions différentes pour être administrés simultanément mais séparément, séquentiellement; avant ou après l'administration de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et d'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

Les compositions selon l'invention sont utiles pour le traitement et/ou la prévention de la rosacée, en particulier de sous-type I,II et IV.

L'invention se rapporte encore à l'utilisation de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et d'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour la préparation d'une composition pharmaceutique, et notamment dermatologique, destinée à la prévention et/ou au traitement d'une affection de la peau, de préférence destinée à la prévention et/ou au traitement de la rosacée, et en particulier de la rosacée de sous-type I,II et IV.

Dans un mode de réalisation, le terme " traitement " ou " traiter " désigne une amélioration, la prophylaxie, ou l'inversion d'une maladie ou d'un trouble, ou au moins d'un symptôme pouvant être discerné de celui-ci. Dans un autre mode de réalisation, " traitement " ou " traiter " désigne une amélioration, la prophylaxie, ou l'inversion d'au moins un paramètre physique mesurable associé

à la maladie ou au trouble étant traité, qui n'est pas nécessairement discernable chez ou par le sujet traité. Dans un autre mode de réalisation supplémentaire, "traitement" ou "traiter" désigne l'inhibition ou le ralentissement de la progression d'une maladie ou un trouble, physiquement, par exemple, la stabilisation d'un symptôme discernable, physiologiquement, par exemple, la stabilisation d'un paramètre physique, ou les deux. Dans un autre mode de réalisation, "traitement" ou "traiter" désigne le retard de l'apparition d'une maladie ou trouble.

Dans certains modes de réalisation, des composés d'intérêt sont administrés en tant que mesure préventive. Dans le présent contexte, "prévention" ou "prévenir" désigne une réduction du risque d'acquisition d'une maladie ou un trouble spécifié.

Au sens de la présente invention, par « patient » on entend tout mammifère, et plus particulièrement les êtres humains, hommes ou femmes.

Par affections dermatologiques, on entend particulièrement des désordres cutanés et oculaires. On peut citer comme exemple non limitatif la rosacée et de manière encore plus préférée la rosacée de sous-type I, II et IV.

La quantité réellement administrée de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et d'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et éventuellement d'autres principes actifs ou additifs à mettre en œuvre selon l'invention dépend de l'effet thérapeutique ou cosmétique recherché, et peut donc varier dans une large mesure. L'homme de l'art, en particulier le médecin peut aisément, sur la base de ses connaissances générales déterminer les quantités appropriées. Ainsi, et selon une forme de réalisation préférée, la ou les composition(s) pharmaceutique(s) sont administrées 1 à 2 fois/jour. De préférence, le traitement peut avoir une durée de 5 jours ou plus, renouvelable, de préférence de 2 semaines à 4 mois.

Les cures peuvent être renouvelées en cycle avec ou sans période de repos.

Dans les compositions selon l'invention, la dose quotidienne de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci administrée est de 1 mg à 1 g, de préférence de 10 mg à 500 mg, de préférence encore de

50 mg à 150 mg. Dans un mode de réalisation, le laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, est présent dans la composition à une concentration comprise entre 0,0001 % et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition le comprenant, de préférence comprise entre 0,001% et 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition. Lorsqu'une composition comprend plusieurs de ces composés, leur concentration totale est comprise dans les quantités précitées.

10 Dans les compositions selon l'invention, la dose quotidienne d'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci administrée est de 0,1 mg à 50 mg, de préférence de 0.5 mg à 10 mg, de préférence encore de 1 mg à 8 mg. Dans un mode de réalisation, l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci est présente dans la composition à une concentration comprise entre 0,0001 et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 0,001 et 1 % en poids par rapport au poids total de la composition. Lorsqu'une composition comprend plusieurs de ces composés, leur concentration totale est comprise dans les quantités précitées.

20 De façon particulièrement préférée, la composition comprend du laropiprant présent à une concentration comprise entre 0,001 % et 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition le comprenant, et de l'oxymétazoline présente à une concentration comprise entre 0,001 et 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

25 Dans l'ensemble du présent texte, à moins qu'il ne soit spécifié autrement, il est entendu que lorsque des intervalles de concentrations sont donnés, ils incluent les bornes supérieures et inférieures dudit intervalle.

30 L'invention concerne encore du laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement et/ou la prévention d'une affection dermatologique, de préférence de la rosacée, de préférence encore de la rosacée de sous-type I,II et IV.

35

On entend par "séquentielle", une application séparée dans le temps de laropiprant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et d'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci. L'utilisateur pourra donc appliquer successivement le laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, au bout de quelques secondes ou après plusieurs heures dans la même journée notamment dans un intervalle allant de 1 heure à 3 jours. Selon une alternative, on administre en premier lieu le laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et en second lieu l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci. Selon une autre alternative, on administre en premier lieu l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et en second lieu le laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Le laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci peuvent être administrés par une même voie d'administration ou par deux voies distinctes. Dans une variante, l'invention vise une méthode de traitement et/ou de prévention d'affections dermatologiques comprenant une étape d'administration, en particulier par voie topique, de laropiprant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et une étape d'administration, en particulier par voie topique, d'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

Dans une autre variante, l'invention vise une méthode de traitement et/ou de prévention d'affections dermatologiques comprenant une étape d'administration, en particulier par voie orale, de laropiprant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et une étape d'administration, en particulier par voie topique, d'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

Dans une autre variante, l'invention vise une méthode de traitement et/ou de prévention d'affections dermatologiques comprenant une étape d'administration, en particulier par voie orale, de laropiprant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et une étape d'administration, en particulier par voie orale, d'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement

acceptable de celle-ci. De manière préférée, les deux composés sont administrés par voie topique.

5 Dans un mode de réalisation, l'administration de laropirant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci peut être réalisée séquentiellement ou simultanément à l'administration d'oxymétazoline ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

10 Les compositions de laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et d'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci peuvent être conditionnées séparément, dans deux récipients distincts.

Dans un mode de réalisation, l'invention comprend un kit comprenant,  
- un premier récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;  
15 - un deuxième récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

20 De tels récipients peuvent se présenter sous diverses formes. Il peut s'agir notamment de tubes ou de flacons.

Selon un mode de réalisation, les deux récipients sont indépendants l'un de l'autre.

25 Selon un mode de réalisation particulier, les deux compositions sont conditionnées dans un dispositif unitaire, lesdits récipients formant des compartiments solidaires l'un de l'autre.

## REVENDEICATIONS

5 1) Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend du laropirant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

10 2) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la concentration en laropirant, son ester ou son sel pharmaceutiquement acceptable est comprise entre 0,0001 % et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

15 3) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la concentration en oxymétazoline ou son sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci est comprise entre 0,0001 et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

20 4) Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est d'application topique.

25 5) Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un principe actif, de préférence choisi dans le groupe comprenant les antibiotiques, les agents antibactériens, les antiviraux, les antiparasitaires, les antifongiques, les anesthésiques, les analgésiques, les antiallergiques, les rétinoïdes, les anti-radicaux libres, les antiprurigineux, les kératolytiques, les antiséborrhéiques, les anti-histaminiques, les sulfures, les produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs, les corticostéroïdes, les immunoglobulines intraveineuses, les anti-angiogéniques, les anti-inflammatoires et un mélange de ceux-ci.

30 6) Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un additif, de préférence choisi dans le groupe comprenant les agents séquestrants, chélatants, les antioxydants, les filtres solaires, les conservateurs, les charges, les électrolytes, les humectants, 35 les colorants, les bases ou les acides usuels, minéraux ou organiques, les parfums,

les huiles essentielles, les actifs cosmétiques, les hydratants, les vitamines, les acides gras essentiels, les sphingolipides, les composés autobronzants, les agents apaisants et protecteurs de la peau, les agents propénétrants, les émulsionnants, les gélifiants et un mélange de ceux-ci.

5

7) Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une affection dermatologique telle que les dermatites, la dermatite de contact, la dermatite atopique, la dermatite séborrhéique, la dermatite nummulaire, la dermatite exfoliative généralisée, l'eczéma, la phytodermatite, la radiodermite, la dermite de stase, le psoriasis, lichen simplex chronique, la sclérodermie, les ulcères et érosions résultants de traumatisme, les brûlures, les troubles bulleux ou ischémie de la peau ou des muqueuses; les différentes formes d'ichtyose, l'épidermolyse bulleuse, les cicatrices hypertrophiques, les chéloïdes; les changements cutanés du vieillissement intrinsèque, le photovieillissement; les tumeurs vasculaires tels que les angiomes; la formation de cloques de friction causée par cisaillement mécanique de la peau et une atrophie cutanée résultant de l'utilisation topique de corticostéroïdes, inflammation des muqueuses, telle que chéilite, les lèvres gercées, l'irritation nasale, l'inflammation des muqueuses et vulvo-vaginite; les troubles des follicules pileux et des glandes sébacées, comme l'acné ; la rosacée et le rhinophyma, l'érythème, les rougeurs, les tumeurs cutanées, les ecchymoses, la dermatite péri-orale, et la folliculite barbae et les réactions inflammatoires, tels que les éruptions médicamenteuses, l'érythème polymorphe, l'érythème noueux, et le granulome annulaire..

10

15

20

8) Composition selon la revendication 7, pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention de la rosacée, de préférence de la rosacée de sous-type I, II et IV.

25

9) Kit comprenant,

- un premier récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant du laropiprant, un ester ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;

30

- un deuxième récipient comprenant une composition pharmaceutique comprenant de l'oxymétazoline ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

FA 778332  
FR 1262969

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	WO 03/062200 A2 (MERCK FROSST CANADA INC [CA]; BERTHELETTE CARL [CA]; LACHANCE NICOLAS) 31 juillet 2003 (2003-07-31) * page 11, ligne 3-7,26; revendications 19,20,24 * * page 7, ligne 33 *	1,2,9	A61K31/403 A61K31/4174 A61P17/00 A61P17/10
Y	WO 2007/149312 A2 (UNIV PENNSYLVANIA [US]; GARZA LUIS [US]; COTSARELIS GEORGE [US]) 27 décembre 2007 (2007-12-27) * abrégé * * alinéas [0127], [0470]; revendication 55 *	1-9	
Y	WO 2006/052798 A2 (MERCK & CO INC [US]; TOBERT JONATHAN A [US]; LAI ESENG [US]) 18 mai 2006 (2006-05-18) * revendications 1,3,6; exemple 17; composé E *	1-9	
Y	WOODWARD D F ET AL: "International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: Classification of Prostanoid Receptors, Updating 15 Years of Progress", PHARMACOLOGICAL REVIEWS, WILLIAMS AND WILKINS CO, vol. 63, no. 3, 1 septembre 2011 (2011-09-01), pages 471-538, XP002699352, ISSN: 0031-6997 * page 480, colonne 2, alinéa 1 - page 481, colonne 1, alinéa 1; tableau 3 *	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)  A61K
Y	WO 2012/112566 A1 (ALLERGAN INC [US]; SHANLER STUART D [US]; POWALA CHRISTOPHER [US]) 23 août 2012 (2012-08-23) * alinéa [0076]; revendications *	1-9	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
1 juillet 2013		Blott, Catherine	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		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.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		.....	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

2  
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement  
national

FA 778332  
FR 1262969

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 2012/017077 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; CHAPPUIS JEAN-PAUL [FR]; AT EMMANUELLE [FR]) 9 février 2012 (2012-02-09) * page 4, ligne 19,35; revendications * * page 7, ligne 15 * -----	1-9	
Y,D	WO 2010/092312 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]; JOMARD ANDRE [FR]; FREDON LAURENT [FR]) 19 août 2010 (2010-08-19) * revendications 1,2,7; exemple 3 * -----	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
1 juillet 2013		Blott, Catherine	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1262969 FA 778332**

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 **01-07-2013**

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 03062200 A2	31-07-2003	AR 038136 A1	29-12-2004
		AT 414690 T	15-12-2008
		BR 0307050 A	26-10-2004
		CA 2471952 A1	31-07-2003
		CN 1902176 A	24-01-2007
		CN 101092388 A	26-12-2007
		CN 101851191 A	06-10-2010
		DE 122009000022 I1	06-08-2009
		DK 1470107 T3	09-03-2009
		DK 2045241 T3	15-10-2012
		DO P2003000566 A	15-09-2003
		EC SP045203 A	28-09-2004
		EG 24978 A	03-04-2011
		EP 1470107 A2	27-10-2004
		EP 2045241 A1	08-04-2009
		EP 2295409 A1	16-03-2011
		ES 2316717 T3	16-04-2009
		ES 2391747 T3	29-11-2012
		GE P20074078 B	26-03-2007
		HR P20040665 A2	30-04-2005
		IL 162825 A	30-12-2010
		IS 7329 A	21-06-2004
		IS 8887 A	01-03-2010
		JO 2481 B	20-01-2009
		JP 4008885 B2	14-11-2007
		JP 2005518413 A	23-06-2005
		JP 2007186521 A	26-07-2007
		KR 20070056166 A	31-05-2007
		LU 91534 I2	27-04-2009
		MX PA04007167 A	29-10-2004
		MY 137040 A	31-12-2008
		NL 300377 I1	06-05-2009
		NO 327322 B1	08-06-2009
		NO 2009013 I1	29-06-2009
		NZ 533786 A	30-11-2006
		PE 09822003 A1	19-11-2003
		PL 208527 B1	31-05-2011
		PT 1470107 E	30-01-2009
		PT 2045241 E	26-09-2012
		RS 62404 A	15-12-2006
RS 20100338 A	30-06-2011		
SI 1470107 T1	30-04-2009		
SI 2045241 T1	30-11-2012		
TW 1259080 B	01-08-2006		
UA 75520 C2	15-10-2004		
US 2003158246 A1	21-08-2003		

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1262969 FA 778332**

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 **01-07-2013**

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 2005124680 A1	09-06-2005
		US 2006069148 A1	30-03-2006
		US 2008033028 A1	07-02-2008
		US 2010081696 A1	01-04-2010
		US 2012115921 A1	10-05-2012
		WO 03062200 A2	31-07-2003
		ZA 200404999 A	31-05-2006
-----			
WO 2007149312	A2 27-12-2007	EP 2037967 A2	25-03-2009
		WO 2007149312 A2	27-12-2007
-----			
WO 2006052798	A2 18-05-2006	US 2007299122 A1	27-12-2007
		WO 2006052798 A2	18-05-2006
-----			
WO 2012112566	A1 23-08-2012	US 2012208858 A1	16-08-2012
		WO 2012112566 A1	23-08-2012
-----			
WO 2012017077	A1 09-02-2012	AU 2011287544 A1	21-03-2013
		CA 2810267 A1	09-02-2012
		CN 103140217 A	05-06-2013
		EP 2600832 A1	12-06-2013
		WO 2012017077 A1	09-02-2012
-----			
WO 2010092312	A1 19-08-2010	AU 2010212634 A1	08-09-2011
		CA 2751543 A1	19-08-2010
		CN 102395365 A	28-03-2012
		EP 2395998 A1	21-12-2011
		FR 2942138 A1	20-08-2010
		JP 2012517989 A	09-08-2012
		KR 20110116059 A	24-10-2011
		US 2012035123 A1	09-02-2012
		WO 2010092312 A1	19-08-2010
-----			