

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 septembre 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/095095 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2006/000528

(22) Date de dépôt international : 9 mars 2006 (09.03.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0502357 9 mars 2005 (09.03.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LABORATOIRES THEA** [FR/FR]; 12, rue Louis Blériot, F-63100 Clermont-Ferrand (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **KHATIB, Walid** [FR/FR]; Résidence Le Vinci Lupino, F-20600 Bastia (FR).

(74) Mandataires : **DENJEAN, Eric** etc.; Cabinet Laurent & Charras, 20 rue Louis Chirpaz, BP 32, F-69131 ECULLY (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.



WO 2006/095095 A1

(54) Title: OPHTHALMOLOGIC COMPOSITIONS AND USE MODE THEREOF

(54) Titre : COMPOSITIONS OPHTHALMOLOGIQUES ET LEUR MODE D'UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition characterized in that it contains a combination of a parasympholytic agent, a sympathomimetic agent and a contact anesthetic. Such a composition can be injected into the anterior chamber of the eye prior to a cataract procedure or instilled on the eye prior to a laser treatment.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle renferme une association d'un agent parasympholytique, d'un agent sympathomimétique et d'un anesthésique de contact. Une telle composition peut être injectée dans la chambre antérieure de l'oeil avant une intervention de la cataracte ou instillée sur l'œil avant un traitement au laser.

NOUVELLES COMPOSITIONS OPHTALMOLOGIQUES ET LEUR MODE D'UTILISATION

5

La présente invention concerne le domaine de la thérapeutique et plus particulièrement le domaine de l'ophtalmologie.

10

Elle s'adresse plus particulièrement à de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées au traitement de la douleur et/ou des lésions de l'œil au cours d'une intervention chirurgicale ou physique ou préalablement à une intervention sur l'œil.

15

Elle a précisément pour objet des compositions à base d'un agent parasympholytique, d'une substance adrénérique et avantageusement d'un anesthésique de contact, dans le cadre d'un traitement pré-opératoire de l'œil en vue de l'opération chirurgicale de la cataracte ou d'un traitement de la rétine au laser. Ces principes actifs sont destinés à être administrés simultanément sur ou dans l'œil.

20

Selon une particularité de l'invention, l'agent parasympholytique est un agent mydriatique et de préférence, un dérivé de l'acide tropique comme un ester de l'acide tropique ou bien encore un amide de l'acide tropique ou un amide de l'acide cyclohexyl ou cyclopentylacétique.

25

Parmi ces agents parasympholytiques, on nommera plus particulièrement la cyclodrine, l'eucatropine, l'homatropine ainsi que l'atropine (ester benzylique de l'acide tropique), la N-méthylhyoscine et surtout le tropicamide (N-éthyl 2-phényl N-4 pyridyl méthyl hydracrylamide ou pyridyl méthyl benzène acétamide).

30

Parmi les anesthésiques de contact, on citera plus particulièrement la butocaïne, la prilocaïne, la procaïne, la novocaïne, la tétracaïne, l'ambucaïne, l'amylocaïne, la bupivacaïne, la carticaïne, la butoxycaine, la formocaïne, la mévipacaïne, l'étidocaïne, la prilocaïne, l'orthocaïne, l'oxybuprocaïne ou benoxinate, et principalement la lidocaïne ou diéthylamino 2,6 diméthyl acétanilide, ou l'un de ses sels.

35

Parmi les substances adrénériques, on citera plus particulièrement la noradrénaline, la phényléphrine, l'isoprénaline, la dipivéfrine, la dimétrophine, la norfénéfrine, la pholédrine ou l'octédrine.

Des combinaisons de ce type ont déjà été décrites dans la littérature.

En particulier, la publication Behndig A *et al.* (Acta Ophthalmologica Scandinavica (2004) 82(2) 144-147) décrit l'utilisation d'une composition contenant 0,1% de cyclopentolate, 1,5% de phényléphrine et 1% de lidocaïne, destinée à l'administration intracaméculaire dans le cadre d'une intervention chirurgicale par phacoémulsification.

Dans cette publication, les résultats obtenus par injection intracaméculaire des mydriatiques ont été comparés à ceux obtenus par application topique. Les effets, et surtout les effets secondaires, ne sont pas différents. Il apparaît important dans cette technique d'éviter les effets généraux liés à l'administration d'épinéphrine ou à l'administration intracaméculaire de lidocaïne.

Une autre publication (L. Apt *et al.* Am J. of Ophthalmology 89(4) (1980) 553-559) décrit l'utilisation de compositions ophtalmologiques contenant du tropicamide (0,5% ou 1%) ou du cyclopentolate (0,5%) associé à de la phényléphrine 2,5%, en instillation dans l'œil, à raison d'une goutte dans chaque œil. Dans certains cas, l'instillation de la combinaison des deux agents mydriatiques est précédée par l'application topique d'une goutte d'anesthésiant proparacaïne 0,5%. L'association des trois principes actifs n'est toutefois pas envisagée.

En outre, S.A. Miller et W.F. Mieler ont montré (Canad. J. Ophtal 13 (1978) 291-293) les effets systémiques résultant de l'injection sous-conjonctivale d'une association de phényléphrine à très forte concentration (3,3%), de cocaïne (anesthésique local à 1,3%) et d'atropine (0,3%), se traduisant notamment par une augmentation de la pression sanguine. Cette augmentation a été suivie par de l'hypotension, de l'œdème pulmonaire et une ischémie endocardiaque. Les auteurs concluent en insistant sur les effets dangereux, sur la pression sanguine, de la phényléphrine appliquée à l'œil.

Ces combinaisons triples, notamment l'utilisation de cyclopentolate en tant qu'agent parasympatholytique, aux concentrations indiquées sont exclues de la présente invention.

Ces références, considérées comme l'art antérieur le plus proche, montrent bien la nécessité de conjuguer efficacement une action pharmacologique importante et une absence quasiment totale d'effets généraux résultant de la résorption au niveau de l'œil de médicaments ayant des effets systémiques.

Les compositions selon l'invention présentent un intérêt majeur, notamment en injection intracaméculaire, pour la préparation de l'œil avant une intervention chirurgicale ou au cours de l'intervention chirurgicale, en particulier dans le traitement chirurgical de la cataracte. Le

volume de la chambre intracaméculaire n'excédant pas 300 μ l chez l'homme, le volume de composition injectée est préférentiellement inférieur ou égal à 200 μ l, notamment compris entre 50 et 200 μ l.

5 Les compositions selon l'invention peuvent également être administrées en collyre préalablement ou lors d'une intervention au laser sur la rétine. Typiquement, 1 à 5 gouttes (généralement de volume compris entre 20 et 40 μ l) sont instillées, ce qui représente également des volumes inférieurs ou égaux à 200 μ l.

10 Il est important de noter que les compositions selon l'invention sont en mesure d'assurer une anesthésie très rapide et aussi une dilatation quasi instantanée, importante et durable de la pupille qui permet d'effectuer l'examen de la pupille et de procéder à l'intervention chirurgicale dans les plus brefs délais. Il faut souligner également que l'anesthésie réalisée est de longue durée, de sorte que les sujets ont peu à souffrir de l'intervention chirurgicale qu'ils
15 subissent. Une telle association présente l'avantage de renforcer l'effet mydriatique du dérivé parasympholytique, sans toutefois manifester un effet trop prolongé qui entraîne une diminution de la vision se caractérisant essentiellement par une mydriase trop prolongée. Les effets de la mydriase se traduisent principalement par des troubles de la vision et des troubles de l'équilibre.

20

Il est donc apparu que les rapports entre les principes actifs devaient être déterminés avec précision.

25 Les compositions selon l'invention se distinguent de celles décrites dans l'art antérieur par une concentration en agent sympathomimétique, par exemple en phényléphrine, nettement abaissée. Avantageusement, la concentration en agent parasympholytique est également diminuée.

30 Une combinaison des deux seuls agents mydriatiques se distingue donc déjà des solutions de l'art antérieur par des concentrations faibles en agent sympathomimétique, voire en agent parasympholytique.

Avantageusement, une composition selon l'invention renferme également un agent anesthésique de contact.

35

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment de 0,001 à 0,6% d'agent parasympholytique, de 0,04 à 0,5% d'agent sympathomimétique, et éventuellement de 0,2 à 3% d'agent anesthésique de contact.

Une composition préférée renferme de 0,01 à 0,5% d'agent parasympatholytique défini comme précédemment, de 0,5 à 1,5% d'anesthésique de contact et de 0,1 à 0,4% d'agent sympathomimétique.

5

Une composition ophtalmologique selon l'invention, tout particulièrement préférée, renferme de 0,015 à 0,025% d'un agent parasympatholytique, avantageusement le tropicamide, de 0,75% à 1,25 % de lidocaïne et de 0,2 à 0,4% de phényléphrine dans une seule préparation. Une telle formulation est particulièrement bien adaptée pour être injectée dans la chambre antérieure de l'œil avant un traitement chirurgical de la cataracte. Pour cela, une incision est pratiquée au moment de l'intervention dans la chambre antérieure de l'œil et la composition y est injectée. Cette préparation de l'œil permet simultanément de provoquer une mydriase et une anesthésie locale, permettant l'extraction ultérieure du cristallin dans des conditions favorables. Dans ce cas précis, une injection unique d'un volume de la préparation compris entre 0,05 et 0,2 ml permet d'obtenir l'effet recherché.

10

15

Dans le cas d'une intervention chirurgicale au laser, les concentrations des compositions pharmaceutiques instillées sont avantageusement adaptées. En particulier, les concentrations en agent parasympatholytique et en agent anesthésique de contact seront sensiblement plus élevées, situés dans les valeurs hautes de la gamme de concentrations la plus large. Ainsi et de manière préférentielle, les concentrations en agent parasympatholytique seront de l'ordre de 0,1 à 0,25% et la concentration en agent anesthésique de contact sera de 2 à 3%. De telles préparations étant destinées à un usage unique, l'utilisation d'agents conservateurs n'est pas forcément nécessaire. Les préparations selon l'invention ne contiendront donc éventuellement pas d'agent conservateur. Dans ce cas de figure, le mode d'administration peut également être différent, en procédant à l'instillation de la préparation sur l'œil traité, de deux à quatre fois, à une minute d'intervalle. Ainsi, la sédation de la douleur est assurée d'une manière plus immédiate et plus prolongée.

20

25

Selon l'invention, les trois principes actifs sont dissous ou dispersés dans un véhicule aqueux, avantageusement stérile. Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme liquide ou solide, par exemple sous forme de collyres, de récipients unidoses, de préparations instillables prêtes à l'emploi ou sous forme de lyophilisats à reconstituer avec un solvant aqueux au moment de l'emploi.

30

35

Les compositions selon l'invention peuvent également se présenter sous forme mixte comme par exemple un lyophilisat d'un des principes actifs que l'on reconstitue en ajoutant une solution aqueuse contenant les autres principes actifs. Il est également possible de disposer

dans un flacon un des principes actifs solides, surmonté d'une membrane frangible au-dessus de laquelle se trouve la solution des autres principes actifs.

L'invention sera mieux définie à l'aide des exemples qui figurent ci-après :

5

Exemple 1

Préparation (forte dose) à usage unique pour injection intracaméculaire préalablement à une intervention chirurgicale :

10

Tropicamide 0,00024 g

Phényléphrine (chlorhydrate) 0,0038g

Lidocaïne (chlorhydrate) 0,00917 g

Eau pour préparation injectable QSP pour un flacon de 1 ml à usage unique

15

La préparation selon l'invention est destinée à être administrée par injection dans la chambre antérieure de l'œil (zone intracaméculaire).

Ladite préparation pourra être présentée dans un conditionnement à usage unique permettant de manipuler facilement et en toute sécurité, puis d'administrer au patient, une quantité de liquide inférieure à 1 ml, typiquement comprise entre 50 et 200 µl.

20

Exemple 2

25

Préparation (dose habituelle) à usage unique pour injection intracaméculaire préalablement à une intervention chirurgicale :

Tropicamide 0,00016 g

30 Phényléphrine (chlorhydrate) 0,00258g

Lidocaïne (chlorhydrate) 0,00943 g

Eau pour préparation injectable QSP pour un flacon de 1 ml à usage unique

La préparation est utilisée dans les mêmes conditions qu'à l'exemple 1.

35

Exemple 3

Collyre sans conservateur au tropicamide pour utilisation préalablement à une intervention chirurgicale :

5

Tropicamide 0,05 g

Norépinephrine (chlorhydrate) 0,02g

Lidocaïne (chlorhydrate) 0,12 g

Eau purifiée stérile 10 ml

10

Ladite préparation sera présentée dans un conditionnement à usage unique.

Exemple 4

15 Collyre sans conservateur pour administration pré-laser :

Tropicamide 0,0015 g

Phényléphrine 0,030 g

Bupivacaïne(chlorhydrate) 0,25 g

20 Eau purifiée stérile QSP 10 ml

Ladite préparation sera présentée dans un conditionnement à usage unique.

Ce collyre convient particulièrement pour le traitement de la douleur au décours d'un traitement au laser.

25

Les collyres selon l'invention sont à instiller sur l'œil, à raison de trois fois une goutte au cours d'une même journée.

30

REVENDICATIONS

- 5 1. Composition pharmaceutique *caractérisée* en ce qu'elle renferme une association d'un agent parasympholytique, d'un agent sympathomimétique et d'un anesthésique de contact.
- 10 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 *caractérisée* en ce que la concentration en agent parasympholytique est comprise entre 0,001 et 0,6%, la concentration en anesthésique de contact est comprise entre 0,2 et 3% et la concentration en agent sympathomimétique est comprise entre 0,04 et 0,5% dans la préparation totale.
- 15 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 destinée à la préparation de l'œil à l'opération de la cataracte *caractérisée* en ce que les concentrations en agent parasympholytique varient de 0,01 à 0,50% dans la préparation totale, les concentrations en anesthésique de contact varient de 0,5 à 1,5% dans la préparation totale et les concentrations en agent sympathomimétique varient de 0,1 à 0,4% dans la préparation totale.
- 20 4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 destinée à la préparation de l'œil à l'opération de la cataracte *caractérisée* en ce que les concentrations en agent parasympholytique varient de 0,015 à 0,025% dans la préparation totale, les concentrations en anesthésique de contact varient de 0,75 à 1,25% dans la préparation totale et les concentrations en agent sympathomimétique varient de 0,2 à 0,4% dans la
25 préparation totale.
- 30 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 destinée à la dilatation de l'iris et l'anesthésie avant intervention par laser, *caractérisée* en ce que les concentrations en agent parasympholytique sont comprises entre 0,1 et 0,25% dans la préparation, les concentrations en anesthésique de contact varient entre 2 et 3% dans la préparation et les concentrations en agent sympathomimétique sont comprises entre 0,2 à 0,4% dans la préparation.

6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes *caractérisée* en ce que l'agent parasympholytique est le tropicamide.
- 5 7. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes *caractérisée* en ce que l'anesthésique de contact est choisi parmi la butocaïne, la mépivacaïne, le tétracaïne, la carticaïne, la butoxycaïne, l'orthocaïne et la lidocaïne, ou un de ses sels.
- 10 8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes *caractérisée* en ce que l'agent sympathomimétique est choisi parmi la phényléphrine, l'isoprénaline, la dipivéfrine, la norfénéfrine, la pholédrine et l'octédrine.
- 15 9. Composition pharmaceutique l'une des revendications précédentes *caractérisée* en ce que l'agent parasympholytique est le tropicamide, l'anesthésique de contact est la lidocaïne et l'agent sympathomimétique est la phényléphrine.
- 20 10. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, *caractérisée* en ce qu'elle se présente sous forme de solution ou de suspension aqueuse, de flacon unidose ou de préparation lyophilisée reconstituée ou à reconstituer au moment de l'emploi.
- 25 11. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné à être injecté dans la chambre antérieure de l'œil avant une intervention chirurgicale sur le cristallin ou la rétine, notamment une intervention de la cataracte.
12. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné à être instillé sur l'œil avant une intervention au laser.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/000528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K31/44 A61K31/167 A61K31/445 A61K31/137 A61K31/4409 A61K45/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 026 323 A (SCHACTER RUBIN J) 20 March 1962 (1962-03-20) claims	1-12
X	US 5 779 661 A (STEPHEN ET AL) 14 July 1998 (1998-07-14) claims 1,5; examples	1-12
X	WO 01/34088 A (RUBIN, LEO; BERNSTEIN, DAVID) 17 May 2001 (2001-05-17) claims 6,12	1-12
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
E earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.	
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family	
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">1 June 2006</p>	Date of mailing of the International search report <p style="text-align: center;">21/06/2006</p>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Blott, C</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/000528

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1976, HUSAROVA E S: "FUNCTIONAL STATE OF THE CILIATED EPITHELIUM UNDER THE EFFECT OF THE AEROSOL EPHATIN" XP002383518 Database accession no. PREV197764070970 abstract & FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL (KIEV), vol. 31, no. 4, 1976, pages 67-69, ISSN: 0367-3057</p>	1-12
X	<p>WO 97/17989 A (XOMA CORPORATION) 22 May 1997 (1997-05-22) examples 1,3</p>	1-12
X	<p>US 6 218 428 B1 (CHYNN EMIL) 17 April 2001 (2001-04-17) column 4, lines 50-55</p>	1-12
X	<p>MATHER R ET AL: "The effect of cataract surgery on ocular levels of topical moxifloxacin" AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, OPHTHALMIC PUBL., CHICAGO, IL,, US, vol. 138, no. 4, October 2004 (2004-10), pages 554-559, XP004646323 ISSN: 0002-9394 page 556, column 1, paragraph 1</p>	1-12
X	<p>MILLER S A ET AL: "SYSTEMIC REACTION TO SUBCONJUNCTIVAL PHENYLEPHRINE" CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, XX, XX, vol. 13, no. 4, 1978, pages 291-293, XP009055684 ISSN: 0008-4182 abstract</p>	1-12
X	<p>BEHNDIG A ET AL: "Evaluation of surgical performance with intracameral mydriatics in phacoemulsification surgery" ACTA OPHTHALMOLOGICA SCANDINAVICA, HVIDOVRE, DK, vol. 82, no. 2, 2004, pages 144-147, XP002350415 ISSN: 1395-3907 page 145, column 1</p>	1-12
X	<p>US 2004/013729 A1 (BUONO LAWRENCE M) 22 January 2004 (2004-01-22) paragraphs [0020] - [0040]; claims</p>	1-12

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/000528

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KEEMBIYAGE RANASIRI DAYAWANSA ET AL: "Tachycardia and myocardial ischaemia following subconjunctival injection of mydracaine (number 02) for vitrectomy procedure." CLINICAL & EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY. FEB 2005, vol. 33, no. 1, February 2005 (2005-02), pages 105-106, XP002383514 ISSN: 1442-6404 abstract</p>	1-12
X	<p>REAH G ET AL: "Peribulbar anaesthesia using a mixture of local anaesthetic and vecuronium." ANAESTHESIA. JUN 1998, vol. 53, no. 6, June 1998 (1998-06), pages 551-554, XP002383515 ISSN: 0003-2409 abstract</p>	1-12
X	<p>ONG-TONE LINDSAY: "Use of a wick to deliver preoperative mydriatics for cataract surgery." JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY. NOV 2003, vol. 29, no. 11, November 2003 (2003-11), pages 2060-2062, XP002383585 ISSN: 0886-3350 abstract</p>	1-12
X	<p>BLACK E H ET AL: "Necessity of the Honan intraocular pressure reducer in cataract surgery using topical anesthesia" JOURNAL CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY, AMERICAN SOCIETY OF CATARACT AND REFRACTIVE, US, vol. 25, no. 2, February 1999 (1999-02), pages 223-226, XP004745881 ISSN: 0886-3350 page 224, column 1</p>	1-12
X	<p>PAGANELLI F ET AL: "A single intraoperative sub-Tenon's capsule triamcinolone acetonide injection for the treatment of post-cataract surgery inflammation" OPHTHALMOLOGY, J. B. LIPPINCOTT CO., PHILADELPHIA, PA, US, vol. 111, no. 11, November 2004 (2004-11), pages 2102-2108, XP004670067 ISSN: 0161-6420 page 2103, column 2</p>	1-12

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/000528

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MATHALONE N ET AL: "Long-term intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in glaucoma patients" JOURNAL CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY, AMERICAN SOCIETY OF CATARACT AND REFRACTIVE, US, vol. 31, no. 3, March 2005 (2005-03), pages 479-483, XP004848152 ISSN: 0886-3350 page 480, column 1	1-12
X	APT L ET AL: "PUPILLARY DILATATION WITH SINGLE EYEDROP MYDRIATIC COMBINATIONS" AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, OPHTHALMIC PUBL., CHICAGO, IL., US, vol. 89, no. 4, 1980, pages 553-559, XP009055683 ISSN: 0002-9394 the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/FR2006/000528

Patent document cited in search report	Publication date	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3026323	A	20-03-1962	NONE	
US 5779661	A	14-07-1998	NONE	
WO 0134088	A	17-05-2001	AU 2249701 A CA 2391448 A1 EP 1233811 A2 JP 2004500906 T	06-06-2001 17-05-2001 28-08-2002 15-01-2004
WO 9717989	A	22-05-1997	AU 730303 B2 AU 7736196 A CA 2235625 A1 EP 0861087 A1 JP 2002515858 T US 5686414 A	01-03-2001 05-06-1997 22-05-1997 02-09-1998 28-05-2002 11-11-1997
US 6218428	B1	17-04-2001	NONE	
US 2004013729	A1	22-01-2004	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000528

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 INV. A61K9/00 A61K31/44 A61K31/167 A61K31/445 A61K31/137
 A61K31/4409 A61K45/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 3 026 323 A (SCHACTER RUBIN J) 20 mars 1962 (1962-03-20) revendications	1-12
X	US 5 779 661 A (STEPHEN ET AL) 14 juillet 1998 (1998-07-14) revendications 1,5; exemples	1-12
X	WO 01/34088 A (RUBIN, LEO; BERNSTEIN, DAVID) 17 mai 2001 (2001-05-17) revendications 6,12	1-12
	----- -/--	

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 juin 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/06/2006

 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Blott, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000528

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1976, HUSAROVA E S: "FUNCTIONAL STATE OF THE CILIATED EPITHELIUM UNDER THE EFFECT OF THE AEROSOL EPHATIN" XP002383518 Database accession no. PREV197764070970 abrégé & FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL (KIEV), vol. 31, no. 4, 1976, pages 67-69, ISSN: 0367-3057</p>	1-12
X	<p>WO 97/17989 A (XOMA CORPORATION) 22 mai 1997 (1997-05-22) exemples 1,3</p>	1-12
X	<p>US 6 218 428 B1 (CHYNN EMIL) 17 avril 2001 (2001-04-17) colonne 4, ligne 50-55</p>	1-12
X	<p>MATHER R ET AL: "The effect of cataract surgery on ocular levels of topical moxifloxacin" AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, OPHTHALMIC PUBL., CHICAGO, IL,, US, vol. 138, no. 4, octobre 2004 (2004-10), pages 554-559, XP004646323 ISSN: 0002-9394 page 556, colonne 1, alinéa 1</p>	1-12
X	<p>MILLER S A ET AL: "SYSTEMIC REACTION TO SUBCONJUNCTIVAL PHENYLEPHRINE" CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, XX, XX, vol. 13, no. 4, 1978, pages 291-293, XP009055684 ISSN: 0008-4182 abrégé</p>	1-12
X	<p>BEHNDIG A ET AL: "Evaluation of surgical performance with intracameral mydriatics in phacoemulsification surgery" ACTA OPHTHALMOLOGICA SCANDINAVICA, HVIDOVRE, DK, vol. 82, no. 2, 2004, pages 144-147, XP002350415 ISSN: 1395-3907 page 145, colonne 1</p>	1-12
X	<p>US 2004/013729 A1 (BUONO LAWRENCE M) 22 janvier 2004 (2004-01-22) alinéas [0020] - [0040]; revendications</p>	1-12

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000528

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>KEEMBIYAGE RANASIRI DAYAWANSA ET AL: "Tachycardia and myocardial ischaemia following subconjunctival injection of mydracaine (number 02) for vitrectomy procedure." CLINICAL & EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY. FEB 2005, vol. 33, no. 1, février 2005 (2005-02), pages 105-106, XP002383514 ISSN: 1442-6404 abrégé</p>	1-12
X	<p>REAH G ET AL: "Peribulbar anaesthesia using a mixture of local anaesthetic and vecuronium." ANAESTHESIA. JUN 1998, vol. 53, no. 6, juin 1998 (1998-06), pages 551-554, XP002383515 ISSN: 0003-2409 abrégé</p>	1-12
X	<p>ONG-TONE LINDSAY: "Use of a wick to deliver preoperative mydriatics for cataract surgery." JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY. NOV 2003, vol. 29, no. 11, novembre 2003 (2003-11), pages 2060-2062, XP002383585 ISSN: 0886-3350 abrégé</p>	1-12
X	<p>BLACK E H ET AL: "Necessity of the Honan intraocular pressure reducer in cataract surgery using topical anesthesia" JOURNAL CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY, AMERICAN SOCIETY OF CATARACT AND REFRACTIVE, US, vol. 25, no. 2, février 1999 (1999-02), pages 223-226, XP004745881 ISSN: 0886-3350 page 224, colonne 1</p>	1-12
X	<p>PAGANELLI F ET AL: "A single intraoperative sub-Tenon's capsule triamcinolone acetonide injection for the treatment of post-cataract surgery inflammation" OPHTHALMOLOGY, J. B. LIPPINCOTT CO., PHILADELPHIA, PA, US, vol. 111, no. 11, novembre 2004 (2004-11), pages 2102-2108, XP004670067 ISSN: 0161-6420 page 2103, colonne 2</p>	1-12

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2006/000528

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>MATHALONE N ET AL: "Long-term intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in glaucoma patients" JOURNAL CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY, AMERICAN SOCIETY OF CATARACT AND REFRACTIVE, US, vol. 31, no. 3, mars 2005 (2005-03), pages 479-483, XP004848152 ISSN: 0886-3350 page 480, colonne 1</p>	1-12
X	<p>APT L ET AL: "PUPILLARY DILATATION WITH SINGLE EYEDROP MYDRIATIC COMBINATIONS" AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, OPHTHALMIC PUBL., CHICAGO, IL,, US, vol. 89, no. 4, 1980, pages 553-559, XP009055683 ISSN: 0002-9394 le document en entier</p>	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000528

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3026323	A	20-03-1962	AUCUN	
US 5779661	A	14-07-1998	AUCUN	
WO 0134088	A	17-05-2001	AU 2249701 A CA 2391448 A1 EP 1233811 A2 JP 2004500906 T	06-06-2001 17-05-2001 28-08-2002 15-01-2004
WO 9717989	A	22-05-1997	AU 730303 B2 AU 7736196 A CA 2235625 A1 EP 0861087 A1 JP 2002515858 T US 5686414 A	01-03-2001 05-06-1997 22-05-1997 02-09-1998 28-05-2002 11-11-1997
US 6218428	B1	17-04-2001	AUCUN	
US 2004013729	A1	22-01-2004	AUCUN	