

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 18.12.96.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 19.06.98 Bulletin 98/25.

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) : MAUGENDRE RENEE JANE — FR.

72 Inventeur(s) :

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : CABINET LE GUEN ET MAILLET.

54 PRODUIT DESTINE A ACCELERER LA CICATRISATION DE PLAIES DE L'EPIDERME.

57 La présente invention concerne un produit destiné à accélérer la cicatrisation de plaies de l'épiderme, une composition cosmétique contenant ledit produit, un procédé d'élaboration dudit produit et son utilisation.

Le produit selon l'invention comprend de l'eau de mer stérilisée et diluée dans un solvant, de telle manière que l'osmolarité dudit produit soit au moins voisine de 350 mosm/l et au plus voisine de 400 mosm/l.

Le procédé d'élaboration dudit produit consiste essentiellement à utiliser de l'eau de mer, à la soumettre à un traitement de stérilisation et à traiter l'eau de mer stérilisée de manière que l'osmolarité du produit obtenu suite à ce traitement soit au moins voisine de 350 mosm/l et au plus voisine de 400 mosm/l.

L'utilisation dudit produit consiste à le pulvériser sur la peau.

FR 2 757 060 - A1



La présente invention concerne un produit destiné à accélérer la cicatrisation de plaies de l'épiderme, une composition cosmétique contenant ledit produit, un procédé d'élaboration dudit produit et son utilisation.

5 On sait décrire d'une manière relativement satisfaisante les mécanismes de cicatrisation qui interviennent chez l'homme. On a par exemple noté que la surface d'une plaie humaine évolue généralement suivant les étapes suivantes, entre l'apparition de ladite plaie et son comblement naturel.

10 La première étape n'est observée que pour une plaie présentant à l'origine une surface minimale. Il s'agit d'une dilatation de la plaie qui est connue sous le nom de dilatation post-traumatique.

La seconde étape s'étend sur une durée de deux à trois jours en moyenne. Il s'agit d'une contraction de la plaie, au terme de laquelle la surface de ladite plaie est réduite de 20 à 30 %. Cette seconde étape est connue sous le nom de contraction initiale.

15 La troisième étape consiste en une contraction ralentie de la plaie qui s'étend sur une durée de deux à quatre jours.

La quatrième et dernière étape consiste en une contraction régulière de la plaie, au terme de laquelle sa surface est en moyenne égale à 35 % de sa surface initiale. Cette dernière étape est connue sous le nom de contraction terminale.

20 Ces deux dernières étapes de contraction constituent le phénomène essentiel de la cicatrisation physiologique. Elles sont notamment activées par les macrophages tissulaires, les monocytes sanguins et les cellules épithéliales du milieu cellulaire, et elles permettent ainsi la restructuration des tissus épidermiques.

25 Depuis une quinzaine d'années, la recherche scientifique a largement utilisé un modèle permettant d'évaluer *in vitro* l'effet de produits censés accélérer ces mécanismes de contraction intervenant dans la cicatrisation. Ce modèle est généralement connu sous le nom de modèle de la lattice ou matrice de collagène.

30 Ledit modèle est obtenu en mélangeant dans des proportions adéquates des fibroblastes à une solution de collagène, de manière à former un gel. Les fibroblastes interagissent avec la matrice de collagène en émettant de longs prolongements cytoplasmiques. Ces derniers provoquent une compartimentation de ladite matrice qui aboutit à la formation de faisceaux orientés de collagène. Il en résulte une contraction naturelle du gel après quelques jours.

L'expérience a montré que ce gel contracté présente l'aspect macroscopique et la consistance de l'épiderme.

A l'heure actuelle, divers produits de synthèse destinés à accélérer la contraction de ladite matrice de collagène sont présents sur le marché.

5 Un inconvénient majeur de ces produits de synthèse réside dans leur prix de revient élevé.

Le but de la présente invention est de proposer un produit destiné à accélérer la cicatrisation de plaies de l'épiderme, qui soit élaboré à partir de constituants largement répandus dans la nature et qui remédie par conséquent à l'inconvénient précité.

10 A cet effet, le produit selon l'invention comprend de l'eau de mer stérilisée et diluée dans un solvant, de telle manière que l'osmolarité dudit produit soit au moins voisine de 350 mosm/l et au plus voisine de 400 mosm/l.

De préférence, l'osmolarité dudit produit est voisine de 350 mosm/l.

15 Avantageusement, ledit solvant est constitué d'eau pure déminéralisée.

La composition cosmétique selon l'invention est telle qu'elle comprend ledit produit.

Le procédé d'élaboration d'un produit destiné à accélérer la cicatrisation de plaies de l'épiderme selon l'invention est tel qu'il consiste essentiellement à utiliser de l'eau de mer, à la soumettre à un traitement de stérilisation et à traiter l'eau de mer stérilisée de manière que l'osmolarité du produit obtenu suite à ce traitement soit au moins voisine de 350 mosm/l et au plus voisine de 400 mosm/l.

20 De préférence, ledit procédé d'élaboration est tel que l'osmolarité du produit obtenu suite audit traitement est proche de 350 mosm/l.

25 De préférence, l'utilisation dudit produit selon l'invention consiste à le pulvériser sur la peau.

Les caractéristiques de l'invention mentionnées ci-dessus, ainsi que d'autres, apparaîtront plus clairement à la lecture de la description suivante d'un exemple de réalisation, ladite description étant faite en relation avec le dessin joint, dans lequel:

30 la Fig. unique est un graphique illustrant l'action sur les lattices de collagène de trois produits, dont deux seulement sont selon l'invention.

Le produit selon l'invention est constitué d'eau de mer stérilisée et traitée de telle manière que son osmolarité soit au moins voisine de 350 mosm/l et au plus voisine de 400 mosm/l.

Dans la suite de la présente description, on entendra par osmolarité d'une solution la grandeur qui est classiquement définie comme étant égale à la molarité du nombre total de particules dissoutes dans ladite solution. Plus précisément, l'osmolarité d'une solution est égale à la somme des molarités des molécules neutres et ioniques à l'état dissout dans ladite solution.

Si l'on appelle: m (mol/l) la molarité de ladite solution,
 α son coefficient de dissociation,
et p le nombre d'ions que forme une molécule à l'état dissocié constituant ladite solution, l'on a:

$$\text{osmolarité (mol/l ou osm/l)} = m(1-\alpha) + m\alpha p$$
$$= m[1 + \alpha(p-1)].$$

Selon un exemple préférentiel de réalisation, on stérilise l'eau de mer par filtration à $0,22 \mu\text{m}$, de telle sorte qu'elle ne contienne plus aucune bactérie, levure ou moisissure. De plus, ledit traitement postérieur à la stérilisation consiste de préférence en une dilution de l'eau de mer filtrée et stérilisée au moyen d'un solvant constitué d'eau distillée déminéralisée, par exemple.

Afin de mettre en évidence l'action du produit selon l'invention sur la lattice de collagène de l'épiderme, on a procédé à des expériences *in vitro* dont on trouvera ci-dessous le compte-rendu détaillé.

Pour ces expériences, on a procédé à des mesures d'osmolarité de diverses solutions au moyen d'un micro-osmomètre numérique.

On a d'abord mélangé une solution de collagène à des fibroblastes épidermiques humains en suspension dans un milieu de culture cellulaire standard (connu sous la dénomination DMEM ou Milieu d'Eagle Modifié par Dulbecco, voir annexe).

A titre indicatif, la concentration de collagène dans ce mélange était de $0,88 \text{ mg/ml}$. Quant au nombre de fibroblastes présents par unité de volume dudit mélange, il était de $50000 /\text{ml}$. De plus, l'osmolarité dudit mélange était de 300 mosm/l , ce qui est la caractéristique d'un milieu isotonique.

On a ensuite prélevé une première partie du mélange ainsi obtenu pour le mélanger à un premier produit selon l'invention. Dans cette étude *in vitro*, ce dernier était constitué d'eau de mer préfiltrée à $1 \mu\text{m}$ et diluée dans de l'eau pure

déminéralisée, en sorte que l'osmolarité de la solution finale constituée dudit mélange et dudit premier produit soit de 350 mosm/l. On a alorsensemencé la solution obtenue dans les puits d'une première micro-plaque de culture, de manière à pouvoir procéder à une première série d'observations.

5 On a également prélevé une seconde partie dudit mélange de fibroblastes en culture et de collagène pour le mélanger à un second produit selon l'invention. Ce dernier est constitué d'eau de mer diluée dans de l'eau pure déminéralisée dans une moindre mesure que précédemment, en sorte que l'osmolarité de la solution finale soit de 400 mosm/l. On a alorsensemencé la solution obtenue dans les puits d'une seconde
10 micro-plaque de culture, de manière à pouvoir procéder à une seconde série d'observations.

On a enfin prélevé une troisième partie dudit mélange pour le mélanger à de l'eau de mer qui est diluée dans de l'eau pure déminéralisée dans une mesure encore moindre que précédemment, en sorte que l'osmolarité de la solution finale soit de 560
15 mosm/l. On a alorsensemencé la solution obtenue dans les puits d'une troisième micro-plaque de culture, de manière à pouvoir procéder à une troisième série d'observations.

Pour chacune de ces trois expériences, on notera que l'apport de solvant au milieu de culture permet de diluer suffisamment ce dernier, de telle sorte que ledit
20 milieu de culture puisse apporter aux fibroblastes tous les éléments nutritifs nécessaires à leur métabolisme. Pour chaque expérience, la concentration desdits éléments nutritifs dans la solution finale a été divisée par quatre du fait de la dilution opérée.

De plus, on a également utilisé ledit mélange constitué uniquement de la solution de collagène et du milieu de culture contenant les fibroblastes pour
25 l'ensemencer dans une quatrième micro-plaque, afin de procéder à une quatrième série d'observations, encore appelée série témoin dans la suite de la présente description.

A titre simplement indicatif, on a utilisé pour chacune-des quatre séries une micro-plaque de six puits, le diamètre de chaque puits étant de 35 mm.

30 On a ensuite procédé à l'incubation en atmosphère humide de chacune des quatre micro-plaquesensemencées, ladite atmosphère contenant 5 % de CO₂ et étant également caractérisée par une température de 37° C. Au bout de quelques heures d'incubation, chacune des quatre solutionsensemencées a formé un gel, et l'on a mesuré à partir de ce moment-là et à des dates différentes, pour trois des six puits de

chaque micro-plaque, le diamètre des quatre lattices de collagène respectivement constituées par lesdits gels. On en a déduit par une méthode d'analyse d'image la surface de la lattice contenue dans chacun de ces puits auxdites dates, de manière à pouvoir rendre compte de l'éventuelle contraction de chaque lattice au cours du

5

Les tableaux présentés ci-dessous détaillent les résultats obtenus à six dates différentes. La première d'entre elles ou date de référence ($t_0 = 0$ heure) correspond au moment même où les micro-plaques sont placées dans l'incubateur. Pour chaque série d'expériences, on a fait figurer auxdites dates la surface de la lattice mesurée en

10

mm^2 pour chacun des trois puits sélectionnés dans une même micro-plaque, la valeur moyenne des trois surfaces obtenues et l'écart type en résultant, ainsi que le pourcentage de contraction du gel par rapport à ladite date de référence t_0 (voir tableaux I à IV).

On a enfin fait figurer au tableau V en fonction du temps et pour chaque série d'expériences, d'une part, lesdits taux de contraction par rapport à la date t_0 et, d'autre part, des gains de contraction relatifs à chaque série et définis par le quotient:

15

$$\frac{(\text{taux de contraction par rapport à } t_0 \text{ à la date } t)_{\text{séries 1, 2 ou 3}}}{(\text{taux de contraction par rapport à } t_0 \text{ à la date } t)_{\text{série témoin}}} - 1$$

TABLEAU I

SERIE TEMOIN

SURFACE DES LATTICES (en mm²) EN FONCTION DU TEMPS
ET POURCENTAGE DE CONTRACTION PAR RAPPORT à t₀

Temps(h)	0	21	30	45	74	147
----------	---	----	----	----	----	-----

Puits 1	962	907	706	660	615	572
Puits 2	962	706	660	615	615	530
Puits 3	962	706	660	615	615	572

Moyenne	962	773	675	630	615	558
Ecart-type	0	116	27	26	0	24

% de contraction par rapport à t ₀	0	20	30	35	36	42
---	---	----	----	----	----	----

TABLEAU II

PREMIERE SERIE D'EXPERIENCES

Temps(t _i) :	0	21	30	45	74	147
Puits 1	962	660	615	572	490	379
Puits 2	962	706	615	572	490	415
Puits 3	962	660	615	572	490	415
Moyenne	962	675	615	572	490	403
Ecart-type	0	27	0	0	0	21
% de contraction par rapport à t ₀	0	30	36	41	49	58

TABLEAU III:

DEUXIEME SERIE D'EXPERIENCES

Temps(h) :	0	21	30	45	74	147
Puits 1	962	706	615	572	490	415
Puits 2	962	706	660	615	490	415
Puits 3	962	706	660	615	490	415
Moyenne	962	706	645	601	490	415
Ecart-type	0	0	26	25	0	0
% de contraction par rapport à t ₀	0	27	33	38	49	57

TABLEAU IV

TROISIEME SERIE D'EXPERIENCES

Temps(h) :	0	21	30	45	74	147
Puits 1	962	962	962	962	962	962
Puits 2	962	962	962	962	962	962
Puits 3	962	962	962	962	962	962
Moyenne	962	962	962	962	962	962
Ecart-type	0	0	0	0	0	0
% de contraction par rapport à t_0	0	0	0	0	0	0

TABLEAU V: RESUME

Témoin sans produit	% de contraction par rapport à t_0	0	20	30	35	36	42
3ème Produit	% de contraction par rapport à t_0	0	0	0	0	0	0
	Gain de contraction (en %) par rapport au témoin sans produit	0	0	0	0	0	0
2ème Produit	% de contraction par rapport à t_0	0	27	33	38	49	57
	Gain de contraction (en %) par rapport au témoin sans produit	0	35	10	9	36	36
1er Produit	% de contraction par rapport à t_0	0	30	36	41	49	58
	Gain de contraction (en %) par rapport au témoin sans produit	0	50	20	17	36	38

Le graphique de la Fig. unique illustre les résultats consignés dans le tableau V ci-dessus.

5 Comme on peut le voir sur cette Fig., le premier produit selon l'invention relatif à la première série d'expériences (osmolarité de 350 mosm/l) accélère très nettement la contraction de la lattice de collagène pendant toute la durée de l'expérience, par rapport à la contraction naturelle observée avec la solution "témoin" (osmolarité de 300 mosm/l). On notera en particulier que le gain de contraction moyen obtenu avec ledit premier produit selon l'invention avoisine 50 %.

10 Quant au second produit selon l'invention (osmolarité de 400 mosm/l), il accélère un peu moins nettement la contraction de la lattice de collagène que ledit premier produit, notamment au cours des 45 premières heures d'expérience. De plus, il procure un gain de contraction moyen de la lattice avoisinant 36 %.

On notera par contre que le produit correspondant à la troisième série d'expériences exerce une inhibition totale de la contraction des lattices.

15 Il résulte de ces expériences que l'ajout d'eau de mer stérilisée additionnée d'eau pure déminéralisée audit milieu de culture cellulaire contenant les fibroblastes et la solution de collagène permet d'accélérer la contraction naturelle de la lattice de collagène, lorsque l'osmolarité de l'ensemble est comprise entre 350 et 400 mosm/l

20 Comme le milieu de culture contenant les fibroblastes et la solution de collagène est isotonique, on en déduit que l'eau de mer stérilisée et diluée a une telle action sur les lattices de collagène lorsque son osmolarité est comprise dans le domaine précité.

25 On notera que les produits selon l'invention à base d'eau de mer stérilisée pourraient également être obtenus par un traitement autre qu'une dilution, pourvu que leur osmolarité suite audit traitement vérifie la condition ci-dessus.

ANNEXESI. Composition du milieu de culture DMEM (en mg/l):

	SELS INORGANIQUES:	
	CaCl ₂ + 2H ₂ O	264,00
	CaCl ₂ (anhydre)	-
	Fe(NO ₃) + 9H ₂ O	0,10
5	KCl	400,00
	MgSO ₄ (anhydre)	-
	MgSO ₄ + 7H ₂ O	200,00
	NaCl	6400,00
	NaHCO ₃	3700,00
10	NAH ₂ PO ₄ + 2H ₂ O	141,00
	NAH ₂ PO ₄ + H ₂ O	-
	AUTRES COMPOSANTS:	
	D-Glucose	1000,00
	Rouge de Phénol	15,00
15	HEPES	-
	Pyruvate de Sodium	110,00
	Aminoptérine	-
	Hypoxanthine	-
	Thymidine	-
20	ACIDES AMINES:	
	L-Alanine	-
	L-Asparagine	-
	L-Arginine + HCl	84,00
	Acide L-Aspartique	-
25	L-Cystine	48,00
	L-Cystine + 2HCl	-

	Acide L-Glutamique	-
	L-Glutamine	580,00
	L-Alanyl-L-Glutamine	-
	Glycyl-L-Glutamine	-
5	Glycine	30,00
	L-Histidine HCl + H ₂ O	42,00
	L-Isoleucine	105,00
	L-Leucine	105,00
	L-Lysine + HCl	146,00
10	L-Méthionine	30,00
	L-Phénylalanine	66,00
	L-Proline	-
	L-Sérine	42,00
	L-Thréonine	95,00
15	L-Tryptophane	16,00
	L-Tyrosine	72,00
	L-Tyrosine (sel disodique)	-
	L-Valine	94,00
20	VITAMINES:	
	Pantothénate de Calcium	4,00
	Chlorure de Choline	4,00
	Acide Folique	4,00
	i-Inositol	7,20
25	Nicotinamide	4,00
	Pyridoxal + HCl	4,00
	Riboflavine	0,40
	Thiamine + HCl	4,00

II. Etude de la cytotoxicité du premier et du second produit selon l'invention:

On aensemencé dans un premier temps dans les puits d'une micro-plaque des fibroblastes épidermiques humains en suspension dans ledit milieu de culture cellulaire DMEM, à raison de 2000 fibroblastes par puits. A titre indicatif, on a utilisé une micro-plaque de 96 puits, le diamètre de chaque puits étant de 6 mm.

5 Après une incubation de 24 heures, on a retiré de la micro-plaque deux prélèvements dudit milieu de culture auxquels on ajoute respectivement le premier et le second produit selon l'invention.

On a ensuite disposé chacun de ces deux produits mélangés au milieu de culture dans plusieurs puits distincts appartenant à ladite micro-plaque et l'on a soumis cette dernière à une nouvelle incubation pour une période de 48 heures.

10 A titre indicatif, les conditions relatives à chaque incubation effectuée dans ce protocole ont été, d'une part, une température de 37° C et, d'autre part, un taux de CO₂ de 5 %.

Après ce laps de temps, on a éliminé lesdits produits selon l'invention, et on les a remplacés par un produit connu sous la dénomination MTT, et dont le nom développé est le 3-[4, 5-diméthylthiazol-2-yl]-2, 5-diphényltétrazolium bromide. Le MTT est couramment utilisé pour révéler la viabilité des cellules en culture ou dans les tissus, c'est-à-dire pour évaluer la cytotoxicité d'un produit vis-à-vis du milieu cellulaire. On pourra se reporter à l'article suivant pour une description détaillée de cette méthode:

20 MOSSMANN, Journal of Immunological Methods, 1983, 65, pp. 55-63.

On a procédé à nouveau à l'incubation de ladite micro-plaque pendant 3 heures, de manière que le MTT puisse pénétrer dans les cellules. Au contact des déshydrogénases mitochondriales, qui sont des enzymes uniquement produites par les cellules vivantes, le MTT est réduit en cristaux bleus de formazan. Ces cristaux permettent donc de révéler les cellules vivantes.

25 Puis on a dissout les cristaux de formazan obtenus dans du diméthylsulfoxyde (DMSO), de manière à disposer d'une solution homogène.

30 On a ensuite procédé à des mesures de densité optique pour chaque puits ainsi que pour un puits de référence n'ayant pas reçu de produit selon l'invention, en partant du fait que l'intensité de coloration bleue due au formazan est directement proportionnelle au nombre de cellules vivantes dans chaque puits.

On a calculé un taux de mortalité cellulaire pour chaque puits, défini par la relation suivante:

$$\text{Taux de mortalité cellulaire} = 1 - \frac{\text{DO moy (puits avec produits)}}{\text{DO moy (puits témoin)}}$$

où DO moy (puits avec produits) est la moyenne des densités optiques mesurées pour plusieurs puits ayant reçu l'un des produits selon l'invention,

et DO moy (puits témoin) est la moyenne des densités optiques mesurées pour plusieurs puits "témoin" n'ayant pas reçu de produit particulier.

Comme on peut le voir à la relation ci-dessus, on a ainsi attribué un taux de mortalité nul aux cellules desdits puits "témoin".

On a fait figurer dans le tableau ci-dessous les valeurs qui ont été obtenues pour les taux de mortalité cellulaire relatifs à l'adjonction de chacun des deux produits selon l'invention précités, cela dans six puits de ladite micro-plaque.

	Mesures sur les puits témoin	1er produit selon l'invention (350mosm/l)	2nd produit selon l'invention (400 mosm/l)
Puits 1	0,500	0,534	0,480
Puits 2	0,505	0,483	0,498
Puits 3	0,519	0,538	0,517
Puits 4	0,488	0,544	0,462
Puits 5	0,475	0,517	0,558
Puits 6	0,516	0,538	0,514
DO moy	0,501	0,526	0,505
Ecart-type	0,017	0,023	0,033
Taux de mortalité (en %)	0	- 5 ≈ 0	- 0.8 ≈ 0

On remarquera que les produits selon l'invention ne sont pas du tout toxiques pour les cellules. Quant aux quelques cellules supplémentaires mises en évidence par ces mesures (taux de mortalité négatifs), leur nombre n'est pas significatif.

REVENDEICATIONS

- 1) Produit destiné à accélérer la cicatrisation de plaies de l'épiderme, caractérisé en ce qu'il comprend de l'eau de mer stérilisée et diluée dans un solvant, de telle manière que l'osmolarité dudit produit soit au moins voisine de 350 mosm/l et au plus voisine de 400 mosm/l.
- 5 2) Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que son osmolarité est voisine de 350 mosm/l.
- 3) Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit solvant est constitué d'eau pure déminéralisée.
- 10 4) Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend un produit selon l'une des revendications précédentes.
- 15 5) Procédé d'élaboration d'un produit destiné à accélérer la cicatrisation de plaies de l'épiderme, caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à utiliser de l'eau de mer, à la soumettre à un traitement de stérilisation et à traiter l'eau de mer stérilisée de manière que l'osmolarité du produit obtenu suite à ce traitement soit au moins voisine de 350 mosm/l et au plus voisine de 400 mosm/l.
- 6) Procédé d'élaboration d'un produit destiné à accélérer la cicatrisation de plaies de l'épiderme selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'osmolarité du produit obtenu suite à ce traitement est proche de 350 mosm/l.
- 20 7) Utilisation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle consiste à pulvériser ledit produit sur la peau.

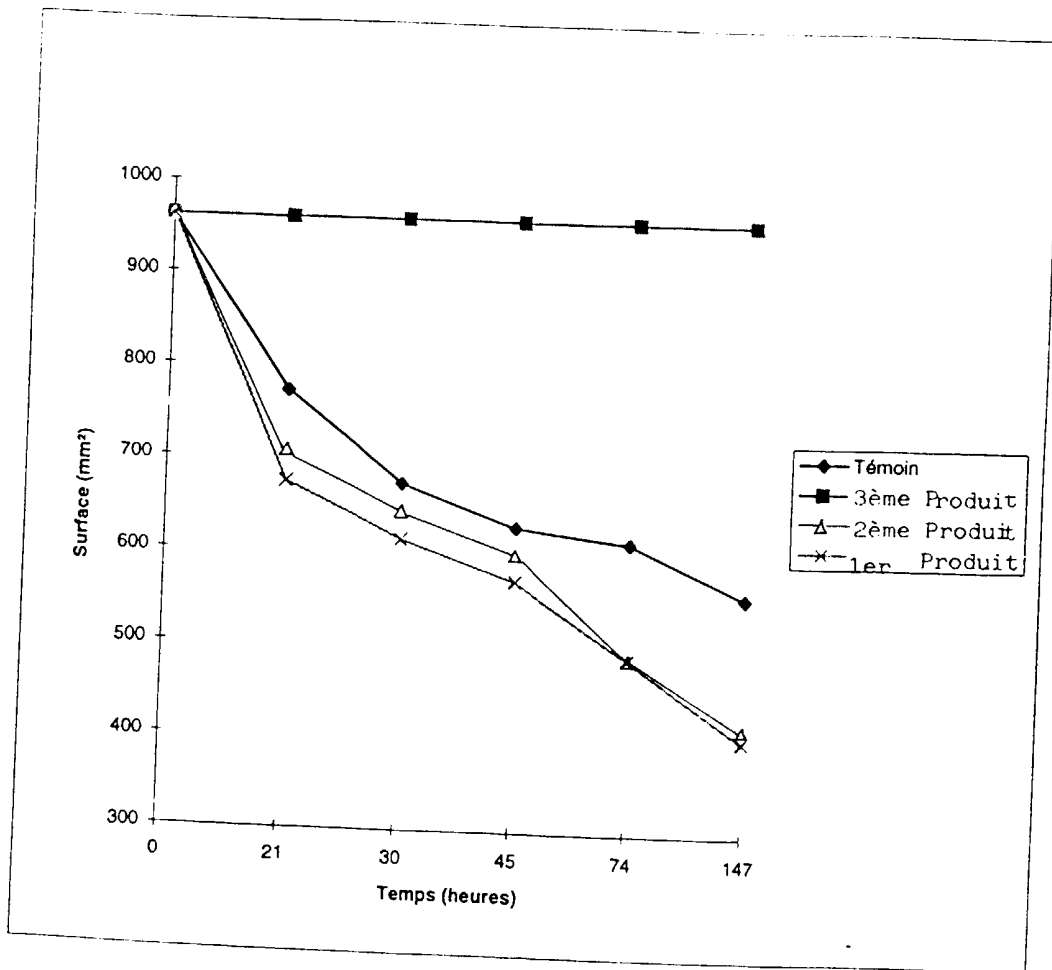


FIG. UNIQUE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 536984
FR 9615919

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US 4 581 226 A (DILLON RICHARD S) 8 Avril 1986 * le document en entier * ---	1-7
X	FR 2 299 041 A (FUMOUE SA LABORATOIRES) 27 Août 1976 * le document en entier * ---	1-7
X	FR 2 108 935 A (DESTAL GUYONNAUD MICHELE) 26 Mai 1972 * le document en entier * ---	1-7
X	FR 1 248 181 A (MARCARIAN) * le document en entier * -----	1-7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
21 Août 1997		Sitch, W
<p style="text-align: center;">CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p style="text-align: center;">I : 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</p>		

1
EPO FORM 1503 01.82 (P04C13)