



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 7/48, 7/06, 35/80 A23L 3/3472, 3/3481, A01N 31/16</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 91/07946 (43) Date de publication internationale: 13 juin 1991 (13.06.91)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00886 (22) Date de dépôt international: 6 décembre 1990 (06.12.90) (30) Données relatives à la priorité: 89/16138 6 décembre 1989 (06.12.89) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ D'ENGRAIS COMPOSES MINÉRAUX ET AMÉLIORÉS (S.E.C.M.A.) [FR/FR]; Zone Industrielle, F-22260 Pontrieux (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement) : BRIAND, Xavier [FR/FR]; Pors Gwen, Kermouster, F-22740 Lézardrieux (FR). (74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: UTILISATION OF EXTRACTS OF ALGAE FOR THE PREPARATION OF PHARMACEUTICAL, COSMETIC, FOOD OR AGRICULTURAL COMPOSITIONS</p>		
<p>(54) Titre: UTILISATION D'EXTRAITS D'ALGUES POUR LA PRÉPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, COSMÉTIQUES, ALIMENTAIRES OU A USAGE AGRICOLE</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to the utilisation of extracts of algae obtained by extraction in liquid phase, or of at least one active substance isolated from such extract or obtained by chemical synthesis, particularly selected amongst fucols, polyfucols, diphloretols, polyphloretols, bifuhalols, polyfuhalols, phloretols, for the preparation of pharmaceutical, cosmetic, food or agricultural compositions with anti-radical activity, particularly towards the superoxide radical. The algae used are macroscopic brown, green or red algae and particularly <i>Fucus vesiculosus</i>.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>La présente invention concerne l'utilisation d'extraits d'algues obtenus par extraction en phase liquide, ou d'au moins une substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique, en particulier choisie parmi les fucols, polyfucols, diphlorétols, polyphlorétols, bifuhalols, polyfuhalols, phlorétols, pour la préparation de compositions pharmaceutiques, cosmétiques, alimentaires ou à usage agricole à activité antiradicalaire, notamment vis-à-vis du radical superoxyde. Les algues utilisées sont des algues macroscopiques brunes, vertes ou rouges et en particulier <i>Fucus vesiculosus</i>.</p>		

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	FI	Finlandia	ML	Mali
AU	Australia	FR	Francia	MN	Mongolia
BB	Barbados	GA	Gabón	MR	Mauritania
BE	Bélgica	GB	Reino Unido	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NL	Países Bajos
BG	Bulgaria	GR	Grecia	NO	Noruega
BJ	Benin	HU	Hungria	PL	Polonia
BR	Brasil	IT	Italia	RO	Rumania
CA	Canadá	JP	Japón	SD	Sudán
CF	República Centroafricana	KP	República Popular Democrática de Corea	SE	Suecia
CG	Congo	KR	República de Corea	SN	Senegal
CH	Suiza	LI	Liechtenstein	SU	Unión Soviética
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	TD	Chad
CM	Camerún	LU	Luxemburgo	TG	Togo
DE	Alemania	MC	Mónaco	US	Estados Unidos de América
DK	Dinamarca	MG	Madagascar		
ES	España				

Utilisation d'extraits d'algues pour la préparation de compositions pharmaceutiques, cosmétiques, alimentaires ou à usage agricole

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation des extraits d'algues et trouve notamment application dans la
05 préparation de compositions pharmaceutiques, cosmétiques, alimentaires ou à usage agricole, à activité antiradicalaire.

On sait que les extraits d'algues, en raison de leurs propriétés variées, ont été proposés dans de nombreuses applications pharmaceutiques, cosmétiques, alimentaires ou agricoles.

10 La présente invention est basée sur la découverte inattendue que des extraits de certaines algues présentent une activité antiradicalaire vis-à-vis du radical superoxide. On sait que les ions superoxide produits au cours de réactions d'oxydation sous l'effet d'oxygène moléculaire sont très actifs et attaquent
15 notamment les protéines et les acides nucléiques.

Par conséquent, l'invention présente un intérêt remarquable notamment pour la protection des cellules de la peau.

L'invention trouve également application pour la préparation de compositions alimentaires, en raison du pouvoir
20 protecteur des extraits d'algues vis-à-vis des acides gras polyinsaturés.

Les algues utilisées conformément à la présente invention sont des algues macroscopiques vertes (Chlorophycées), brunes (Pheophycées) et rouges (Rhodophycées).

25 Parmi les algues brunes, l'invention s'applique notamment aux variétés des genres Fucus, Pelvetia, Ascophyllum, Himanthalia, Laminaria, Sargassum.

Parmi les algues rouges, l'invention s'applique notamment aux variétés des genres Chondrus, Mastocarpus ou Girgatina, Palmaria, Porphyra, Ceramium et Gracilaria.

30 Parmi les algues vertes, l'invention s'applique notamment aux variétés des genres Ulva, Enteromorpha et Codium.

Il a été découvert que toutes ces algues n'ont pas le même degré d'activité antiradicalaire.

35 D'une façon générale, les algues brunes présentent

L'activité antiradicalaire la plus importante, et parmi ces algues, il semble que le Fucus en particulier Fucus vesiculosus soit actuellement le plus intéressant.

05 Parmi les autres variétés d'algues susceptibles d'être utilisées, conformément à l'invention, on peut citer Ascophyllum nodosum, Pelvetia canaliculata, Enteromorpha, Palmaria palmata, Sargassum muticum, Ceramium rubrum, Gracilaria verrucosa, Ulva lactuca ; Laminaria digitata ; Codium.

10 La préparation des extraits d'algues utilisés conformément à l'invention peut être effectuée par des procédés classiques d'extraction en phase liquide, notamment extraction aqueuse à pH contrôlé et extraction en solvant polaire, éventuellement combinés à des procédés de concentration par séchage sous vide ou par osmose inverse ou de concentration et
15 purification par chromatographie ou par ultrafiltration.

Il a également été découvert que certaines substances isolées des extraits d'algues précités, ou obtenues par synthèse chimique, en particulier les substances choisies parmi les fucols, polyfucols, diphlorétols, polyphlorétols, bifuhalols, polyfuhalols
20 et phlorétols, présentaient une activité antiradicalaire vis-à-vis du radical superoxyde.

Par conséquent, dans la présente description, le terme "extraits d'algues" utilisé généralement, couvre également les substances actives isolées de ces extraits, ou obtenues par
25 synthèse chimique.

La méthode de mesure du pouvoir antiradicalaire est celle de Winterbourn (J. Lab. Clin., Med. 85.337).

L'invention sera illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

30 A. Exemples de préparation d'extraits d'algues conformes à la présente invention :

Exemple 1

On incorpore 100 g de Fucus vesiculosus dans 200 ml d'eau.

35 On effectue un broyage à l'aide d'un broyeur type

ultra turrax pendant 10 min à température ambiante.

L'extraction est effectuée sous légère agitation pendant 24 h à température ambiante, puis la solution obtenue est filtrée.

05 On obtient un filtrat qui se présente sous forme de poudre.

Exemple 2

On incorpore 100 g de *Ascophyllum nodosum* dans 200 ml d'eau.

10 Le broyage est effectué dans les mêmes conditions qu'à l'exemple 1.

L'extraction est réalisée sous légère agitation pendant 12 h à 50°C, puis la solution est filtrée.

Exemple 3

15 On incorpore 100 g de *Pelvetia canaliculata* dans un mélange hydroalcoolique constitué par 180 ml d'eau et 20 ml d'alcool éthylique.

Le broyage est effectué dans les mêmes conditions que celles décrites à l'exemple 1.

20 L'extraction est réalisée sous légère agitation pendant 12 h à 50°C, puis la solution obtenue est filtrée.

Exemple 4

On incorpore 100 g de *Fucus vesiculosus* dans 200 ml d'eau.

25 Un broyage et une extraction sont réalisées dans les conditions définies à l'exemple 1, puis la solution est filtrée.

Sur le filtrat, on effectue une évaporation sous vide à température ambiante pour obtenir un extrait parfaitement sec.

Exemple 5

30 On incorpore 100 g d'*Enteromorpha* dans un mélange hydroalcoolique comportant 180 ml d'eau et 20 ml d'alcool éthylique.

Un broyage est effectué dans les conditions définies à l'exemple 1, puis on réalise une extraction sous légère agitation pendant 8 h à 40°C, puis la solution est filtrée.

35

Exemple 6

On incorpore 100 g de *Palmaria palmata* dans un mélange hydroalcoolique constitué de 180 ml d'eau et 20 ml d'alcool isopropylique.

05 Un broyage est effectué dans les conditions de l'exemple 1, puis on effectue une extraction sous légère agitation pendant 24 h à 30°C et la solution est filtrée.

Exemple 7

10 On incorpore 100 g de *Sargassum muticum* dans un mélange hydroalcoolique constitué de 100 ml d'eau et 100 ml de propylène-glycol.

Un broyage est effectué dans les conditions de l'exemple 1, puis on réalise une extraction sous légère agitation pendant 24 h à 20°C, et la solution obtenue est filtrée.

15 Exemple 8

On incorpore 100 g de *Ceramium rubrum* dans un mélange hydroalcoolique constitué de 190 ml d'eau et 10 ml d'alcool éthylique.

20 Un broyage est réalisé dans les conditions définies à l'exemple 1, puis on effectue une extraction sous légère agitation pendant 24 h à 20°C et la solution ainsi obtenue est filtrée.

Exemple 9

On incorpore 100 g de *Gracilaria verrucosa* dans un mélange constitué de 180 ml d'eau et 20 ml de propylène-glycol.

25 Un broyage est effectué dans les conditions définies à l'exemple 1, puis on réalise une extraction sous légère agitation pendant 12 h à 40°C, et la solution ainsi obtenue est filtrée.

Exemple 10

30 On incorpore 100 g de *Ulva lactuca* dans un mélange hydroalcoolique comportant 160 ml d'eau et 40 ml d'alcool éthylique.

Un broyage est réalisé dans les conditions définies à l'exemple 1, puis on effectue une extraction sous légère agitation pendant 8 h à 50°C et on filtre la solution obtenue.

35

Exemple 11

On incorpore 100 g de Laminaria digitata dans un mélange hydroalcoolique constitué de 190 ml d'eau et 10 ml d'alcool éthylique.

05 Un broyage est effectué dans les conditions définies à l'exemple 1, puis on réalise une extraction sous légère agitation pendant 48 h à 50°C et la solution ainsi obtenue est filtrée.

Exemple 12

10 On incorpore 100 g de Codium dans un mélange hydroalcoolique constitué de 180 ml d'eau et 20 ml d'alcool éthylique.

Un broyage est effectué dans les conditions définies à l'exemple 1, puis on réalise une extraction sous légère agitation pendant 48 h à 30°C et on filtre la solution obtenue.

Exemple 13

15 On plonge 100 g de Fucus vesiculosus, pendant environ 30 min dans une solution hydroalcoolique afin d'inactiver par saponification la lipoxgénase et la catalase et d'éliminer la majorité des lipides.

20 Après lavage, on effectue une extraction dans 200 ml d'eau pendant 12 h à température ambiante.

L'extrait ainsi obtenu est alors centrifugé à environ 3 000 g puis purifié de la façon suivante :

25 On ajoute au centrat du sulfate d'ammonium solide en quantité nécessaire pour obtenir une concentration finale de 60 % de la saturation à 5°C. Le précipité est ensuite éliminé par centrifugation (2000-3000 g).

30 Du sulfate d'ammonium est ajouté au centrat (80 % du seuil de saturation). Une fois mélangé, le précipité est récupéré par centrifugation. Après avoir soigneusement éliminé les traces de surnageant, le précipité est redissous dans une quantité aliquote d'eau tamponnée (pH 8,5).

35 La solution obtenue est alors appliquée sur une colonne remplie de QAE SEPHAROSE équilibré avec le même tampon. L'extrait est élué. Les fractions contenant plus de 50 % de l'activité maxi-

male sont combinées et concentrées. La fraction réduite est filtrée sur un gel de SEPHACRYL S-300 tamponné à pH 7,8 avec une solution de phosphate de potassium 10 mM. Les fractions contenant plus de 50 % de l'activité maximale sont combinées et concentrées jusqu'à
05 obtenir une concentration en phosphate de 1 mM (pH 7,8).

Le matériel est alors chromatographié sur une colonne d'hydroxyapatite tamponnée à pH 7,8 avec une solution de phosphate 1 mM. Après élution, l'extrait purifié est concentré.

10 B. Détermination de l'activité antiradicalaire des extraits d'algues, conformes à l'invention

La détermination de l'activité antiradicalaire des extraits d'algues conformes à l'invention a été réalisée en utilisant la technique de Winterbourn. Cette technique est basée sur l'inhibition, par l'enzyme de la réaction de réduction du nitroblue
15 tétrazolium (NBT) provoquée par les radicaux superoxide libres.

Les radicaux libres sont générés par la riboflavine en présence de lumière.

Protocole opératoire

On introduit dans un tube à essais :
20 . 0,2 ml d'EDTA
. 0,1 ml de NBT
. 0,1 ml de solution enzymatique contenant entre 5 et 10 μ m de protéine
. 2,6 ml de tampon phosphate.

25 On incube quelques minutes devant une source lumineuse afin réchauffer aux environs de 30°C le mélange réactionnel.

On rajoute 50 μ l de ribloflavine et on place à nouveau les tubes devant la source lumineuse. Au bout de 12 min, on lit la DO à 560 nm contre de l'eau distillée.

30 Un tube témoin dans lequel l'enzyme est remplacée par de l'eau distillée et soumis au même protocole expérimental.

On détermine ainsi le pourcentage d'inhibition (Pi) de la réduction du NBT à l'aide des valeurs de DO à 560 nm obtenues pour le tube réactionnel et le tube témoin, selon la formule :

35

$$P_i = \left(1 - \frac{DO \text{ tube réactionnel}}{DO \text{ tube témoin}}\right) \cdot 100$$

05 La valeur de P_i obtenu doit être proche de 50 % d'inhibition de la réduction du NBT.

Les résultats sont exprimés en unités NBT par gramme d'algues fraîches.

Une unité NBT par gramme est égale à

$$10 \frac{10^6}{Q_{50}}$$

où Q_{50} est la quantité d'enzymes en μg qui provoque 50 % d'inhibition de la réduction du NBT.

15 En utilisant la méthode qui vient d'être décrite, on a mesuré l'activité antiradicalaire des extraits d'algues obtenus aux exemples 1 à 12.

Les résultats obtenus ont été regroupés au tableau I.

Comme le montre ce tableau, l'activité antiradicalaire est variable selon la nature de l'extrait d'algues.

20 De très bons résultats sont obtenus avec les extraits de *Fucus vesiculosus* des exemples 1 et 4.

L'extrait sec obtenu à l'exemple 4 présente une activité antiradicalaire remarquable.

25 Des résultats très intéressants ont été également obtenus avec des extraits obtenus en soumettant le filtrat de l'exemple 1 à une concentration par ultrafiltration, par osmose inverse et par chromatographie.

TABLEAU I

Extrait d'algue selon l'exemple	Nature de l'algue utilisée	Activité antiradicalaire Unités NTB par gramme d'algue fraîche
1	<i>Fucus vesiculosus</i>	11 200

35

	2	Aschophyllum nodosum	1 500
	3	Pervetia canaliculata	1 400
	4	Fucus vesiculosus	120 000
	5	Enteromorpha	1 300
	6	Palmaria palmata	260
05	7	Sargassum muticum	600
	8	Ceramium rubrum	400
	9	Gracilaria verrucosa	100
	10	Ulva lactuca	150
	11	Laminaria digitata	100
10	12	Codium	200

On a par ailleurs testé l'effet protecteur des extraits d'algues conformes à l'invention, vis-à-vis de la dégradation du désoxyribose (D.R.) d'origine radicalaire.

15

D'une façon générale, le test du "désoxyribose" sert à déterminer de façon indirecte la production de métabolites oxygénés radicalaires au sein de système biologique (en mesurant la production de MDA).

20

Ce test peut être mis en oeuvre de façon relativement aisée, et permet d'obtenir diverses informations quantitatives sur le pouvoir anti-radicalaire d'une molécule in vitro, par sa capacité à inhiber plus ou moins complètement la dégradation du désoxyribose d'origine radicalaire.

25

On a ainsi déterminé que le taux de protection des extraits d'algues conformes à l'invention était relativement important. Par exemple, l'extrait d'algues selon l'exemple 4 présente un taux de protection de 84, 81, 79, 66 et 38 % pour des taux d'incorporation (volume/volume) de 10, 8, 5, 2 et 1 % respectivement.

30

Les essais in vitro mentionnés précédemment ont été complétés par un essai in vivo, visant à déterminer l'activité anti-radicalaire des extraits d'algues conformes à l'invention, lors d'une peroxydation lipidique induite dans des fibroblastes humains en culture par le stress hypoxanthine-xanthine oxydase.

35

Plus précisément, on a étudié les effets protecteurs des extraits d'algues conformes à l'invention, vis-à-vis des dommages induits par un stress générateur d'ions superoxyde dans le milieu extra-cellulaire.

05 Cette étude a permis de montrer qu'un extrait d'algues conforme à l'invention, peut, dans certaines conditions, inhiber le processus radicalaire de peroxydation des lipides membranaires de fibroblastes humains en culture.

10 A titre d'exemple, on peut indiquer ici que l'extrait d'algues selon l'exemple 4, permet d'obtenir un taux d'inhibition de la peroxydation lipidique induite dans les fibroblastes important (de l'ordre de 80 %) pour un taux d'incorporation dans le milieu d'incubation des fibroblastes de 10 % (volume/volume).

15 Ce taux d'inhibition reste non négligeable (environ 40 %) pour un taux d'incorporation de 2 % (volume/volume).

Les tests in vivo permettent de penser que l'effet anti-radicalaire des extraits d'algues conformes à l'invention, résulte de l'interception des radicaux superoxydes générés dans le milieu extra-cellulaire.

20 Il a également été montré, à l'aide des tests mentionnés ci-dessus, que certaines substances actives isolées d'extraits d'algues, ou obtenues par synthèse chimique, en particulier les substances choisies parmi les fucols, polyfucols, diphlorétols, polyphlorétols, bifuhalols, polyfuhalols, phlorétols, présentaient
25 une activité antiradicalaire.

Ces substances actives pourront être facilement déterminées par l'homme de métier.

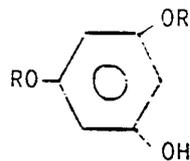
30 Cependant, les essais entrepris par le demandeur ont montré que, parmi les substances isolées d'extraits d'algues et choisies parmi les familles de composés mentionnées précédemment, seuls certains composés de structure chimique déterminée étaient actifs.

35 D'une façon générale, ces composés actifs sont des fucols, polyfucols, diphlorétols, polyphlorétols, bifuhalols, polyfuhalols, phlorétols (dont la structure chimique est connue)

présentant sur chaque noyau aromatique au moins un groupe hydroxyle, et à la condition que, lorsqu'un noyau aromatique présente au moins deux groupes hydroxyles, ceux-ci ne soient pas en position méta l'un par rapport à l'autre, sauf dans le cas où
 05 trois groupes hydroxyles occupent respectivement trois positions successives sur le noyau aromatique.

Ainsi, dans le cas des fucols, les substances actives sont les composés de formule :

10

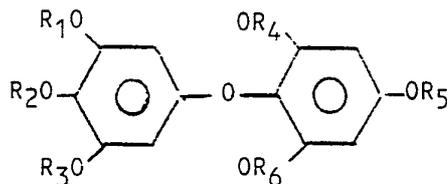


15

20 dans laquelle R représente de façon connue, un groupe alkyle ou un sucre,
 ainsi que les composés dérivés de ceux-ci par remplacement d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène sur le noyau aromatique par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou un ou plusieurs groupes nitro.

25 Parmi les substances actives isolées d'extraits d'algues conformes à l'invention, les composés les plus intéressants sont les fucohalols et leurs dérivés. Ces composés répondent à la formule générale :

30



35

dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ peuvent représenter un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un sucre dans les conditions mentionnées précédemment.

05 On a notamment constaté que les composés, dans lesquels R_1, R_2, R_3 et éventuellement l'un des groupes R_4, R_5, R_6 représentent un atome d'hydrogène, présentaient une activité antiradicalaire remarquable.

10 Les extraits d'algues conformes à l'invention ne sont pas toxiques (par voie orale la DL_{50} est supérieure à 10g/kg). Les tests d'irritation cutanée et d'irritation oculaire ont démontré que ces extraits ne sont pas irritants.

15 D'une façon générale, les extraits d'algues conformes à l'invention peuvent être utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques radioprotectrices, antiscclérodermiques, ou utiles pour le traitement de lésions et brûlures dermiques, de dessèchement cutané, d'atonie cutanée ou encore de dermatoses puri-
gineuses.

20 Dans cette application, on choisira une forme d'administration permettant un usage externe. L'extrait utilisé peut être pur ou dilué jusqu'à 5 %.

25 Sous cet aspect, la présente invention vise à couvrir un procédé de traitement thérapeutique du corps humain ou animal, caractérisé en ce qu'il comprend l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un extrait d'algue obtenu par extraction en phase liquide ou d'au moins une substance active isolée d'un tel extrait, ou obtenue par synthèse chimique, en particulier choisie parmi les fucols, polyfucols, diphlorétols, polyphlorétols, bifuhalols, polyfuhalols et phlorétols.

30 Les compositions cosmétiques incorporant des extraits d'algues conformes à l'invention conviennent particulièrement pour la protection du derme provenant notamment de la protection des acides nucléiques, du collagène de l'acide hyaluronique, des lipides membranaires et des protéines.

35 On envisage notamment l'élaboration de compositions cosmétiques destinées à la protection contre les réactions photo-

toxiques, contre l'agression des UV ou au traitement d'érythème actinique.

De telles compositions cosmétiques sont également utiles pour protéger les substances kératiniques vivantes que constituent
05 La peau, le cuir chevelu ou les cheveux.

Les extraits d'algues conformes à l'invention peuvent également être incorporés dans des compositions cosmétiques pour protéger les autres ingrédients contre l'oxydation.

Dans le domaine alimentaire, l'invention permet la réali-
10 sation de compositions antioxydantes et efficaces contre la peroxydation des lipides, la dénaturation des enzymes ou la dépolymérisation des polysaccharides. Ces compositions permettent notamment la préservation de la qualité des fruits et des légumes.

Dans le domaine agricole, l'invention permet la réalisa-
15 tion de compositions destinées à améliorer la conservation des graines, fruits, légumes, tubercules et ensilages ou encore à protéger des germinations ou des culutres contre les réactions d'oxydation liées à différents stress (hydrique, froid, osmotiques, carences en éléments nutritifs, pollutions, traitements pesticides).

20 On donnera ci-après, à titre illustratif des exemples de compositions conformes à l'invention.

Crème traitante :

	- Cyclogol NI	: 10 %
	- Huile minérale "Carnation"	: 15 %
25	- Huile de lanoline	: 0,25 %
	- Oléate de polypropylène glycol 2000	: 5 %
	- Extrait aqueux de Fucus vesiculosus	: 10 %
	- Parfum	: 0,2 %
	- Paraben	: 0,1 %
30	- Eau	: 59,45 %

Le cyclogol NI de la Société WITCO est un mélange d'alcool cétéarylique et de cétéareth 20.

Schampooing :

	- Lauryl sulfate de triéthanolamine	: 15 %
35	- Diéthanolamide de coprah	: 2 %

	- Extrait aqueux d'Ascophyllum nodosum	: 4 %
	- Parfum chèvrefeuille	: 0,2 %
	- Paraben	: 0,1 %
	- Eau	: 78,7 %
05	<u>Bain moussant :</u>	
	- Hemi ester sulfosuccinique	: 45 %
	- Diéthanolamide de coprah	: 2,5 %
	- Extrait aqueux de Ulva lactuca	: 10 %
	- EDTA 4 Na	: 1 %
10	- Parfum	: 0,3 %
	- Paraben	: 0,1 %
	- Colorant E 131	: 0,01 %
	- Eau	: 41,1 %
	<u>Lotion solaire :</u>	
15	- Giv-Tan F (Givaudan)	: 2 %
	- Oléate de polypropylène 2000	: 25 %
	- Extrait hydroalcoolique de Fucus vesiculosus	: 10 %
	- Alcool éthylique	: 62,7 %
	- Parfum	: 0,3 %
20	<u>Lait de toilette :</u>	
	- Chlorure de stéapyrium	: 1 %
	- Huile Carnation	: 4 %
	- Monostéarate de glycérol	: 2 %
	- Glycérine	: 4 %
25	- Extrait glycolique de Ceramium rubrum	: 4 %
	- Parfum	: 0,3 %
	- Eau	: 84,7 %
	<u>Mousse à raser :</u>	
	- Acide stéarique	: 6,8 %
30	- Triéthanolamine	: 3,7 %
	- Propylène glycol 2000	: 0,6 %
	- Lauramide	: 0,5 %
	- Distéarate de polyéthylène glycol 150	: 0,2 %
	- Propylène glycol stéarate	: 1 %
35	- Extrait glycolique de Pelvetia canaliculata	: 3 %

	- Parfum	: 0,4 %
	- Glycérol	: 1 %
	- Eau	: 82,8 %
	<u>Crème radio protectrice :</u>	
05	- Monostéarate de glycérol	: 5 %
	- Stéarine	: 3,6 %
	- Huile de paraffine	: 7 %
	- Palmitate de cétyle	: 0,4 %
	- Alginate de triéthanolamine	: 0,8 %
10	- Extrait glycolique de fucus	: 9 %
	- Triéthanolamine	: 0,4 %
	- Parfum	: 0,1 %
	- Paraben	: 0,1 %
	- Eau purifiée et déminéralisée	: 73,6 %
15	Cette crème peut être appliquée matin, midi et soir en couches épaisses sur et autour des régions traitées. On fera pénétrer cette crème en massant légèrement.	
	<u>Crème anti-sénescence :</u>	
	- Cyclogol NI	: 4,5 %
20	- Cire d'abeille	: 13 %
	- Extrait glycolique d'ascophyllum	: 12 %
	- Lanoline	: 3 %
	- Huile minérale Carnation	: 12 %
	- Borax	: 1,5 %
25	- Parfum	: 0,2 %
	- Paraben	: 0,1 %
	- Eau	: 53,7 %.
	<u>Fertilisant foliaire Zn :</u>	
	- Eau	: 34,6 %
30	- Sulfate de Zinc (à 21% Zn)	: 23 %
	- Potasse	: 0,4 %
	- Chlorure de Magnésium à 22,5% MgO	: 12 %
	- Extraits de Bétaines (dosant 10% bétaines)	: 20 %
	- Extrait aqueux de fucus	: 10 %.
35		

	<u>Fertilisant foliaire MnCu :</u>	
	- Sulfate de cuivre (25% Cu)	: 6,8 %
	- Sulfate de Manganèse (30,8% Mn)	: 2,7 %
	- Chlorure de Magnésium (22,5% MgO)	: 24,4 %
05	- Extrait de Bétaines (dosant 10% bétaines)	: 16,5 %
	- Extrait aqueux de Fucus	: 49,6 %.
	<u>Conservateur de fleurs coupées :</u>	
	- Extrait aqueux de Fucus	: 5 à 50 %
10	- Sel de cobalt (Sulfate de Cuivre, Chlorure de cobalt, Nitrate de cobalt)	: 0,2 mM
	- Eau q.s.p.	
	<u>Conservateur fruits légumes tubercules :</u>	
	- Extrait aqueux de Fucus	: 10 à 95 %
	- Acide Ascorbique	: 5 - 500 mM
15	- Acide polyphosphate	: 0,1 - 5 %.
	<u>Tablette diététique :</u>	
	- Extrait sec de Fucus	: 200 mg
	- Cellulose cristalline	: 47 mg
	- Dextrine	: 5 mg
20	- Lactose	: 20 mg
	- Carboxyméthylcellulose	: 5 mg
	- Talc	: 3 mg.
	<u>Boisson diététique :</u>	
	- Extrait de Fucus	: 1 à 20 %
25	- Parfum (citron, orange, ...)	: 0,5 à 1,0 %
	- Acide citrique	: 0,5 à 1,0 %
	- Eau q.s.p. 1000	

Les extraits d'algues conformes à la présente invention présentent de nombreux avantages. Outre une très forte activité antiradicalaire, ces extraits, ou les composés isolés de ces extraits, présentent une stabilité très importante, très largement supérieure à celle de composés tels que les superoxyde dismutases. Le faible poids moléculaire de ces extraits favorise en outre la pénétration transcutanée. Enfin, ces extraits présentent une

30

35 inocuité remarquable.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'extraits d'algues obtenus par extraction en phase liquide, ou d'au moins une substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique, en particulier choisie parmi les fucols, polyfucols, diphlorétols, polyphlorétols, bifuhalols, polyfuhalols, phlorétols, pour la préparation de compositions pharmaceutiques, cosmétiques, alimentaires ou à usage agricole à activité antiradicalaire, notamment vis-à-vis du radical superoxyde.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les algues utilisées sont des algues macroscopiques brunes, vertes ou rouges, des genres Fucus, Pelvetia, Ascophyllum, Himanthalia, Laminaria, Sargassum, Chondrus, Mastocarpus ou Girgatina, Palmaria, Porphyra, Ceramium, Gracilaria, Ulva, Enteromorpha et Codium.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que l'algue utilisée est l'une des variétés Fucus vesiculosus, Ascophyllum nodosum, Pelvetia canaliculata, Enteromorpha, Palmaria palmata, Sargassum muticum, Ceramium rubrum, Gracilaria verrucosa, Ulva lactuca, Laminaria digitata, Codium.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'algue utilisée est le Fucus vesiculosus.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'extrait d'algue utilisé est obtenu par extraction aqueuse à pH contrôlé ou par extraction en solvant polaire, notamment hydroalcoolique ou glycolique, et est éventuellement concentré par séchage sous vide, osmose inverse, chromatographie ou ultrafiltration.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la substance active est choisie parmi les fucohalols.

7. Compositions cosmétiques, alimentaires ou à usage agricole à activité antiradicalaire, caractérisées en ce qu'elles contiennent un extrait d'algue obtenu par extraction en phase liquid ou au moins une substance active isolée d'un tel extrait ou obtenue par synthèse chimique, en particulier choisie parmi les

fucols, polyfucols, diphlorétols, polyphlorétols, bifuhalols,
polyfuhalols, phlorétols.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 90/00886

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁵ A 61 K 7/ 48, 7/06, 35/80, A 23 L 3/3472, 3/3481 A 01 N 31/16		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁵	A 61 K, A 23 L, A 01 N	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	Manufacturing Chemist, vol. 57, No. 5, May 1986, (London, GB), "Natural products with antibacterial activity ⁶ surface active properties on the increase", page 30 see page 30, right hand column, paragraphs : "Exsymol", "Seaweed extracts" --	1-4
X	Patent Abstracts of Japan, vol. 9, No. 125 (C-283)(1848), 30 May 1985, & JP, A, 6013709 (NIPPON CARBIDE KOGYO K.K.) 24 January 1985 see the abstract --	1,5,7
X	EP, A, 0271133 (BAR ILAN UNIVERSITY) 15 June 1988 see page 25, example 12; claims 1,8-11,13-33 --	1,5,7 ./.
<p>⁹ Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
18 March 1991 (18.03.91)	12 April 1991 (12.04.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Class of Document, with subclass, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	WO, A, 8402652 (LABORATOIRES GOEMAR SA) 19 July 1984 see the whole document --	1-5,7
X	DE, A, 2651617 (SCHMIDT-BRUCKNER) 24 May 1978 see the whole document --	1-2,5,7
X	FR, A, 2563414 (SCHIRMANN) 31 October 1985 see the whole document --	1-5,7
X	Patent Abstracts of Japan, vol. 12, No 433 (C-543)(3280), 15 November 1988, & JP, A, 63160567 (SHIRAIMATSU SHINYAKU K.K.) 4 July 1988 see the abstract --	1
A	W. Kern et al.: "Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis", 4 ed., vol. IV Chemikalien und Drogen (Ci-G), 1973, Springer, (Berlin, DE), page 1065, paragraph "Fucus vesiculosus", see page 1065 --	1
A	S.T.N. Servers de bases de données, (Karlsruhe, DE), AN No. CA88(9):60081d, K.W. Glombitza et al.: "Antibiotics from algae. Part 21. Phlorotannin pre- cursors in dictyota dichotoma", see the abstract --	1
A	S.T.N. Servers de bases de données, (Karlsruhe, DE), AN No. 90:265019, U. Woelwer-Rieck et al.: "Alkaline cleavage of polymeric phenols from sargassum-muticum and pelvetia- canaliculata", see the abstract -----	1

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claim numbers....., because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim numbers.....*, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

*Claims for which searches have been incomplete: 1,6-7

Claim 1 was searched in part for economic reasons: Since the compounds are defined only by their generic names, a full search was not possible.

The examples describe only compositions containing algae extracts. Claim 1 has therefore been interpreted in the light of claim 2.

3. Claim numbers....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9000886

SA 43001

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 10/04/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0271133	15-06-88	US-A- 4923697	08-05-90
		AU-A- 8128887	26-05-88
		JP-A- 63225690	20-09-88
WO-A- 8402652	19-07-84	FR-A- 2538683	06-07-84
		FR-A- 2538682	06-07-84
		FR-A- 2555451	31-05-85
		EP-A, B 0160650	13-11-85
		JP-T- 60500290	07-03-85
		US-A- 4897266	30-01-90
DE-A- 2651617	24-05-78	None	
FR-A- 2563414	31-10-85	None	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 90/00886

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁵ : A 61 K 7/ 48, 7/06, 35/80, A 23 L 3/3472, 3/3481 A 01 N 31/16		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁵	A 61 K, A 23 L, A 01 N	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie [*]	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	Manufacturing Chemist, vol. 57, no. 5, mai 1986, (London, GB), "Natural products with antibacterial activity 6 surface active properties on the increase", page 30 voir page 30, colonne de droite, paragraphes: "Exsymol", "Seaweed extracts" --	1-4
X	Patent Abstracts of Japan, vol. 9, no. 125 (C-283)(1848), 30 mai 1985, & JP, A, 6013709 (NIPPON CARBIDE KOGYO K.K.) 24 janvier 1985 voir le résumé --	1,5,7
X	EP, A, 0271133 (BAR ILAN UNIVERSITY) 15 juin 1988 voir page 25, exemple 12; revendications 1,8-11,13-33 --	1,5,7 ./.
<p>[*] Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« 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)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à 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</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« 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.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
18 mars 1991	12 APR 1991	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé Mme N. KUIPER	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		
(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO, A, 8402652 (LABORATOIRES GOEMAR SA) 19 juillet 1984 voir le document en entier --	1-5,7
X	DE, A, 2651617 (SCHMIDT-BRUCKNER) 24 mai 1978 voir le document en entier --	1-2,5,7
X	FR, A, 2563414 (SCHIRMANN) 31 octobre 1985 voir le document en entier --	1-5,7
X	Patent Abstracts of Japan, vol. 12, no. 433 (C-543)(3280), 15 November 1988, & JP, A, 63160567 (SHIRAIMATSU SHINYAKU K.K.) 4 juillet 1988 voir le résumé --	1
A	W. Kern et al.: "Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis", 4 ed., vol. IV Chemikalien und Drogen (Ci-G), 1973, Springer, (Berlin, DE), page 1065, paragraphe "Fucus vesiculosus", voir page 1065 --	1
A	S.T.N. Servers de bases de données, (Karlsruhe, DE), AN no. CA88(9):60081d, K.W. Glombitza et al.: "Antibiotics from algea. Part 21. Phlorotannin pre- cursors in dictyota dichotoma", voir le résumé --	1
A	S.T.N. Servers de bases de données, (Karlsruhe, DE), AN no. 90:265019, U. Woelwer-Rieck et al.: "Alkaline cleavage of polymeric phenols from sargassum-muticum and pelvetia- canaliculata", voir le résumé -----	1

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE

V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE ¹ complète

Selon l'article 17.2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications numéros se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, à savoir:

2. Les revendications numéros.....* se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, précisément:

* Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:
1,6-7

La revendication 1 a été recherchée partiellement pour raisons économiques, en effet les composés n'étant que définis par des noms génériques il n'a pas été possible de faire une recherche complète. ./.

3. Les revendications numéros..... sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément à la deuxième et à la troisième phrases de la règle 6.4.a) du PCT.

VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ²

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

1. Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:

3. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:

4. Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.

Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9000886
SA 43001

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 10/04/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0271133	15-06-88	US-A- 4923697	08-05-90
		AU-A- 8128887	26-05-88
		JP-A- 63225690	20-09-88
WO-A- 8402652	19-07-84	FR-A- 2538683	06-07-84
		FR-A- 2538682	06-07-84
		FR-A- 2555451	31-05-85
		EP-A, B 0160650	13-11-85
		JP-T- 60500290	07-03-85
		US-A- 4897266	30-01-90
DE-A- 2651617	24-05-78	Aucun	
FR-A- 2563414	31-10-85	Aucun	

EPO FORM P0472

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

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR Formulaire PCT/ISA/210

D'autre part, les exemples ne décrivent que des compositions contenant des extraits d'algues, la revendication 1 a donc été interprétée à la lumière de la revendication 2.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9000886
SA 43001

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 10/04/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0271133	15-06-88	US-A- 4923697	08-05-90
		AU-A- 8128887	26-05-88
		JP-A- 63225690	20-09-88
WO-A- 8402652	19-07-84	FR-A- 2538683	06-07-84
		FR-A- 2538682	06-07-84
		FR-A- 2555451	31-05-85
		EP-A, B 0160650	13-11-85
		JP-T- 60500290	07-03-85
		US-A- 4897266	30-01-90
DE-A- 2651617	24-05-78	Aucun	
FR-A- 2563414	31-10-85	Aucun	

EPO FORM P0472

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