

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 068 212**

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

②1 N° d'enregistrement national : **17 56160**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 01 N 31/04** (2006.01), A 61 K 8/34, 8/36, 47/10,  
47/12, A 61 P 17/00, 31/02, A 61 Q 1/00

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

⑫② Date de dépôt : 30.06.17.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 04.01.19 Bulletin 19/01.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : MENARD-SZCZEBARA FLORENCE  
et CUPFERMAN SYLVIE.

⑦③ Titulaire(s) : L'OREAL Société anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL Société anonyme.

⑤④ **MELANGE ANTIMICROBIEN CONTENANT DU 4-(3-ETHOXY-4-HYDROXYPHENYL)BUTAN-2-ONE ET UN SEL  
D'ACIDE BENZOÏQUE, ET COMPOSITION COSMÉTIQUE LE CONTENANT.**

⑤⑦ L'invention concerne un mélange antimicrobien conte-  
nant du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un sel  
de l'acide benzoïque, ainsi qu'une composition cosmétique  
contenant un tel mélange.

Application au soin, au maquillage et au nettoyage des  
matières kératiniques.

FR 3 068 212 - A1



La présente invention a pour objet un mélange antibactérien contenant du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un sel de l'acide benzoïque, ainsi qu'une composition cosmétique contenant un tel mélange.

5 Le 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one (composé cétonique) est une substance intéressante en tant que conservateur de compositions cosmétiques pour protéger les compositions de la contamination microbienne, comme décrit dans la demande WO 2011/039445.

10 Toutefois, il est souhaitable de pouvoir incorporer ledit composé cétonique en concentration réduite dans des compositions, notamment cosmétiques ou dermatologiques, tout en conservant une bonne performance de conservation antimicrobienne. Il est donc recherché à cet effet des associations du composé cétonique avec d'autres composés présentant une efficacité antimicrobienne.

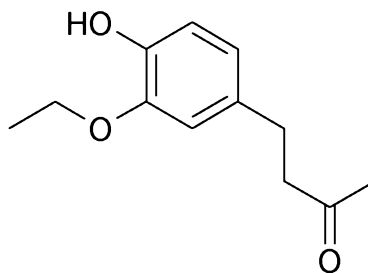
15 Les inventeurs ont découvert, de façon inattendue, que l'association du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one un sel de l'acide benzoïque comme le benzoate de sodium permet d'obtenir un mélange antimicrobien présentant une synergie d'activité antimicrobienne, en particulier sur les levures, notamment sur *Candida albicans*, sur les bactéries gram -, notamment sur *Pseudomonas aeruginosa*, et sur les bactéries gram +, notamment  
20 sur *Staphylococcus aureus*. Les résultats de l'exemple 1 décrit ci-après montrent l'activité antimicrobienne synergique obtenue avec les mesures de concentrations minimales inhibitrices (CMI) faites avec plusieurs mélanges. L'activité antimicrobienne est considérée comme étant synergique lorsque le mélange antimicrobien permet d'obtenir un pourcentage de croissance de la souche inférieur ou égal à 25 %, voire inférieur ou égal à 20 %.

25 De façon plus précise, l'invention a pour objet un mélange antimicrobien comprenant , ou constitué (ou consistant en), de la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un sel de l'acide benzoïque.

30 L'invention a également pour objet une composition, notamment cosmétique ou dermatologique, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, le dit mélange décrit précédemment.

L'invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique non thérapeutique  
35 des matières kératiniques comprenant l'application sur les matières kératiniques d'une composition telle que décrite précédemment. Le procédé peut être un procédé cosmétique de soin ou de maquillage ou de nettoyage des matières kératiniques.

40 La 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one est un composé de formule



Le sel de l'acide benzoïque peut être choisi parmi les sels de métal alcalin (sodium, potassium), de métal alcalino terreux (calcium, magnésium) ou de monoéthanolamine ou d'ammonium. De préférence, il s'agit du sel de sodium : le sorbate de sodium.

Avantageusement, la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et le sel d'acide benzoïque sont présents dans ledit mélange en une teneur telle que le ratio pondéral 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one / sel d'acide benzoïque va de 0,1 à 3, de préférence va de 0,1 à 1,5, préférentiellement allant de 0,2 à 1,5 et plus préférentiellement allant de 0,2 à 1,2.

Le mélange antimicrobien peut avoir un ratio pondéral 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one / sel d'acide benzoïque allant de 0,2 à 3, et de préférence allant de 0,2 à 2,2, et préférentiellement allant de 0,2 à 1,5. Un tel mélange présente une bonne activité antimicrobienne sur la bactérie gram + *Staphylococcus aureus*.

Le mélange antimicrobien peut avoir un ratio pondéral 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one / sel d'acide benzoïque allant de 0,2 à 1,5, de préférence allant de 0,2 à 0,7. Un tel mélange présente une bonne activité antimicrobienne sur les levures, notamment sur *Candida Albican*.

Le mélange antimicrobien peut avoir un ratio pondéral 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one / sel d'acide benzoïque allant de 0,1 à 1,5, de préférence allant de 0,1 à 1,1. Un tel mélange présente une bonne activité antimicrobienne sur la bactérie gram -, notamment sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Le composé 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one peut être présent dans la composition selon l'invention, en une teneur allant de 0,01 % à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition, de préférence allant de 0,01 % à 3 % en poids, préférentiellement allant de 0,01 à 2, 5 % en poids, et plus préférentiellement allant de 0,01 à 2 % en poids.

L'invention a aussi pour objet une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, le mélange antimicrobien décrit précédemment.

On entend par milieu physiologiquement acceptable, un milieu compatible avec les matières kératiniques d'êtres humains tels que la peau, le cuir chevelu, les cheveux, les ongles. Le dit milieu peut comprendre un ou plusieurs ingrédients additionnels, distinct du composé cétonique et du sel d'acide benzoïque.

40

La composition peut comprendre au moins un ingrédient additionnel choisi parmi l'eau, les huiles, les polyols ayant de 2 à 10 atomes de carbone, les gélifiants, les tensioactifs, les polymères filmogènes, les matières colorantes, les parfums, les charges, les filtres UV, les extraits végétaux, les actifs cosmétiques et dermatologiques, et les sels.

5

La composition selon l'invention peut comprendre une phase aqueuse.

La composition peut comprendre de l'eau qui peut être présente en une teneur allant de 5 % à 90 % en poids, par rapport au poids total de la composition, et de préférence allant de 35 % à 75% en poids.

10

La composition peut comprendre en outre un polyol miscible à l'eau à la température ambiante (25 °C) notamment choisi parmi les polyols ayant notamment de 2 à 10 atomes de carbones, de préférence ayant de 2 à 6 atomes de carbone, tels que la glycérine, le propylène glycol, le 1,3-propanediol, le butylène glycol, le pentylène glycol, l'hexylène glycol, le dipropylène glycol, le diéthylène glycol, la diglycérine. Avantageusement, la composition selon l'invention comprend du 1,3-propanediol, notamment en une teneur allant de 0,1 à 20 % en poids, par rapport au poids total de la composition, et de préférence allant de 0,1 à 10 % en poids, préférentiellement allant de 0,5 à 5 % en poids.

15

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme d'émulsions huile-dans-eau (H/E) ou eau-dans-huile (E/H) ou multiple (triple : E/H/E ou H/E/H), de solutions huileuses, de gels huileux, de solutions aqueuses, de gels aqueux, de compositions solides. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

20

Les compositions selon l'invention peuvent être plus ou moins fluides et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elles peuvent être éventuellement appliquées sur la peau sous forme d'aérosol. Elles peuvent aussi se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick ou de poudre compacte.

25

La composition selon l'invention peut notamment se présenter sous la forme :

- d'un produit de maquillage, notamment de la peau du visage, du corps ou des lèvres ou des cils ;
- d'un gel ou lotion après-rasage; de produit de rasage ;
- d'un déodorant (stick, roll-on, aérosol)
- d'une crème dépilatoire;
- sous la forme d'une composition d'hygiène corporelle telle qu'un gel douche ou un shampooing;
- d'une composition pharmaceutique;
- d'une composition solide telle qu'un savon ou un pain de nettoyage;
- d'une composition aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.;
- d'une lotion de mise en plis, d'une crème ou d'un gel coiffant, d'une composition de tein-

30

35

40

ture, d'une composition de permanente, d'une lotion ou d'un gel antichute, d'un après shampooing ;

- d'une composition de soin ou de nettoyage de la peau.

5 L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation d'une composition, notamment cosmétique ou dermatologique, comprenant une étape de mélange du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one, d'un sel d'acide benzoïque, et d'un ou plusieurs ingrédients additionnels, notamment cosmétiques ou dermatologiques, tels que ceux décrits précédemment.

10

L'invention est illustrée plus en détail dans l'exemple suivant. Les teneurs des ingrédients sont exprimées en pourcentage pondéral.

### **Exemple 1 : détermination de la synergie d'activité antimicrobienne en CMI**

15

La démonstration d'un effet de synergie d'activité antimicrobienne avec un mélange de 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one (appelée substance A) et de benzoate de sodium (appelée substance B) est réalisé par le calcul de l'indice de synergie (ou FIC index), selon la formule suivante :

20

$$\text{FIC Index} = (\text{CMIa avec B}/\text{CMIa}) + (\text{CMIb avec A}/\text{CMIb})$$

avec :

25

- CMIa avec B : concentration minimale en produit A dans l'association A + B permettant d'obtenir un effet inhibiteur
- CMIb avec A : concentration minimale en produit B dans l'association A + B permettant d'obtenir l'effet inhibiteur.
- CMIa : concentration minimale inhibitrice du produit A seul.
- CMIb : concentration minimale inhibitrice du produit B seul.

30

Cette formule a été décrite pour la première fois dans l'article de F.C. Kull, P.C. Eisman, H.D. Sylwestrowka, and R.L. Mayer, Applied Microbiology 9:538-541, 1961.

35

Pour chaque composé testé seul, la CMI est considérée comme la première concentration permettant l'obtention d'un pourcentage de croissance microbienne inférieur ou égal à 25%.

40

Concernant les associations testées, CMIa avec b et CMIb avec a sont les concentrations respectives de A et de B dans les associations permettant l'obtention d'un pourcentage de croissance microbienne inférieur ou égal à 25%.

### **Interprétation du FIC Index :**

Lorsque la valeur du FIC index est inférieure ou égale à 1, on considère que l'association des composés testés présente un effet synergique.

La synthèse des résultats obtenus est présentée dans les tableaux suivants.

45

L'association des composés A et B a été testée sur les souches suivantes : *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*.

On a utilisé la souche microbienne *Candida albicans* ATCC 10231 et un milieu de culture liquide bouillon Sabouraud, à double concentration.

5 On a utilisé la souche microbienne *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 et un milieu de culture liquide bouillon nutritif à double concentration.

On a utilisé la souche microbienne *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 et un milieu de culture liquide bouillon nutritif à double concentration.

On utilise une microplaque 96 puits à une température d'incubation de 32,5 °C.

10 La durée d'incubation de la microplaque pour les 3 souches précitées est de 18 à 24h en aérobiose.

### **Essais**

Pour chaque composé :

A = composé 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one

B = composé benzoate de sodium

15 On a préparé une solution mère à 10 % (poids/volume) en mélangeant 1 g de composé dans 9 ml de solution aqueuse d'agar à 1‰ . des dilutions successives ont été effectuées avec la solution d'agar à 1‰ .

- Essais des composés A et B seul

20 50µL de chacune des solutions filles obtenues contenant le composé A ou B est ajouté dans les puits de la microplaque. On y ajoute également 100µl de bouillon nutritif liquide de Sabouraud ensemencé à double concentration par la souche *Candida albicans* et 50µL de solution aqueuse d'agar à 1‰ .

- Essais des composés A et B en mélange

25 50µL de chacune des solutions filles obtenues contenant le composé A et 50µL de chacune des solutions filles obtenues contenant le composé B sont ajoutées dans les puits de la microplaque. On y ajoute également 100µl de bouillon nutritif liquide de Sabouraud ensemencé à double concentration par la souche *Candida albicans* .

### **Témoin de croissance microbienne**

30 On a également réalisé un témoin positif de croissance microbienne. Le témoin positif de croissance microbienne correspond au mélange de 100µl d'une solution aqueuse d'agar 1‰ avec 100µl de bouillon nutritif liquide de Sabouraud ensemencé à double concentration par la souche *Candida albicans* en l'absence des composés A et B.

### **Témoin d'absorbance des composés A et B seul**

35 On a réalisé parallèlement un témoin d'absorbance des composés A et B seul. Ce témoin correspond à 100µl de bouillon nutritif liquide de Sabouraud stérile à double concentration + 100µl du composé A ou B à double concentration.

Dans les trois cas (témoin absorbance, témoin de croissance et essai) le volume final présent dans chacun des puits de la microplaque est de 200µL.

40 Dans les deux cas (essai et témoin), l'inoculum représente la concentration de la souche *Candida albicans* présente dans le volume final des puits (200µL) et est compris entre 2 et 6.10<sup>5</sup> ufc/ml en *Candida albicans*.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de chaque composé A et B seul et en association a été déterminée de façon connue à l'aide des mesures de densité optique à la longueur d'onde 620nm.

- 5 Le test tel que décrit ci-dessus (essais, témoins absorbance et témoin de croissance) a de nouveau été réalisé pour tester l'association A + B sur les souches suivantes *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

On a obtenu les résultats suivants :

Staphylococcus aureus

concentra- tions testées (en % poids)	0 de A	0,0625 A	0,125 A	0,25 A	0,5 A
0 de B		67	65	55	5
0,0625 B	51	48	37	41	42
0,125 B	34	35	35	10 (FIC 0,75)	1
0,25 B	31	19 (FIC 0,63)	15 (FIC 0,75)	4 (FIC 1)	0
0,5 B	5	3	3	0	3

10

CMI de A seul en %	CMI de B seul en %	CMI de composé		chaque en mélange	FIC In- dex	
		A %	B %			
0,5	0,5	0,0625	0,25	0,63	Ratio A/B = 0,25	

Les résultats obtenus montrent une synergie de l'activité inhibitrice pour les mélanges :

- 15 i) 0,0625 % de A et 0,25 % de B soit ratio A/B = 0,25  
 ii) 0,125 % de A et 0,25 % de B soit ratio A/B = 0,5  
 iii) 0,25 % de A et 0,25 % de B soit ratio A/B = 1  
 iv) 0,25 % de A et 0,125 % de B soit ratio A/B = 2

20 Candida albicans

concentra- tions testées (en % poids)	0 A	0,025 A	0,05 A	0,1 A
0 B		55	31	19
0,025 B	55	41	33	17
0,05 B	33	27	19 (FIC 0,5)	10
0,1 B	24	21 (FIC 0,75)	18 (FIC 1)	10
0,2 B	11	7	5	2

CMI de A seul en %	CMI de B seul en %	CMI de composé		chaque en mé- lange	FIC Index	
		A %	B %			

0,1	0,2	0,025	0,1	0,75	Ratio A/B = 0,25
-----	-----	-------	-----	------	------------------

Les résultats obtenus montrent une synergie de l'activité inhibitrice pour les mélanges :

- i) 0,025 % de A et 0,1 % de B soit ratio A/B = 0,25  
 ii) 0,05 % de A et 0,1 % de B soit ratio A/B = 0,5  
 5 iii) 0,05 % de A et 0,05 % de B soit ratio A/B = 1

#### *Pseudomonas aeruginosa*

concentra- tions testées (en % poids)		0 A	0,0625 A	0,125 A	0,25 A	0,5 A	1 A
0 B			133	142	79	74	22
0,0625 B		93	40	90	91	79	42
0,125 B		96	117	105	81	79	20
0,25 B		116	96	80	79	80	24
0,5 B		89	<b>19</b> <b>(FIC 0,56)</b>	<b>19</b> <b>(FIC 0,63)</b>	<b>5</b> <b>(FIC 0,75)</b>	<b>0</b> <b>(FIC 1)</b>	12
1 B		0	0	0	0	0	33
CMI de A seul en %	CMI de B seul en %	CMI de composé		chaque en mélange	FIC In- dex		
		A %	B %				
1	1	0,0625	0,5	0,56	Ratio A/B = 0,125		

10

Les résultats obtenus montrent une synergie de l'activité inhibitrice pour les mélanges :

- i) 0,0625 % de A et 0,5 % de B soit ratio A/B = 0,125  
 ii) 0,125 % de A et 0,5 % de B soit ratio A/B = 0,25  
 iii) 0,25 % de A et 0,5 % de B soit ratio A/B = 0,5  
 15 iv) 0,5 % de A et 0,5 % de B soit ratio A/B = 1



## REVENDEICATIONS

- 5 1. Mélange antimicrobien comprenant de la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et un sel de l'acide benzoïque.
- 10 2. Mélange selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le sel d'acide sorbique est choisi parmi les sels de métal alcalin, les sels de métal alcalinoterreux, le sel de monoéthanolamine, le sel d'ammonium.
- 15 3. Mélange selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel d'acide benzoïque est le sel de sodium.
- 20 4. Mélange selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend du 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one et de l'acide ascorbique ou l'un de ses sels en quantités telles que le rapport pondéral 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one / sel d'acide benzoïque va de 0,1 à 3, de préférence va de 0,1 à 1,5, préférentiellement allant de 0,2 à 1,5 et plus préférentiellement allant de 0,2 à 1,2.
- 25 5. Mélange antimicrobien selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il présente une activité antimicrobienne sur les levures, notamment sur *Candida albicans*, sur les bactéries gram -, notamment sur *Pseudomonas aeruginosa*, et sur les bactéries gram +, notamment sur *Staphylococcus aureus*.
- 30 6. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, un mélange antimicrobien selon l'une des revendications 1 à 5.
- 35 7. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un ingrédient additionnel choisi parmi l'eau, les huiles, les polyols ayant de 2 à 10 atomes de carbone, les gélifiants, les tensioactifs, les polymères filmogènes, les matières colorantes, les parfums, les charges, les filtres UV, les extraits végétaux, les actifs cosmétiques et dermatologiques, et les sels.
- 40 8. Composition selon l'une des revendications 6 ou 7, caractérisée en ce que la 4-(3-éthoxy-4-hydroxyphényl)butan-2-one est présente en une teneur allant de 0,01 % à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition, de préférence allant de 0,01 % à 3 % en poids, et préférentiellement allant de 0,01 à 2,5 % en poids.
- 45 9. Utilisation d'un mélange antimicrobien selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la conservation d'une composition comprenant un milieu physiologiquement acceptable.

**RAPPORT DE RECHERCHE  
 PRÉLIMINAIRE**

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

 N° d'enregistrement  
 national

 FA 847845  
 FR 1756160

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y,D	WO 2011/039445 A1 (OREAL [FR]; DALKO MARIA [FR]) 7 avril 2011 (2011-04-07) * exemple 1 *	1-9	A01N31/04 A61K47/12 A61K47/10 A61K8/36
Y	WO 2011/039444 A2 (OREAL [FR]; DALKO MARIA [FR]; LEREBOUR GERALDINE [FR]; CUPFERMAN SYLVI) 7 avril 2011 (2011-04-07) * exemples *	1-9	A61K8/34 A61P31/02 A61P17/00 A61Q1/00 A61K47/08 A61K8/35
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A01N
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 avril 2018		Bertrand, Franck	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		.....	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1756160 FA 847845**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **05-04-2018**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2011039445 A1	07-04-2011	CN 102574761 A	11-07-2012
		EP 2483228 A1	08-08-2012
		EP 2821386 A1	07-01-2015
		ES 2520191 T3	11-11-2014
		FR 2950805 A1	08-04-2011
		FR 2950884 A1	08-04-2011
		JP 6012042 B2	25-10-2016
		JP 2013506644 A	28-02-2013
		JP 2015145415 A	13-08-2015
		KR 20120054102 A	29-05-2012
		KR 20140140130 A	08-12-2014
		PT 2483228 E	16-10-2014
		US 2012251460 A1	04-10-2012
		US 2017096381 A1	06-04-2017
		WO 2011039445 A1	07-04-2011
		-----	
WO 2011039444 A2	07-04-2011	CN 102548618 A	04-07-2012
		FR 2950804 A1	08-04-2011
		FR 2950806 A1	08-04-2011
		US 2012269739 A1	25-10-2012
		WO 2011039444 A2	07-04-2011
-----			