

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 850 578**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **03 01211**

⑤1 Int Cl⁷ : A 61 K 31/197, A 61 K 7/48, 7/06, 7/32, A 61 P 17/00,
31/10, 9/02, 37/02

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 03.02.03.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 06.08.04 Bulletin 04/32.

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) : L'OREAL Société anonyme — FR.

⑦2 Inventeur(s) : CALS GRIERSON MARIE MADE-
LEINE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : ERNEST GUTMANN YVES PLASSE-
RAUD SA.

⑤4 UTILISATION DE N-ARYLMETHYLENE ETHYLENEDIAMINETRIACETATES, N-
ARYLMETHYLENEIMINODIACETATES OU N,N'-DIARYLMETHYLENE ETHYLENEDIAMINEACETATES
COMME DONNEURS DE NO.

⑤7 La présente invention concerne l'utilisation de N-aryl-
méthylène éthylènediaminetriacétates, N-arylméthylèneimi-
nodiacétates ou N,N'-diarylméthylène
éthylènediamineacétates, leurs sels ou complexes métalli-
ques, pour augmenter la production de monoxyde d'azote
dans ou sur la peau ou le cuir chevelu ou les muqueuses
ainsi qu'un procédé d'application de monoxyde d'azote
dans ou sur la peau, le cuir chevelu ou les muqueuses. Elle
concerne également un procédé de traitement cosmétique
mettant en oeuvre ces composés, en tant que donneurs de
NO.

FR 2 850 578 - A1



La présente invention concerne l'utilisation de N-arylméthylène éthylènediaminetriacétates, N-arylméthylèneiminodiacétates ou N,N'-diarylméthylène éthylènediamineacétates pour augmenter la production de monoxyde d'azote dans ou sur la peau ou le cuir chevelu ou les muqueuses ainsi qu'un procédé d'application de monoxyde d'azote dans ou sur la peau, le cuir chevelu ou les muqueuses.

Dans le domaine de la santé et de la cosmétique, l'importance du monoxyde d'azote NO est connue notamment pour le rôle protecteur du NO produit par les synthases du monoxyde d'azote NOS ("Nitric Oxide Synthases"), sous les trois isoformes NOS1 et NOS3 constitutives, et NOS2, inductible. NO est en effet impliqué dans de nombreux processus biologiques, notamment dans le système immunitaire, et il a de nombreuses interactions avec les acides nucléiques, les protéines, les thiols à bas poids moléculaire, etc.

Des applications topiques de monoxyde d'azote ont été décrites ainsi que des compositions complexes capables d'en générer. Ainsi, le brevet US 6 103 275 décrit des compositions comportant deux gels dont l'un comporte un sel, comme du nitrite de sodium, et l'autre comporte de l'acide ascorbique et de l'acide maléique, les deux gels étant mis en contact avant leur application, le monoxyde d'azote est généré dans la composition résultante, à même la peau.

Toutefois ces compositions présentent des inconvénients liés notamment au mode d'application et à leur formulation complexe à mettre en œuvre.

On constate donc qu'il subsiste un besoin d'actif que l'on peut utiliser par voie orale ou topique, efficace pour la production de NO dans ou sur la peau, le cuir chevelu ou les muqueuses, en usage préventif ou curatif, facile à formuler, appliquer ou ingérer, et dépourvu d'effets secondaires.

Les composés de formule I ci-dessous sont décrits comme protecteur contre les radicaux libres et décrits dans des compositions pharmaceutiques, dans le document WO94/11338.

De façon surprenante, la demanderesse a maintenant mis en évidence que ces dérivés de N-arylméthylène éthylènediaminetriacétate, N-arylméthylène iminodiacétate ou N,N'-diarylméthylène éthylènediaminediacétate sont particulièrement efficaces pour produire du monoxyde d'azote ou pour augmenter la production de monoxyde d'azote dans la peau, les muqueuses ou le cuir chevelu.

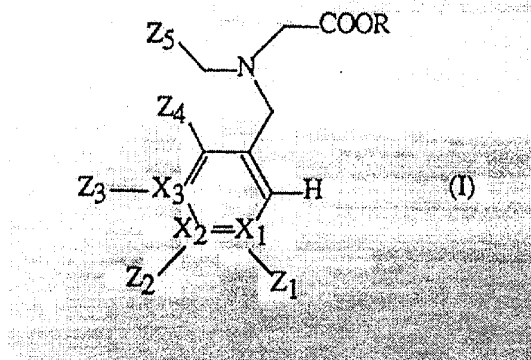
En effet, la Demanderesse a pu mettre en évidence un effet stimulateur de ces composés sur la production de NO, dans le test de screening de modulation de l'induction de NOS2 par les kératinocytes humains normaux.

Les produits de l'art antérieur connus comme donneurs de NO agissent en libérant in situ le NO, après une réaction chimique ou clivage enzymatique. L'activité de ces composés impliquerait un mécanisme différent, en augmentant une voie de production endogène.

L'invention a pour objet l'utilisation de dérivés de N-arylméthylène éthylènediaminetriacétate, N-arylméthylène iminodiacétate ou N,N'-diarylméthylène éthylènediaminediacétate, pour augmenter la production de monoxyde d'azote dans ou sur la peau, les muqueuses ou le cuir chevelu.

Les composés utilisés conformément à l'invention pour augmenter la production de monoxyde d'azote dans la peau ou en obtenir une production efficace sont les composés de formule I

3



dans laquelle :

Z_1 , Z_2 , Z_3 , indépendamment l'un de l'autre, représentent NO_2 , COOH , CF_3 , un atome d'halogène ou un groupe R_1 , OR_1 , SR_1 ou NR_1R_2 ,

5 Z_4 représente H ou un groupe R_1 ;

où R , R_1 et R_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent H ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en C_1 à C_8 ,

X_1 , X_2 , X_3 représentent : $-\text{C}=\text{}$ ou $-\text{N}=\text{}$, à condition que

|

10 si $\text{X}_1=\text{N}$, alors $\text{X}_2=\text{X}_3=\text{C}$ et il n'y a pas de substituant Z_1 sur X_1 ,

si $\text{X}_2=\text{N}$, alors $\text{X}_1=\text{X}_3=\text{C}$ et il n'y a pas de substituant Z_2 sur X_2 ,

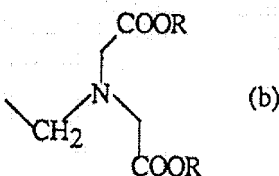
si $\text{X}_3=\text{N}$, alors $\text{X}_2=\text{X}_1=\text{C}$ et il n'y a pas de substituant Z_3 sur X_3 ,

c'est-à-dire qu'il s'agit d'un noyau de benzène ou de pyridine ;

Z_5 représente :

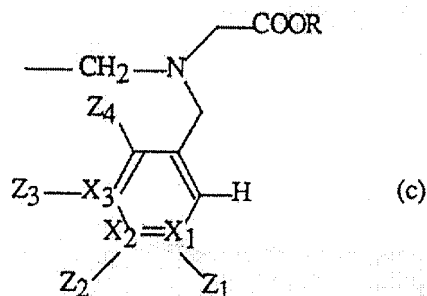
15 le groupe : $-\text{COOR}$ (a)

ou le groupe :



ou le groupe :

20



5

dans lesquels Z_1 , Z_2 , Z_3 , X_1 , X_2 , X_3 , R , R_1 et R_2 ont les mêmes significations que ci-dessus ;

ainsi que leurs sels et leurs complexes métalliques.

10 Parmi les groupes alkyle linéaires ou ramifiés en C_1 à C_8 , sont préférés les groupes en C_1 à C_4 , comme méthyle, éthyle, isopropyle et tert-butyle.

Comme sels, on peut citer les sels d'addition avec un acide minéral comme les acides H_2SO_4 , HCl , HNO_3 ou H_3PO_4 , par exemple, et les sels
15 d'addition avec une base minérale comme $NaOH$ ou KOH .

Comme complexes métalliques, on peut citer les complexes formés par addition de $ZnCl_2$ ou $CaCl_2$, par exemple.

De façon préférée, on utilise l'acide N,N' -bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine-diacétique, ses analogues et
20 précurseurs, et leurs sels et complexes métalliques.

Selon l'invention, ces composés sont utilisés comme actifs, cosmétiques et/ou pharmaceutiques, pour augmenter la production de monoxyde d'azote dans ou sur la peau, les muqueuses ou le cuir chevelu, l'application étant réalisée par voie topique ou orale, notamment.

L'invention concerne l'utilisation des composés ci-dessus pour la préparation de compositions comportant au moins l'un des composés, sels ou complexes métalliques acceptables et un excipient acceptable, destinée au traitement des matières kératiniques et des muqueuses, par production
5 de NO ou par augmentation de la production de NO.

Ainsi, ces composés peuvent être utilisés plus particulièrement pour la préparation des compositions destinées à favoriser la vascularisation de la peau ou des muqueuses et/ou la revascularisation des zones
lésionnelles psoriatiques et/ou des ulcères chroniques, et/ou pour limiter le prurit et/ou l'eczéma. Ils peuvent en outre être utilisés pour réguler la
10 croissance des bactéries cutanées, notamment contre le développement d'odeur liées à la sueur.

En outre, ils peuvent être utilisés dans des compositions utiles pour protéger des dommages provoqués par des ultraviolets, comme des
15 érythèmes, et/ou pour favoriser la mélanogénèse et la pigmentation cutanée et/ou capillaire. De plus, ils peuvent être utilisés pour moduler la croissance du poil ou du cheveu ; par exemple dans des compositions anti-chute.

Ils peuvent en outre être utilisés dans des préparations cosmétiques de soin anti-âge destinées à limiter le dépôt de collagène hautement
20 réticulé, et/ou destinées à favoriser la synthèse du collagène. De plus, ils peuvent être utilisés dans des compositions destinées à favoriser la lipolyse, et ainsi faciliter l'amincissement. De plus, ils peuvent être utilisés dans des compositions cosmétiques destinées à moduler la pigmentation
25 des cheveux. Ils peuvent aussi être utilisés dans des compositions cosmétiques utiles à la régularisation de la sudation et des odeurs correspondantes. Ils peuvent aussi être utilisés dans des compositions cosmétiques utiles à la régulation des peaux grasses. Enfin, ils peuvent être utilisés dans des compositions cosmétiques en tant que myorelaxant.

30 Dans des applications pharmaceutiques, les composés de l'invention sont utiles pour préparer les compositions destinées à la lutte contre les

mycoses cutanées et/ou la lutte contre le lupus érythémateux. Les composés peuvent encore être utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques utiles pour favoriser la microcirculation et lutter notamment contre le syndrome de Raynaud et/ou prévenir ou réduire la prolifération épidermique notamment durant la cicatrisation. Enfin, ils peuvent être utilisés pour la préparation de composition pharmaceutiques utiles pour réguler le système immunitaire.

Les compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques comportent notamment au moins un composé de formule I ou l'un des sels ou complexes métalliques acceptables, dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon l'invention, le ou les composés sont présents dans ces compositions dans des proportions allant de 0,001 à 10 % en poids.

Les compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques peuvent se présenter sous des formes diverses habituellement utilisées dans ces domaines pharmaceutiques et cosmétiques ou de l'hygiène corporelle, et en particulier sous forme d'onguent, de crème, de pommade, de comprimé, de suspension buvable, d'injection ou de gel, par exemple, pour les compositions pharmaceutiques et sous forme de gel, de spray, de lotion, d'émulsion ou de dispersion vésiculaire, par exemple, pour les compositions cosmétiques, ainsi que sous forme de compléments alimentaires, sans que ces formes particulières soient limitatives pour les applications cosmétiques ou pharmaceutiques respectivement.

Lorsque les composés de formule (I) sont utilisés dans le cadre d'un traitement pharmaceutique, les formes d'administration peuvent adopter la voie orale, topique, entérale ou parentérale, le support pharmaceutiquement acceptable dépendant de la forme d'administration choisie. La posologie est généralement comprise entre 1 et 100 mg/kg/jour.

Le milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable est un milieu usuel dans les domaines cosmétique ou pharmaceutique.

Lorsque les composés de formule I sont utilisés dans le cadre d'un traitement cosmétique, les formes d'application peuvent adopter non seulement la voie topique, mais aussi la voie orale.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description
5 détaillée et des exemples suivants.

Les composés de formule I peuvent être préparés selon les procédés décrits dans le document WO94/11338.

Selon l'invention, on préfère la voie topique, par application directe sur les matières kératiniques, comme la peau, le cuir chevelu, les ongles ou
10 sur les muqueuses.

Les compositions selon l'invention peuvent toutefois se présenter sous toutes les formes galéniques et cosmétiques compatibles avec leur rôle de producteur de NO, notamment les formes décrites dans WO
94/11338, ou toute autre forme, y compris celle de compléments
15 alimentaires.

Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable correspond généralement à un milieu compatible avec les matières
kératiniques, la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses. La
20 composition comprenant le ou les actifs donneurs de NO peut donc être appliquée sur le visage, le cou, les cheveux et les ongles, ou toute autre zone cutanée du corps (régions axillaires, sous-mammaires, plis du coude etc.).

Par voie topique, les compositions selon l'invention se présentent
25 notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou d'émulsions de
30 consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore de microémulsions, de microcapsules, de microparticules ou de dispersions

vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Par voie orale et/ou entérale, les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée.

Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Elles peuvent être également utilisées pour le cuir chevelu sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celle classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Ces compositions constituent notamment des mousses à raser, des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fond de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires ou mieux après solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage ou de désinfection, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes contenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur ou des compositions pour traiter certaines maladies notamment de la peau comme celle citées précédemment.

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

5 Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

10 Les composés utilisés selon l'invention peuvent être aussi incorporés dans diverses compositions pour soins ou traitement capillaires, et notamment des shampooings éventuellement antiparasitaires, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teinture (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, des compositions pour le premier temps d'une permanente), des lotions ou des gels antichute, etc.

15 Les compositions de l'invention peuvent aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice ou un bain de bouche. Dans ce cas, les compositions peuvent contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorures, 20 en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de 25 préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans les domaines cosmétiques et pharmaceutique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en 30 une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à

30 % ou mieux de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Lorsque la composition de l'invention est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras, des acides gras (acide stéarique), des cires (paraffine, carnauba, cire d'abeilles).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose^R 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les

copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme
5 les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, ou encore l'éthylcellulose, le polyéthylène.

Les composés utilisés selon l'invention peuvent être utilisés en association avec d'autres actifs.

Comme actif hydrophiles, on peut utiliser les protéines ou les
10 hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, l'amidon et des extraits végétaux, notamment ceux d'Aloe Vera, par exemple.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras
15 essentiels, les céramides, les huiles essentielles, ou les polyphénols, par exemple.

On peut en outre associer les composés donneurs de NO selon l'invention à d'autres agents actifs donneurs de NO ou actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées,
20 mucoales et/ou capillaires. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple le 2-O-cinnamate d'ascorbyle, ainsi que les composés apparentés tels que les mono- et di-esters d'acide cinnamique ou de l'un de ses dérivés et de vitamine C, tels que décrits dans EP 664 290.

Par ailleurs, d'autres donneurs de NO peuvent être associés. Parmi
25 ceux-ci, par exemple les dérivés nitro et S-nitroso d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, (NO-NSAIDs) et de stéroïdiens (NO-stéroïdes), usuellement obtenus par ajout d'un groupe ONO_2 par une liaison ester à la molécule anti-inflammatoire parente. Ces composés sont connus sous les appellations de NO-aspirine, NO-paracétamol, NO-fulbiprofen, par
30 exemple.

Plus généralement, peuvent être associés aux composés utilisés selon l'invention des donneurs de NO directs ou des donneurs de NO nécessitant un métabolisme pour la production de NO, que leur mécanisme de production agisse sur l'activité de donneur endogène ou exogène.

5 La présente invention a en outre pour objet un procédé de traitement cosmétique, qui met en œuvre le ou les composé(s) ou la composition cosmétique ci-dessus, notamment pour les utilisations décrites ci-dessus. On peut appliquer sur la peau, les muqueuses et/ou le cuir chevelu les compositions cosmétiques, ou encore ingérer des compositions
10 prévues à cette fin.

Préférentiellement, le procédé de traitement cosmétique consiste à appliquer sur la peau, sur le cuir chevelu, et/ou sur les muqueuses, une composition telle que décrite ci-dessus. Ainsi, le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en œuvre notamment en appliquant
15 les compositions hygiéniques ou cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions, et par exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions après-solaires sur la peau ou sur les cheveux mouillés, de shampooings ou encore application de dentifrice sur
20 les gencives.

Exemple 1 : Activité biologique de l'acide N,N'-bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine-diacétique

L'activité de l'acide N,N'-bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl)
25 éthylènediamine-diacétique sur la NO-synthase inductible a été évalué dans le test décrit par Heck et col. (J.B.C., Vol. 267, N° 30, 21277-21280, 25 octobre 1992), test de screening de modulation d'induction de NOS2 par les keratinocytes humains normaux. Ce test a pour objectif d'évaluer la concentration en nitrate et nitrite, in fine, après stimulation de la NO-
30 synthase 2.

Le test est effectué sur une culture de kératinocytes humains normaux, issus de prélèvements. L'induction de la NO synthase inducible (NOS2) a été provoquée par l'addition d'une combinaison de plusieurs cytokines au milieu de culture. Le produit testé a été appliqué à trois concentrations variant de 10 à 1000 μM .

Le produit testé a été classé dans une des deux catégories suivantes : inhibiteurs (I) ou donneurs (D) de NO (monoxyde d'azote) selon sa faculté à diminuer ou à augmenter, respectivement, la quantité de nitrites et nitrates produits par rapport au signal témoin (sans cytokines).

Les contrôles suivants ont été introduits dans le test :

A : contrôle positif (induction de l'enzyme) : mélanges d'interféron- γ (1000 u/ml) et d'interleukine 1- β (100 u/ml)

B : contrôle négatif (inhibition maximale) : N⁹-monométhyl-L-arginine (forme L) à 200 μm ;

C : contrôle de spécificité de l'inhibition : N⁹-monométhyl-L-arginine (forme D) à 200 μm .

Pour déterminer l'activité du produit à tester on mesure la quantité de produits de réaction stables du NO (nitrites et nitrates) à l'aide du kit "nitric colorimetric assay" vendu par la société Boehringer sous la référence 1756.28.

L'acide N,N'-bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine-diacétique a été testé aux concentrations de 100 μM , 500 μM et 1 000 μM dans l'éthanol.

Produit testé	% inhibition
A	0
B	100
C	0
acide N,N'-bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine-diacétique : 100 μ M	29 %
acide N,N'-bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine-diacétique : 500 μ M	70 %
acide N,N'-bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine-diacétique : 1000 μ M	84 %

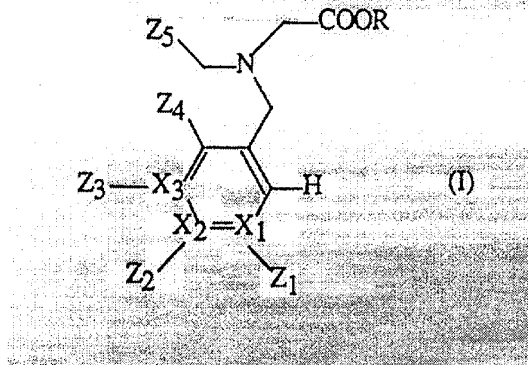
On conclut que l'acide N,N'-bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl)éthylènediamine-diacétique présente un effet donneur de NO.

Par ailleurs, la cytotoxicité a été exprimée en % de diminution du signal par rapport au témoin. Un produit a été considéré comme peu cytotoxique de 0-20 %, acceptable jusqu'à 40 % et non retenu pour des valeurs > 40 %.

On a également conclu que le produit n'a pas de toxicité à une concentration inférieure ou égale à 500 μ M.

Revendications

1. Utilisation d'au moins un composé de formule I



5 dans laquelle :

Z_1 , Z_2 , Z_3 , indépendamment l'un de l'autre, représentent NO_2 , COOH , CF_3 , un atome d'halogène ou un groupe R_1 , OR_1 , SR_1 ou NR_1R_2 ,

Z_4 représente H ou un groupe R_1 ;

où R , R_1 et R_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent H ou

10 un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en C_1 à C_8 ,

X_1 , X_2 , X_3 représentent : $-\text{C}=\text{O}$ ou $-\text{N}=\text{O}$, à condition que

|

si $\text{X}_1=\text{N}$, alors $\text{X}_2=\text{X}_3=\text{C}$ et il n'y a pas de substituant Z_1 sur X_1 ,

si $\text{X}_2=\text{N}$, alors $\text{X}_1=\text{X}_3=\text{C}$ et il n'y a pas de substituant Z_2 sur X_2 ,

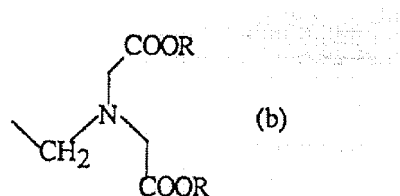
15 si $\text{X}_3=\text{N}$, alors $\text{X}_2=\text{X}_1=\text{C}$ et il n'y a pas de substituant Z_3 sur X_3 ,

c'est-à-dire qu'il s'agit d'un noyau de benzène ou de pyridine ;

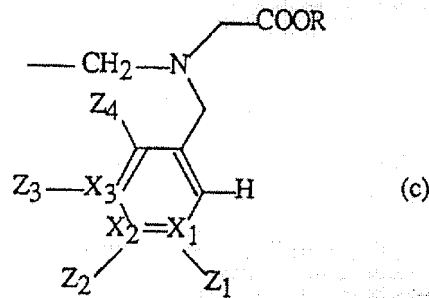
Z_5 représente :

le groupe : $-\text{COOR}$ (a)

ou le groupe :



ou le groupe :



- 5 dans lesquels Z_1 , Z_2 , Z_3 , X_1 , X_2 , X_3 , R , R_1 et R_2 ont les mêmes significations que ci-dessus ;
ainsi que ses sels et ses complexes métalliques pour la préparation d'une composition comportant au moins un composé de formule I et un excipient acceptable, destinée au traitement des matières kératiniques et des muqueuses par production de monoxyde d'azote ou augmentation de la production de monoxyde d'azote dans ou sur la peau, les muqueuses ou le cuir chevelu.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est utile pour favoriser la vascularisation de la peau ou des muqueuses.
- 15 3. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que la composition est utile pour revasculariser des zones lésionnelles psoriatiques et/ou des ulcères chroniques.
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est utile pour limiter le prurit et/ou l'eczéma.
- 20 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition est utile pour protéger des dommages provoqués par des ultraviolets, comme des érythèmes.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition est utile pour moduler la croissance du poil ou du cheveu.

5 7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition est utile pour favoriser la mélanogénèse et la pigmentation cutanée et/ou capillaire.

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la composition est utilisée pour réguler la croissance des bactéries cutanées.

10 9. Utilisation selon la revendication 1 à 8, caractérisée en ce que la composition est cosmétique et destinée à limiter la chute des cheveux.

10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition cosmétique est utile pour moduler la pigmentation des cheveux.

15 11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition cosmétique est une composition de soin anti-âge destinée à favoriser la synthèse du collagène et/ou destinées à limiter le dépôt de collagène hautement réticulé.

20 12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition cosmétique est utile dans des préparations pour favoriser la lipolyse.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition cosmétique est utile pour favoriser la régulation des peaux grasses.

25 14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que la composition cosmétique est utile pour favoriser la régulation de la sudation et odeurs correspondantes.

30 15. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que la composition est utilisée dans des applications cosmétiques en tant que myorelaxant.

16. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est utile dans un traitement de lutte contre les mycoses cutanées.

5 17. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8 et 16, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est utile dans un traitement de lutte contre le lupus érythémateux.

10 18. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8 et 16 ou 17, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est utile dans un traitement pour favoriser la microcirculation et/ou lutter contre le syndrome de Raynaud.

19. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8 et 16 à 18, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est utile dans un traitement de prévention ou de réduction de la prolifération épidermique.

15 20. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8 et 16 à 19, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est utile dans un traitement de régulation du système immunitaire.

21. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8 et 16 à 20, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est utile pour limiter la chute des cheveux et favoriser leur repousse.

20 22. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisée en ce que le produit de formule I est l'acide N,N'-bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine-diacétique ou l'un de ses sels ou complexes métalliques.

25 23. Utilisation pour le traitement cosmétique de l'organisme, en vue de la production ou l'augmentation de la production de monoxyde d'azote dans ou sur la peau, les cheveux ou les muqueuses, d'un composé de formule I définie à la revendication 1 ou 22 ou de l'un de ses sels ou complexes métalliques.

30 24. Utilisation comme donneur de NO d'un composé de formule I définie à la revendication 1 ou 22 ou de l'un de ses sels ou complexes métalliques.

25. Procédé de traitement cosmétique consistant à appliquer sur la peau, les muqueuses et/ou le cuir chevelu ou à ingérer une composition comportant au moins un composé de formule I définie à la revendication 1 ou de l'un de ses sels ou complexes métalliques.

- 5 26. Procédé selon la revendication 25, dans lequel la composition comporte au moins de l'acide N,N'-bis-(3, 4, 5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine-diacétique ou l'un de ses sels ou complexes métalliques.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 629761
FR 0301211

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	J-B GALEY ET AL: "Protection against oxidative damage by iron chelators: Effect of lipophilic analogues and prodrugs of N,N'-Bis(3,4,5-trimethoxybenzyl) ethylenediamine-N,N-diacetic acid" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, no. 7, mars 2000 (2000-03), pages 1418-1421, XP002161560 ISSN: 0022-2623 * abrégé * * page 1418, colonne de gauche, ligne 5 * * page 1418, colonne de droite, ligne 4 - ligne 7 * * page 1418, colonne de droite, ligne 14 - ligne 17 * * figure 2 * * page 1420, colonne de gauche, dernier alinéa *	5	
D,X	WO 94 11338 A (DUMATS JACQUELINE ;GALEY JEAN BAPTISTE (FR); OREAL (FR)) 26 mai 1994 (1994-05-26) * revendications 1,2 * * exemple 8 * * page 1, alinéa 3 * * page 4, ligne 23 - page 6, ligne 9 * * page 10, ligne 7 - ligne 28 *	25	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	WO 02 102344 A (CALSGRIERSON MARIE-MADELEINE ;OREAL (FR)) 27 décembre 2002 (2002-12-27) * abrégé * * page 1 - page 2 * * page 3, ligne 17 - ligne 22 * * page 3, ligne 31 - ligne 35 * * exemple 1 * * revendications 1-20 * --- -/--	1-26	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23 septembre 2003		Langer, 0	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		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.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

4

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

N° d'enregistrement
national

FA 629761
FR 0301211

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	BRUCH-GERHARZ D ET AL: "Nitric oxide in human skin: current status and future prospects." THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY. UNITED STATES JAN 1998, vol. 110, no. 1, janvier 1998 (1998-01), pages 1-7, XP002254968 ISSN: 0022-202X * le document en entier *	1-26	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p>
A	HARDWICK J B J ET AL: "A NOVEL METHOD FOR THE DELIVERY OF NITRIC OXIDE THERAPY TO THE SKIN OF HUMAN SUBJECTS USING A SEMI-PERMEABLE MEMBRANE" CLINICAL SCIENCE, BIOCHEMICAL SOCIETY AND THE MEDICAL RESEARCH SOCIETY, LONDON,, GB, vol. 100, no. 4, avril 2001 (2001-04), pages 395-400, XP001056039 ISSN: 0143-5221 * abrégé * * page 395, colonne de gauche, alinéa 1 * * page 396, colonne de gauche, alinéa 2 - alinéa 4 * * page 399, colonne de droite, alinéa 2 - alinéa 3 *	1-26	
D,A	US 6 103 275 A (BALABAN ALEXANDRU T ET AL) 15 août 2000 (2000-08-15) * abrégé *	1-26	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23 septembre 2003		Langer, 0	
<p>CATÉGORIE 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 : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : 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>			

4

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 629761
FR 0301211

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	ORMEROD A D ET AL: "THE INFLAMMATORY AND CYTOTOXIC EFFECTS OF A NITRIC OXIDE RELEASING CREAM ON NORMAL SKIN" JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 113, no. 3, septembre 1999 (1999-09), pages 392-397, XP000925553 ISSN: 0022-202X * abrégé * * page 392 * * page 394, colonne de droite, alinéa 3 * * page 396, dernier alinéa *	1-26	
A	GALEY J B ET AL: "Protection of U937 cells against oxidative injury by a novel series of iron chelators." FREE RADICAL BIOLOGY & MEDICINE. UNITED STATES 15 NOV 1998, vol. 25, no. 8, 15 novembre 1998 (1998-11-15), pages 881-890, XP002254969 ISSN: 0891-5849 * abrégé * * page 881, colonne de gauche, alinéa 1 * * page 882, colonne de droite, alinéa 3 * * page 888, colonne de gauche, alinéa 2 - alinéa 5 * * figure 3 * * tableau 1 *	1,5,11, 21	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	EP 0 820 763 A (OREAL) 28 janvier 1998 (1998-01-28) * abrégé * * page 2, ligne 3 - ligne 23 * * page 3, ligne 1 - ligne 48 * * revendications 1,2,9 *	1,7,10, 21	
--- -/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23 septembre 2003		Langer, 0	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		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	

4

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 629761
FR 0301211

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	<p>WO 99 12891 A (DUMATS JACQUELINE ;GALEY JEAN BAPTISTE (FR); OREAL (FR)) 18 mars 1999 (1999-03-18) * abrégé * * page 1, alinéa 1 - alinéa 3 * * page 2, ligne 31 - page 3, ligne 27 * * page 4, ligne 5 - ligne 19 * * page 5, ligne 40 - ligne 42 * * revendications 1,12,14 *</p>	1,5,11	
A	<p>BENRATH J ET AL: "SUBSTANCE P AND NITRIC OXIDE MEDIATE WOUND HEALING OF ULTRAVIOLET PHOTODAMAGED RAT SKIN: EVIDENCE FOR AN EFFECT OF NITRIC OXIDE ON KERATINOCYTE PROLIFERATION" NEUROSCIENCE LETTERS, LIMERICK, IE, vol. 200, no. 1, 10 novembre 1995 (1995-11-10), pages 17-20, XP000610409 ISSN: 0304-3940 * abrégé * * page 19, colonne de droite, alinéa 2 - page 20, dernier alinéa *</p>	1,3,5	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	<p>EP 0 700 896 A (OREAL) 13 mars 1996 (1996-03-13) * abrégé * * page 2, ligne 2-4 * * page 2, ligne 41 - ligne 45 * * page 3, ligne 5 - ligne 16 * * page 6, ligne 20 - ligne 29 * * revendications 1,15-18 *</p>	1,5	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23 septembre 2003		Langer, 0	
<p>CATÉGORIE 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 : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : 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</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>			

4

EPO FORM 1503 12.98 (F04C35)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 629761
FR 0301211

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 01 87253 A (GALEY JEAN BAPTISTE ;OREAL (FR); COTOVIO JOSE (FR); DUCHE DANIEL () 22 novembre 2001 (2001-11-22) * revendications 1,2 * * abrégé * * page 1, ligne 1 - ligne 4 * * page 2, ligne 15 - ligne 32 * * page 3, ligne 28 - ligne 33 * * page 4, ligne 30 - page 6, ligne 7 * ---	1	
A	WO 97 15280 A (BRETON LIONEL ;OREAL (FR); LACHARRIERE OLIVIER DE (FR)) 1 mai 1997 (1997-05-01) * abrégé * * page 5, ligne 14 - page 6, ligne 8 * * revendications 1-3 * ---	1	
A	US 4 528 196 A (PITT COLIN G) 9 juillet 1985 (1985-07-09) * abrégé * -----	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		23 septembre 2003	Langer, 0
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : 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	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

4

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 629761
FR 0301211

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches complètes:
1-26

Raison:

Les revendications 1, 20 et 23 relative à une deuxième indication médicale ou cosmétique ne sont pas recevables en vertu de l'article L.612-6 CPI. L'utilisation thérapeutique est définie fonctionnellement par un mécanisme d'action ('augmentation de la production de monoxyde d'azote' ; 'régulation du système immunitaire') qui ne permet pas une application pratique sous la forme d'un véritable traitement bien défini d'un état pathologique (maladie) ou d'une application cosmétique bien définie.

La recherche a été limitée aux applications médicales (pharmaceutiques) et cosmétiques qui sont définis dans les revendications 2-19 et 21 et dans la description (page 5, ligne 5 - page 6, ligne 7.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0301211 FA 629761**

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 23-09-2003
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			
EP 0755917	A	29-01-1997	FR 2737204 A1	31-01-1997			
			AT 164830 T	15-04-1998			
			CA 2182112 A1	27-01-1997			
			DE 69600225 D1	14-05-1998			
			DE 69600225 T2	24-09-1998			
			EP 0755917 A1	29-01-1997			
			ES 2114341 T3	16-05-1998			
			JP 9132556 A	20-05-1997			
			US 5929112 A	27-07-1999			

WO 9411338	A	26-05-1994	FR 2698095 A1	20-05-1994			
			FR 2706889 A1	30-12-1994			
			AT 185548 T	15-10-1999			
			DE 69326776 D1	18-11-1999			
			DE 69326776 T2	02-03-2000			
			EP 0668854 A1	30-08-1995			
			ES 2136723 T3	01-12-1999			
			WO 9411338 A1	26-05-1994			
			JP 8506090 T	02-07-1996			
			US 5703095 A	30-12-1997			
			US 5629436 A	13-05-1997			

			WO 02102344	A	27-12-2002	FR 2825921 A1	20-12-2002
WO 02102344 A2	27-12-2002						

US 6103275	A	15-08-2000	WO 0189572 A1	29-11-2001			

EP 0820763	A	28-01-1998	FR 2751538 A1	30-01-1998			
			AT 196247 T	15-09-2000			
			AU 692736 B2	11-06-1998			
			AU 2490397 A	12-02-1998			
			DE 69703068 D1	19-10-2000			
			DE 69703068 T2	01-02-2001			
			EP 0820763 A2	28-01-1998			
			ES 2152638 T3	01-02-2001			
			JP 3001834 B2	24-01-2000			
			JP 10067615 A	10-03-1998			
			US 6005006 A	21-12-1999			
			US 5834518 A	10-11-1998			

WO 9912891	A	18-03-1999	FR 2768145 A1	12-03-1999			
			AT 206105 T	15-10-2001			
			AU 9080398 A	29-03-1999			
			DE 69801811 D1	31-10-2001			
			DE 69801811 T2	04-04-2002			
			EP 0966426 A1	29-12-1999			

EPO FORM P0465

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

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0301211 FA 629761**

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 23-09-2003

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 9912891 A		ES 2164454 T3	16-02-2002
		WO 9912891 A1	18-03-1999
		JP 2000506546 T	30-05-2000
		JP 3290184 B2	10-06-2002
		US 6218432 B1	17-04-2001
		US 2001016592 A1	23-08-2001
		EP 0700896 A	13-03-1996
		AT 144978 T	15-11-1996
		AU 675902 B2	20-02-1997
		AU 2837795 A	04-04-1996
		CA 2157750 A1	09-03-1996
		DE 69500082 D1	12-12-1996
		DE 69500082 T2	06-03-1997
		EP 0700896 A1	13-03-1996
		ES 2096504 T3	01-03-1997
		JP 2776770 B2	16-07-1998
		JP 8092081 A	09-04-1996
		US 5709848 A	20-01-1998
WO 0187253 A	22-11-2001	FR 2809002 A1	23-11-2001
		AU 6041901 A	26-11-2001
		EP 1282394 A1	12-02-2003
		WO 0187253 A1	22-11-2001
WO 9715280 A	01-05-1997	FR 2740339 A1	30-04-1997
		AT 247454 T	15-09-2003
		CA 2222303 A1	01-05-1997
		EP 0859591 A1	26-08-1998
		WO 9715280 A1	01-05-1997
		JP 10511404 T	04-11-1998
		JP 3110050 B2	20-11-2000
		NO 976142 A	03-06-1998
		US 2002037854 A1	28-03-2002
US 4528196 A	09-07-1985	AUCUN	

EPO FORM P0465

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