PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 :
C07D 311/72, A61K 31/355, 7/48

A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 98/51679**

(43) Date de publication internationale: 19 novembre 1998 (19.11.98)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00958

(22) Date de dépôt international: 14 mai 1998 (14.05.98)

(30) Données relatives à la priorité:
97/05907 14 mai 1997 (14.05.97) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 25, rue des Peupliers, F–92752 Nanterre (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: BONTE, Frédéric [FR/FR]; 54, rue Trudelle, F–45100 Orléans (FR). SAUNOIS, Alex [FR/FR]; 2, rue Daniel Meyer, F–45000 Orléans (FR).

(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F–75007 Paris (FR).

(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

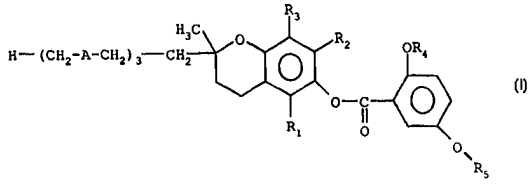
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

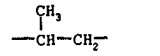
(54) Title: TOCOPHEROL ESTERS AND THEIR COSMETIC AND PHARMACEUTICAL USES

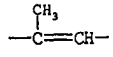
(54) Titre: ESTERS DE TOCOPHEROL ET LEURS UTILISATIONS EN COSMETIQUE ET PHARMACIE

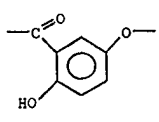
(57) Abstract

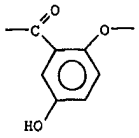
The invention concerns an ester characterised in that it has the chemical formula (I) below in its dl or d form in which: R_1, R_2 and R_3 represent independently a hydrogen atom, a methyl radical; A represents the groups (a), or (b), R_4 and R_5, identical or different, represent each a chain formation in the form: $-B_m-C_n-B_p-C_q-H$ in which B is a group (c), C is a group (d), and each of the indices m, n, p, and q is a whole number between 0 and 4, the sum m +n + p+ q being restricted to whole numbers between 0 to 4. The ester is useful for preparing cosmetic or pharmaceutical compositions, in particular dermatological with anti–radical, anti–inflammatory activity, promoting the differentiation of keratocytes, improving skin hydration and fineness of skin texture, with anti–ageing or depigmentation action.


(I)


(a)


(b)


(c)


(d)

(57) Abrégé

L'invention concerne un ester. Cet ester est caractérisé en ce qu'il présente la formule chimique (I), notamment sous sa forme dl ou d, dans laquelle: R_1, R_2 et R^3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical méthyle, A représente les groupes: (a) ou (b), R_4 et R_5 sont identiques ou différents et représentent chacun un enchaînement de la forme $-B_m-C_n-B_p-C_q-H$ dans lequel B est un groupement (c), C est un groupement (d) et chacun des indices m, n, p et q est un entier compris entre 0 et 4, la somme m + n + p + q étant limitée aux nombres entiers de 0 à 4. L'ester permet de préparer des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques à activité antiradicalaire, anti–inflammatoire, favorisant la différenciation des kératinocytes, améliorant l'hydratation cutanée et la finesse du grain de la peau, à activité antivieillissement ou dépigmentante.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	**ES**	Espagne	**LS**	Lesotho	**SI**	Slovénie
AM	Arménie	**FI**	Finlande	**LT**	Lituanie	**SK**	Slovaquie
AT	Autriche	**FR**	France	**LU**	Luxembourg	**SN**	Sénégal
AU	Australie	**GA**	Gabon	**LV**	Lettonie	**SZ**	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	**GB**	Royaume-Uni	**MC**	Monaco	**TD**	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	**GE**	Géorgie	**MD**	République de Moldova	**TG**	Togo
BB	Barbade	**GH**	Ghana	**MG**	Madagascar	**TJ**	Tadjikistan
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**MK**	Ex-République yougoslave de Macédoine	**TM**	Turkménistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce			**TR**	Turquie
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**ML**	Mali	**TT**	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**MN**	Mongolie	**UA**	Ukraine
BR	Brésil	**IL**	Israël	**MR**	Mauritanie	**UG**	Ouganda
BY	Bélarus	**IS**	Islande	**MW**	Malawi	**US**	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	**IT**	Italie	**MX**	Mexique	**UZ**	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	**JP**	Japon	**NE**	Niger	**VN**	Viet Nam
CG	Congo	**KE**	Kenya	**NL**	Pays-Bas	**YU**	Yougoslavie
CH	Suisse	**KG**	Kirghizistan	**NO**	Norvège	**ZW**	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**NZ**	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			**PL**	Pologne		
CN	Chine	**KR**	République de Corée	**PT**	Portugal		
CU	Cuba	**KZ**	Kazakstan	**RO**	Roumanie		
CZ	République tchèque	**LC**	Sainte-Lucie	**RU**	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Soudan		
DK	Danemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Suède		
EE	Estonie	**LR**	Libéria	**SG**	Singapour		

Esters de tocophérol et leurs utilisations en cosmétique et pharmacie

DOMAINE DE L'INVENTION

L'invention concerne à titre de produit nouveau des esters de tocophérol, une utilisation cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique de ceux-ci, ainsi que des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques les contenant.

PRESENTATION DE L'ART ANTERIEUR

On sait que l'alpha-tocophérol ou vitamine E se trouve à l'état naturel dans de nombreuses plantes, habituellement avec d'autres composés tels que le béta-tocophérol, le gamma-tocophérol ou le delta-tocophérol.

L'alpha-tocophérol est essentiellement utilisé pour lutter contre les déficiences en vitamine E, ou comme facteur nutritionnel, notamment pour lutter contre la dégénérescence musculaire.

Il est également utilisé comme anti-oxydant, mais à des doses très spécifiques.

PRESENTATION DE L'INVENTION

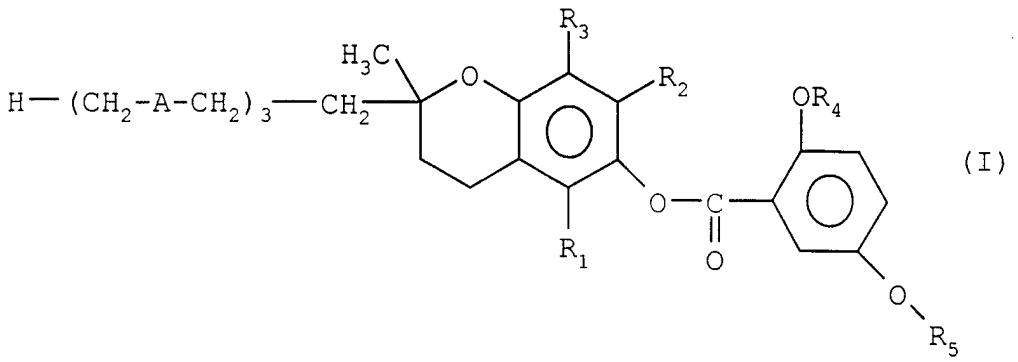
Dans le cadre de la présente invention, il a maintenant été découvert, de manière tout à fait surprenante et inattendue, des nouveaux esters de tocophérol, et le fait que ces nouveaux esters de tocophérol présentent une puissante activité anti-radicalaire, anti-inflammatoire, d'amélioration de la différenciation des kératinocytes, d'amélioration de l'hydratation cutanée, d'amélioration de la finesse des grains de la peau, une activité anti-vieillissement, une activité dépigmentante ainsi qu'une action anesthésique sur les terminaisons nerveuses cutanées.

Ainsi, la présente invention a pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une substance active présentant une bonne activité anti-radicalaire, anti-inflammatoire, anti-vieillissement, dépigmentante, améliorant la différenciation des kératinocytes, l'hydratation cutanée, la finesse du grain de la peau, ainsi qu'une action anesthésique sur les terminaisons nerveuses cutanées, en particulier par voie topique ou générale, en constituant ainsi un ingrédient actif précieux pour la préparation d'une composition cosmétique, ou pharmaceutique, notamment dermatologique.

La présente invention résout ce nouveau problème technique de manière satisfaisante, selon une solution particulièrement simple, utilisable à l'échelle industrielle.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention couvre des esters, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule chimique suivante (I) :

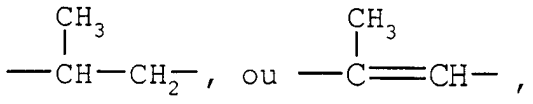


(I)

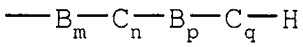
dans laquelle :

R_1, R_2 et R_3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

A représente les groupes :

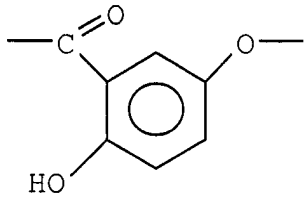


R_4 et R_5 sont identiques ou différents et représentent chacun un enchaînement de la forme :

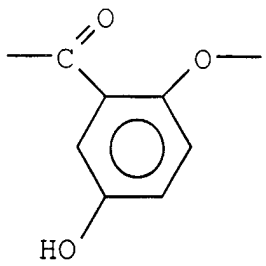


dans lequel

B est un groupement



C est un groupement



et chacun des indices m, n, p et q est un entier compris entre 0 et 4, étant entendu que la somme m + n + p + q est limitée aux nombres entiers de 0 à 4.

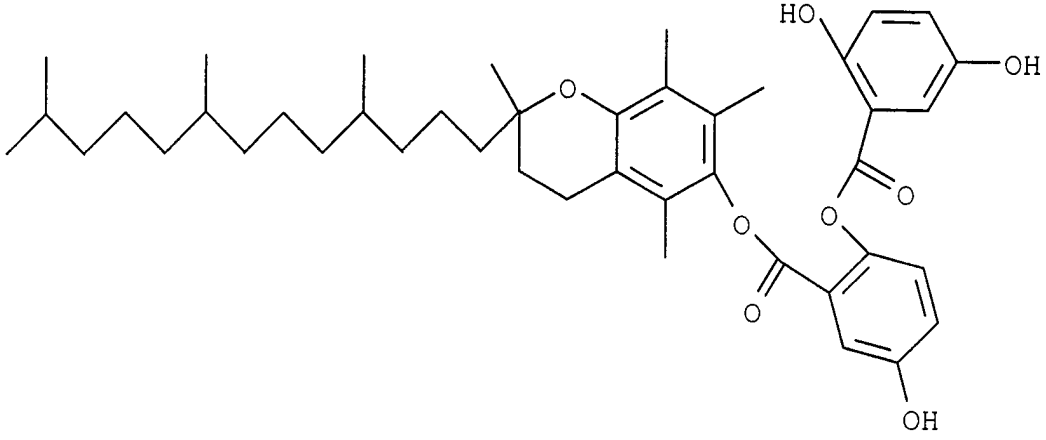
Suivant une variante de réalisation de l'invention, les esters sont caractérisés en ce que R_4 et R_5 représentent l'hydrogène.

Suivant une variante de réalisation de l'invention, les esters sont caractérisés en ce qu'au moins un des groupements R_4 et R_5 représente l'hydrogène.

Suivant une variante de réalisation de l'invention, les esters sont caractérisés en ce que l'un des groupements R_4 ou R_5 représente l'hydrogène et l'autre un radical 2,5-dihydroxybenzoyle.

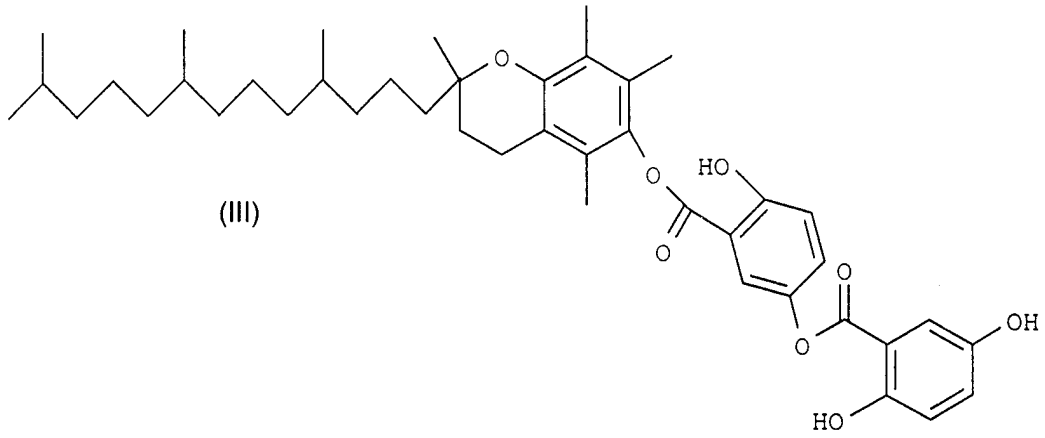
Suivant une variante de réalisation de l'invention, les esters sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le groupe consistant des esters de l'alpha-tocophérol, du béta-tocophérol, du gamma-tocophérol, du dzêta 1 tocophérol, du dzêta 2-tocophérol, du delta-tocophérol, de l'êta-tocophérol, de l'epsilon-tocophérol et du tocol.

Suivant une variante de réalisation de l'invention, celle-ci concerne un ester répondant à la formule suivante (II) :



(II)

Suivant une variante de réalisation de l'invention, celle-ci concerne un ester répondant à la formule suivante (III) :



(III)

Les esters de formules (II) et (III) ci-dessus sont désignés ci-après par l'expression diester de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol, respectivement de formule (II) et de formule (III), ou encore "diester A_1" et "diester A_2".

Selon un deuxième aspect, la présente invention couvre aussi une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend comme ingrédient actif au moins un ester de formule (I), tel que précédemment défini.

Selon une variante de réalisation, la composition précitée est caractérisée en ce qu'elle comprend comme ingrédient actif au moins deux esters tels que précédemment définis, sous forme de mélange.

Selon une variante de réalisation, la composition précitée est caractérisée en ce que l'ester précité est présent dans une phase grasse de ladite composition.

Selon encore une variante de réalisation, la composition précitée est caractérisée en ce que la phase grasse comprend au moins une huile cosmétiquement ou pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable, en particulier choisie parmi le groupe constituant de l'huile de jojoba, d'huile de macadamia, d'huile de graine de limnanthe, en particulier Limnanthes alba Benth, en anglais Meadowfoam, d'huiles minérales et de triglycéride, en particulier de triglycéride à base d'acide caprilique et/ou caprique, ou de leurs mélanges.

Selon une variante de réalisation, la composition précitée est caractérisée en ce que la concentration en ester de formule I précité est comprise entre 0,001 et 5 %, encore mieux de 0,01 à 1 % en poids par rapport au poids total de la composition finale.

Selon une variante particulière de réalisation, la composition précitée est caractérisée en ce qu'elle comprend comme ingrédient actif au moins un ester d'alpha-tocophérol correspondant à la formule chimique I précitée, dans laquelle R_1, R_2 et R_3 représentent chacun un radical méthyle,

A représente le groupe $-CH(CH_3)-CH_2-$,

R_4 et R_5 ont les valeurs précédemment définies.

Selon une autre variante de réalisation, la composition précitée est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un autre ingrédient actif, en particulier choisi parmi le groupe constitués par les vitamines A, B1, B6, B12, E, C, PP, l'acide rétinoïque, le rétinal, le rétinol et ses esters, l'acide salicylique et ses dérivés, en particulier ses sels ou ses esters, l'acide 2,5-dihydroxy-benzoïque, le tocophérol et ses esters, en particulier le phosphate de tocophérol, l'acide asiatique, l'acide madécassique et ses esters glycosylés, l'asiaticoside, un extrait de Centella asiatica, un extrait de Siegesbeckia orientalis, les oligomères proantocyanidiques notamment ceux obtenus à partir de pépins de raisin, et leurs esters, en particulier palmitique et stéarique, les dérivés d'acide ascorbique, en particulier le phosphate et ses sels, l'acide erythorbique, les oligoéléments notamment sous forme de sel, en particulier sous forme d'aspartate ou de chlorure, tel que magnésium, sélénium, zinc ou cuivre, les acides alpha-hydroxylés, notamment l'acide malique, l'acide lactique et l'acide tartrique, et leurs esters, en particulier avec les alcools gras, tels que l'alcool stéarylique, les acides aminés, en particulier la sérine, la thréonine, la citrulline, ainsi que les acides aminés constituants du NMF, (Natural Moisturizing Factor : K. Sakamoto, Cosmet. Toilet. (1984) 99 (3) 109-117), les céramides, en particulier les céramides 2, 3 ou 6 utilisés seuls ou en mélange, les phytocéramides en particulier ceux extraits du blé et les ecdystéroïdes en particulier l'ecdystérone, et leurs esters.

Selon une variante particulière de réalisation, la composition précitée est caractérisée en ce que l'ester de formule I précité est utilisé en combinaison avec la vitamine A, de préférence sous forme d'un ester tel que palmitate.

Selon un troisième aspect, la présente invention couvre aussi l'utilisation comme agent cosmétique d'au moins un ester de formule I tel que précédemment défini, avantageusement inclus dans la composition cosmétique précitée.

Dans le cadre de son utilisation comme agent cosmétique, l'ester de formule (I) précité est utilisé pour éviter ou atténuer les effets néfastes des radicaux libres sur la peau, pour prévenir ou traiter les rougeurs et les sensations de picotement ou de brûlures de la peau, pour favoriser la différenciation des kératinocytes, pour restaurer l'hydratation normale de l'épiderme, pour améliorer la finesse du grain de la peau, pour ralentir ou traiter les effets du vieillissement sur la peau, tels que l'apparition des rides ou le relâchement cutané, et pour atténuer l'hyperpigmentation, notamment les taches pigmentaires dues à la sénescence cutanée.

Parmi les effets néfastes des radicaux libres, il en est un tout particulièrement dommageable dû aux radicaux libres constitués d'oxygène, qui est la peroxydation des substances cutanées, en particulier des lipides membranaires des cellules, telles que les kératinocytes. Ces radicaux libres constitués d'oxygène sont en proportion de plus en plus grandes dans des atmosphères polluées, en raison de l'action combinée de la température, du soleil, et des polluants industriels, incluant les gaz d'échappement des véhicules automobiles. Ces radicaux libres provoquent un vieillissement accéléré de la peau, dont les effets peuvent être prévenus ou traités ou atténués par l'utilisation des esters de la présente invention.

Selon un quatrième aspect, la présente invention couvre aussi l'utilisation d'au moins un ester de formule I tel que précédemment défini pour la fabrication d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, à activité anti-radicalaire, anti-inflammatoire, ou à action anesthésique sur les terminaisons nerveuses cutanées.

Selon une variante, ladite composition comprend de 0,001 à 5 %, encore mieux de 0,01 à 1 % en poids de la composition finale.

Selon un cinquième aspect, la présente invention couvre encore un procédé de traitement cosmétique, caractérisé en ce qu'on applique topiquement sur la peau d'un être humain, une quantité cosmétiquement efficace d'au moins un ester de formule I tel que précédemment défini, en particulier sous forme d'une composition contenant l'ester de formule I précité à une concentration comprise entre 0,001 et 5 %, et de préférence entre 0,01 et 1 %, en poids de la composition finale.

Selon un sixième aspect, la présente invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique, caractérisé en ce qu'on applique topiquement sur la peau d'un être humain, une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins

un ester de formule I tel que précédemment défini, en particulier sous forme d'une composition contenant l'ester de formule I précité à une concentration comprise entre 0,001 et 5 %, et de préférence entre 0,01 et 1 %, en poids de la composition finale. Dans le cadre de cette application thérapeutique, l'invention permet d'obtenir une activité anti-radicalaire, anti-inflammatoire, ou une action anesthésique sur les terminaisons nerveuses cutanées.

Il ressort de la description précédente que les compositions selon l'invention peuvent être formulées selon toute forme acceptable pour une utilisation en cosmétologie, dermatologie ou pharmacie. Il peut, en particulier, s'agir d'une crème, d'une lotion ou d'une émulsion ou encore d'une lotion.

L'invention sera maintenant illustrée en détail à l'aide de plusieurs exemples de réalisation donnés simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention, en référence aussi à la figure unique annexée.

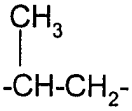
PRESENTATION DE LA FIGURE UNIQUE ANNEXEE

La figure unique annexée rapporte en abscisse les concentrations en peroxyde d'hydrogène (H2O2) utilisé comme générateur de radicaux libres créant la toxicité cellulaire, qui est éventuellement combattue par le DHBT selon l'invention, à la concentration testée, tandis que l'ordonnée rapporte en pourcentage la viabilité cellulaire, telle qu'obtenue par le test rouge neutre sur les kératinocytes humains normaux ou KHn.

Dans les exemples, les pourcentages sont donnés en poids, la température est la température ambiante, et la pression est la pression atmosphérique, sauf indication contraire. En cas d'indication de température, celle-ci est indiquée en degré Celsius.

Exemple 1 : Synthèse d'esters de l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque avec l'alpha-tocophérol

Le principe réactionnel consiste à faire réagir l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque sur l'alpha-tocophérol, ce qui conduit à la formation d'esters de formule chimique I précitée, dans laquelle :

A représente le groupe ,

R_1 , R_2 et R_3. représentent chacun un radical méthyle

R_4 et R_5 ont les valeurs précédemment définies.

Plus précisément, la synthèse des esters est réalisée de la manière suivante :

On charge dans un ballon de 2 litres équipé d'une agitation demi-lune, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'un Dean Starck, 172,3 g (0,4 mole) d'alpha-tocophérol, 600 g de xylène, 123,2 g (0,8 mole) d'acide 2,5-dihydroxybenzoique.

On additionne à 25°C 56 g d'acide sulfurique à 96 %, ce qui produit une réaction exothermique.

On réalise une distillation de l'eau formée pendant une durée d'environ 7 h. On refroidit à 50°C, on émulsionne environ 1 000 g et ensuite on extrait au chloroforme en ajoutant 2 500 g de chloroforme.

On lave la phase organique avec 500 g de solution aqueuse de carbonate de sodium à 2 % et avec 1 500 g d'eau. On décante et on sépare la phase aqueuse.

On distille la phase organique à base de chloroforme et on obtient 203,4 g d'esters d'alpha-tocophérol avec un rendement de 89 %. Les esters d'alpha-tocophérol se présentent sous forme d'un liquide visqueux brun foncé. Selon un dosage par analyse en chromatographie haute performance CLHP, d'après les rapports de surface, ce liquide comprend 6,3 % de tocophérol, 49 % d'esters de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophéryle et 34 % d'autres produits.

Procédé de purification

Dans un ballon de 2 litres équipé d'une agitation demi-lune, d'un thermomètre, d'un réfrigérant, on charge 180 g du liquide visqueux contenant les esters de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophéryle, obtenu à l'étape précédente, ainsi que 600 g de toluène, puis du charbon actif sous forme pulvérulente.

Après une période de contact avec du charbon actif de plusieurs heures, on clarifie en filtrant le charbon actif puis on distille le toluène. On obtient ainsi 116 g d'esters de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophéryle,. Le rendement est de 64 %. Ces esters de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophéryle se présentent sous forme d'un liquide visqueux brun.

Un nouveau dosage par analyse CLHP donne 10,4 % d'alpha-tocophérol, 54 % d'esters de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophéryle et 31 % d'autres produits. L'analyse confirme que ces esters sont des 2,5-dihydroxy-benzoates d'alpha-tocophérol.

On observera que cet exemple qui est donné avec l'alpha-tocophérol peut être réalisé sans aucune difficulté avec d'autres tocophérols.

Exemple 2 : Préparation du mono-ester de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol purifié

On peut obtenir le mono-ester de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol avec un bon rendement, en utilisant les conditions de synthèse décrites à l'exemple 1, mais en réalisant une réaction ménagée à température plus basse, à savoir de l'ordre de 40 à 60° et avec un temps de réaction plus court, à savoir de 2 à 4 h.

On obtient, dans ce cas, comme principal produit de réaction un mélange de mono-ester et de diesters de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol sous forme d'une solution chloroformique, notée ci-après SC. On peut séparer ces esters selon le procédé suivant :

A - Purification du mono-ester de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol

A partir de la solution chloroformique SC à 100 mg/ml, obtenue précédemment, on effectue une chromatographie silice préparative, par exemple sur plaque Merck F254, avec comme système éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle (80/20 en volume). On récupère la fraction suivie par absorption UV à 320 nm. On concentre et on réduit à sec. On obtient un produit de rf 0,6 constitué par le mono-ester de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol.

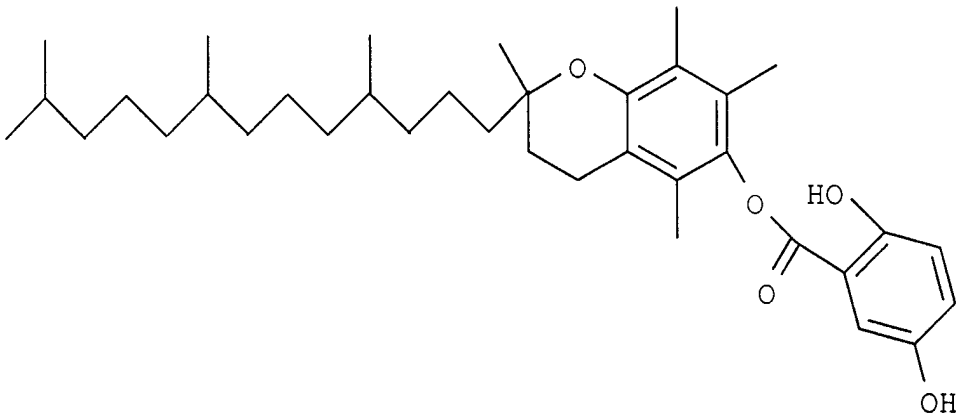
Le mono-ester de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol se présente sous la forme d'un liquide visqueux beige clair, fluorescent sous UV courts et longs, soluble dans le chloroforme et éthanol.

Sa formule chimique brute est C36H54 O5 avec un poids moléculaire de 566 g.

Le spectre UV se caractérise par les λ max suivants : 330, 286, 277 nm.

Par spectrométrie de masse en impact électronique (70 eV), on obtient les fragments caractéristiques M^+ 566, 430, 416, 301.

Sa formule chimique développée est la suivante :



B - Procédé de purification de diesters de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol

A partir de la solution chloroformique SC précitée à 100 mg/ml, on effectue une chromatographie silice préparative, par exemple sur plaque Merck F254, avec comme système éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle (80/20 en volume). On récupère une fraction majoritaire suivie par absorption UV à 320 nm que l'on concentre et que l'on réduit à sec.

On obtient un produit de rf 0,45 constitué par le mélange de deux diesters 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophéryle, à savoir : le diester dans lequel le deuxième ester 2,5-dihydroxybenzoïque constitue un substituant ortho du premier ester, désigné "diester A_1" de formule (II) décrite plus haut, et le diester dans lequel le deuxième ester 2,5-dihydroxybenzoïque est un substituant en position méta du premier ester, désigné "diester A_2" de formule (III) décrite plus haut.

Les caractéristiques du mélange des diesters de 2,5-dihydroxybenzoique d'alpha-tocophérol, respectivement de formules (II) et (III), sont les suivantes : rf 0,45 liquide visqueux ocre jaune léger, fluorescent sous UV courts et longs, soluble dans le chloroforme et éthanol. La formule chimique brute est C43H58 O8, avec un poids moléculaire de 702, le spectre UV présente des λ max à 338, 286, 277 nm. La spectrométrie de masse en impact électronique (70 eV) donne les fragments caractéristiques M^+702, 670, 662, 647, 566, 430, 416, 301.

A titre d'exemple, on peut séparer les diesters A_1 et A_2, en faisant subir au mélange brut une chromatographie sur plaque de silice C-18 (F254 de chez MERCK®), dans les conditions de solvant d'élution méthanol/eau/acide acétique/tétrahydrofurane dans un rapport en volume : 88,4/7,6/3,92/ 0,08.

Dans l'optique d'une séparation de ces deux diesters par chromatographie préparative industrielle sur colonne de silice, on utilisera préférentiellement comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 95/5.

Le diester A_1 présente les intensités relatives des ions de fragmentation proches de l'ion moléculaire (702) suivantes : 702 (10), 670 (70), 662 (14), 647 (22).

Le diester A_2 présente les intensités relatives des ions de fragmentation proches de l'ion moléculaire (702) suivantes : 702 (3), 670 (25), 662 (28), 647 (48).

Exemple 3 : Etude de l'effet protecteur des esters de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol, vis-à-vis de la cytotoxicité des radicaux libres

1°. Principe du test

Différentes concentrations de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol, ci-après désigné "DHBT", dissous dans du DMSO (diméthylsulfoxyde), sont testées dans des cultures de kératinocytes humains normaux (KHn) exposés à différentes concentrations de radicaux libres oxygénés produits par du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) présent dans les milieux de culture.

Pour chaque concentration testée, la viabilité cellulaire est évaluée par le test dit "au rouge neutre".

Le test comprend également des essais comparatifs, à savoir :

- des cultures témoins ne recevant pas de peroxyde d'hydrogène mais recevant comme les cultures traitées du DHBT dissous dans le DMSO (témoin blanc),

- des cultures ne recevant pas de peroxyde d'hydrogène, mais recevant du DMSO, solvant du DHBT, en quantité identique à celle des cultures traitées par le DHBT (témoin DMSO).

Le DHBT testé, dissous dans le DMSO, est en fait le mélange d'esters de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol obtenu à l'exemple 1.

2°. Protocole du test

a) Provenance des kératinocytes

On utilise des kératonocytes humains normaux (KHn), qui ont été prélevés par voie chirurgicale à partir de peaux saines.

b) Conditions de culture

Les KHn sont maintenus dans les milieux SFM (Serum Free Medium) complet (noté SFMc, Gibco). Les cellules ont été sous cultivées successivement sept fois et au septième passage, noté P7, les cellules de KHn sont récoltées.

c) Conditions de traitement

L'ensemencement des cellules de KHn P7 est réalisé en plaques de cultures à 96 puits à raison de 10 00 KHn par puits en milieu sans sérum, milieu K-SFM de chez Gibco, et traités 24 heures plus tard avec des concentrations différentes de peroxyde d'hydrogène (H2O2, Sigma, référence H-1009), respectivement de 1 µM, 5 µM, 10 µM, 25 µM, 50 µM, 75 µM, 100 µM. Pour chacune de ces concentrations de H2O2, trois concentrations de gentisate de tocophérol sont également testées, respectivement à 0,1 µg/ml, 1 µg/ml, 10 µg/ml.

L'incubation des cellules KHn avec les différents produits est réalisée dans une solution saline équilibrée de HANKS (HBSS, de Gibco, référence : 14175-053), pendant une heure à 37°C. Après incubation, les cellules sont rincées avec du tampon HBSS, et un test au rouge neutre est réalisé, qui constitue un test de viabilité, mettant en évidence une activité lysosomiale.

d) Test au rouge neutre

Ce test consiste à réaliser un rinçage des cellules au tampon phosphate de Dulbecco (PBS, chez Gibco, Référence : 14190).

Ensuite, on réalise une incubation des cellules pendant 3 heures à 37°C avec 200 µl par puits d'une solution de rouge neutre (solution mère à 0,4 % dans l'eau) à 1,25 % (v/v) dans un milieu SFMc.

Seules les cellules vivantes se colorent en rouge. Par conséquent, l'intensité de la couleur rouge, mesurée en densité optique, dépend directement du nombre de cellules vivantes.

Après incubation, on réalise un rinçage des cellules au PBS.

Ensuite, on ajoute 100 µl par puits d'un mélange éthanol 50 % + acide acétique 1 %.

On agite la plaque pendant 15 minutes.

Enfin, on réalise par spectrophotométrie une lecture de densité optique à 540 nm.

La viabilité cellulaire est exprimée en pourcentage, suivant la formule ci-après :

$$\text{viabilité (\%)} = \frac{DO_{PH}}{DO_{TB}} \times 100$$

dans laquelle, pour chaque valeur de concentration de DHBT, DO_{TB} est la densité optique des cultures "témoin blanc", et DO_{PH} est la densité optique des cultures contenant le peroxyde d'hydrogène H_2O_2.

3°. Résultats

Les résultats obtenus sont répertoriés au tableau I ci-après :

TABLEAU I

Viabilité (%) des kératinocytes KH_n en culture, en présence de 2,5-dihydroxybenzoate d'alpha-tocophérol (DHBT) et de radicaux libres oxygénés

	Absence de DHBT		DHBT 0,1 µg/ml		DHBT 1 µg/ml		DHBT 10 µg/ml	
	Moyenne	σ	Moyenne	σ	Moyenne	σ	Moyenne	σ
Témoin blanc	100,00	6,82	100	2,82	100	2,45	100	4,21
Témoin DMSO			107,38**	1,11	103,85**	1,04	105,31**	3
H2O2 1µM	108,25	8,13	110,47	3,66	99,88	1,36	103,67	3,66
H2O2 5 µM	106,93	6,2	109,88	0,45	106,87	0,67	107,67	3,11
H2O2 10 µM	109,04	8,44	102,85	8,47	103,74	2,26	111,99	2,44
H2O2 25 µM	95,16	6,39	94,16	20,07	99,21	4,49	112,35	4,59
H2O2 50 µM	85,33*	4,74	85,1*	2,75	86,52*	4,32	107,04	4,93
H2O2 75 µM	72,42*	11,4	85,37*	2,65	72,46*	3,32	90,73*	4,41
H202 100 µM	59,07*	8,9	68,4*	4,08	53,04*	6,87	85,71*	2,43

* résultats significatifs à 5 % ($p < 0,05$)

** les cultures témoins DMSO ne reçoivent pas le DHBT mais uniquement le DMSO

Ces résultats sont aussi rapportés sous forme de courbes à la figure unique annexée.

En abscisse, on rapporte les concentrations en peroxyde d'hydrogène (H2O2) utilisé comme générateur de radicaux libres créant la toxicité cellulaire, qui est éventuellement combattue par le DHBT selon l'invention, à la concentration testée, tandis que l'ordonnée rapporte en pourcentage la viabilité cellulaire, telle qu'obtenue par le test rouge neutre sur les kératinocytes humains normaux ou KHn.

Parmi ces courbes, la courbe reliant les ronds correspond aux cultures contenant du peroxyde d'hydrogène, mais ne recevant pas de DHBT ; la courbe qui relie des carrés correspond aux cultures recevant le DHBT dans le DMSO selon l'invention à une concentration de 0,1 µg/ml de culture ; la courbe qui relie des points en forme de triangle correspond aux cultures recevant le DHBT dans le DMSO, selon l'invention à une concentration de 1 µg/ml de culture, et enfin la courbe qui réunit des points en forme de croix correspond aux cultures recevant le DHBT selon l'invention à une concentration de 10 µg/ml de culture.

On rappellera que les cultures correspondant au témoin DMSO ne reçoivent pas le DHBT mais uniquement son solvant DMSO.

Il ressort du tableau I, ainsi que des courbes rapportées à la figure unique annexée, que le peroxyde d'hydrogène est toxique sur les kératinocytes utilisés à partir de 25 µM, à partir de laquelle le taux de viabilité cellulaire chute drastiquement depuis environ 100 %.

Cependant, lorsque les cellules sont traitées à la fois par le peroxyde d'hydrogène et le DHBT selon l'invention à une concentration de 10 µg/ml, la toxicité des peroxydes d'hydrogène ne peut être observée qu'à partir de la concentration de 75 µM, c'est-à-dire pour une concentration trois fois supérieure, ce qui démontre une résistance significative des kératinocytes face à une attaque des radicaux libres grâce au DHBT, à une telle concentration.

Ainsi, cet essai permet bien de démontrer que l'activité anti-radicalaire est particulièrement utile notamment dans le cas de la fabrication d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, ou cosmétique ou comme agent cosmétique.

En outre, étant donné que les radicaux libres oxygénés provoquent la peroxydation des lipides cutanés, la présente invention permet de prévenir ou de traiter efficacement les effets de vieillissement sur la peau. En particulier, ceux

dus aux radicaux libres, et notamment ceux qui générés par la pollution atmosphérique.

L'invention sera maintenant décrite en référence à plusieurs exemples de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques donnés simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient donc aussi en aucune façon limiter la portée de l'invention.

Dans ces exemples, les concentrations sont données en gramme.

Exemple 4 : crème antirides

Cette crème est préparée à partir des ingrédients actifs suivants :

- esters de tocophérol purifié, selon l'exemple 1 ..... 0,1 g
- huile de jojoba ..... 2 g
- huile de sésame ..... 3 g
- vitamine A sous forme de palmitate ..... 0,01 g
- glycérol ..... 2 g
- eau + conservateur + tensioactif + parfum ..... qsp 100 g

Cette crème est préparée de la façon suivante. On dissout tout d'abord les esters de tocophérol dans l'huile de jojoba et l'huile de sésame mélangées, puis on ajoute le palmitate de vitamine A, le glycérol et enfin la phase aqueuse avec le système tensioactif et l'on agite jusqu'à homogénéisation.

On obtient une crème qui, appliquée le soir pendant plusieurs semaines, affine le grain de la peau, donne un teint lumineux et prévient l'apparition des rides.

Exemple 5 : composition anti-âge sous forme d'émulsion

On prépare cette composition à partir des ingrédients actifs suivants :

- mélange des diesters 2,5-dihydroxybenzoate de tocophérol préparé à l'exemple 2 ..... 0,025 g
- stéarates de polyéthylèneglycol 6 et de polyéthylèneglycol 32 disponibles dans le commerce sous la référence commerciale TEFOSE 63® ..... 15 g
- palmitate de cétyle ..... 3 g
- alcool cétylique ..... 3 g
- 2-hexyl-1-dodecanol ..... 5 g
- glycérine ..... 3 g
- gel de Carbopol 980® à 2 % ..... 5 g

- eau purifiée + conservateur + parfum ..... qsp 100 g

Pour la préparation de cette émulsion, on mélange tout d'abord le mélange des diesters 2,5-dihydroxybenzoate de tocophérol à la phase grasse jusqu'à dissolution complète, cette phase grasse étant constituée de la glycérine, des stéarates de polyéthylèneglycol, du palmitate de cétyle, de l'alcool de cétyle et de l'octyldodécanol. On ajoute ensuite l'eau purifiée sous agitation pour former une émulsion, puis on ajoute le gel de carbopol pour gélifier cette émulsion.

On obtient une composition formant émulsion ou crème que l'on applique localement pendant plusieurs semaines comme crème de soin anti-vieillissement.

Exemple 6 : composition sous forme de lotion dermatologique

Cette composition dermatologique est obtenue à partir des ingrédients actifs suivants :

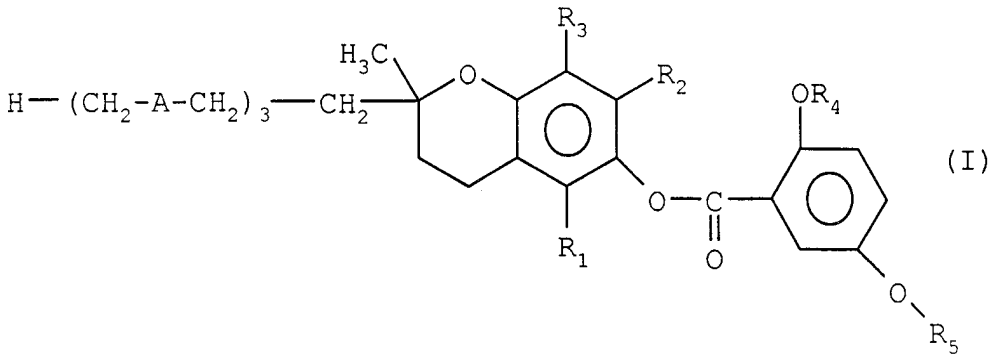
- mélange des diesters 2,5-dihydroxybenzoate de tocophérol tel qu'obtenu à l'exemple 2 ..... 0,5 g
- éthanol absolu..... 35 g
- eau purifiée parfumée..... qsp 100 g

On prépare cette composition en mélangeant tout d'abord les diesters dans l'éthanol absolu, puis on ajoute l'eau purifiée sous agitation de manière à constituer ladite lotion.

Cette lotion appliquée sur la peau présente une action anti-vieillissement, affine le grain de la peau en lui donnant un teint lumineux.

REVENDICATIONS

1. Esters, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule chimique suivante (I) :

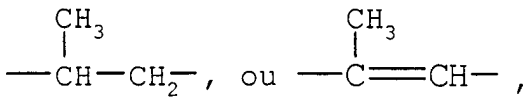


(I)

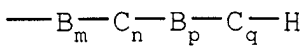
dans laquelle :

R_1, R_2 et R_3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical méthyle,

A représente les groupes :

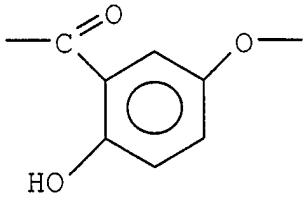


R_4 et R_5 sont identiques ou différents et représentent chacun un enchaînement de la forme :

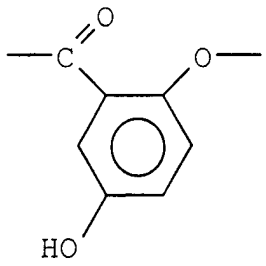


dans lequel

B est un groupement



C est un groupement



et chacun des indices m, n, p et q est un entier compris entre 0 et 4, étant entendu que la somme m + n + p + q est limitée aux nombres entiers de 0 à 4.

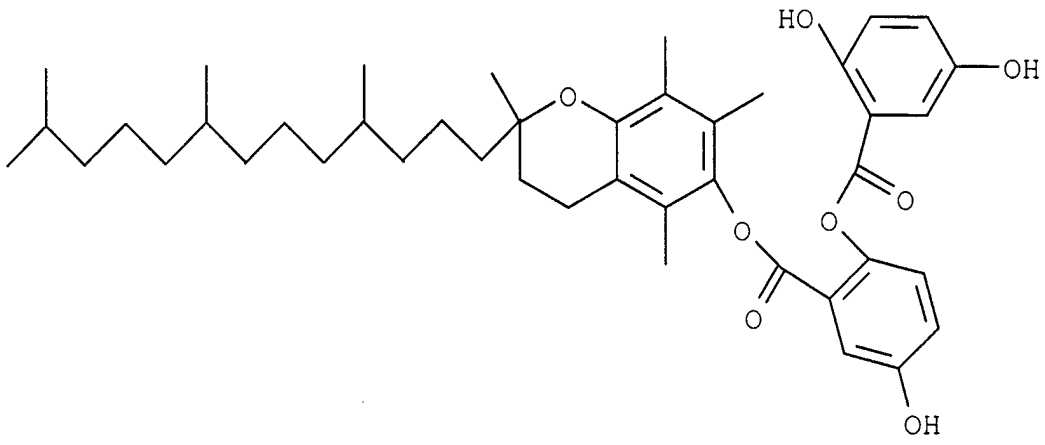
2. Esters selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_4 et R_5 représentent l'hydrogène.

3. Esters selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'au moins un des groupements R_4 et R_5 représente l'hydrogène.

4. Esters selon la revendication 3, caractérisés en ce que l'un des groupements R_4 ou R_5 représente l'hydrogène et l'autre un radical 2,5-dihydroxybenzoyle.

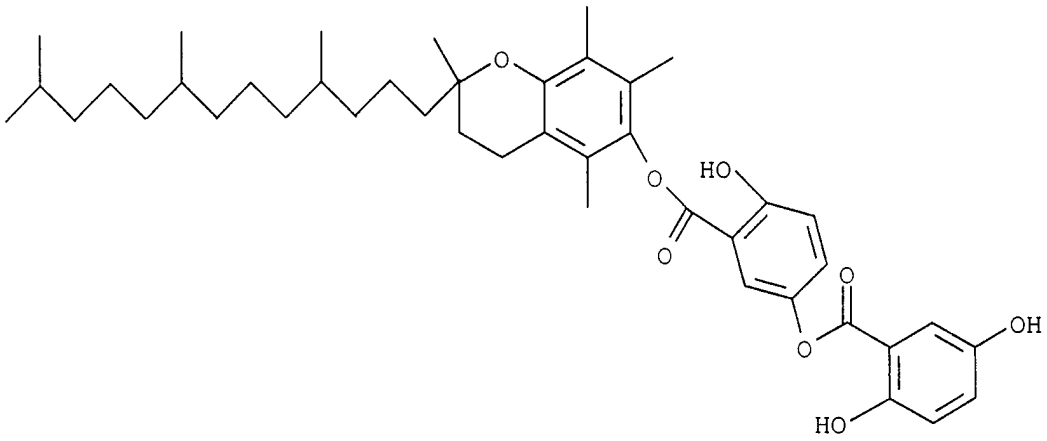
5. Esters selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'il est choisi parmi le groupe consistant des esters de l'alpha-tocophérol, du béta-tocophérol, du gamma-tocophérol, du dzêta 1-tocophérol, du dzêta 2 tocophérol, du delta-tocophérol, de l'êta-tocophérol, de l'epsilon-tocophérol et du tocol.

6. Ester, répondant à la formule (II) suivante :



(II)

7. Ester, répondant à la formule (III) suivante :



(III)

8. Composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend comme ingrédient actif au moins un ester tel que défini à l'une quelconque des revendications précédentes.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle comprend comme ingrédient actif au moins deux esters tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7, sous forme de mélange.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que la phase grasse comprend au moins une huile cosmétiquement ou pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable, en particulier choisie parmi le groupe constituant de l'huile de jojoba, d'huile de macadamia, d'huile de graine de limnanthe, en particulier Limnanthes alba Benth, d'huiles minérales et de triglycérides, en particulier de triglycérides à base d'acide caprilique et/ou caprique, ou de leurs mélanges.

11. Composition selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que la concentration en ester est comprise entre 0,001 et 5 %, encore mieux de 0,01 à 1 % en poids par rapport au poids total de la composition finale.

12. Composition selon l'une des revendications 8 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend comme ingrédient actif au moins un ester d'alpha-tocophérol, correspondant à la formule chimique I, définie à la revendication 1, dans laquelle R_1, R_2 et R_3 représentent chacun un radical méthyle,

A représente le groupe $-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-$,

R_4 et R_5 ont les valeurs précédemment définies.

13. Composition selon l'une des revendications 8 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un autre ingrédient actif, en particulier choisi parmi le groupe constitué par les vitamines A, B1, B6, B12, E, C, PP, l'acide rétinoïque, le rétinal, le rétinol et ses esters, l'acide salicylique et ses dérivés, en particulier ses sels ou ses esters, l'acide 2,5-dihydroxy-benzoïque, le tocophérol et ses esters, en particulier le phosphate de tocophérol, l'acide asiatique, l'acide madécassique et ses esters glycosylés, l'asiaticoside, un extrait de Centella asiatica, un extrait de Siegesbeckia orientalis, les oligomères proantocyanidiques notamment ceux obtenus à partir de pépins de raisin, et leurs esters, en particulier palmitique et stéarique, les dérivés d'acide ascorbique, en particulier le phosphate et ses sels, l'acide erythorbique, les oligoéléments notamment sous forme de sel, en particulier sous forme d'aspartate ou de chlorure, tel que magnésium, sélénium, zinc ou cuivre, les acides alpha-hydroxylés, notamment l'acide malique, l'acide lactique et l'acide tartrique, et leurs esters, en particulier avec les alcools gras, tels que l'alcool stéarylique, les acides aminés, en particulier la sérine, la thréonine, la citrulline, ainsi que les acides aminés constituants du NMF, les céramides, en particulier les céramides 2, 3 ou 6 utilisés seuls ou en mélange, les phytocéramides en particulier ceux extraits du blé et les ecdystéroïdes en particulier l'ecdystérone, et leurs esters.

14. Composition selon l'une des revendications 8 à 13, caractérisée en ce que ledit ester est utilisé en combinaison avec la vitamine A, de préférence sous forme d'un ester tel que palmitate.

15. Utilisation d'au moins un ester tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 comme agent cosmétique.

16. Utilisation d'au moins un ester tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 comme agent cosmétique pour éviter ou atténuer les effets néfastes des radicaux libres sur la peau, pour prévenir ou traiter les rougeurs et les sensations de picotement ou de brûlures de la peau, pour favoriser la différenciation des kératinocytes, pour restaurer l'hydratation normale de l'épiderme, pour améliorer la finesse du grain de la peau, pour ralentir ou traiter les effets du vieillissement sur la peau, tels que l'apparition des rides ou le relâchement cutané, et pour atténuer l'hyperpigmentation, notamment les taches pigmentaires dues à la sénescence cutanée.

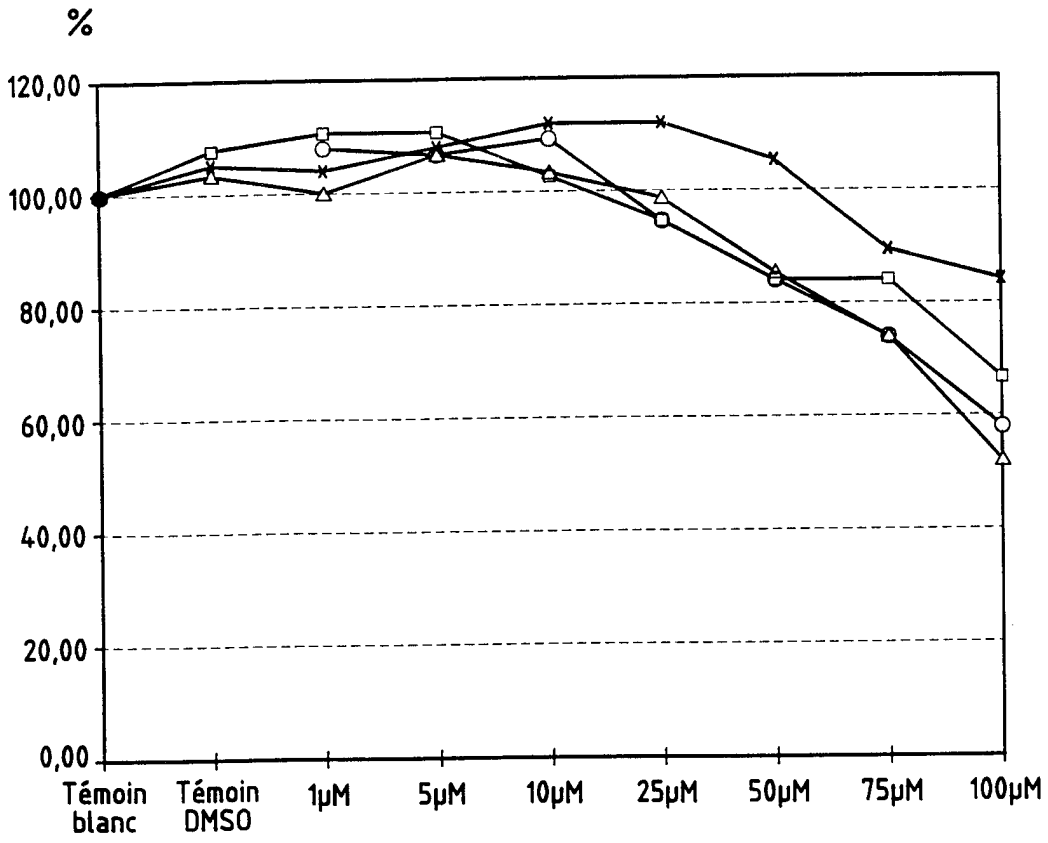
17. Utilisation d'au moins un ester selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'une composition pharmaceutique,

notamment dermatologique, à activité anti-radicalaire, anti-inflammatoire, ou à action anesthésique sur les terminaisons nerveuses cutanées.

18. Utilisation selon l'une des revendications 15 à 17, caractérisée en ce que ledit ester est utilisé sous forme d'une composition comprenant de 0,001 à 5 %, encore mieux de 0,01 à 1 % en poids de la composition finale.

19. Procédé de traitement cosmétique, caractérisé en ce qu'on applique topiquement sur la peau d'un être humain, une quantité cosmétiquement efficace d'au moins un ester tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, en particulier sous forme d'une composition contenant l'ester précité à une concentration comprise entre 0,001 et 5 %, et de préférence entre 0,01 et 1 %, en poids de la composition finale, en particulier pour éviter ou atténuer les effets néfastes des radicaux libres sur la peau, pour prévenir ou traiter les rougeurs et les sensations de picotement ou de brûlures de la peau, pour favoriser la différenciation des kératinocytes, pour restaurer l'hydratation normale de l'épiderme, pour améliorer la finesse du grain de la peau, pour ralentir ou traiter les effets du vieillissement sur la peau, tels que l'apparition des rides ou le relâchement cutané, et pour atténuer l'hyperpigmentation, notamment les taches pigmentaires dues à la sénescence cutanée.

20. Procédé de traitement thérapeutique, caractérisé en ce qu'on applique topiquement sur la peau d'un être humain, une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un ester tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, en particulier sous forme d'une composition contenant l'ester précité à une concentration comprise entre 0,001 et 5 %, et de préférence entre 0,01 et 1 %, en poids de la composition finale, en particulier pour obtenir une activité anti-radicalaire, anti-inflammatoire, ou une action anesthésique sur les terminaisons nerveuses cutanées.


%
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
0,00
Témoin blanc
Témoin DMSO
1µM
5µM
10µM
25µM
50µM
75µM
100µM
[H202] en µM

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

'national Application No
PCT/FR 98/00958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D311/72 A61K31/355 A61K7/48

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimumdocumentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 24 39 139 A (DR. ANDREU,BARCELONA.) 27 February 1975 see claim 5; figure 1D	1,8
A	FR 2 314 722 A (S.E.M.S.) 14 January 1977 see page 1 - page 6	1,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publicationdate of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of theinternational search	Date of mailing of the international search report
11 September 1998	17/09/1998

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Francois, J

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No
PCT/FR 98/00958

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2439139 A	27-02-1975	NONE	
FR 2314722 A	14-01-1977	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nande Internationale No
PCT/FR 98/00958

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D311/72 A61K31/355 A61K7/48

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 24 39 139 A (DR. ANDREU,BARCELONA.) 27 février 1975 voir revendication 5; figure 1D	1,8
A	FR 2 314 722 A (S.E.M.S.) 14 janvier 1977 voir page 1 - page 6	1,8

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

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendcation de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

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

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

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

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
11 septembre 1998	17/09/1998

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

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No
PCT/FR 98/00958

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 2439139 A	27-02-1975	AUCUN	
FR 2314722 A	14-01-1977	AUCUN	