

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 07.04.00.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 12.10.01 Bulletin 01/41.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : L.M.D. Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : JEAN DANIEL et CARIEL LEON.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤④ COMPOSITION COSMETIQUE OU EN TANT QUE MEDICAMENT CONTENANT UNE LACTONE
SESQUITERPENIQUE POUR TRAITER LES HEMATOMES, ET PROCEDE DE TRAITEMENT.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition cos-
métique destinée à une application topique pour le traite-
ment résolutif des oedèmes post-traumatiques.

Selon l'invention, ladite composition comprend à titre de
principe actif au moins 0, 1% p/ p, de préférence au moins
0, 2% p/p et de manière encore plus préférée entre 0, 2 et
5% p/p d'au moins une lactone sesquiterpénique ou un ana-
logue des lactones sesquiterpéniques dans un milieu phy-
siologiquement acceptable et approprié pour une
application topique, et la lactone sesquiterpénique étant ob-
tenue à partir d'une composition et/ ou d'un extrait conte-
nant au moins 20% de ladite lactone.

FR 2 807 319 - A1



**« COMPOSITION COSMETIQUE OU EN TANT QUE MEDICAMENT
CONTENANT UNE LACTONE SESQUITERPENIQUE POUR TRAITER LES
HEMATOMES, ET PROCEDE DE TRAITEMENT COSMETIQUE ».**

5 La présente invention concerne une composition cosmétique destinée au traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques : hématomes, ecchymoses et des états apparentés, notamment ceux qui peuvent apparaître lors d'interventions chirurgicales, l'utilisation d'une composition pour la fabrication d'un médicament pour traiter ces désordres, ainsi qu'un procédé de traitement
10 cosmétique pour le traitement de ces œdèmes post-traumatiques.

Un certain nombre de produits d'origine végétale ou autres ont été utilisés par le passé comme résolutifs, c'est-à-dire pour traiter les séquelles traumatiques qui peuvent se manifester par des œdèmes associés ou non à des hématomes.

15

A côté des extraits de plantes résolutives, comme Arnica Montana, Tamus communis, Hedera helix, ou des huiles essentielles comme celle du camphre, on a utilisé dans ce but également l'alpha-chymotrypsine, des antivitamines K et des héparinoïdes.

20

Toutefois, dans le cas des végétaux ces effets se sont montrés relativement discrets et dans le cas des autres produits utilisés, il s'agissait de lutter contre une seule des manifestations post-traumatique : la manifestation inflammatoire dans le cas de l'alpha-chymotrypsine et la coagulation du sang de l'hématome
25 dans le cas des antivitamines K et des héparinoïdes.

Aucun des produits utilisés à ce jour ne permet une élimination rapide de l'hématome conduisant notamment à une amélioration esthétique satisfaisante à la suite d'une intervention chirurgicale.

30 En conséquence, il serait très utile de disposer de produits capables de présenter un effet net sur la disparition des hématomes qui représente un des

problèmes esthétiques les plus importants à la suite des interventions chirurgicales, notamment dans le domaine de la chirurgie plastique et reconstructive.

5 C'est pourquoi la présente invention concerne une composition cosmétique destinée à une application topique ou à titre de médicament, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, au moins 0,1% p/p, de préférence au moins 0,2% p/p et de manière encore plus préférée entre 0,2 et 5% p/p d'au moins une lactone sesquiterpénique ou un analogue des lactones
10 sesquiterpéniques dans un milieu physiologiquement acceptable approprié pour une application topique, ladite composition étant destinée à traiter les hématomes post-traumatiques, ainsi que les états apparentés, et la lactone sesquiterpénique étant obtenue à partir d'une composition et/ou d'un extrait contenant au moins 20% de ladite lactone.

15 Par « milieu physiologiquement acceptable approprié pour une application topique », on entend désigner un milieu compatible avec le principe actif et acceptable en cosmétique ou en pharmacie, notamment compatible avec la peau.

20 Selon un mode de réalisation particulier de la présente invention, la lactone sesquiterpénique est choisie de préférence dans le groupe constitué par l'hélénaline, la dihydrohélénaline, le parthénolide, la cnicine et leurs dérivés, par dérivés on entend essentiellement des esters, notamment les esters d'acides
25 gras de ces lactones.

Les lactones sesquiterpéniques sont notamment présentes dans les extraits végétaux, en particulier chez les Asteraceae et notamment dans les extraits d'*Arnica montana*, de *Tanacetum parthenium* et de *Cnicus benedictus*. C'est
30 pourquoi l'invention concerne également une composition destinée à une application topique, cosmétique ou à titre de médicament, contenant comme principe actif un extrait de plante riche en lactone sesquiterpénique, notamment

une plante de l'espèce végétale de la famille des Asteraceae, par exemple Arnica montana, Tanacetum parthenium et Cnicus benedictus. De façon préférée, l'extrait de plante est un extrait de la fleur pour l'Arnica montana et l'extrait des parties aériennes fleuries pour Tanacetum parthenium et le Cnicus benedictus.

Ces extraits obtenus à partir de différentes espèces végétales de la famille des Asteraceae contiennent tous des composés appartenant à la famille chimique des lactones sesquiterpéniques.

Il est important de noter que les lactones sesquiterpéniques obtenues par extraction doivent être présentes à une concentration d'au moins 20% dans l'extrait que l'on va diluer pour constituer le principe actif des compositions cosmétiques. De préférence, on utilisera un extrait à 30% de lactones sesquiterpéniques. En effet, on a constaté que la concentration en lactones sesquiterpéniques de l'extrait de départ avait une influence sur l'activité due à des éléments additionnels réduisant l'activité dans les extraits bruts à faible concentration.

D'une façon tout à fait surprenante, ces substances d'origine végétale se sont avérées posséder un effet très marqué d'accélération de la disparition d'hématomes artificiels réalisés sur le lapin par injection en sous-cutané du propre sang de l'animal.

Ces lactones sont connues pour posséder différentes propriétés pharmacologiques rattachées à l'effet anti-inflammatoire ou antitumoral, mais leur efficacité sur les hématomes n'avait jamais été mise en évidence.

Sans vouloir être lié à une théorie, l'efficacité biologique en général de ces substances est à rattacher à la présence de certains groupes fonctionnels au sein de la molécule et en particulier le groupe alpha-méthylène-gamma-lactone.

Bien que les principes actifs selon la présente invention puissent être obtenus par synthèse chimique ou par hémisynthèse, on utilisera de préférence des extraits végétaux riches en lactones sesquiterpéniques.

5

Généralement la composition cosmétique ou thérapeutique selon l'invention est obtenue à partir d'extraits de plantes riches en lactones sesquiterpéniques, notamment des extraits d'Asteraceae obtenus par un procédé comprenant les étapes suivantes :

10

a) extraction d'au moins une partie de la plante, notamment des fleurs et des parties aériennes de plantes de la famille des Asteraceae, au moyen d'une solution hydro-organique contenant un solvant organique miscible à l'eau, suivie de l'évaporation dudit solvant et,

15

b) extraction de la phase aqueuse résultante au moyen d'un solvant organique non miscible à l'eau, puis

c) récupération de l'extrait contenu dans ladite phase organique.

20

Dans la mise en œuvre du procédé tel que décrit précédemment, la partie de la plante extraite sera de préférence la fleur ou les parties aériennes les plus riches en lactones sesquiterpéniques. Le solvant organique miscible à l'eau utilisé pour les premières décoctions est choisi parmi les alcools contenant de 1
25 à 5 atomes de carbone, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane et l'acétone. Ce solvant est de préférence un alcool de bas poids moléculaire tel que le méthanol, l'éthanol ou un alcool contenant de 3 à 5 atomes de carbone, de manière encore plus préférée on utilisera de l'éthanol.

La solution contenant de l'eau et un solvant organique miscible à l'eau contient de préférence de 40 à 60% d'eau en poids. L'étape a) peut comporter plusieurs extractions.

- 5 L'extraction de la phase aqueuse obtenue est réalisée de préférence avec un solvant organique non miscible à l'eau choisi parmi les éthers tel que l'éther éthylique, d'autres solvants organiques peuvent néanmoins être utilisés comme par exemple le chlorure de méthylène, le chloroforme et l'acétate d'éthyle.
- 10 On obtient alors une phase organique contenant l'extrait riche en lactones sesquiterpéniques qui sera éventuellement purifiée, en particulier par chromatographie et par exemple par remise en solution et chromatographie de la solution.
- 15 La chromatographie peut notamment être réalisée en utilisant comme support un gel de silice après fixation du principe actif dans un milieu de type alcane comme l'héxane puis élution à l'aide d'un solvant chloré tel que le chloroforme par exemple.
- 20 Il est possible de réaliser une étape additionnelle ou alternative de purification à l'aide d'une chromatographie préparative réalisée par exemple en utilisant comme support un gel lipophile (Sephadex LH20) dans un milieu de type solution hydro-organique comme le méthanol à 50% puis élution avec cette même solution hydro-organique ou une autre solution hydro-organique comme
25 l'éthanol à 70% ou organique pure comme de l'acétone.

D'autres méthodes de purification peuvent, bien entendu, être utilisées pour purifier les extraits riches en lactones sesquiterpéniques.

- 30 Les compositions topiques cosmétiques selon la présente invention pourront bien entendu se présenter sous les formes qui sont habituellement connues

pour ce type d'administration, c'est-à-dire notamment les lotions, les mousses, les gels, les dispersions, les sprays ou les crèmes par exemples, avec des excipients permettant notamment une pénétration cutanée afin d'améliorer les propriétés et l'accessibilité du principe actif.

5

Ces compositions contiennent généralement outre le principe actif, extrait végétal par exemple, un milieu physiologiquement acceptable, en général à base d'eau ou de solvant, par exemple des alcools, des éthers ou des glycols.

- 10 Les compositions cosmétiques et en tant que médicament selon la présente invention contiennent de préférence de 0,001 à 10% en poids de lactones sesquiterpéniques.

Les compositions cosmétiques peuvent également contenir :

- 15 - des agents tensioactifs,
- des conservateurs,
- des agents stabilisants,
- des émulsifiants et
- des épaississants.

20

- La présente invention concerne en outre un procédé de traitement cosmétique pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques tel que l'on applique de façon topique, une composition cosmétique comprenant au moins une lactone sesquiterpénique selon l'invention et de préférence contenant un extrait
- 25 riche en lactones sesquiterpéniques obtenu à partir d'une plante de la famille des Asteraceae afin d'augmenter la vitesse de disparition des hématomes.

- La présente invention concerne également des compositions contenant des lactones sesquiterpéniques ainsi que les extraits décrits précédemment dans
- 30 une application thérapeutique, notamment lorsque les hématomes sont des séquelles d'interventions chirurgicales.

Ainsi, la présente invention concerne également l'utilisation d'une composition contenant au moins une lactone sesquiterpénique pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter les hématomes lors ou suite à une intervention
5 chirurgicale.

Les compositions destinées à une application thérapeutique contenant une lactone sesquiterpénique mentionnées précédemment pourront bien entendu être obtenues comme cela a été décrit dans le cas des compositions
10 cosmétiques.

Il s'agira comme cela a été décrit précédemment de préférence de lactones sesquiterpéniques choisies dans le groupe constitué par l'hélénaline, la dihydrohélénaline, le parthénolide, la cnicine et leurs dérivés, parmi ces dérivés
15 il faut citer plus particulièrement les esters et notamment les esters d'acides gras de ces lactones.

Les médicaments contenant des principes actifs pourront se présenter sous les formes appropriées pour leur administration, c'est-à-dire notamment des
20 lotions, des crèmes, des sprays ou éventuellement si cela est nécessaire pourront être présentés sous des formes de type forme injectable notamment intradermique.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention résulteront de la
25 lecture des exemples ci-après.

EXEMPLES.

EXEMPLE 1.

30

On réalise une extraction d'un kilo de fleurs sèches d'Arnica montana par quatre décoctions à reflux pendant 30 minutes dans 5 litres d'éthanol à 50% d'eau.

Les solutions extractives sont réunies et l'alcool est évaporé.

- 5 La phase aqueuse est concentrée à un litre et extraite à contre-courant par de l'éther éthylique jusqu'à ce que l'éther ne contienne plus de résidu significatif à l'évaporation.

La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporé.

On obtient 9 g de résidu (produit 1).

10

EXEMPLE 2.

- Dix grammes de produit 1 sont mis en solution-suspension dans 10 ml d'héxane et on ajoute dans un ballon de 1 g de gel de silice 60 pour
15 chromatographie sur colonne. On évapore l'héxane à sec tout en agitant constamment afin d'assurer une parfaite homogénéisation de l'ensemble.

On réalise alors une colonne de chromatographie avec du gel de silice 60 dans de l'héxane de 4 cm de diamètre et de 20 cm de hauteur.

- On place à la surface du gel le mélange produit 1-gel de silice, et on élue
20 d'abord par de l'héxane, puis par du chloroforme.

On recueille la fraction qui est éluee par le chloroforme. On évapore le chloroforme.

On obtient un résidu de 0,19 g (produit 2).

25 **EXEMPLE 3.**

On réalise une chromatographie du produit 2 sur une couche de silice avec le solvant suivant : toluène-acétate d'éthyle 70-30(v/v).

- On prélève la partie de support compris entre R_f 0,55 et le R_f 0,75 où l'on peut
30 observer des taches jaune-verdâtre.

La silice ainsi obtenue est extraite 4 fois à reflux par 50 ml de méthanol pur.

Le méthanol est évaporé à sec.

On obtient 40 mg de résidu (produit 3).

ANALYSE DES PRODUITS.

- 5 Les trois produits sont analysés en chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse.

- colonne : HP5 MS 5% phenyl methyl siloxane

- gaz vecteur : hélium, débit constant de 1 ml/min

- 10 - programme de température : 150°C pendant 5 min, puis augmentation de 5°C/min jusqu'à 250 °C.

- détection : courant ionique total entre 50 et 500 de masse ionique.

- 15 Les spectres relatifs aux différents composants montrent la présence majoritaire de lactones sesquiterpéniques : l'hélénaline, dihydrohélénaline et leurs dérivés. Selon les études décrites dans la bibliographie, il s'agira probablement d'esters d'acides gras de ces lactones.

- 20 Par cette méthode de chromatographie, il a pu être montré que les produits 1, 2 et 3 contiennent respectivement 17,5%, 42,6% et 43% en masse d'hélénaline + dihydrohélénaline par rapport à la masse de la composition totale.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE.

- 25 **1. TESTS SUR LE LAPIN.**

On utilise 10 lapins de sexe mâle, de 12 semaines d'âge au moins, et d'âge identique pour que le poil de ces derniers soit en phase télogène, afin que la pousse des poils ne gêne pas l'observation des hématomes. Les animaux sont tondus très ras, afin que le poil soit inapparent sur la majeure partie du dos.

On place les produits à tester en solution dans de l'éthanol pur à raison de 25% de concentration (p/v). Puis on réalise une dilution croissante de cette solution par de l'huile d'amande douce : 1/10, 1/20, 1/40, 1/80. On obtient alors des concentrations en produit actif respectivement de 2,5%, 1,25%, 0,625% et 0,3225%.

On prélève 2 ml de sang dans la veine médiane de l'oreille de l'animal, puis on réinjecte ce sang directement sous la peau dans la zone tondue. On réalise ainsi 6 hématomes. Un ne sera pas traité et servira de témoin négatif, un autre sera traité par le solvant des produits actifs et servira de témoin véhicule, enfin les quatre autres seront utilisés comme des essais.

0,2 ml de ces solutions sont déposées sur une gaze appliquée sur la peau et on dépose également un témoin obtenu en préparant le même solvant que celui qui a servi à dissoudre les principes actifs.

On laisse les produits et le témoin en contact avec la peau pendant 15 minutes, puis on enlève la gaze. Le traitement est effectué pendant 2 jours à raison de trois applications par jour à quatre heures d'intervalle.

On évalue ensuite par photographie numérique et analyse informatique les images obtenues, l'intensité des hématomes toutes les deux heures pendant les deux jours du traitement. L'écart maximal entre l'intensité des hématomes témoins et celle des hématomes et traités apparaît 24 heures après le début du traitement.

ZONE TRAITEE	INTENSITE HEMATOME après 24 h.		
	<u>Produit 1</u>	<u>Produit 2</u>	<u>Produit 3</u>
Témoin négatif	100	100	100
Témoin véhicule	88	89	89
Essai 0,3125%	89	88	82

Essai 0, 6250%	74	69	42
Essai 1,250%	68	44	31
Essai 2,500%	45	87	9

On constate pour les produits 1 à 3, que l'effet sur les hématomes croît avec la concentration des produits.

Comme on constate un net enrichissement en lactones sesquiterpéniques du produit 1 aux produits 2 et en 3, on peut en conclure que ces substances sont responsables de l'activité.

Une solution contenant 1% de parthénolide (Aldrich ref 38, 428-3) commercial pur et une solution contenant 1% de cnicine commerciale pure (Extrasynthèse ref 8725), sont préparées dans le même excipient que l'extrait d'Arnica montana et soumis au test sur le lapin.

ZONE TRAITEE	INTENSITE HEMATOME après 24 h.	
	<u>Parthénolide 1%</u>	<u>Cnicine 1%</u>
Témoin négatif	100	100
Témoin véhicule	90	89
Essai	22	11

On constate un effet sensiblement équivalent entre le produit 3 à 2,5% et la cnicine à 1% et un effet légèrement inférieur pour le parthénolide à 1%.

REVENDECATIONS

1. Composition cosmétique destinée à une application topique pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif au moins 0,1% p/p, de
5 préférence au moins 0,2% p/p et de manière encore plus préférée entre 0,2 et 5% p/p d'au moins une lactone sesquiterpénique ou un analogue des lactones sesquiterpéniques dans un milieu physiologiquement acceptable et approprié pour une application topique, et la lactone sesquiterpénique étant obtenue à partir d'une
10 composition et/ou d'un extrait contenant au moins 20% de ladite lactone.
2. Composition cosmétique destinée à une application topique pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques selon la
15 revendication 1 telle que la lactone sesquiterpénique est choisie dans le groupe constitué par l'hélénaline, la dihydrohélénaline, le parthénolide, la cnicine et leurs dérivés.
3. Composition cosmétique destinée à une application topique pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques selon l'une des
20 revendications 1 ou 2 telle que la lactone sesquiterpénique est obtenue à partir d'un extrait d'une plante de l'espèce végétale de la famille des Asteraceae, de préférence un extrait d'*Arnica montana*, de *Tanacetum parthenium* ou de *Cnicus benedictus*.
- 25 4. Composition cosmétique destinée à une application topique pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques selon l'une des revendications précédentes telle que l'extrait de plante est un extrait de la fleur ou des parties aériennes de la plante.

5. Composition cosmétique destinée à une application topique pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques selon l'une des revendications précédentes telle que l'extrait est obtenu par le procédé comprenant les étapes suivantes :
- 5 a) extraction d'au moins une partie de la plante, notamment les fleurs et des parties aériennes de plantes de la famille des Asteraceae, au moyen d'une solution hydro-organique contenant un solvant organique miscible à l'eau, suivie de l'évaporation dudit solvant et,
- 10 b) extraction de la phase aqueuse résultante au moyen d'un solvant organique, non miscible à l'eau, puis
- c) récupération de l'extrait contenu dans ladite phase organique.
6. Composition cosmétique destinée à une application topique pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques selon la
- 15 revendication 5 telle que l'extrait obtenu à l'étape c) est purifié par chromatographie pour obtenir une phase riche en lactones sesquiterpéniques.
7. Composition cosmétique destinée à une application topique pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques selon l'une des
- 20 revendications précédentes, caractérisée en ce que les œdèmes post-traumatiques sont sélectionnés dans le groupe formé par les hématomes, les ecchymoses et leurs états apparentés en particulier les hématomes, les ecchymoses et leurs états apparentés qui
- 25 peuvent apparaître lors d'une intervention chirurgicale.
8. Procédé de traitement cosmétique pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques, caractérisé en ce que l'on applique de façon topique une composition selon l'une des revendications 1 à 7.

- 5 **9.** Utilisation d'une composition comprenant à titre de principe actif au moins 0,1% p/p, de préférence au moins 0,2% p/p et de manière encore plus préférée entre 0,2 et 5% p/p d'au moins une lactone sesquiterpénique ou un analogue des lactones sesquiterpéniques dans un milieu physiologiquement acceptable et approprié pour une application topique pour la fabrication d'un médicament pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques, et la lactone sesquiterpénique étant obtenue à partir d'une composition et/ou d'un extrait contenant au moins 20% de ladite lactone.
- 10
- 10.** Utilisation d'une composition selon la revendication 9 telle que la lactone sesquiterpénique est choisie dans le groupe constitué par l'hélénaline, la dihydrohélénaline, le parthénolide, la cnicine et leurs dérivés pour la fabrication d'un médicament pour le traitement
- 15 résolutif des œdèmes post-traumatiques.
- 11.** Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 9 ou 10 telle que la lactone sesquiterpénique est obtenue à partir d'un extrait d'une plante de l'espèce végétale de la famille des Asteraceae, de
- 20 préférence un extrait d'*Arnica montana*, de *Tanacetum parthenium* ou de *Cnicus benedictus* pour la fabrication d'un médicament pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques.
- 12.** Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 9 à 11
- 25 telle que l'extrait de plante est un extrait de la fleur ou des parties aériennes de la plante pour la fabrication d'un médicament pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques.
- 13.** Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 9 à 12
- 30 telle que l'extrait est obtenu par un procédé comprenant les étapes suivantes :

- a) extraction d'au moins une partie de la plante, notamment les fleurs et des parties aériennes de plantes de la famille des Asteraceae, au moyen d'une solution hydro-organique contenant un solvant organique miscible à l'eau, suivie de l'évaporation dudit solvant et,
- 5 b) extraction de la phase aqueuse résultante au moyen d'un solvant organique, non miscible à l'eau, puis
- c) récupération de l'extrait contenu dans ladite phase organique pour la fabrication d'un médicament pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques.

10

- 14.** Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 9 à 13 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques telle que l'extrait obtenu à l'étape c) est purifié par chromatographie pour obtenir une phase riche en lactones sesquiterpéniques.
- 15

- 15.** Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 9 à 14 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques sélectionnés dans le groupe formé par les hématomes, les ecchymoses et leurs états apparentés en particulier les hématomes, les ecchymoses et leurs états apparentés qui peuvent apparaître lors d'une intervention chirurgicale.
- 20

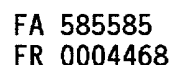
- 16.** Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 9 à 15 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement résolutif des œdèmes post-traumatiques destinée à être administrée par voie injectable notamment intradermique.
- 25

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	DATABASE CAPLUS 'en ligne! WILLUHN: "Arnica flowers: Pharmacology, toxicology and analytics of the sesquiterpene lactones as their main active substances" retrieved from STN Database accession no. 1996:411581 XP002153696 * abrégé *	1-4, 7-12, 14-16	A61K7/48 A61K9/06 A61K9/08 A61K9/10 A61K9/12 A61K35/78 A61K31/365 A61P7/10 A61P43/00
X	DATABASE CAPLUS 'en ligne! RUENGELER ET AL.: "Study of three sesquiterpene lactones from tithonia diversifolia on their anti-inflammatory activity" retrieved from STN Database accession no. 1998:697251 XP002153697 * abrégé *	1,7-9, 14-16	
X	WO 98 39018 A (LABORATOIRES REMILEA) 11 septembre 1998 (1998-09-11) * revendications 1-10; exemple 5 *	1-4, 7-12, 14-16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
X	US 5 057 501 A (THORNFELDT) 15 octobre 1991 (1991-10-15) * le document en entier *	1,7	
X	US 5 804 206 A (D'AMELIO ET AL.) 8 septembre 1998 (1998-09-08) * le document en entier *	1,2,7	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23 novembre 2000		Fischer, J.P.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES 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 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			

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	DATABASE CAPLUS 'en ligne! retrieved from STN Database accession no. 1994:200171 XP002153698 * abrégé * & JP 05 306231 A (POLA KKK) 19 novembre 1993 (1993-11-19) ---	1,7	
A	US 3 832 343 A (MAJOIE) 27 août 1974 (1974-08-27) * le document en entier * ---	1-16	
A	US 5 905 089 A (HWANG ET AL.) 18 mai 1999 (1999-05-18) * le document en entier * ---	1-16	
A	US 5 976 547 A (ARCHER ET AL.) 2 novembre 1999 (1999-11-02) * le document en entier * ---	1-16	
A	DATABASE EMBASE 'en ligne! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; WIJNSMA ET AL.: "The phytoterapeutic use of arnica" retrieved from STN Database accession no. 94285901 XP002153699 * abrégé * --- -/--	1-16	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23 novembre 2000		Fischer, J.P.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES 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 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			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



1

RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C

Numéro de la demande

FA 585585
FR 0004468

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:
aucune

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1-16

Raison:

Les revendications 1-16 ont trait à une très grande variété de compositions et/ou de procédés d'utilisation de ces compositions. En effet les expressions " au moins une lactone sesquiterpenique ou un analogue de ces lactones sesquiterpeniques " et " extrait d'une plante de l'espèce végétale de la famille des Asteraceae " couvrent tous les composés ayant cette structure lactonique et toutes les familles de plantes appartenant à cette espèce, alors que la demande ne fournit un fondement et/ou un exposé que pour un nombre très limité de tels composés ou de telles plantes.

Une recherche complète sur la base de ces expressions n'est pas possible. La recherche a été effectuée pour les parties des revendications dont l'objet apparait clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les exemples, et dans l'esprit général de l'invention.