

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 12.09.01.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 14.03.03 Bulletin 03/11.

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

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SOCIETE INDUSTRIELLE LIMOU-
SINE D'APPLICATION BIOLOGIQUE SILAB Société
anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : PAUFIQUE JEAN JACQUES.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : AQUINOV.

⑤④ PROCEDE D'EXTRACTION D'UN PRINCIPE ACTIF RAFFERMISSANT, PRINCIPE ACTIF OBTENU ET
COMPOSITIONS ASSOCIEES.

⑤⑦ - L'objet de l'invention est un procédé d'extraction d'un
principe actif à visée cosmétique, caractérisé en ce que en
ce qu'il comprend les étapes suivantes:

- solubilisation en milieu légèrement alcalin de champi-
gnons *Lentinus edodes* entiers, broyés, avec une proportion
d'au moins 20, 0 g/ l

- hydrolyse enzymatique en présence d'une protéase à
pH basique,

- séparation des phases soluble et insoluble par tout
moyen ou toute combinaison de moyens, par exemple: dé-
cantation, filtration ou centrifugation,

- filtration stérilisante pour atteindre une flore mésophile
totale inférieure à 100 germes / g, et une absence de levu-
res et de moisissures.

Le principe actif obtenu permet d'inhiber l'activité des
métalloprotéinases, notamment MMP-1 et MMP-2 à la jonc-
tion dermo-épidermique, d'accroître la synthèse des TIMP-
1 et de conférer un effet raffermissant de la peau.



**PROCEDE D'EXTRACTION D'UN PRINCIPE ACTIF RAFFERMISSANT,
PRINCIPE ACTIF OBTENU ET COMPOSITIONS ASSOCIEES**

La présente invention concerne un procédé d'extraction d'un principe actif raffermissant à partir de *Lentinus edodes*, champignon dénommé aussi communément Shiitake, pour le corps, le buste et le visage, le principe actif obtenu et des compositions associées.

- 5 Quelles que soient les raisons, on note un vieillissement cutané qui atteint toutes les structures de la peau, notamment la jonction dermo-épidermique.

Cette jonction s'aplatit et de plus, le réseau fibrillaire cutané se dégrade. Ce réseau fibrillaire cutané est aussi connu sous la dénomination matrice extra-
10 cellulaire ou MEC.

Ce réseau fibrillaire, produit par les fibroblastes et les kératinocytes, est composé de macromolécules, principalement des fibres de collagène et l'élastine. Ce réseau fibrillaire comprend ainsi des fibres insolubles, rigides et stables, qui à partir de leur organisation spatiale confèrent aux tissus
15 conjunctifs leur solidité et leur résistance mécanique.

En plus de ces fonctions mécaniques, ce réseau présentent des fonctions biologiques d'échange et de communication intercellulaire permettant un bon ancrage épiderme/derme et une intégrité du tissu cutané.

Dans les conditions normales, à savoir sur une peau jeune, ce réseau est
20 soumis à un équilibre métabolique qui est géré par des enzymes spécifiques, les métalloprotéinases ou MMPs, qui sont capables de dégrader différents composants de la matrice extracellulaire. L'activité de ces enzymes est

contrôlée en partie par des inhibiteurs tissulaires spécifiques appelés TIMPs (Tissuè Inhibitor of Matrixproteinase).

Ainsi, les fibres de collagène vieilles et déstructurées sont remplacées au fur et à mesure, tant que l'équilibre perdure.

- 5 Les conditions de stress environnemental auxquelles est soumise la peau, comme l'exposition aux UVA et UVB, ainsi que le vieillissement naturel, détruisent cet équilibre provoquant une diminution de l'activité métabolique cellulaire, donc une diminution du renouvellement des fibres de collagène.

L'activité des métalloprotéinases s'emballe et les inhibiteurs tissulaires
10 ne contrôlent plus cette activité.

Les fibres de collagène sont dégradées en grand nombre sans être remplacées et ceci de façon anarchique, ce qui conduit à une déstructuration de la matrice extra-cellulaire.

La peau perd de sa souplesse, de son élasticité et elle s'affaisse.

- 15 Pour éviter une telle déstructuration et améliorer les propriétés biomécaniques de la peau, la solution proposée par la présente invention est de contrôler l'activité des MMPs.

Or dans le groupe des métalloprotéinases de la matrice, on trouve un groupe d'une vingtaine d'enzymes Zinc dépendantes, plus particulièrement
20 deux groupes, celui des collagénases et des gélatinases.

On s'intéresse dans la présente invention essentiellement au contrôle de l'activité de la collagénase-1 ou MMP-1 qui dégrade plus spécifiquement les collagènes de type I et III. Son effet est particulièrement sensible suite au photo-vieillissement.

- 25 Dans le groupe des gélatinases dont on sait qu'elles sont impliquées dans le remodelage des collagènes de la matrice extra-cellulaire, on s'intéresse plus particulièrement à la Gélatinase A ou MMP-2. En effet, cette enzyme dégrade essentiellement les fibres de collagène I et hydrolyse aussi les collagènes III, IV et VII spécifiques de la jonction dermo-épidermique, l'élastine
30 et la fibronectine.

L'inhibiteur TIMP-1 agit sur les MMP-1 notamment et l'inhibiteur TIMP-2 agit notamment sur la MMP-2.

A cet effet, le procédé selon la présente invention concerne un procédé d'extraction d'un principe actif à partir de *Lentinus edodes*, riche en oligosaccharides et en acides uroniques afin d'inhiber l'activité de certaines métalloprotéinases.

5 L'invention couvre aussi le principe actif obtenu et des compositions adaptées.

Les différentes figures annexées concernent respectivement :

- figure 1 : un tableau de l'effet inhibiteur de la synthèse des MMP-1,
- figures 2A-2D : des représentations d'échantillons de fibroblastes
- 10 montrant la diminution de la synthèse des MMP-2,
- figures 3 : tableau des résultats obtenus concernant les TIMP-1,
- figure 4, un chromatogramme des degrés de polymérisation des oligosaccharides,
- figure 5A et 5B : tableau des résultats obtenus relatifs à l'élasticité,
- 15 - figure 6 : tableau des résultats obtenus relatifs à la tonicité, et
- figure 7 : tableau des résultats obtenus relatifs à la fatigabilité.

Le procédé de la présente invention est maintenant décrit de façon détaillé suivant un mode de réalisation, accompagné de la caractérisation du

20 principe actif obtenu et des résultats sur cellules et sur volontaires suite à des applications de compositions contenant le principe actif.

1/PROCEDE D'EXTRACTION D'UN PRINCIPE ACTIF A PARTIR DE *LENTINUS EDODES*

Le procédé d'extraction du principe actif selon la présente invention consiste en la succession des étapes suivantes :

- 25 - solubilisation de *Lentinus edodes* à au moins 20 g/l en milieu légèrement alcalin,
- hydrolyse enzymatique en présence d'une protéase à pH basique,
 - séparation des phases soluble et insoluble par tout moyen ou toute combinaison de moyens, par exemple : décantation, filtration ou
 - 30 centrifugation,
 - concentration de la phase active,

- purification de la fraction sucre, notamment oligosaccharides et acides uroniques, et
- filtration stérilisante pour atteindre une flore mésophile totale inférieure à 100 germes /g, et une absence de levures et de moisissures.

5

2/ CARACTERISATION DU PRINCIPE ACTIF OBTENU

Taux de matières sèches :

Les matières sèches sont obtenues par passage du principe actif extrait dans une étuve à 105°C pendant 16 heures. La quantité de matières sèches
10 obtenue est comprise entre 20 et 200 g/l, plus particulièrement comprise entre 50 et 100 g/l.

Mesure du pH :

Le pH est mesuré par la méthode potentiométrique à température ambiante. Le pH est compris entre 4 et 10, plus particulièrement entre 5 et
15 10.

Détermination de la teneur en protéines :

La détermination est réalisée par la méthode de Lowry.

La teneur en protéines est comprise entre 10 et 100 g/l et plus particulièrement entre 10 et 50 g/l.

20 Détermination de la teneur en sucres totaux :

Cette détermination est réalisée par la méthode de Dubois (DUBOIS, M & al, [1956], Analytical chemistry, 28, N°3 p 350-356).

Les sucres réducteurs donnent un composé coloré en présence de phénol et d'acide sulfurique. On lit la densité optique de la composition colorée
25 et on lit le taux de sucres sur une courbe étalon réalisée dans les mêmes conditions avec une composition étalon à 1/3 de mannose, 1/3 de glucose et 1/3 de galactose sur une plage de 25 à 100 µg/ml.

Le taux de sucres totaux est compris entre 5 et 50 et plus particulièrement entre 5 et 20 g/l.

30 Dosage des acides galacturoniques:

Les acides uroniques sont les constituants d'unités répétitives spécifiques à tous les polysaccharides acides.

Ces acides galacturoniques sont notamment les marqueurs des polysaccharides du type pectines.

On peut les détecter par une analyse comparée de coloration, par rapport à une gamme étalon d'acides galacturoniques.

5 On obtient pour le principe actif selon la présente invention un taux de 0,5 g/l

Chromatographie des degrés de polymérisation des oligosaccharides :

Cette courbe est représentée sur la figure 4 et montre que la majorité des oligosaccharides présentent un degré de polymérisation inférieur ou égal à
10 5 unités monosaccharides.

3/ EFFET DU PRINCIPE ACTIF SUR L'ACTIVITE DE MMP-1

On incube des fibroblastes humains avec le principe actif.

Certains échantillons sont soumis à un traitement à une irradiation par des UVA à une puissance de 20 joules/cm² pour donner un ordre de grandeur
15 et d'autres à aucune irradiation.

Le surnageant cellulaire permet de réaliser le dosage du taux de MMP-1 par méthode ELISA.

Le taux est exprimé en ng/ml.

Le tableau de la figure 1 montre les résultats obtenus.

20 La variation % est obtenue en comparant les taux obtenus pour l'échantillon traité par le principe actif et celui du témoin.

Le principe actif selon la présente invention provoque une inhibition de la synthèse des MMP-1, ceci de façon dose-dépendante.

Plus particulièrement, on note que cette inhibition est vérifiée dans des
25 conditions de stress particulièrement agressives engendrées par l'irradiation.

4/ EFFET DU PRINCIPE ACTIF SUR L'ACTIVITE DE MMP-2

Le protocole opératoire vise à effectuer une étude immunohistochimique qui permet d'obtenir des résultats quantitatifs.

30 A cet effet, on réalise un immunomarquage sur les surnageants de culture de fibroblastes humains mis en présence de principe actif.

On choisit :

- un anticorps primaire, un anticorps monoclonal de souris anti-humain MMP-2,

- comme anticorps secondaire, un anticorps anti-IgG de souris,
- un système de révélation.

5 La visualisation est réalisée au moyen d'un microscope relié à un analyseur d'images.

Les résultats sont représentés sur les figures 2A à 2D.

On constate une diminution de la synthèse des MMP-2, ceci de façon dose-dépendante.

10

5/ EFFET DU PRINCIPE ACTIF SUR L'ACTIVITE TIMP-1

Cette étude vise à évaluer l'effet du principe actif sur l'activité des TIMP-1

On réalise le dosage du taux de TIMP-1 par méthode ELISA dans des surnageants de cultures de fibroblastes humains témoin d'une part et mis en présence de principe actif d'autre part.

Ces surnageants avec et sans principe actif sont testés directement tandis que d'autres subissent une irradiation par des UVB avec une puissance de 0,25 J/cm².

20 Le taux d'activité est exprimé en ng/ml et les résultats sont regroupés dans le tableau de la figure 3.

On constate que le principe actif selon la présente invention provoque une augmentation de la synthèse des TIMP-1, ceci plus particulièrement dans des conditions de stress engendrées par irradiation.

25

6/ CONTRIBUTION DU PRINCIPE ACTIF SUR LE RAFFERMISSEMENT DE LA PEAU

L'étude porte sur les propriétés biomécaniques de la peau, à savoir l'élasticité, la tonicité et la fatigabilité.

Le principe actif est introduit dans une émulsion à 5% et les effets sont quantifiés sur deux groupes, l'un A de 10 volontaires d'âges compris entre 24 et 40 ans, l'autre B de 15 volontaires d'âges compris entre 45 et 70 ans, avant et après 28 jours d'applications biquotidiennes de cette émulsion et du

placebo pendant 28 jours sur l'avant-bras. Dans les mêmes conditions, le test est réalisé sur le buste d'un groupe C de 10 volontaires d'âge compris entre 24 et 57 ans.

Les mesures sont effectuées au moyen d'un appareil de mesure du
5 commerce, connu sous la dénomination Cutomètre SEM 575.

Un tel appareil dispose d'une sonde avec un orifice soumis à une dépression constante pendant une durée constante.

Les courbes obtenues permettent de déterminer les paramètres suivants

- L'élasticité de la peau.
- 10 - La tonicité de la peau.
- La fatigabilité.

La synthèse des résultats est indiquée dans les tableaux des figures 5A,5B, 6 et 7 pour les avant-bras et bustes des volontaires des groupes A, B et C.

- 15 On constate une augmentation de l'élasticité, d'autant plus prononcée pour les peaux du groupe B qui correspondent à des peaux matures, de la tonicité et une diminution de la fatigabilité au niveau des avants-bras. Ceci est confirmé par les tests sur le buste.

RE V E N D I C A T I O N S

1. Procédé d'extraction d'un principe actif à visée cosmétique, caractérisé en ce que en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- solubilisation en milieu légèrement alcalin de champignons *Lentinus edodes* entiers, broyés, avec une proportion d'au moins 20 g/l
- 5 - hydrolyse enzymatique en présence d'une protéase à pH basique,
- séparation des phases soluble et insoluble par tout moyen ou toute combinaison de moyens, par exemple : décantation, filtration ou centrifugation,
- filtration stérilisante pour atteindre une flore mésophile totale inférieure
- 10 à 100 germes /g, et une absence de levures et de moisissures.

2/ Procédé d'extraction selon la revendication 1 d'un principe actif à visée cosmétique, caractérisé en ce qu'il comprend une étape supplémentaire de purification de la fraction sucre, notamment oligosaccharides et acides uroniques.

- 15 3/ Principe actif obtenu suivant le procédé de la revendication 1, permettant d'inhiber l'activité des métalloprotéinases, notamment MMP-1 et MMP-2 à la jonction dermo-épidermique, caractérisé en ce qu'il présente les paramètres suivants :

- taux de matières sèches obtenu à 105°C par passage à l'étuve
- 20 pendant 16 heures compris entre 20 et 200g/l,
- pH compris entre 5,0 et 10,0,
- teneur en protéines déterminée par la méthode de Lowry comprise entre 10 et 100 g/l,
- teneur en sucres totaux déterminée par la méthode de Dubois comprise
- 25 entre 5 et 50 g/l.

4/ Principe actif selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il présente les paramètres suivants :

- taux de matières sèches obtenu à 105°C par passage à l'étuve pendant 16 heures compris entre 50 et 100g/l,

- teneur en protéines déterminée par la méthode de Lowry comprise entre 10 et 50 g/l,

- teneur en sucres totaux déterminée par la méthode de Dubois comprise entre 5 et 20 g/l.

5 5/ Principe actif obtenu suivant le procédé de la revendication 1, permettant d'accroître la synthèse des TIMP-1, caractérisé en ce qu'il présente les paramètres suivants :

- taux de matières sèches obtenu à 105°C par passage à l'étuve pendant 16 heures compris entre 20 et 200g/l,

10 - pH compris entre 5,0 et 10,0,

- teneur en protéines déterminée par la méthode de Lowry comprise entre 10 et 100 g/l,

- teneur en sucres totaux déterminée par la méthode de Dubois comprise entre 5 et 50 g/l.

15 6/ Principe actif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il présente les paramètres suivants :

- taux de matières sèches obtenu à 105°C par passage à l'étuve pendant 16 heures compris entre 50 et 100g/l,

20 - teneur en protéines déterminée par la méthode de Lowry comprise entre 10 et 50 g/l,

- teneur en sucres totaux déterminée par la méthode de Dubois comprise entre 5 et 20 g/l.

25 7/ Principe actif obtenu suivant le procédé de la revendication 1, permettant d'obtenir un raffermissement de la peau, caractérisé en ce qu'il présente les paramètres suivants :

- taux de matières sèches obtenu à 105°C par passage à l'étuve pendant 16 heures compris entre 20 et 200g/l,

- pH compris entre 5,0 et 10,0,

30 - teneur en protéines déterminée par la méthode de Lowry comprise entre 10 et 100 g/l,

- teneur en sucres totaux déterminée par la méthode de Dubois comprise entre 5 et 50 g/l.

1/5

	Taux de MMP-1 (ng/ml)		Δ %	
	Fibroblastes non irradiés	Fibroblastes irradiés (UVA 20 Joules/cm ²)	Fibroblastes non irradiés	Fibroblastes irradiés (UVA 20 Joules/cm ²)
Témoin	7,1	21,5	/	/
Principe actif 1%	2,7	17,0	-62%	-21%
Principe Actif 3%	1,8	12,8	-75%	-40%
Principe Actif 6%	1,5	2,0	-79%	-90%

Fig. 1

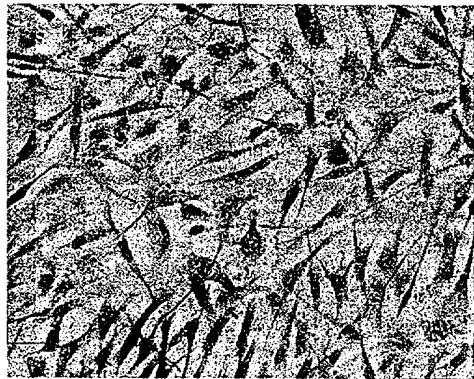
	Taux de TIMP-1 (ng/ml)		Δ %	
	Fibroblastes non irradiés	Fibroblastes irradiés UVB	Fibroblastes non irradiés	Fibroblastes irradiés UVB
Témoin	48,1	28,0	/	/
Principe actif 2,5%	55,0	42,7	+14%	+52%
Principe Actif 5%	57,5	56,2	+16%	+100%

Fig. 3

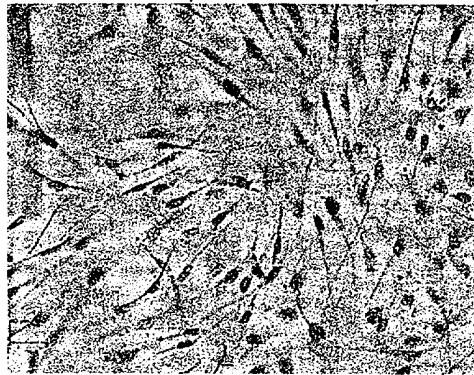
2/5

Fig. 2A

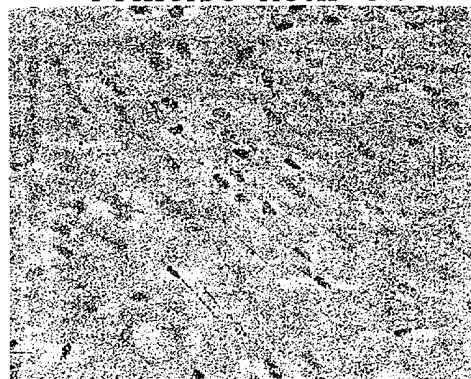
Témoin

Fig. 2B

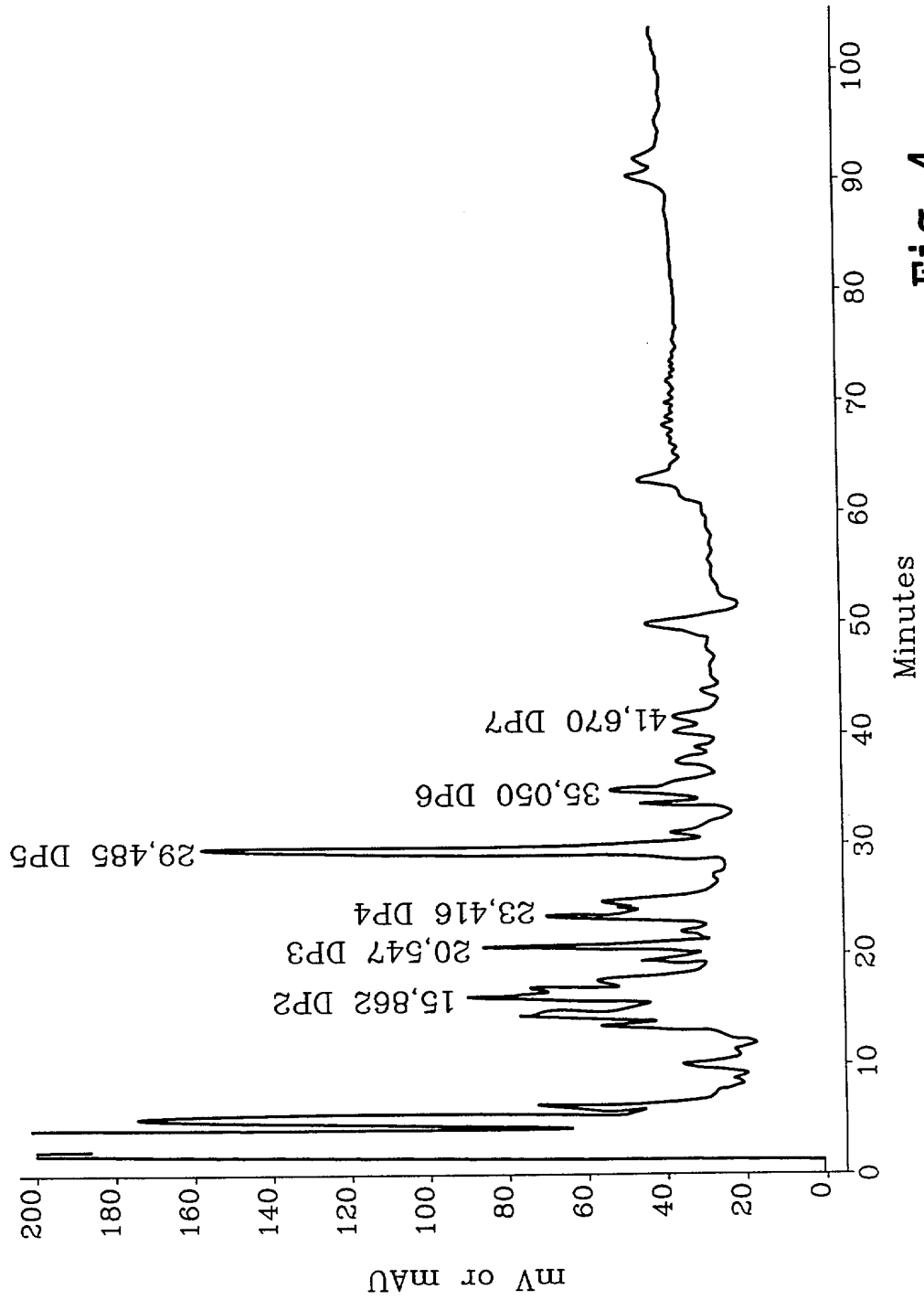
Principe Actif 2,5%

Fig. 2C

Principe Actif 5%

Fig. 2DRéférence: Acide rétinoïque (10^{-6} M)

3/5

**Fig. 4**

4/5

	Placebo		Principe Actif		$\Delta\%$
	J ₀	J ₂₈	J ₀	J ₂₈	
Groupe A	0,902	0,898	0,915	0,927	+1,7%
Groupe B	0,872	0,783	0,844	0,797	+5,8%
Groupe C	0,906	0,911	0,910	0,941	+3,1%

Fig. 5A

	Placebo		Principe Actif		$\Delta\%$
	J ₀	J ₂₈	J ₀	J ₂₈	
Groupe A	0,735	0,718	0,758	0,755	+1,97%
Groupe B	0,626	0,549	0,590	0,546	+8,6%
Groupe C	0,721	0,668	0,714	0,722	+9,6%

Fig. 5B

5/5

	Placebo		Principe Actif		$\Delta\%$
	J ₀	J ₂₈	J ₀	J ₂₈	
Groupe A	0,292	0,274	0,281	0,239	+6,2%
Groupe B	0,353	0,453	0,371	0,448	+4,8%
Groupe C	0,320	0,334	0,327	0,266	+22,2%

Fig. 6

	Placebo		Principe Actif		$\Delta\%$
	J ₀	J ₂₈	J ₀	J ₂₈	
Groupe A	0,084	0,105	0,086	0,102	+6%
Groupe B	0,086	0,128	0,106	0,095	-25%
Groupe C	0,173	0,191	0,171	0,154	-14%

Fig. 7

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 612276
FR 0111780

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
E	EP 1 190 627 A (BESTFOODS) 27 mars 2002 (2002-03-27) * le document en entier *	1	A61K7/48
A	FR 2 797 186 A (SILAB) 9 février 2001 (2001-02-09) * le document en entier *	1-7	
A	FR 2 776 184 A (CASTER) 24 septembre 1999 (1999-09-24) * le document en entier *	1-7	
A	EP 0 600 684 A (CPC INTERNATIONAL INC) 8 juin 1994 (1994-06-08) * le document en entier *	1	
A	EP 0 292 601 A (NODA SHOKUKIN KOGYO CO) 30 novembre 1988 (1988-11-30) * le document en entier *	1	
A	EP 0 437 346 A (NIHON CHEMICAL RESEARCH KABUSHIKI KAISHA) 17 juillet 1991 (1991-07-17) * le document en entier *	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	US 4 032 663 A (KOBAYASHI ET AL.) 28 juin 1977 (1977-06-28) * le document en entier *	1	A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 mai 2002		Fischer, J.P.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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 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 & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO.**

FR 0111780 FA 612276

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 13-05-2002
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 1190627	A	27-03-2002	DE	10045423 A1	04-04-2002
			EP	1190627 A2	27-03-2002
FR 2797186	A	09-02-2001	FR	2797186 A1	09-02-2001
FR 2776184	A	24-09-1999	FR	2776184 A1	24-09-1999
EP 600684	A	08-06-1994	AT	154202 T	15-06-1997
			AU	664782 B2	30-11-1995
			AU	5190993 A	16-06-1994
			CN	1094900 A , B	16-11-1994
			CZ	9302528 A3	15-06-1994
			DE	69311509 D1	17-07-1997
			DE	69311509 T2	02-01-1998
			DK	600684 T3	29-12-1997
			EG	19829 A	29-02-1996
			EP	0600684 A1	08-06-1994
			ES	2105134 T3	16-10-1997
			FI	935401 A	03-06-1994
			GR	3024711 T3	31-12-1997
			HU	65824 A2	28-07-1994
			IL	107800 A	05-04-1998
			JP	6233664 A	23-08-1994
			NO	934362 A	03-06-1994
			PL	301270 A1	13-06-1994
			SI	9300626 A	30-06-1994
			SK	135293 A3	08-06-1994
			ZA	9308718 A	30-06-1994
EP 292601	A	30-11-1988	EP	0292601 A1	30-11-1988
EP 437346	A	17-07-1991	JP	2938916 B2	25-08-1999
			JP	3209333 A	12-09-1991
			CA	2033814 A1	11-07-1991
			DE	69118926 D1	30-05-1996
			DE	69118926 T2	02-10-1996
			EP	0437346 A1	17-07-1991
			ES	2088458 T3	16-08-1996
			US	5281577 A	25-01-1994
US 4032663	A	28-06-1977	JP	48080776 A	29-10-1973
			JP	826794 C	31-08-1976
			JP	48072385 A	29-09-1973
			JP	50037756 B	04-12-1975
			US	3969189 A	13-07-1976
			US	3890198 A	17-06-1975

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 0111780 FA 612276

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 13-05-2002
 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
US 4032663 A	CH	588558 A5	15-06-1977
	DE	2261270 A1	05-07-1973
	FR	2163550 A1	27-07-1973
	GB	1410079 A	15-10-1975
	IT	1045118 B	10-05-1980
	NL	7216891 A ,B,	18-06-1973
	SE	407065 B	12-03-1979
	SU	503532 A3	15-02-1976

EPO FORM P0465

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