



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A01N 33/14, 59/00, A61L 2/16 A61K 7/40, 31/18, 31/155</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 91/07876 (43) Date de publication internationale: 13 juin 1991 (13.06.91)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP90/02111 (22) Date de dépôt international: 5 décembre 1990 (05.12.90) (30) Données relatives à la priorité: 89203106.3 6 décembre 1989 (06.12.89) EP (34) Pays pour lesquels la demande régionale ou internationale a été déposée: AT etc. (71) Déposant: PREVISAN S.A. [LU/LU]; Bd Emmanuel-Servais 14, L-Luxembourg (LU). (72) Inventeurs: VANDEVELDE, Michel ; MARGERY, Hélène ; Avenue de la Forêt-de-Soignes 346a, B-1640 Rhode-Saint-Genèse (BE).</p>		<p>(74) Mandataire: CLAEYS, Pierre; Bureau Gevers S.A., Rue de Livourne 7, Bte 1, B-1050 Bruxelles (BE). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), BF (brevet OAPI), BJ (brevet OAPI), CA, CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet européen), CM (brevet OAPI), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), ML (brevet OAPI), MR (brevet OAPI), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: ACTIVE AGENT AGAINST RETROVIRUS GROUP VIRUSES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND THEIR USE</p>		
<p>(54) Titre: AGENT ACIF POUR COMBATTRE LES VIRUS DU GROUPE RETROVIRUS, COMPOSITIONS LE CONTENANT ET LEURS UTILISATIONS</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>An agent which acts against retrovirus group viruses, in particular Human Immunodeficiency Virus (HIV), on and/or in inanimate objects, said agent consisting of a chlorinated organic compound which stably and lastingly releases chlorine when in solution, a composition for disinfecting inanimate objects containing at least one above-mentioned agent, and the use of such an agent or composition to disinfect inanimate objects, are described, as well as the use of at least one chlorinated organic compound which stably and lastingly releases available chlorine when in solution in order to prepare a therapeutic composition which acts against said retrovirus group viruses.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Agent actif pour combattre sur et/ou dans des objets inanimés les virus du groupe rétrovirus, en particulier les virus d'immunodéficience humaine VIH, cet agent étant constitué d'un composé organique chloré présentant en solution une libération stable et durable de chlore disponible, composition de désinfection d'objets inanimés contenant au moins un agent précité, et utilisation d'un tel agent ou d'une telle composition pour la désinfection d'objets inanimés, ainsi que l'utilisation d'au moins un composé organique chloré présentant en solution une libération stable et durable de chlore disponible pour la fabrication d'une composition thérapeutique active contre lesdits virus du groupe rétrovirus.</p>		

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.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

"Agent actif pour combattre les virus du groupe rétrovirus, compositions le contenant et leurs utilisations".

La présente invention est relative à un agent actif pour combattre les virus du groupe rétrovirus, en particulier les virus d'immunodéficience humaine VIH, ainsi qu'aux compositions le contenant. Elle concerne en outre l'utilisation de cet agent et de ces compositions.

Les rétrovirus sont définis suivant l'invention comme des virus dont le matériel génétique porté par une chaîne d'acide ribonucléique exige pour sa reproduction le passage sous forme d'acide désoxyribonucléique par l'intermédiaire d'un groupe d'enzymes appelées les transcriptases inverses.

Ces virus infectent le monde végétal et animal ainsi que l'être humain. Une liste non exhaustive de ces virus est donnée dans J.M. HURAUX et cons., Virologie, Flammarion Médecine-Sciences, 1985, Paris. Nombre de ces virus ont montré leur pouvoir oncogène chez l'animal et des études récentes montrent le même risque chez l'être humain.

Ces virus responsables de cancer chez l'animal servent de modèles pour la recherche de molécules susceptibles d'enrayer les maladies humaines.

C'est environ 70 ans après la découverte du virus du Sarcome de Rous (maladie de la souris) que sera découvert le premier rétrovirus responsable de la leucémie humaine.

Ces virus (HTLVI et HTLVII) semblent apparentés à des espèces virales infectant le singe et la maladie n'est observée que dans certaines régions du monde. L'évolution de la maladie est rapidement mortelle et aucun traitement n'est connu.

Par ailleurs, certains rétrovirus n'engendrent pas de cancer, mais d'autres maladies (encéphalite, anémie, pneumonie, par exemple chez l'animal) et notamment un Syndrome Immunodéfi-

citaires acquis (SIDA) chez l'animal et chez l'homme.

La dénomination internationale de VIH a été acceptée pour les virus humains responsables de ce syndrome. Ceux-ci sont capables de mutations et l'on compte déjà 4 virus différents identifiables. De même les virus responsables d'immunodéficience chez le singe ont pris la dénomination de VIS.

Bien entendu, le problème majeur provient de l'émergence du SIDA humain et de sa rapide propagation à travers le monde.

Cette maladie en compromettant les défenses du malade permet l'émergence de maladies opportunistes ainsi que d'un cancer particulier (KAPOSI) entraînant la mort des patients.

A ce jour, un seul traitement est connu qui prolonge la survie des patients, sans permettre toutefois la guérison. Ce traitement comprend l'administration de 3'-azido-3'-désoxythymidine (v. EP-A-196185). Cette substance s'avère très toxique et très coûteuse. Par ailleurs, il semble déjà établi que le virus devient résistant à cette molécule à plus ou moins long terme, notamment après environ 12 à 18 mois (SCHULHAFER E. et cons., Acquired immuno-deficiency syndrome..., IN VIVO 3 (2) : 61-78 (1989)).

On a également considéré l'utilisation, comme médicament contre les rétrovirus, de certains dérivés de benzidine éventuellement substitués par de l'halogène (FR-A-2612515). Cependant, dans ce document il y a uniquement une simple affirmation concernant l'activité de ces composés.

Les modes de transmission des virus ont été établis lorsqu'il y avait eu contact sanguin direct et contact au travers de plaies par du matériel infecté. Le risque de transmission par des objets et notamment du matériel médical infecté est non négligeable.

Par ailleurs, le mode de transmission sexuel et la transmission aux enfants par le lait maternel infecté sont aussi établis ce qui montre le passage possible de particules infectantes à travers des muqueuses saines (P. LEPAGE et cons., Postnatal Transmission of HIV from Mother to Child, The Lancet, August 15, 1987, p. 400; C.J. MILLER et cons., Genital Mucosal Transmission of Simian Immunodeficiency Virus, Journal of Virology, Oct. 1989, p. 4277-4284).

Il semble de plus en plus probable qu'il puisse exister une inoculation du virus par simple contact, c'est-à-dire à travers la peau ou une muqueuse. Certains chercheurs ont émis l'opinion que les virus inoculés sembleraient alors connaître une phase de répllication pendant laquelle ils restent dans la sphère de la muqueuse ou de la peau du porteur. Cette phase pourrait se prolonger pendant plusieurs mois. Ce ne serait que dans une seconde phase que les virus et/ou ses constituants dissémineraient à partir de la muqueuse (R. ZITTOUN, Syndrome Immuno Déficitaire Acquis, Doins Editeurs, Paris, 1986, p. 183-184).

Ainsi la mise au point de molécules permettant la désinfection de surfaces et d'objets inanimés ainsi que de matières et produits venant au contact des muqueuses et de la peau s'avère nécessaire pour l'éradication de la maladie. Il est indispensable d'empêcher dans la mesure du possible la transmission des rétrovirus entre un porteur et une personne saine. Enfin, avantageusement, il serait souhaitable de pouvoir mettre au point des compositions thérapeutiques actives, si possible au niveau systémique, et en tout cas au niveau local, notamment pendant la phase dite "muqueuse" de l'infection.

On connaît déjà des compositions et un procédé de désinfection à base d'oligosaccharides ou de polysaccharides naturels ou synthétiques ayant au moins un groupe S-oxoacide (v. EP-A-285357). Il résulte toutefois clairement des exemples donnés que, même si ces compositions sont actives contre les rétrovirus, elles laissent toujours subsister une partie des virus présents, ce qui, à terme, présente l'énorme danger de voir l'apparition d'une population de virus résistants, encore plus dangereux.

Dans une demande de brevet européenne n° 88870139.8, on a déjà prévu des produits susceptibles d'entrer localement en contact avec la peau, les muqueuses ou des sécrétions corporelles, ces produits comprenant un agent actif pour combattre les virus du groupe rétrovirus, par exemple de la suramine sodique.

On a par ailleurs examiné l'action vis-à-vis des rétrovirus des désinfectants chimiques courants, tels que l'éthanol,

le glutaraldéhyde, l'hypochlorite de sodium, la formaline, la β -propiolactone, l'alcool dénaturé (V.B. SPIRE et cons., Inactivation of Lymphadenopathy associated virus by chemical disinfectants, The Lancet, October 20, 1984, p. 899-901; P.J.V. HANSON et cons., Chemical inactivation of HIV on surfaces, Br. Med. J., 1989, 298 : 862-4; L. RESNICK et cons., Stability and inactivation of HTLV-III/LAV under clinical and laboratory environments, JAMA, 1986, vol. 255, 14; L.S. MARTIN et cons., Disinfection and inactivation of the human T lymphotropic Virus type III/lymphadenopathy-associated virus, The Journal of Infectious Diseases, Vol. 152, n° 2, 1985).

Il ressort de ces examens que la plupart des désinfectants utilisés en milieu hospitalier sont inefficaces ou peu efficaces vis-à-vis des rétrovirus VIH, et donc potentiellement dangereux. Ceux qui se sont montrés les plus efficaces demandent des temps de contact de 10 minutes au minimum, ce qui est matériellement difficile en cas de nettoyage de sols, de tables, par exemple. Enfin, certains de ces désinfectants semblent perdre leur efficacité en présence de milieux protéiques ou sont inapplicables s'ils doivent venir au contact de la peau ou des muqueuses d'un corps vivant, étant donné leur agressivité chimique.

Il ressort enfin de la littérature que la plupart des essais effectués sur des composés pour examiner leur activité vis-à-vis des virus VIH se limitent à l'examen de l'activité enzymatique du virus, c'est-à-dire de la transcriptase inverse. Ce genre de test n'est pas très sensible; en effet, cette activité enzymatique n'est détectable que si un grand nombre de particules infectantes est présent. Ce test ne permet pas de détecter la destruction ou la disparition du virus inactivé.

La présente invention a par conséquent pour but de mettre au point un agent actif pour combattre sur et/ou dans des objets inanimés les virus du groupe rétrovirus, en particulier les virus d'immunodéficience humaine VIH, qui soit capable d'agir radicalement sur ces rétrovirus, avec une élimination complète de ceux-ci, tout en maintenant son activité pendant une longue période de temps. Avantagusement, cet agent conservera son potentiel

d'action en milieu cellulaire, en milieu aqueux, ainsi qu'en présence de milieux organiques, en particulier protéiques. Sa toxicité sera de préférence peu élevée. Sous une forme préférentielle, l'action germicide sera très rapide envers les virus VIH.

5 Il est évident que, selon ses applications, que ce soit dans la désinfection de sols, ou dans la désinfection de déchets organiques, par exemple provenant de laboratoires d'analyse, l'agent actif devra répondre à des exigences différentes de solubilité, de toxicité ou de stabilité.

10 On a à présent découvert que, d'une manière surprenante, certains composés chlorés sont capables de jouer de manière particulièrement efficace et radicale le rôle de l'agent actif recherché. Pour résoudre les problèmes posés, il est donc prévu suivant l'invention, comme agent actif susdit, un composé organique chloré présentant
15 en solution une libération stable et durable de chlore disponible. Cette propriété facilite la conservation de l'activité de l'agent, même après un usage partiel de celui-ci. Cette activité se maintient de manière poursuivie dans le milieu traité, parfois plusieurs jours, ce qui est parfait par exemple pour la désinfection des eaux de piscine.

20 Parmi les composés organiques chlorés, les chloramines organiques présentent en particulier cette propriété de permettre la présence de chlore de manière active, stable et durable dans la solution désinfectante, c'est-à-dire une libération lente mais constante de chlore disponible.

25 Par chloramine organique, il faut entendre les produits de la réaction de HOCl avec une amine, un amide, une imine ou un imide. Les chloramines organiques sont en particulier les dérivés N-chloro de sulfonamides (chloramine-T, dichloramine-T, chloramine-B, halazone), les dérivés N-chloro de composés hétérocycliques ayant un azote dans le noyau (hydantoïne, succinechlorimide,
30 dichloroisocyanurates, trichloroisocyanurates, trichloromélatine), les dérivés N-chloro d'amines condensées de dérivés de guanidine (chloroazodine) et les dérivés N-chloro d'anilides (S.S.BLOCK, Disinfection, Sterilization, and Preservation, 3è éd., LEA & FEBIGER, 1983,
35 Philadelphie, p. 173).

Certaines de ces chloramines organiques sont bien solubles dans l'eau ou leur solubilité peut être améliorée par l'addition d'adjuvants courants à cet effet. Des chloramines organiques, telles que la chloroazodine, la chloramine T ou d'autres, ont un très large spectre d'action sur les organismes pathogènes à des concentrations non toxiques pour les cellules. Elles ne semblent pas ou peu affectées par la présence de protéines.

La chloroazodine en particulier a une action stable et durable vis-à-vis des rétrovirus VIH, mais en outre cette action est radicale à 100 % et elle a lieu en un temps très bref, de l'ordre de la minute, et cela à des concentrations extrêmement faibles.

On prévoit aussi suivant l'invention des compositions de désinfection d'objets inanimés, contenant au moins un agent actif du genre décrit ci-dessus, ainsi qu'un support approprié. On peut avantageusement prévoir de l'eau ou un quelconque autre solvant approprié comme véhicule dans lequel l'agent actif est en solution. D'autres agents désinfectants ou adjuvants courants peuvent être prévus éventuellement en supplément.

En particulier, une composition contenant de la chloroazodine et du cetrimide ou respectivement un laurylsulfate s'est avérée posséder un spectre d'une largeur inattendue contre non seulement les bactéries et les virus, mais aussi contre des champignons.

Suivant l'invention, on prévoit l'utilisation des agents actifs ou des compositions de désinfection précitées pour la désinfection, vis-à-vis des virus du groupe rétrovirus, en particulier des virus d'immunodéficience humaine VIH, d'objets inanimés.

Par désinfection vis-à-vis de rétrovirus, il faut entendre non seulement la destruction des organismes pathogènes, mais aussi l'inhibition de leur pénétration dans les cellules vivantes.

Comme objets inanimés à désinfecter, on peut prévoir, dans l'utilisation suivant l'invention, par exemple :

- des matériels sanitaires en matière plastique, textile ou caoutchouteuse : ouate, coton absorbant, gaze, bandages, papier hygiénique, films d'emballage, etc.

- des instruments et appareils médicaux, vétérinaires et de dentisterie : seringues, canules, sondes, pinces, ciseaux, trousse de lavage d'estomac, tables de chirurgie, bassins, etc...
- 5 - des vêtements médicaux, vétérinaires ou de dentisterie : gants, chemises, serviettes, etc...
- des objets nécessitant une manipulation dans le domaine de l'alimentation : biberons, casseroles, bouteilles ou boîtes, notamment pour des boissons, etc...
- 10 - des instruments de cosmétologie : matériel et outillage de coiffure, de manucure, de pédicure, d'esthéticien, etc...
- des véhicules sanitaires : ambulances, tables roulantes, etc...
- des surfaces de sol et de paroi : locaux, en particulier en milieu hospitalier, etc...
- 15 - des appareils sanitaires et hygiéniques : lavabos, pannes, cuvettes, baignoires, etc...
- des boissons : eaux nécessaires à des boissons, lait, etc....
- des eaux de piscine.

On peut aussi prévoir la désinfection des excréments, des résidus d'analyses de laboratoire et notamment d'échantillons prélevés du corps humain ou animal, par exemple en vue d'une analyse.

Il est avantageux de prévoir, suivant l'invention, que les compositions cosmétiques contiennent également au moins un agent actif suivant l'invention. Dans ce cas évidemment, divers supports et adjuvants courants dans ce domaine peuvent être mis en application.

On peut prévoir une utilisation particulière d'un agent actif ou d'une composition active suivant l'invention dans ou sur des produits susceptibles d'entrer en contact avec la peau ou les muqueuses d'un corps humain ou animal, éventuellement porteur de virus. Dans ou sur certains de ces produits, comme des gants de chirurgien ou de dentiste, des pessaires, des condoms, etc..., en plus de son action de désinfection, l'agent ou la composition active peut avantageusement former un milieu de barrière à la transmission des rétrovirus depuis le porteur vers une personne saine. On peut par exemple prévoir de lubrifier un condom en matière caoutchouteuse

à l'aide d'une vaseline renfermant un agent actif suivant l'invention. On peut aussi, pour des gants de chirurgien, prévoir deux pellicules caoutchouteuses entre lesquelles une poudre d'amylase amylopectine par exemple contenant un agent actif suivant l'invention est enfermée.

5 Dans ce dernier cas, la poudre désinfectante, servant de barrière, n'est donc pas elle-même en contact direct avec la peau.

L'invention a également pour objet d'utiliser au moins un composé organique chloré présentant en solution une libération stable et durable de chlore disponible, pour la fabrication d'une

10 composition thérapeutique active contre les virus du groupe rétrovirus, en particulier les virus d'immunodéficience humaine VIH. Avantageusement on peut utiliser, comme composé organique chloré, une chloramine organique et par exemple de la chloramine-T. De préférence, on peut utiliser de la chloroazodine dont l'activité contre les virus

15 VIH est totale déjà à une concentration extrêmement faible de l'ordre de 1 mg/ml à 300 µg/ml, de préférence de 660 µg/ml à 330 µg/ml.

Par désinfection, on peut aussi entendre ici une désactivation intracellulaire qu'elle soit enzymatique, ou autre.

Des chloramines organiques sont susceptibles de

20 conserver leur stabilité en milieu cellulaire, d'être compatibles pour l'organisme vivant et non toxiques pour les cellules. La présence de protéines n'affecte pas sensiblement leur action de libération lente et stable de chlore disponible. On peut notamment prévoir la fabrication, à partir par exemple de chloramine T ou de chloroazodine,

25 de compositions locales désinfectantes, par exemple pour la désinfection de plaies, d'abcès, ou de parties de la peau et des muqueuses. On peut même envisager, étant donné l'excellente stabilité de la chloroazodine en milieu protéique, son utilisation pour la fabrication de médicaments pour le traitement systémique du Sida.

30 Ces chloramines organiques présentent, comme on l'a déjà dit, l'avantage d'offrir un large spectre d'action germicide et elles représentent par conséquent déjà une défense appréciable contre la présence d'agents pathogènes ou allogènes, autres que les rétrovirus VIH.

35 Cette dernière propriété est très importante non seulement par la large action de désinfection obtenue, mais aussi

parce qu'elle peut être utile au porteur du virus lui-même. En effet, celui-ci doit éviter autant que possible toute activation de ses cellules lymphocytaires. Cette activation, chez le porteur de VIH, a pour effet la réplication du virus et la prolifération de ce dernier dans ses cellules. Un porteur de VIH a donc tout avantage à suivre des habitudes de vie hygiéniques qui écartent au maximum tout danger d'activation des cellules infectées, et par conséquent une réaction immunitaire de son organisme.

L'utilisation des agents et compositions suivant l'invention lui offre la possibilité de se désinfecter, mais aussi en supplément celle de le protéger contre des réactions immunitaires d'une autre origine.

L'invention va à présent être décrite de manière plus détaillée à l'aide de quelques exemples de réalisation non limitatifs.

Exemple 1

Poudre désinfectante pour le lavage

Chloroazodine 250 mg

Lactose 1 g

Cette poudre peut être conservée en sachet et dissoute dans 1 l d'eau.

Exemple 2

Onguent

1 % de Chloramine T dans de la paraffine de type "yellow soft", pour 1 tube.

Exemple 3

Bain de bouche

Chloramine T à 0,25 % dans une solution stabilisée et tamponnée pour bain de bouche.

Exemple 4

Comprimés vaginaux

On mélange, sous forme pulvérulente, de la chloroazodine, de l'acide tartrique et du bicarbonate de sodium, dans des proportions appropriées en pharmacie, puis on comprime le tout sous la forme de comprimés vaginaux.

Exemple 5

Produit de désinfection de surfaces ou d'eaux de boisson :

On dilue 4 mg d'halazone dans 1 litre d'eau.

Des essais expérimentaux ont été effectués par le laboratoire de l'Institut Pasteur du Brabant pour examiner l'efficacité d'un des agents suivant l'invention.

Ces essais comprennent comme matériel de départ :

- de la N, N'-dichloroazodicarbonamide (chloroazodine) à 95 % pure. La pureté a été examinée par chromatographie en couche mince et par un test de carbone-hydrogène (v. BRAZ G.I. et cons., J. Applied Chem. (USSR) 17,565-9 (1944)).

- un surnageant de cultures de cellules (Molt-3) continuellement productrices de virus VIH-1. Le surnageant viral utilisé a une activité de transcriptase inverse de 1×10^6 cpm/ml.

- des cellules d'une lignée T humaine continue de phénotype T_4 (Supt-1) cultivée en milieu RPMI, additionné de 10 % de sérum de veau foetal et de 1 % de glutamine.

L'efficacité de la chloroazodine va être étudiée à deux niveaux :

a) action sur l'infectivité du virus VIH-1 pour la lignée Supt-1.

b) action sur l'intégration du génome viral dans l'ADN chromosomal des cellules Supt-1.

Les résultats de ces essais sont donnés ci-dessous dans les Exemples 6 à 8.

Exemple 6

Essai de toxicité de la chloroazodine vis-à-vis des cellules Supt-1.

La chloroazodine à la dilution de 1/500, ce qui correspond à 2 mg/ml, est toxique pour les cellules Supt-1. Les dilutions de 1/1500 et de 1/3000, ce qui correspond à des concentrations de 660 µg/ml et de 330 µg/ml, ne diminuent par contre pas la viabilité cellulaire.

Exemple 7

Infectivité du virus VIH-1 pour la lignée Supt-1.

On fait incuber des préparations virales de VIH-1 à haut titre en présence de dilutions de chloroazodine de 1/1500

et de 1/3000 et pendant différents temps d'incubation. Pendant 30 minutes à 37°C, on traite préalablement les cellules Supt-1 par 10 µg/ml de polybrène, puis on les inocule avec les préparations de virus traités. On prévoit comme témoins, des cellules non inoculées, et des cellules inoculées par une préparation de virus non traités.

On détermine ensuite l'infectivité, à chaque passage cellulaire, de ces préparations en suivant la production virale (mesure de l'antigène p24 exprimé) dans les lysats cellulaires solubilisés des cellules Supt-1 examinées.

Les mesures du pouvoir infectieux du virus VIH-1 après incubation avec de la chloroazodine ressortent des tableaux 1 à 3 suivants, ainsi que des figures 1 à 3 qui correspondent aux tableaux 1 à 3. Sur ces figures, on trouve en ordonnée la densité optique (D.O.) et en abscisse le nombre de jours après l'infection. Le trait plein représente le témoin non traité, le trait interrompu la dilution de 1/1500 de chloroazodine, et le trait pointillé la dilution de 1/3000 de chloroazodine.

TABLEAUX
1. Mesure d'infectivité du virus VIH-1 après 1 minute d'incubation avec la chloroazodine. (Fig.1)

Temps après infect.(j.)	Tém. cell. (D.O.492)	Tém. virus	Virus + Chloro-azodine 1/1500	Virus + Chloro-azodine 1/3000
10	0,173 ± 0,008	0,253 ± 0,008	0,174 ± 0,002	0,173 ± 0,009
14	0,143 ± 0,002	0,169 ± 0,012	0,175 ± 0,016	0,149 ± 0,002
17	0,165 ± 0,016	0,563 ± 0,012	0,152 ± 0,016	0,172 ± 0,016
21	0,217 ± 0,025	0,822 ± 0,002	0,183 ± 0,026	0,202 ± 0,003
24	0,185 ± 0,016	0,398 ± 0,013	0,180 ± 0,008	0,166 ± 0,004

Blanc : 0,186 ± 0,004

2. Mesure d'infectivité du virus VIH-1 après 10 minutes d'incubation avec la chloroazodine. (Fig.2)

Temps après infect.(j.)	Tém. cell. (D.O.492)	Tém. virus	Virus + Chloro-azodine 1/1500	Virus + Chloro-azodine 1/3000
10	0,181 ± 0,010	0,222 ± 0,021	0,146 ± 0,004	0,202 ± 0,021
14	0,139 ± 0,011	0,345 ± 0,018	0,151 ± 0,006	0,146 ± 0,010
17	0,155 ± 0,005	0,779 ± 0,021	0,165 ± 0,013	0,157 ± 0,005
21	0,179 ± 0,010	0,784 ± 0,026	0,188 ± 0,016	0,182 ± 0,018
24	0,156 ± 0,008	0,322 ± 0,016	0,180 ± 0,008	0,166 ± 0,004

Blanc : 0,186 ± 0,004

3. Mesure d'infectivité du virus VIH-1 après 30 minutes d'incubation avec la Chloroazodine. (Fig.3)

Temps après infect.(j.)	Tém.cell. (D.O.492)	Tém. virus	Virus + Chloro-azodine 1/1500	Virus + Chloro-azodine 1/3000
10	0,163 ± 0,006	0,221 ± 0,005	0,185 ± 0,008	0,205 ± 0,013
14	0,164 ± 0,004	0,601 ± 0,025	0,142 ± 0,010	0,176 ± 0,005
17	0,151 ± 0,012	1,778 ± 0,023	0,176 ± 0,004	0,174 ± 0,015
21	0,166 ± 0,002	0,396 ± 0,010	0,194 ± 0,007	0,169 ± 0,000
24	0,170 ± 0,004	0,279 ± 0,006	0,163 ± 0,003	0,172 ± 0,031

Blanc : 0,186 ± 0,004

Il ressort de cet essai que la chloroazodine aux dilutions de 1/1500 et 1/3000 empêche totalement le virus VIH-1 de se multiplier dans les cellules Supt-1 et ceci après 1 minute, 10 minutes et 30 minutes d'incubation avec l'agent actif, à la température ordinaire.

Au microscope en contraste de phase, on n'a par ailleurs observé aucun effet cytopathogène pour les cellules inoculées avec du virus prétraité à la chloroazodine. Par contre des syncytia apparaissent dès le 14ème jour après l'infection avec la préparation virale témoin.

Exemple 8

Intégration du génome viral dans l'ADN chromosomal des cellules Supt-1.

Par amplification génétique grâce à une polymérase thermostable, on met en évidence la présence des gènes "gag", "LTR" et "env" du provirus VIH-1. Cette technique est appelée P.C.R. (Polymerase Chain Reaction) (CHIN-YIH OU et cons., Sciences, 239, 295-297, 1988).

Cette technique est appliquée pour la détection du provirus VIH-1 dans le génome des cellules Supt-1 inoculées par du virus VIH-1 incubé avec de la chloroazodine, comme décrit dans l'exemple 7.

Des oligonucléotides amplifiés et visibles aux UV grâce à du bromure d'éthidium apparaissent uniquement dans les tubes à essais qui correspondent à une inoculation par du virus VIH-1 non traité à la chloroazodine.

De même, après hybridation avec des sondes spécifiques pour les trois gènes recherchés, sondes marquées au P^{32} , on peut conclure à l'absence totale de provirus VIH-1 dans les cellules Supt-1 ayant reçu comme inoculats des virions VIH-1 traités à la chloroazodine aux dilutions de 1/1500 et 1/3000.

Il ressort par conséquent clairement des essais des exemples 6 à 8 que l'éradication des virus par la chloroazodine à faible concentration est totale dans les cellules traitées en un temps très bref (1 minute ou moins). Il est important de noter que cette activité remarquable de la chloroazodine a lieu en milieu organique.

Exemple 9

Des lymphocytes humains provenant du sang péri-
phérique de donneurs séro-négatifs (PBL) sont infectés par du VIH-1
5 provenant du surnageant de cellules Molt-3, c'est-à-dire de cellules
continuellement productrices de ces virus.

Au jour 8 de l'infection, celle-ci est contrôlée
par l'expression de l'antigène p 24 (Test Elisa, voir Exemple 7).

10 Quatre populations cellulaires sont étudiées quant
à leur mortalité :

1 des lymphocytes normaux en culture (Témoin A).

2 des lymphocytes normaux en présence de chloroazodine 1/3000.

3 des lymphocytes infectés non traités (Témoin B).

4 des lymphocytes infectés, en présence de chloroazodine 1/3000.

15

Tableau 4

Cellules	Durée (min.)	Nombre de cellules vivantes	Nombre de cellules mortes	% de cellules mortes
Témoins A	1	21	20	49 %
	10	26	20	43 %
	20	30	16	42 %
	180	16	22	58 %
Lymphocytes + chloroazodine 1/3000	1	15	20	57 %
	10	24	20	45 %
	25	30	18	50 %
	180	18	16	47 %
Témoins B	1	19	15	44 %
	10	20	17	46 %
	30	16	23	59 %
	30	180	12	19
Lymphocytes infectés + chloro- azodine 1/3000	1	17	31	65 %
	10	14	34	71 %
	30	21	39	54 %
	180	8	20	71 %

35

Les comparaisons montrent que les lymphocytes
infectés sont, en présence de chloroazodine, détruits plus fortement.

En effet les différences entre les témoins A et B et les lymphocytes sains + chloroazodine sont non significatives, alors que les cultures de lymphocytes infectés voient leur mortalité accrue de 15 % en présence de chloroazodine.

5 On peut donc conclure à l'existence d'une toxicité sélective de la chloroazodine pour des cellules infectées.

Exemple 10

10 Des cellules Molt-3 B, continuellement productrices de virus VIH, ont été traitées par de la chloroazodine à des concentrations de 1/1500 et 1/3000 pendant des périodes de 1 minute, 10 minutes et 30 minutes.

Les antigènes p 24 exprimés dans les surnageants de culture ont été évalués après 24 h., 48 h., 72 h. et 96 h.

15 Pour mesurer cet effet en contournant la toxicité du produit pour les cellules infectées, on a choisi de prendre un nombre cellulaire extraordinairement élevé de manière à conserver un nombre très faible, mais suffisant, de cellules vivantes après 96 h.

Tableau 5
 Mesure du pouvoir infectieux des virus VIH-1 dans des cellules Molt-3 B (densité optique).
 Temps après traitement Témoins cellulaires sans virus Cellules Molt-3 B Cellules Molt-3 B + chloroazodine 1/1500 Cellules Molt-3 B + chloroazodine 1/3000

		Durée du traitement(min)			Durée du traitement(min)			
		1	10	30	1	10	30	
24 h.	0,174	0,938	0,175	0,182	0,194	0,247	0,180	0,211
48 h.		0,802	0,175	0,181	0,155	0,154	0,176	0,162
72 h.		0,743	0,167	0,145	0,173	0,170	0,152	0,176
96 h.		1,180						

En conclusion, la chloroazodine est capable d'empêcher la production de VIH par des cellules infectées et en cas de repopulation par des cellules non infectées de permettre, après un laps de temps de 96 heures, d'obtenir des cultures non infectées.

5 **Exemple 11**

On a reproduit l'expérience de l'exemple 10, mais avec des lymphocytes humains infectés par du VIH-1. La chloroazodine a été utilisée à la dose de 1/3000 pendant 1 heure, 3 heures et 6 heures sur les cellules infectées.

Tableau 6

Mesure du pouvoir infectieux des virus VIH-1 dans des lymphocytes humains infectés (densité optique).

<u>Temps après traitement</u>	<u>Témoin cellulaire sans virus</u>	<u>Témoin cellulaire + virus</u>	<u>Lymphocytes + chloroazodine 1/3000</u>		
			<u>Durée du traitement (heures)</u>	<u>1</u>	<u>3</u>
4 jours	0,184	0,421	0,170	0,197	0,192
7 jours	0,199	0,390	0,170	0,158	0,203
11 jours	0,072	0,461	0,114	0,095	0,078

Les mêmes conclusions que celles déduites de l'exemple 10 peuvent être reproduites.

Afin de conserver un nombre suffisant de lymphocytes vivants il a fallu limiter l'expérimentation à 6 heures.

5 **Exemple 12**

On a évalué la toxicité de la chloroazodine à 330 µg/ml et de la chloroazodine associée à un tensio-actif quaternaire sur l'environnement, par évaluation de la toxicité aiguë sur le poisson.

10 Le produit, tel que prévu, lorsqu'il est utilisé pour la désinfection, ne peut atteindre le seuil de toxicité pour l'environnement mesuré et il peut donc être considéré comme sûr.

Exemple 13

Composition désinfectante.

15 On a préparé une composition désinfectante contenant, en plus de la chloroazodine, un mélange désinfectant de bromures d'alkyltriméthylammonium, dénommé cetrimide. Une étude de synergie a montré que cette composition était capable d'inhiber complètement en 5 minutes à 25°C, en présence de 10 % de sérum de veau foetal, les germes suivants : Bacillus cereus, Candida albicans, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Mycobacterium fortuitum, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella groupe B, Enterobacter agglomerans, Staphylococcus aureus, les virus Herpes simplex I, les virus de la stomatite vésiculaire, les rétrovirus, Aspergillus fumigatus, Microsporum canis, Trichophyton rubrum.

20

25

Sur base de cette constatation surprenante, une composition de comprimé à activité effervescente, même dans le sang et les matières organiques, a été mise au point.

30	Chloroazodine	330 mg
	Bromure d'alkyltriméthyl- ammonium (cetrimide)	100 mg
	Acide citrique	150 mg
	Acide tartrique	175 mg
	NaHCO ₃	375 mg
35	Avicel PH102	180 mg
	Lactose EFK	522 mg

- 20 -

Aerosil 200	3,8 mg
Benzoate de dénatonium	0,2 mg
pour 1 comprimé	1836 mg

Dose : 1 comprimé pour 1 litre d'eau.

5 Il doit être entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation décrites ci-dessus et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir de son cadre.

10 De nombreuses autres compositions désinfectantes ou pharmaceutiques peuvent être prévues en dehors de celles données à titre d'exemple, en suivant uniquement les formulations généralement appliquées dans le domaine concerné, qu'il s'agisse de produits de nettoyage, de compositions cosmétiques, de médicaments ou autres.

REVENDICATIONS

1. Agent actif pour combattre sur et/ou dans des objets inanimés les virus du groupe rétrovirus, en particulier les virus d'immunodéficience humaine VIH, caractérisé en ce qu'il est
5 constitué d'un composé organique chloré présentant en solution une libération stable et durable de chlore disponible.
2. Agent suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique chloré est actif vis-à-vis desdits virus en un temps inférieur à 5 minutes, de préférence de l'ordre
10 de 1 minute.
3. Agent suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le composé organique chloré est peu toxique à sa teneur efficace contre les rétrovirus.
4. Agent suivant l'une quelconque des revendications
15 1 à 4, caractérisé en ce que le composé organique chloré est actif en milieu organique.
5. Agent suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le composé organique chloré est choisi parmi le groupe des chloramines organiques.
- 20 6. Agent suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la chloramine organique est un dérivé N-chloro de sulfonamide.
7. Agent suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le dérivé N-chloro de sulfonamide est de la chloramine T (p-toluènesulfonechloramide sodique), de la dichloramine T (p-toluène-sulfonedichloramide), de la chloramine B (benzènesulfonechloramide sodique), ou de l'halazone (acide p-sulfonedichloroamidobenzoïque).
25
8. Agent suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la chloramine organique est un dérivé N-chloro de composé hétérocyclique contenant de l'azote dans le noyau.
- 30 9. Agent suivant la revendication 8, caractérisé en ce que le dérivé N-chloro est de l'halane (1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne) ou un isocyanurate chloré.
10. Agent suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la chloramine organique est un dérivé N-chloro d'amines condensées provenant de dérivés de guanidine.
35
11. Agent suivant la revendication 10, caractérisé

en ce que le dérivé N-chloro est de la chloroazodine (N,N'-dichloro-azodicarbonamide).

12. Agent suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la chloramine organique est un dérivé N-chloro d'anilide.

13. Composition de désinfection d'objets inanimés, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un agent suivant l'une quelconque des revendications 1 à 12 ainsi qu'un support approprié, et éventuellement d'autres agents désinfectants ou adjuvants courants.

14. Composition suivant la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution aqueuse de chloroazodine présentant une teneur en ce composé de l'ordre de 1 mg/ml à 300 µg/ml, en particulier de 660 µg/ml à 330 µg/l.

15. Composition suivant la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comprend de la chloroazodine et, comme autre agent désinfectant ou adjuvant, du cétrimide ou un laurylsulfate.

16. Utilisation d'un agent suivant l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou respectivement d'une composition suivant l'une ou l'autre des revendications 13 à 15, pour la désinfection, vis-à-vis des virus du groupe rétrovirus, en particulier des virus d'immunodéficience humaine VIH, d'objets inanimés.

17. Utilisation suivant la revendication 16, dans laquelle les objets inanimés à désinfecter sont des matériels sanitaires en matière plastique, textile ou caoutchouteuse, des instruments, appareils et vêtements médicaux et vétérinaires, des objets nécessitant une manipulation dans le domaine de l'alimentation, des instruments de cosmétologie, des véhicules sanitaires, des surfaces de sol et de paroi, des appareils sanitaires et hygiéniques, des eaux de piscine, des boissons, et des objets analogues.

18. Utilisation suivant la revendication 16, dans laquelle les objets inanimés à désinfecter sont des excréments, des résidus d'analyses de laboratoire, des échantillons prélevés d'un corps humain ou animal, et des objets analogues.

19. Utilisation suivant la revendication 16, dans laquelle les objets inanimés à désinfecter sont des compositions cosmétiques.

20. Utilisation suivant la revendication 16, dans

laquelle les objets inanimés à désinfecter sont des produits susceptibles d'entrer en contact avec la peau et les muqueuses d'un corps humain ou animal, éventuellement porteur de virus, produits dans lesquels ou sur lesquels ledit agent ou composition de désinfection forme
5 simultanément un milieu de barrière à la transmission des virus précités.

21. Utilisation suivant la revendication 20, dans laquelle les produits susceptibles d'entrer en contact avec la peau ou les muqueuses sont des gants de chirurgien ou de dentiste, des
10 pessaires, des condoms, et des objets analogues.

22. Utilisation d'au moins un composé organique chloré présentant en solution une libération stable et durable de chlore disponible, pour la fabrication d'une composition thérapeutique active contre les virus du groupe rétrovirus, en particulier les virus
15 d'immunodéficience humaine VIH.

23. Utilisation suivant la revendication 22, caractérisée en ce que les composés organiques chlorés utilisés sont actifs vis-à-vis desdits virus en un temps inférieur à 5 minutes, de préférence de l'ordre de 1 minute.

24. Utilisation suivant l'une ou l'autre des revendications 22 et 23, caractérisée en ce que les composés organiques chlorés utilisés sont peu toxiques et pharmaceutiquement compatibles à leur teneur efficace contre les virus du groupe rétrovirus.

25. Utilisation suivant l'une des revendications 22 à 24, caractérisée en ce que les composés organiques chlorés sont actifs en milieu organique.

26. Utilisation suivant l'une quelconque des revendications 22 à 25, caractérisée en ce que les composés organiques chlorés sont choisis parmi le groupe des chloramines organiques.

27. Utilisation suivant la revendication 26, caractérisée en ce que la chloramine organique est la chloramine-T (p-toluène-sulfonechloramide sodique).

28. Utilisation suivant la revendication 26, caractérisée en ce que la chloramine organique est la chloroazodine (N,N'-dichloro-azodicarbonamide).

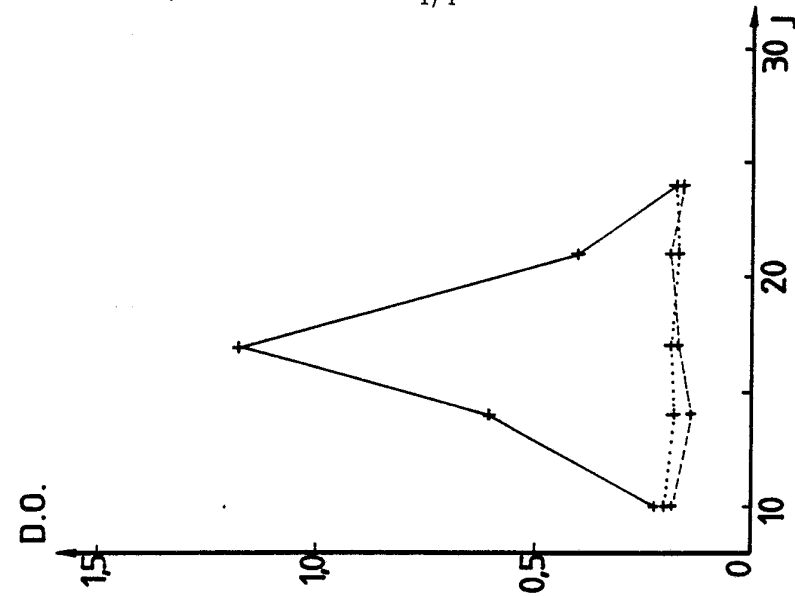


Fig.1.

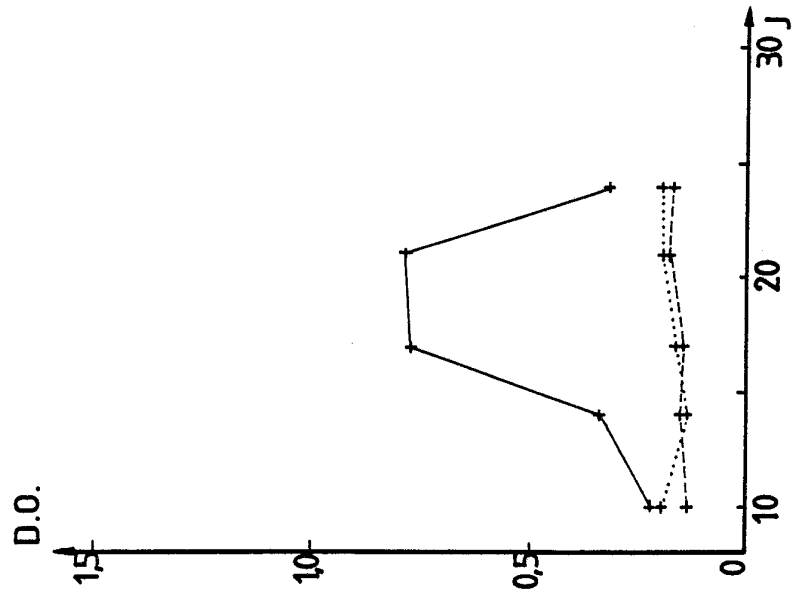


Fig.2.

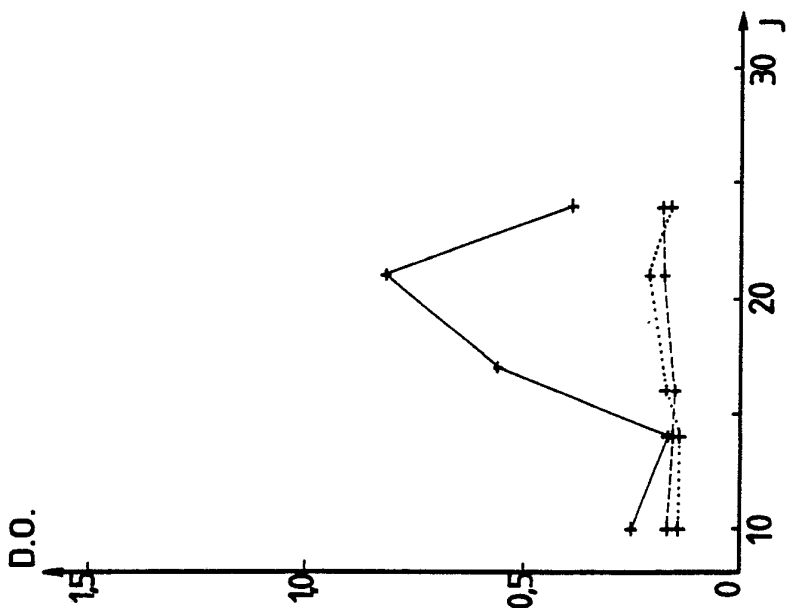


Fig.3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 90/02111

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁴		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁵ A 01 N 33/14; A 01 N 59/00, A 61 L 2/16, A 61 K 7/40, A 61 K 31/18, A 61 K 31/155		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	A 01 N, A 61 L, A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁶		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁸	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	"WHO AIDS series", edition 2, 20 November 1989, World Health Organization, (Geneva, CH) "Guidelines on sterilization and disinfection method effective against human immunodeficiency virus (HIV)", see pages 7-8, chapter "Decon- tamination of environmental surfaces with chlorine-releasing compounds"	1-9, 13, 16- 18
Y	---	10-12, 14, 15, 19-28
Y	US, A, 2275593 (I.E. MUSKAT et al.) 10 March 1942 see page 1, left-hand column, lines 4-22, 29-46; claim 1	10, 11, 14, 15
Y	US, A, 2157831 (M.G. MINAEFF et al.) 9 May 1939 see page 1, left-hand column, lines 43-46; page 2, right-hand column, lines 11-15; claim 1	22-27
	--	
	-./-	
<p>⁴ Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
18 February 1991 (18.02.91)	22 March 1991 (22.03.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
Y	US, A, 2073256 (SCHMELKES) 9 March 1937 see page 1, left-hand column, lines 1-7,17-28, right-hand column, lines 14-16; claims 2	28
Y	-- US, A, 3577532 (SCHNELLER) 4 May 1971, see column 3, lines 17-26, 38-40, 45-48; claim 1	19-21
Y	-- FR, A, 2112257 (WILKINSON SWORD LTD) 16 June 1972 see page 2, line 33 - page 3, line 7; page 3, lines 24-37; claims 1,6	12
A	-- GB, A, 421006 (WALLACE & TIERNAN PRODUCTS INC.) 10 January 1935, see page 2, lines 103-119; page 3, lines 104-111; claims 6,7	10,11, 16-18,20,21

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9002111

SA 42215

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 08/03/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.


Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 2275593		None	
US-A- 2157831		None	
US-A- 2073256		None	
US-A- 3577532	04-05-71	None	
FR-A- 2112257	16-06-72	GB-A- 1367067	18-09-74
		AT-A, B 314740	15-03-74
		AU-B- 462592	26-06-75
		AU-A- 3401071	05-04-73
		BE-A- 773330	17-01-72
		CA-A- 962944	18-02-75
		CH-A- 531463	15-12-72
		DE-A- 2147960	13-04-72
		LU-A- 63995	12-04-72
		NL-A- 7113572	10-04-72
		US-A- 3843548	22-10-74
GB-A- 421006		None	

EPO FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/EP 90/02111

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB⁵ : A 01 N 33/14, A 01 N 59/00, A 61 L 2/16, A 61 K 7/40, A 61 K 31/18, A 61 K 31/155		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁵	A 01 N, A 61 L, A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	"WHO AIDS series", édition 2, 20 novembre 1989, World Health Organization, (Geneva, CH) "Guidelines on sterilization and disinfection method effective against human immunodeficiency virus (HIV)", voir pages 7-8, chapitre "Decontamination of environmental surfaces with chlorine-releasing compounds"	1-9, 13, 16-18
Y	--	10-12, 14, 15, 19-28
Y	US, A, 2275593 (I.E. MUSKAT et al.) 10 mars 1942 voir page 1, colonne de gauche, lignes 4-22, 29-46; revendication 1	10, 11, 14, 15
	--	./.
<p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à 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</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque la document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
18 février 1991	22 MAR 1991	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Mme N. KUIPER 	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	US, A, 2157831 (M.G. MINAEFF et al.) 9 mai 1939 voir page 1, colonne de gauche, lignes 43-46; page 2, colonne de droite, lignes 11-15; revendication 1 --	22-27
Y	US, A, 2073256 (SCHMELKES) 9 mars 1937 voir page 1, colonne de gauche, lignes 1-7,17-28, colonne de droite, lignes 14-16; revendication 2 --	28
Y	US, A, 3577532 (SCHNELLER) 4 mai 1971 voir colonne 3, lignes 17-26,38-40, 45-48; revendication 1 --	19-21
Y	FR, A, 2112257 (WILKINSON SWORD LTD) 16 juin 1972 voir page 2, ligne 33 - page 3, ligne 7; page 3, lignes 24-37; revendications 1,6 --	12
A	GB, A, 421006 (WALLACE & TIERNAN PRODUCTS INC.) 10 janvier 1935 voir page 2, lignes 103-119; page 3, lignes 104-111; revendications 6,7 -----	10,11, 16-18,20,21

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

EP 9002111
SA 42215

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08/03/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A- 2275593		Aucun	
US-A- 2157831		Aucun	
US-A- 2073256		Aucun	
US-A- 3577532	04-05-71	Aucun	
FR-A- 2112257	16-06-72	GB-A- 1367067	18-09-74
		AT-A, B 314740	15-03-74
		AU-B- 462592	26-06-75
		AU-A- 3401071	05-04-73
		BE-A- 773330	17-01-72
		CA-A- 962944	18-02-75
		CH-A- 531463	15-12-72
		DE-A- 2147960	13-04-72
		LU-A- 63995	12-04-72
		NL-A- 7113572	10-04-72
		US-A- 3843548	22-10-74
GB-A- 421006		Aucun	

EPO FORM 10472