PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

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

(51) Classification internationale des brevets 6 :		(11) Numéro de publication internationale:
A61K 31/71	**A1**	**WO 96/01117**
		(43) Date de publication internationale: 18 janvier 1996 (18.01.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00819

(22) Date de dépôt international: 20 juin 1995 (20.06.95)

(30) Données relatives à la priorité:
94/08350 6 juillet 1994 (06.07.94) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA) [FR/FR]; Sophia Antipolis, 635, route des Lucioles, F-06560 Valbonne (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: CZERNIELEWSKI, Janusz [FR/FR]; 920, avenue des Fauvettes, F-06410 Biot (FR). ALLEC, Josiane [FR/FR]; "Les Vergers de Val Constance", 300, chemin de la Suquette, F-06600 Antibes (FR). BOUCLIER, Martine [FR/FR]; "L'Ile Verte", 66, allée Plaqueminier, F-06560 Valbonne (FR).

(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, B.; L'Oréal, 90, rue du Gal-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AU, BR, CA, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: DRUGS CONTAINING METRONIDAZOLE OR A SYNERGISTIC MIXTURE OF METRONIDAZOLE AND CLINDAMYCIN

(54) Titre: MEDICAMENTS A BASE DE METRONIDAZOLE OU D'UN MELANGE SYNERGETIQUE DE METRONIDAZOLE ET DE CLINDAMYCINE

(57) Abstract

The use of metronidazole or preferably a combination of metronidazole and clindamycin as the active principle for preparing pharmaceutical and particularly dermatological compositions for use in a topical anti-inflammatory treatment, is disclosed.

(57) Abrégé

L'invention concerne l'utilisation du métronidazole, ou de préférence d'une association de métronidazole et de clindamycine, comme principe actif, pour la fabrication de compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques, destinées à un traitement anti-inflammatoire par voie topique.

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	**GB**	Royaume-Uni	**MR**	Mauritanie
AU	Australie	**GE**	Géorgie	**MW**	Malawi
BB	Barbade	**GN**	Guinée	**NE**	Niger
BE	Belgique	**GR**	Grèce	**NL**	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	**HU**	Hongrie	**NO**	Norvège
BG	Bulgarie	**IE**	Irlande	**NZ**	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	**IT**	Italie	**PL**	Pologne
BR	Brésil	**JP**	Japon	**PT**	Portugal
BY	Bélarus	**KE**	Kenya	**RO**	Roumanie
CA	Canada	**KG**	Kirghizistan	**RU**	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SD**	Soudan
CG	Congo			**SE**	Suède
CH	Suisse	**KR**	République de Corée	**SI**	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kazakhstan	**SK**	Slovaquie
CM	Cameroun	**LI**	Liechtenstein	**SN**	Sénégal
CN	Chine	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
CZ	République tchèque	**LV**	Lettonie	**TJ**	Tadjikistan
DE	Allemagne	**MC**	Monaco	**TT**	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	**MD**	République de Moldova	**UA**	Ukraine
ES	Espagne	**MG**	Madagascar	**US**	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	**ML**	Mali	**UZ**	Ouzbékistan
FR	France	**MN**	Mongolie	**VN**	Viet Nam
GA	Gabon				

MEDICAMENTS A BASE DE METRONIDAZOLE OU D'UN MELANGE SYNERGETIQUE DE METRONIDAZOLE ET DE CLINDAMYCINE

La présente invention a trait, d'une manière générale, à l'utilisation du métronidazole, ou encore plus préférentiellement d'une association de métronidazole et de clindamycine, comme principe actif, pour la fabrication de compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques, destinées à un traitement anti-inflammatoire curatif et/ou prophylactique, par voie topique.

Le métronidazole, ou 2-méthyl-5-nitroimidazole-1-éthanol, est un produit déja connu en soi, largement utilisé pour le traitement par voie topique de la rosacée (acne rosacea), comme cela est par exemple décrit dans le brevet US 4 837 378. Toutefois, le ou les mécanismes d'action exacts par lesquelles le métronidazole traite cette affection restent, encore aujourd'hui, inconnus ou purement hypothétiques, certaines des explications avancées à cet égard n'étant en effet basées tout au plus que sur de simples modèles spéculatifs de type *in vitro*.

A l'inverse, il est maintenant bien établi que le métronidazole constitue un agent antimicrobien particulièrement actif, capable d'agir dans le traitement systémique de certaines infections anaérobies et parasitaires.

Ainsi, il n'existe, à la connaissance de la Demanderesse, aucune donnée publiée à ce jour concernant le potentiel anti-inflammatoire *in vivo* du métronidazole appliqué par voie topique.

Or, les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence que le métronidazole présente une bonne activité anti-inflammatoire après application topique *in vivo*.

Par ailleurs, il a été trouvé une synergie, au niveau de cette activité anti-inflammatoire, absolument remarquable dans le cas particulier où le métronidazole ci-dessus est en outre associé (association nouvelle en soi, notamment à titre de médicament) à de la clindamycine. Ce dernier résultat est d'autant plus inattendu et surprenant que la clindamycine, qui est un antibiotique déja connu et couramment utilisé dans le traitement de l'acnée par voie topique, ne présente en soi aucune, ou substantiellement aucune, activité anti-inflammatoire.

Toutes ces découvertes sont à la base de la présente invention.

Ainsi, la présente l'invention a pour objet l'utilisation du métronidazole pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à un traitement anti-inflammatoire.

D'autres caractéristiques, aspects, objets et avantages de l'invention apparaitront encore plus clairement à la lecture de la description qui va suivre, ainsi que des divers exemples concrets, mais nullement limitatifs, destinés à l'illustrer.

De préférence, la composition pharmaceutique est destinée à un usage topique.

Plus particulièrement, la composition pharmaceutique est donc une composition dermatologique.

Avantageusement, on utilise une association à base du mélange synergétique entre le métronidazole et la clindamycine pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à un traitement anti-inflammatoire.

La composition dermatologique est plus particulièrement destinée au traitement par voie topique de maladies ou affections cutanées présentant au moins une composante inflammatoire ou, à la fois, une composante inflammatoire et infectieuse.

Plus particulièrement, les maladies ou les affections de la peau correspondent à des inflammations cutanées accompagnant tout type de dermatoses telles que l'eczéma, le psoriasis, l'acné rosacé, l'acné vulgaire, les ulcères, les dermites séborrhéïques et les irritations induites par des agents chimiques, physiques ou mécaniques ou autres.

Dans ce qui suit, on entend par voie topique, toute technique d'administration d'un produit par application directe de ce dernier sur une partie superficielle (ou externe) du corps, telle que la peau, et par voie systémique, toute technique d'administration d'un produit par une voie autre que topique, par exemple orale et/ou parentérale.

L'administration des compositions selon l'invention peut donc être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire. Toutefois, de préférence, ces compositions sont conditionnées sous une forme convenant à une application par voie topique.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de métronidazole ou de métronidazole et de clindamicyne, qui sont donc plus particulièrement destinées au traitement de la peau ou des muqueuses, peuvent se présenter sous forme d'onguents, de crêmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou

nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée des actifs. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique. Des exemples de formulations à usage topique convenant particulièrement bien dans le cadre de la mise en oeuvre de la présente invention sont notamment donnés dans le brevet US-A- 4 837 378 précité, dont l'enseignement est, à cet égard, inclus à titre de référence dans la présente description.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Les compositions, de préférence à usage topique, selon l'invention contiennent du métronidazole à une concentration de préférence comprise entre 0,01 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition, et de la clindamycine (lorsqu'elle est présente) à une concentration de préférence comprise entre 0,1 % et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon un mode particulier et préféré de réalisation de la présente invention, la teneur globale du mélange [métronidazole + clindamycine] n'excède pas 5 à 10 % du poids total des compositions médicamenteuses.

Les compositions médicamenteuses selon l'invention peuvent bien entendu en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émollients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le péroxyde de benzoyle; des agents antifongiques tels que le kétokonazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des caroténoïdes et, notamment, le β-carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-triynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à la composition pharmaceutique de manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'addition envisagée.

On va maintenant donner, à titre nullement limitatif, plusieurs exemples destinés d'une part à démontrer les effets attachés à la présente invention, et, d'autre part, à illustrer diverses formulations concrètes conformes à l'invention.

EXEMPLE 1

Cet exemple a pour but de mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire topique *in vivo* du métronidazole et d'une association [métronidazole + clindamycine].

Le test utilisé pour évaluer cette activité est celui de l'oedème de l'oreille de souris induit par application topique d'acide arachidonique. Selon ce modèle, une application topique d'acide arachidonique sur l'oreille provoque une inflammation qui se caractérise par le développement rapide d'un oedème, ce dernier devenant maximal au bout d'une heure après l'application. La réponse oedémateuse est ensuite quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille. Il est à noter que les anti-inflammatoires classiques non stéroïdiens tels que les inhibiteurs de cyclooxygénases ou de lipoxygénases (Indométhacine, Naproxen, Phénylbutazone,...) ainsi que les agents capables de bloquer la fuite plasmatique vasculaire (vaso constricteurs,...) sont de bons inhibiteurs dans ce modèle.

Le protocole opératoire exact est le suivant : les souris sont tout d'abord pré-traitées avec le ou les produits actifs à évaluer, en procédant sur l'une de leur oreille à deux applications topiques par jour (2 x 25 µl ; une application le mâtin, l'autre le soir) d'une solution d'acétone contenant, à une concentration donnée, ce ou ces actifs ; ce pré-traitement est conduit pendant quatre jours consécutifs. Puis, le cinquième jour, les souris recoivent une dernière application (25 µl) de la solution contenant le ou les actifs à tester, et ceci deux heures avant l'application sur l'oreille ainsi pré-traitée de l'acide arachidonique destiné à générer l'oedème (25 µl d'une solution THF/Méthanol à 4% poids d'acide arachidonique). La réponse oedémateuse est alors quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille 1 Heure et 2 Heures après l'application de la solution d'acide arachidonique. Les résultats sont ensuite exprimés en % d'inhibition (après 1 h et après 2 h) de l'oedème par rapport à l'oedème observé sur l'autre oreille qui n'avait été, quant à elle, pré-traitée (dans les mêmes conditions que ci-dessus) que par une solution d'acétone sans actif (oreille et oedème témoin ou de référence). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Traitement	Doses	% inhibition	
		après 1 h	après 2 h
Métronidazole seul	2 %	**20**	**36**
Clindamycine seule	2 %	**(ni)**	**(ni)**
Métronidazole + Clindamycine	2 % + 2 %	**46**	**63**

(ni) : pas d'inhibition statistiquement significative

Les résultats ci-dessus mettent clairement en évidence d'une part la bonne activité anti-inflammatoire du métronidazole seul dans le cas d'un traitement par voie topique, et, d'autre part, l'activité anti-inflammatoire remarquable qui est attachée à l'association [métronidazole + clindamycine] dans ce même traitement, alors que la clindamycine, seule, ne présente par elle-même aucune activité significative.

EXEMPLE 2

On illustre ici un exemple concret de formulation conforme à l'invention se présentant sous la forme d'un gel à usage topique.

- Métronidazole		0,75 g
- Clindamycine phosphate		1,18 g
- Carbopol 980 (GOODRICH)		0,6 g
- Polyéthylène glycol 400		3 g
- Hydroxyde de sodium	qs	pH 5
- Conservateurs	qs	
- Eau déminéralisée	qsp	100 g

EXEMPLE 3

On illustre ici un exemple concret de formulation conforme à l'invention se présentant sous la forme d'une crème à usage topique.

- Métronidazole		0,75 g
- Sesquistéarate de méthyl glucose		1 g
- Alcool stéarylique		0,5 g
- Huile de vaseline fluide		6 g
- Polyéthylène glycol 400		2 g
- Sesquistéarate de méthyl glucose polyoxyéthyléné à 20 moles d'OE		5 g
- Carbopol 981 (GOODRICH)		0,4 g
- Glycérol		7 g
- Clindamycine phosphate		1,18 g
- Cyclométhicone		4 g
- Hydroxyde de sodium	qs	pH 5
- Conservateurs	qs	
- Eau déminéralisée	qsp	100 g

REVENDICATIONS

1- Utilisation du métronidazole pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à un traitement anti-inflammatoire.

2- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est destinée à un usage topique.

3- Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le métronidazole est associé à la clindamycine.

4- Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que la clindamycine est présente à raison de 0,1 % à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

5- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 ou 4, caractérisée par le fait que la teneur globale du mélange [métronidazole + clindamycine] n'excède pas 5 à 10 % du poids total de la composition.

6- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le métronidazole est présent à raison de 0,01 % à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.

7- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est une composition dermatologique.

8- Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la composition dermatologique est destinée au traitement de maladies ou affections cutanées présentant au moins une composante inflammatoire ou, à la fois, une composante inflammatoire et infectieuse.

9- Utilisation selon la revendication 8, caractérisée par le fait que lesdites maladies ou afffections cutanées consistent en des inflammations cutanées accompagnant tout type de dermatoses telles que l'eczéma, le psoriasis, l'acné rosacé, l'acné vulgaire, les ulcères, les dermites séborrhéïques et les irritations induites par des agents chimiques, physiques ou mécaniques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/00819

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/71

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,88 06888 (CURATEK PHARMACEUTICALS, INC) 22 September 1988 see abstract ---	1,2
X	US,A,4 837 378 (CURATEK PHARMACEUTICALS, INC.) 6 June 1989 see abstract ---	1,2
X	US,A,4 957 918 (LEONARD BLOOM; MARVIN S. TOWSEND) 18 September 1990 see abstract ---	1,2
X	J INFECT DIS,, VOL. 133, NO. 3. 1976 321-328, BUSCH D F et al 'ACTIVITY OF COMBINATIONS OF ANTI MICROBIAL AGENTS AGAINST BACTEROIDES-FRAGILIS' see abstract ---	3
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

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

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 September 1995	16. 10. 95

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PEDIATR INFECT DIS J (UNITED STATES), MAR 1987, VOL. 6, NO. 3, PAGE(S) 332-5, Brook I 'Synergistic combinations of antimicrobial agents against anaerobic bacteria.' see abstract ---	3
X	DRUGS UNDER EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH, vol.VIII, no.3, 1982 pages 227 - 229 GARCIA-RODRIGUEZ, J. A. ET AL. 'Synergic effect of metaonidazole with other drusgs against bacteroides of the fragilis group' see abstract -----	3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 95/00819

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-8806888	22-09-88	AU-B-	610495	23-05-91
		AU-A-	7233787	10-10-88
		EP-A,B	0305380	08-03-89
		FI-C-	88582	10-06-93
		KR-B-	9503919	20-04-95
		NO-B-	175883	19-09-94
US-A-4837378	06-06-89	AU-B-	3043289	11-08-89
		CA-A-	1297029	10-03-92
		DE-D-	68914365	11-05-94
		DE-T-	68914365	11-08-94
		EP-A-	0355152	28-02-90
		JP-T-	2503004	20-09-90
		WO-A-	8906537	27-07-89
US-A-4957918	18-09-90	NONE		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/FR 95/00819

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/71

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,88 06888 (CURATEK PHARMACEUTICALS, INC) 22 Septembre 1988 voir abrégé	1,2
X	US,A,4 837 378 (CURATEK PHARMACEUTICALS, INC.) 6 Juin 1989 voir abrégé	1,2
X	US,A,4 957 918 (LEONARD BLOOM; MARVIN S. TOWSEND) 18 Septembre 1990 voir abrégé	1,2
X	J INFECT DIS,, VOL. 133, NO. 3. 1976 321-328, BUSCH D F et al 'ACTIVITY OF COMBINATIONS OF ANTI MICROBIAL AGENTS AGAINST BACTEROIDES-FRAGILIS' voir abrégé	3

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
26 Septembre 1995	- 6. 10. 95

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

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PEDIATR INFECT DIS J (UNITED STATES), MAR 1987, VOL. 6, NO. 3, PAGE(S) 332-5, Brook I 'Synergistic combinations of antimicrobial agents against anaerobic bacteria.' voir abrégé	3
X	DRUGS UNDER EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH, vol.VIII, no.3, 1982 pages 227 - 229 GARCIA-RODRIGUEZ, J. A. ET AL. 'Synergic effect of metaonidazole with other drusgs against bacteroides of the fragilis group' voir abrégé	3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No
PCT/FR 95/00819

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-8806888	22-09-88	AU-B-	610495	23-05-91
		AU-A-	7233787	10-10-88
		EP-A,B	0305380	08-03-89
		FI-C-	88582	10-06-93
		KR-B-	9503919	20-04-95
		NO-B-	175883	19-09-94
US-A-4837378	06-06-89	AU-B-	3043289	11-08-89
		CA-A-	1297029	10-03-92
		DE-D-	68914365	11-05-94
		DE-T-	68914365	11-08-94
		EP-A-	0355152	28-02-90
		JP-T-	2503004	20-09-90
		WO-A-	8906537	27-07-89
US-A-4957918	18-09-90	AUCUN		