

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 906 773 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:

07.04.1999 Bulletin 1999/14(51) Int Cl.⁶: **A62D 3/00**(21) Numéro de dépôt: **98402407.5**(22) Date de dépôt: **30.09.1998**

(84) Etats contractants désignés:

**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**

Etats d'extension désignés:

AL LT LV MK RO SI(30) Priorité: **02.10.1997 FR 9712251**(71) Demandeur: **Etat-Francais représenté par le
Délégué Général pour L'Armement
00460 Armées (FR)**

(72) Inventeurs:

- **Le Guevel, Eric**
91220 Bretigny sur Orge (FR)
- **Moutiers, Gilles**
78000 Versailles (FR)
- **Terrier, François**
91130 Ris-Organis (FR)
- **Villien, Luc**
91820 Vayres sur Essonne (FR)

(54) **Composition de décontamination**

(57) L'invention concerne une composition de décontamination de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G

ou V, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon oxime/oximate de pK_a compris entre 7,5 et 8,6, particulièrement appropriée pour la décontamination de la peau ou même de muqueuses d'êtres vivants.

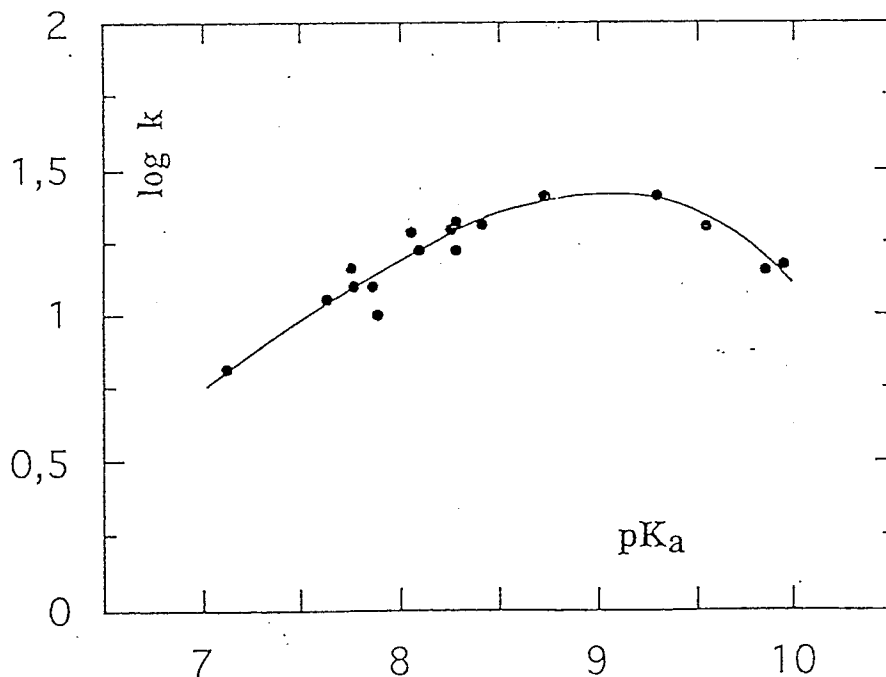


fig.1b

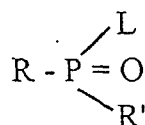
EP 0 906 773 A1

Description

[0001] La présente invention concerne la décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des composés organophosphorés neurotoxiques, tels que les organophosphates et les organophosphonates. La neutralisation transforme le composé toxique en un composé inoffensif.

[0002] Les composés organophosphorés inhibiteurs des cholinestérases sont utilisés notamment comme pesticides et insecticides (par exemple paraoxon, parathion) en agriculture et aussi comme toxiques de guerre potentiels, qui bloquent de façon irréversible la transmission nerveuse en se liant de manière covalente à l'acétylcholinestérase.

[0003] Les organophosphonates présentent la formule générale suivante :



[0004] Le BNPP (O,O-bis(4-nitrophényl) phénylphosphonate) en est un exemple, pour lequel R' = 4-NO₂-ArO, R = Ar, L = 4-NO₂-ArO.

[0005] Les toxiques de guerre sont répertoriés sous le nom d'agents G toxiques par inhalation (soman, sarin, tabun) ou d'agents V toxiques par voie percutanée (VX, VG).

[0006] Pour le sarin (O-isopropyl méthylfluorophosphonate), R' = iPrO, R = CH₃, L = F

[0007] Pour le soman (O-1,2,2-triméthylpropyl méthylfluorophosphonate), R' = OCHCH₃(C(CH₃)₃), R = CH₃, L = F

[0008] Pour le VX (O-éthyl, S-2-(diisopropylaminoéthyl)méthyl thiolophosphonate, L = SCH₂CH₂N(iPr)₂, R = CH₃, R' = EtO

[0009] Pour le VG (O-éthyl, S-2-(diisoéthylaminoéthyl) éthoxy thiolophosphonate, L = SCH₂CH₂N(C₂H₅)₂, R = R' = EtO

[0010] Pour le tabun (diméthylamino éthoxy cyanophosphonate), L = CN, R = EtO, R' = (CH₃)₂N

[0011] La menace posée par ces toxiques depuis la seconde guerre mondiale a suscité d'intenses recherches en matière de neutralisation des personnels et des matériels.

[0012] C'est ainsi que de nombreuses formulations chimiques ont été proposées pour leur destruction. La substitution nucléophile et l'oxydation sont les deux voies chimiques utilisées pour la destruction des agents toxiques à température ambiante.

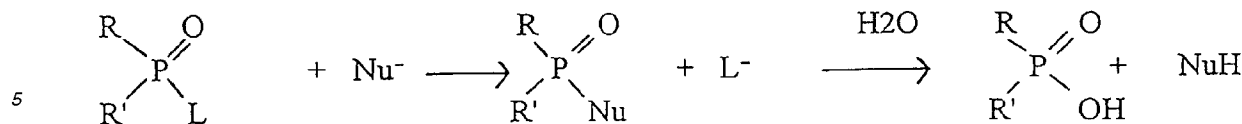
[0013] Des formulations très basiques ont été utilisées : carbonate de sodium, soude aqueuse ou alcoolique, potasse alcoolique pour détruire les composés organophosphorés toxiques en acides phosphoniques. Une formulation développée par l'armée américaine, le DS2, a la composition suivante : 70% diéthylènetriamine (DETA), 28% éther monométhylque de l'éthylène glycol et 2% soude. Ces formulations sont très agressives. D'autres formulations moins agressives se sont révélées efficaces : acides hydroxamiques, phénols et polyphénols, hydrates d'aldéhyde, amines dont la monoéthanolamine. D'autres auteurs se sont intéressés aux oximes, par exemple 2-PAM sous forme de chlorure de pyridinium 2-[hydroxyimino)méthyl]-1-méthyl dans l'article de C.D. Bedford, M. Miura, J.C. Bottaro, R.A. Howd et H.W. Nolen dans J. Med. Chem., 1986, 29, 1689. Une oxime synthétisée depuis quelques années, connue sous la dénomination CEB 1574 (3-[4-hydroxyiminométhyl]-1-pyridino propyl 3-méthylimidazol), est aussi efficace dans la neutralisation des toxiques de guerre organophosphorés.

[0014] Des formulations basées sur l'utilisation de milieux très oxydants ont été aussi développées : chloramine B, chlore, eau de javel, fichlor (sodium N,N'-dichloroisocyanurate), curox ou oxone (sel triple de permonosulfate de potassium), eau oxygénée, hydroperoxyde de tertiobutyle, perborates et peracides aryliques et aliphatiques en général. Ces formulations conviennent très bien pour des opérations rapides et brutales de destruction des toxiques. Très agressives, ces compositions ne peuvent en aucun cas être utilisées pour des actions de neutralisation douce sur l'homme ou l'animal ou même sur certains matériels à des fins de réutilisation.

[0015] Il existe d'autres formulations conçues avec le souci de concilier efficacité, non-agressivité et non-toxicité secondaire lors des opérations de neutralisation de tissus (vêtements), des parties exposées du corps ou de matériels fragiles.

[0016] Le brevet FR 2 676 368 divulgue une composition de neutralisation consistant en une solution aqueuse à pH compris entre 7 et 10 de monoperoxyphthalate de magnésium hexahydraté (MPPM) contenant un agent tensio-actif sel d'ammonium quaternaire substitué par des radicaux alkyles, mais cette composition se révèle instable aux pH proches de la neutralité, sa préparation devant être faite quelques minutes avant son utilisation.

[0017] L'hydrolyse ou la solvolysé par un nucléophile Nu- des toxiques a lieu selon la réaction suivante (I):



[0018] Pour une bonne catalyse nucléophile de l'hydrolyse ou de la solvolysé, la plupart des formulations proposées pour la neutralisation douce reposent sur l'utilisation de réactifs basiques de pKa supérieur ou égal à 9, tels que divers ions phénate, hydroxamate, oximate ou même alcoolate introduits sous forme de sels alcalins. Il en résulte que le pH des formulations se situe en moyenne 2 à 3 unités au-dessus du pH physiologique. Certaines d'entre elles font même appel à des solvants ou cosolvants non-aqueux ou à des ingrédients (agents chélatants, surfactants, macrocycles) dont les propriétés intrinsèques sont par nature destinées à renforcer la basicité des réactifs. Même si les conditions de pH décrites apparaissent acceptables au regard de l'objectif prioritaire visé, elles restent donc porteuses d'effets secondaires non négligeables d'autant que les réactifs basiques utilisés ne sont pas dénués d'agressivité ou même de toxicité (ions phénates). En outre, l'utilisation de solvants organiques et d'agents complexants tels que ceux décrits dans les brevets US 4.874 532, US 5 075 297, GB 2 239 598A complique les formulations tout en constituant une source additionnelle de nocivité. Le coût prohibitif de certains ingrédients apparaît par ailleurs peu compatible avec une formulation à grande échelle.

[0019] La présente invention a pour but de proposer une formulation simple mais très efficace pour la destruction dans des conditions très douces (pH = 7, réactifs non agressifs) d'agents de guerre chimique de type G (sarin, soman) ou de type V (VX), particulièrement appropriée pour la neutralisation de la peau ou même de muqueuses d'êtres vivants, et qui soit stable.

[0020] L'invention a donc pour objet une composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon oxime/oximate de pKa compris entre 7,5 et 8,6.

[0021] De préférence, la concentration en oxime est égale à la concentration en oximate.

[0022] Elle est basée sur la mise en évidence du fait que la réactivité nucléophile de la fonction oximate >C=NO^- vis-à-vis de centres électrophiles phosphorés est pratiquement maximale dès que l'on atteint une basicité de pKa de l'ordre de 8,3 - 8,6. Au delà, la nucléophilie apparaît au mieux constante ou même décroît à des basicités de l'ordre pKa = 10. En terme d'efficacité nucléophile, pour réaliser l'hydrolyse de composés organophosphorés selon la réaction (I), il n'y a donc a priori aucun avantage à utiliser des sels alcalins d'oximes (ou de phénols) de pKa supérieur ou égal à 8,6, tels que ceux classiquement utilisés : acétophénone oxime (pKa = 11,80) ou 2,3-butanedione oxime (pKa = 9,3).

[0023] Ce comportement est illustré sur les figures 1a et 1b, qui sont des graphes de Brönsted (log de la constante de vitesse en fonction du pKa) décrivant les résultats obtenus en étudiant des réactions d'hydrolyse catalysées par divers réactifs oximates en solution aqueuse. La figure 1a concerne un toxique G, le soman, et la figure 1b le BNPP. Comme on peut le voir, il n'existe qu'une très faible différence de réactivité (moins d'un facteur 2) entre les oximes de pKa de l'ordre de 8, fortement ionisées au pH physiologique et les oximes de pKa supérieur à 9 dont l'ionisation n'intervient qu'à des pH assez basiques et pour lesquelles l'effet de saturation est à son maximum.

[0024] Les figures 1a et 1b illustrent également le fait que tous les anions phénates présentent une réactivité nucléophile nettement plus faible que celle des réactifs oximates de même basicité. Aussi, en raison de cette extra-réactivité, les oximates alcalins de pKa de l'ordre de 8 ont, à des conditions de pH physiologique, un potentiel nucléophile supérieur ou égal à celui de tous les sels alcalins d'oxime ou de phénols utilisés jusqu'à présent.

[0025] Le comportement nucléophile de l'anion oximate est supérieur à celui des phénates, et croît jusqu'à un maximum atteint dans la gamme des pH 7,5 à 8,6, qui reste inchangé avec une augmentation de basicité du milieu. Ce comportement avait déjà été observé vis à vis d'un électrophile à centre carboné (l'acétate de paranitrophényl ou PNPA) par F. Terrier, P. MacCormack, E. Kizilian, J-C. Hallé, P. Demerseman, F. Guir, C. Lion dans J. Chem. Soc. Perkin Trans.2, 1991, 153, mais rien ne laissait présager qu'il puisse également concerner des électrophiles à centre phosphoré.

[0026] Comme le démontrent les essais décrits ci-dessous dans les exemples, l'action de simples compositions tampons d'oximes (oxime/oximate) obtenues par demi-neutralisation par une base forte d'une oxime neutre, permet de détruire avec efficacité et rapidité des toxiques comme le sarin, le soman et même le VX. Les solutions tampons peuvent mettre en oeuvre des oximes en solution aqueuse telles la 2-pyridinium aldoxime (2-PAM) sous forme de contrathion ou sulfate de méthyle et de pyridinium 2-[hydroxyimino]méthyl]-1-méthyl de $\text{pK}_a^{\text{H}_2\text{O}} = 7,75$, ou une carbaldoxime telle le CEB 1574 de $\text{pK}_a^{\text{H}_2\text{O}} = 8,05$ ou encore une dioxime telle que décrite dans le brevet FR 2 605 631.

EXEMPLE 1 : DESTRUCTION DU SARIN ET DU SOMAN PAR L'OXIMATE DE LA 2-PYRIDINIUM ALDOXIME

[0027] Une solution tampon 2-PAM (oxime/oximate) est utilisée pour la destruction du sarin et du soman dans les conditions suivantes :

température de 25 °C,
concentration totale en 2-PAM = 2×10^{-2} mole/litre avec des concentrations égales pour l'oxime(OxH) et l'oximate (Ox⁻) (10^{-2} mole/litre)
concentration en agent toxique = 10^{-3} mole/litre
force ionique 0,16 mole/litre (NaCl), pH = 7,75.

[0028] La vitesse de la réaction globale d'hydrolyse est trop élevée (temps de demi-réaction inférieur à 10 secondes) pour que la destruction des toxiques puisse être étudiée cinétiquement en suivant l'apparition des ions F⁻ libérés par une méthode de dosage potentiométrique utilisant une électrode indicatrice au fluor.

[0029] La rapidité de l'hydrolyse a été confirmée en procédant à la mesure des constantes de vitesse k des réactions dans des conditions expérimentales permettant d'obtenir des vitesses plus faibles. En fixant le pH par l'intermédiaire de tampons extérieurs non nucléophiles tels que l'HEPES (acide N-2-hydroxyéthylpipérazine-N'-éthane-2-sulfonique) à une valeur de 7,49, la concentration en ion oximate, forme active des formulations, peut être réduite, ce qui permet de ralentir l'hydrolyse.

[0030] Les concentrations en HEPES, sarin et 2-PAM sont respectivement de 10^{-1} mole/litre, 10^{-3} mole/litre, 4×10^{-3} mole/litre. Par suivi potentiométrique des concentrations en ion F⁻ libérées, la constante de vitesse k a été déterminée par unité de concentration (mole/l) : $5,3 \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$ ainsi que le temps de demi-réaction dans l'HEPES : 170 secondes. La constante de vitesse et donc le temps de demi-réaction correspondant aux conditions expérimentales de pseudo-premier ordre mises en jeu dans la formulation proposée (large excès en ion oximate par rapport au sarin), ont été calculées et sont respectivement $5,3 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ et 13 s.

[0031] Les concentrations en HEPES, soman et 2-PAM sont respectivement de 10^{-1} mole/litre, 10^{-3} mole/litre, 4×10^{-3} mole/litre. Par suivi potentiométrique des concentrations en ion F⁻ libérées, la constante de vitesse k a été déterminée par unité de concentration (mole/l) : $1,5 \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$ ainsi que le temps de demi-réaction dans l'HEPES : 500 s. La constante de vitesse et donc le temps de demi-réaction correspondant aux conditions expérimentales de pseudo-premier ordre mises en jeu dans la formulation proposée (large excès en ion oximate par rapport au soman), ont été calculées et sont respectivement $1,5 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ et 46 s.

[0032] Les temps de demi-réaction sont très faibles et impliquent une destruction rapide des toxiques.

EXEMPLE 2 : DESTRUCTION DU SARIN ET DU SOMAN PAR L'OXIMATE DU CEB 1574

[0033] Une solution tampon CEB 1574 est utilisée pour la destruction du sarin et du soman dans les conditions suivantes :

température de 25 °C,
concentration totale en CEB 1574 = 2×10^{-2} mole/litre avec des concentrations égales pour l'oxime et l'oximate (10^{-2} mole/litre)
Concentration en agent toxique = 10^{-3} mole/litre
Force ionique 0,16 mole/litre (NaCl), pH = 8,05.

[0034] La rapidité de l'hydrolyse a été ici aussi confirmée en procédant à la mesure de la constante de vitesse k des réactions dans des conditions expérimentales permettant d'obtenir des vitesses plus faibles. En fixant le pH par l'intermédiaire de tampons extérieurs non nucléophiles tels que le TAPS ou acide 3-[tris(hydroxyméthyl)méthylamino]-1-propane sulfonique à une valeur de 8,30, la concentration en ion oximate, forme active des formulations, peut être réduite, ce qui permet de ralentir l'hydrolyse.

[0035] Les concentrations en TAPS, sarin et CEB 1574 sont respectivement de 10^{-1} mole/litre, 10^{-3} mole/litre, 2×10^{-3} mole/litre.

[0036] Par suivi potentiométrique des concentrations en ion F⁻ libérées, la constante de vitesse k a été déterminée par unité de concentration (mole/l) : $8,2 \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$ ainsi que le temps de demi-réaction dans le TAPS : 100 s.

[0037] La constante de vitesse et donc le temps de demi-réaction correspondant aux conditions expérimentales de pseudo-premier ordre mises en jeu dans la formulation proposée (large excès en ion oximate par rapport au sarin), ont été calculées et sont respectivement $8,2 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ et 8,4 s.

[0038] Les concentrations en TAPS, soman et CEB 1574 sont respectivement de 10^{-1} mole/litre, 10^{-3} mole/litre, 2×10^{-3} mole/litre.

[0039] Par suivi potentiométrique des concentrations en ion F⁻ libérées, la constante de vitesse k a été déterminée par unité de concentration (mole/l) : $2 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ainsi que le temps de demi-réaction dans le TAPS : 300 s.

[0040] La constante de vitesse et donc le temps de demi-réaction correspondant aux conditions expérimentales de pseudo-premier ordre mises en jeu dans la formulation proposée (large excès en ion oximate par rapport au soman), ont été calculées et sont respectivement $2 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ et 34,6 s.

[0041] Les temps de demi-réaction sont très faibles et impliquent une destruction rapide des toxiques.

EXEMPLE 3 : DESTRUCTION DU VX PAR L'OXIMATE DE LA 2-PYRIDINIUM ALDOXIME

[0042] Pour des raisons de solubilité, les essais ont été effectués dans un milieu H₂O-méthanol 50-50 en volume. En l'absence d'un groupe partant permettant soit un suivi spectrophotométrique, soit un suivi fluorimétrique de la réaction, la dégradation du VX selon l'équation a été étudiée par RMN ³¹P.

[0043] Une solution tampon 2-PAM (oxime/oximate) est utilisée dans les conditions suivantes :

température de 25 °C,
concentration totale en 2-PAM = 0,5 mole/litre avec des concentrations égales pour l'oxime et l'oximate (0,25 mole/litre)
concentration en VX = 0,05 mole/litre
force ionique non constante, pH de l'ordre de 8.

[0044] La réaction est rapide (temps de demi-réaction de l'ordre de 120 s) et l'efficacité de la formulation est plus grande que celle mettant en jeu le réactif oxydant MPPM dans des conditions de concentration et de pH voisines. En outre, l'utilisation du MPPM nécessite un tampon extérieur, par exemple KHCO₃/KOH en mélange équimolaire. La concentration de MPPM est de 1,4 mole/l pour une concentration de VX de 0,14 mole/l.

[0045] L'avantage majeur des formulations proposées est la destruction rapide des toxiques dans des conditions douces appropriées à une neutralisation efficace des tissus physiologiques, sans générer de produits présentant à leur tour une toxicité notable.

[0046] L'efficacité peut être accrue en augmentant la concentration de l'oximate utilisée comme tampon.

[0047] Toute autre oxime de pKa compris entre 7,5 et 8,5 peut être substituée à la 2-PAM ou au CEB 1574 sans nuire à l'efficacité.

[0048] Les oximes de l'oxo-2 propanal (CH₃COCH=NOH), de l'oxo-2méthylsulfinyl-3 propanal (CH₃SOCH₂COCH=NOH), de l'oxo-2méthylthio-3 propanal (CH₃SCH₂COCH=NOH), de la 4-pyridiniumaldoxime sous forme de iodure de pyridinium 2-[hydroxyimino]méthyl-1-méthyl, ont des pKa en solution aqueuse compris dans la gamme 7,5 à 8,6 et sont tout aussi efficaces.

[0049] Les dioximes décrites dans le brevet FR 2 605 631 telles que toxogonine (1,3-bis[4-(hydroxyimino)méthyl-1-pyridino]-2-oxopropane) sous forme de dichlorure, TMB 4 (1,3-bis[4-(hydroxyimino)méthyl-1-pyridino]propane) sous forme de dibromure. La dioxime connue sous le nom R-665 (1,5-bis[2-hydroxyiminométhyl 1-méthyl]-3-pyridino-1,5dioxopentane) convient également sous forme de iodure.

[0050] Cette possibilité est importante pour une extension éventuelle de l'usage en thérapeutique de réactivation de l'acétylcholinestérase. A cet effet, il convient en effet de choisir des oximes possédant tout à la fois une bonne affinité pour l'enzyme et une bonne aptitude au franchissement de la barrière hématoencéphalique.

[0051] De plus, les mesures cinétiques sont simples car aucun cosolvant organique ou additif favorisant la complexation n'est mis en jeu, et le coût de mise en oeuvre est faible.

[0052] La formulation selon l'invention permet aussi la neutralisation d'autres composés organo-phosphorés, dont le parathion et le DFP (diisopropylphosphorofluoridate).

Revendications

1. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon oxime/oximate de pK_a compris entre 7,5 et 8,6.
2. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1, caractérisée en ce que la concentration en oxime est égale à la concentration en oximate.
3. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés,

phorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon de 2-pyridinium aldoxime,.

4. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon de CEB 1574.

5. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon de l'oxime de l'oxo-2 propanal.

6. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon de l'oxime de l'oxo-2 méthylsulfinyl-3 propanal.

7. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon de l'oxime de l'oxo-2méthylthio-3 propanal.

8. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon de 4-pyridinium aldoxime.

9. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon de toxogonine.

10. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon de TMB 4.

11. Composition de décontamination par neutralisation de milieux contaminés par des agents toxiques organo-phosphorés, en particulier de type G ou V, selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une solution tampon de R-665.

12. Application de la composition selon l'une des revendications 1 à 11 à la décontamination de la peau ou même de muqueuses d'êtres vivants.

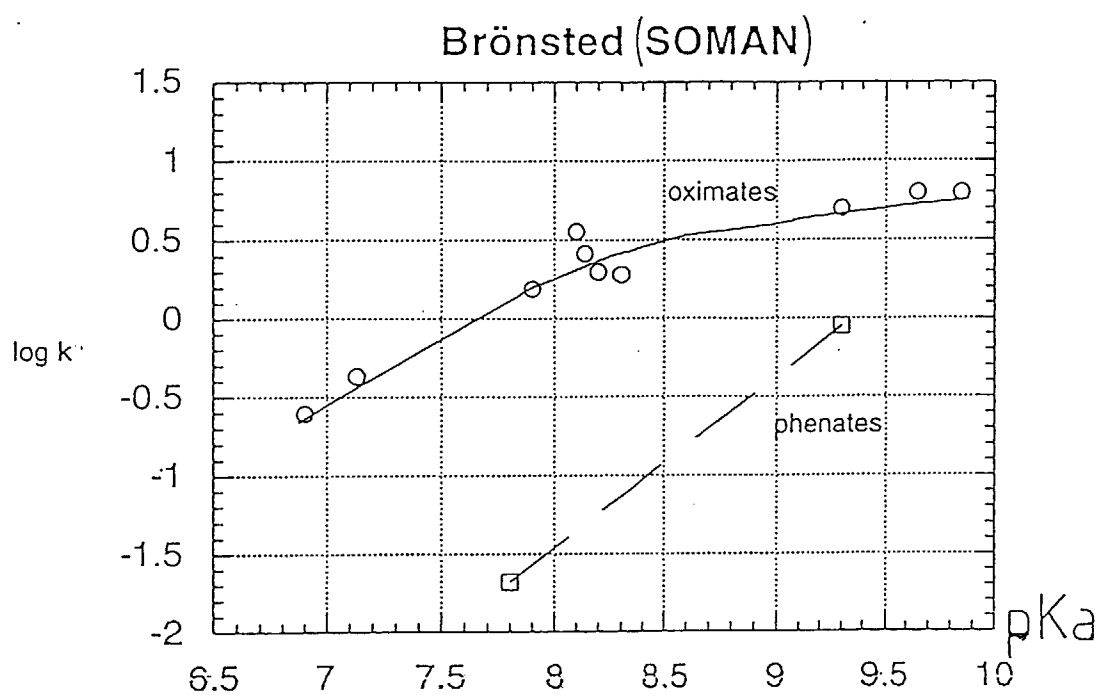


fig.1a

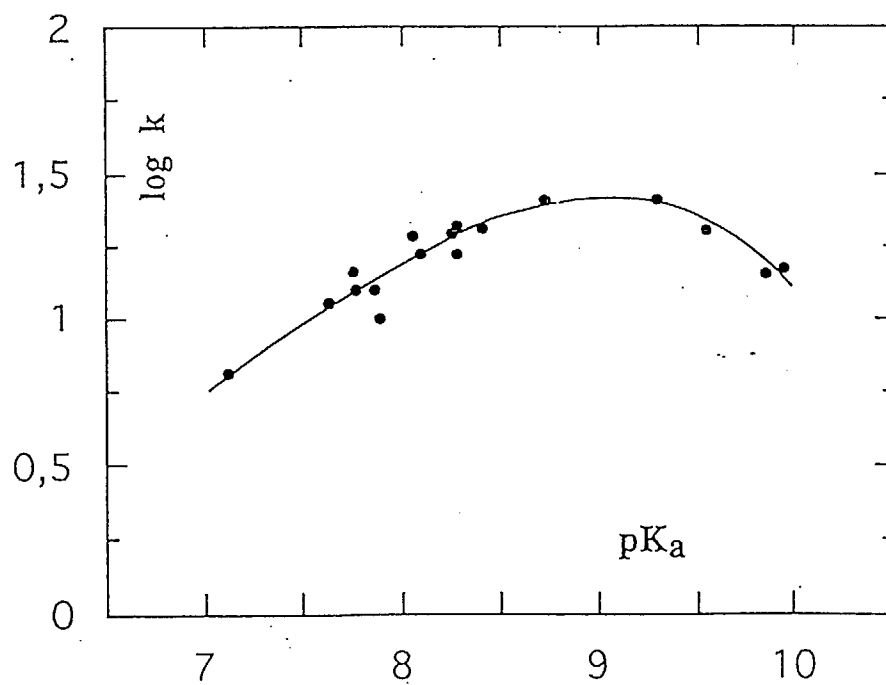


fig.1b



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 98 40 2407

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 23, 7 décembre 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 225768, WASER, P. G. ET AL: "Interaction of obidoxime with sarin in aqueous solution" XP002071446 * abrégé * & ARCH. TOXICOL. (1992), 66(3), 211-15 CODEN: ARTODN; ISSN: 0340-5761, 1992, ---	1, 9, 12	A62D3/00
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 70, no. 17, 28 avril 1969 Columbus, Ohio, US; abstract no. 76069, HARRIS, LARREL W. ET AL: "Effects of 2-pyridinium aldoxime methochloride and atropine in relation to elevation of blood pH in soman -poisoned dogs" XP002071447 * abrégé * & BIOCHEM. PHARMACOL. (1969), 18(2), 419-27 CODEN: BCPA6, 1969, ---	1, 3, 12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) A62D
A	DE 28 44 667 A (BATTELLE INSTITUT E V) 17 avril 1980 * page 10, ligne 20-22 * ---	1	
A	US 3 135 761 A (B.E.HACKLEY ET AL.) 2 juin 1964 * colonne 2, ligne 46 - colonne 3, ligne 21 * ---	1	
A	GB 1 098 128 A (CIBA) ---		
A	WO 92 07627 A (HER MAJESTY THE QUEEN AS REPRE) 14 mai 1992 ---		
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 25 novembre 1998	Examinateur Dalkafouki, A
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03/82 (F04C02)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 98 40 2407

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	US 5 075 297 A (BANNARD ROBERT A B ET AL) 24 décembre 1991 ---		
D,A	FR 2 605 631 A (FRANCE ETAT ARMEMENT) 29 avril 1988 -----		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 25 novembre 1998	Examineur Dalkafouki, A
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

EPO FORM 1503 03.92 (P04C02)