

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 736 552

②1 N° d'enregistrement national : **95 08686**

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 L 17/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 12.07.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 17.01.97 Bulletin 97/03.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE TEXTILE HI TEC SA
SOCIETE ANONYME — FR, INSTITUT TEXTILE DE
FRANCE — FR et DOMARD ALAIN — FR.

⑦2 Inventeur(s) : HOUARD WILLIAM, CHATELIN
ROGER, LEGER BENEDICTE, BOURGEOIS MICHEL
et DOMARD ALAIN.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : BEAU DE LOMENIE.

⑤4 PROCÉDE POUR PROLONGER LA DUREE DE BIORESORPTION D'UN MATERIAU IMPLANTABLE DANS L'ORGANISME A BASE DE CHITINE OU DE CHITOSANE ET MATERIAU OBTENU.

⑤7 Le procédé de l'invention est destiné à prolonger la durée de biorésorption d'un matériau médico-chirurgical implantable dans l'organisme et biorésorbable. Dans le cas où le matériau est à base de chitine, il consiste à faire subir audit matériau, une au moins des trois opérations suivantes: O-substitution, N-substitution et N-désacétylation. Dans le cas où le matériau est à base de chitosane, il consiste à faire subir audit matériau, une au moins des deux opérations suivantes: O-substitution et N-substitution, et une éventuelle opération de N-désacétylation. Dans les deux cas, le degré et le mode de substitution et/ou le taux d'acétylation ou d'acylation résiduel sont prédéterminés ou déterminés pour un taux donné de cristallinité du matériau en sorte d'obtenir une durée de biorésorption qui soit supérieure à six mois.

Le matériau médico-chirurgical obtenu peut avoir une durée de biorésorption comprise entre six mois et cinq ans. Par exemple, le taux de N-acétylation étant d'au plus 10%, sa durée de biorésorption est comprise entre 6 mois et 2 ans.

FR 2 736 552 - A1



PROCEDE POUR PROLONGER LA DUREE DE BIORESORPTION
D'UN MATERIAU IMPLANTABLE DANS L'ORGANISME A BASE DE
CHITINE OU DE CHITOSANE ET MATERIAU OBTENU

La présente invention concerne , dans le domaine médico-chirurgical, un
5 procédé spécialement conçu pour prolonger la durée de biorésorption d'un
matériau destiné à être implanté dans l'organisme et biorésorbable, c'est-à-
dire biodégradable naturellement par l'organisme, et étant à base de
composés qui sont assimilables à celui-ci. Elle concerne plus
particulièrement un matériau de ce type, à base de chitine ou de chitosane,
10 obtenu par ledit procédé qui présente une durée de biorésorption totale
supérieure à 6 mois et pouvant aller jusqu'à 5 ans.

En matière de matériau implantable dans l'organisme et en
particulier de sutures chirurgicales, le caractère biorésorbable est
habituellement recherché, de manière à permettre la reconstitution naturelle
15 des tissus qui se réalise par la colonisation par les cellules .

S'agissant de sutures chirurgicales, on connaît par le document
EP.O.051.421 des sutures mettant en oeuvre des fibres de chitine dont les
brins unitaires ont un titrage de 0,55 à 22,2 dtex et une résistance à la
traction à sec de 1,8g/dtex ou plus. Les sutures en question ont une
20 résistance à la traction et une flexibilité suffisantes pour leur application
comme sutures chirurgicales et , de plus, de bonnes propriétés de coutures
et de nouages dues à leur faible coefficient de frottement superficiel. Elles
sont absorbées in-vivo après avoir conservé la résistance nécessaire
pendant environ 10 jours.

25 Dans un exemple préféré de réalisation , le taux de conservation de
la résistance à la traction des noeuds a été mesuré : il est de 74% après
cinq jours, 18% après 15 jours et 0% après 30 jours. Ainsi les sutures
chirurgicales produites conformément à l'enseignement de ce document
sont des sutures à biorésorption rapide, avec une absorption lente en 10
30 jours puis plus rapide jusqu'à une absorption complète dans les 30 jours.

Comme indiqué dans ce document EP.O.051.421 , la chitine est un

polysaccharide constitué de poly (N - acétyl - D - glucosamine) qui contient un groupe amino-acétyle par motif. L'absorption par l'organisme est due notamment à la décomposition enzymatique provoquée par le lysozyme, qui est une enzyme protéolytique non spécifique , reconnaissant le
5 groupement AC-NH.

Par ailleurs on connaît le chitosane qui est un composé partiellement ou fortement désacétylé de la chitine . Le chitosane est donc un polysaccharide comportant des motifs unitaires glucosamine et d'autres N-acétyl glucosamine. On peut le caractériser par son degré d'acétylation,
10 c'est-à-dire sa proportion relative de motifs N-acétyl-glucosamine. Ce degré d'acétylation est généralement inférieur à 40%.

Dans un article intitulé "Cosmetic and pharmaceutical uses of chitin and chitosan" publié dans Cosmetic and pharmaceutical applications of polymers page 84 à 104, en 1991, il est précisé que la chitine est
15 hydrolysée à la fois par le lysozyme et la chitinase, tandis que le chitosane est hydrolysé par la chitosanase. Ce document fait état de travaux quant à l'incidence du degré d'acétylation sur la dégradation enzymatique . En particulier la figure 2 page 100 de ce document montre l'activité du
20 lysozyme obtenue à partir de blanc d'oeuf sur un chitosane présentant des degrés d'acétylation différents. On constate que l'activité du lysozyme commence à être significative à partir d'un degré d'acétylation de l'ordre de 40% avec un maximum vers 80%. A ce degré d'acétylation on est proche de la structure de la chitine. Par contre avec un degré d'acétylation de l'ordre de 20% et en-dessous de ce seuil aucune activité enzymatique du
25 lysozyme n'apparaît, dans les conditions opératoires prévues dans ce document.

Enfin dans la publication intitulée "High purity chitosan and alginate:preparation , analysis and applications" de Paul.A.SANDFORD, il est précisé que le chitosane est un biopolymère naturel composé de deux
30 sucres communs d'une part la glucosamine pour 75 à 85% et la N-acétyl-glucosamine pour 15 à 25%. Dans un exemple de réalisation, il est indiqué

que le chitosane peut donner lieu à des fibres flexibles résistantes et qui sont biorésorbables, destinées notamment aux pansements pour blessures et aux sutures. Cet exemple est illustré avec un tricot de fibres 100% chitosane dont il est indiqué que le degré d'acétylation est de 20%. Aucune indication n'est portée quant à la durée de résorption par l'organisme de ces sutures de chitosane.

A la connaissance du demandeur, les sutures chirurgicales proposées, à partir de chitine ou éventuellement de chitosane, ont des durées de résorption relativement courtes, qui n'excèdent pas quelques mois. Or en fonction des problèmes posés sur le plan chirurgical, il peut être souhaitable que la suture chirurgicale, comme d'ailleurs tout autre matériau implantable, puisse être résorbée par l'organisme sur une durée plus longue, supérieure à 6 mois, pouvant même aller jusqu'à 5 ans.

Le but que s'est fixé le demandeur est donc de proposer un procédé destiné à prolonger la durée de biorésorption d'un matériau médico-chirurgical, par exemple fibreux ou filamentaire, implantable dans l'organisme et biorésorbable à base de chitine ou de chitosane qui permette d'obtenir une durée de biorésorption déterminée, supérieure aux durées classiquement observées, pouvant notamment aller jusqu'à 5 ans.

Ce but est parfaitement atteint par le procédé de l'invention caractérisé en ce que s'agissant d'un matériau à base de chitine, il consiste à faire subir audit matériau, avant ou après filage, une au moins des opérations suivantes : O-substitution, N-substitution et N-désacétylation, le mode et le degré de substitution et/ou le taux d'acétylation ou d'acylation résiduel étant prédéterminé ou déterminé pour un taux donné de cristallinité du matériau pour obtenir une durée de biorésorption qui soit supérieure à 6 mois.

Lorsque, selon le procédé de l'invention, il s'agit uniquement d'une opération de N-désacétylation, la chitine étant transformée en chitosane, le taux de N-acétylation résiduel est d'au plus 20%.

Certes on connaissait le caractère biorésorbable du chitosane mais

rien ne pouvait conduire l'homme du métier à penser qu'il était possible de prolonger sur une très longue durée la biorésorption du matériau en chitosane en abaissant sensiblement le degré de N-acétylation.

5 Le demandeur a constaté que la durée effective de biorésorption est fonction , pour un taux de N-acétylation donné, d'un certain nombre de paramètres donnés susceptibles d'influencer l'accessibilité des motifs N-acétyl-glucosamine et la reconnaissance de ceux-ci par le lysozyme.

10 Parmi ces paramètres figure bien sûr le taux de cristallinité du matériau, notamment fibreux ou filamentaire. Figurent également le degré et le mode de substitution de la chitine ou du chitosane.

Selon une première variante du procédé de l'invention, mettant en oeuvre la chitine comme matériau fibreux ou filamentaire, on fait subir audit matériau après filage une opération de N-désacétylation suivie d'une opération de N ou de O-substitution. On obtient dans ce cas un composé
15 dérivé de type N ou O-propionylé, N ou O-butyroilé ou N ou O-pentanoylé... Le remplacement du groupement méthyle dans les motifs N-acétyl-glucosamine du chitosane par des groupements éthyle, propyle, butyle, pentyle... modifie la reconnaissance du groupement N-acétylglucosamine du fait de l'encombrement stérique. Il peut en être de même avec d'autres
20 types de substitution modifiant les forces de liaison mises en jeu autour du groupement CONH dans la structure polymérique du chitosane.

Selon une deuxième variante du procédé de l'invention, mettant en oeuvre la chitine, on fait subir audit matériau avant filage une opération de O-substitution et, après filage, une opération de N-désacétylation.

25 Dans ce cas, l'opération de N-désacétylation peut être suivie d'une opération de O-dés substitution, et éventuellement elle-même suivie d'une opération de N-substitution.

C'est un autre objet de l'invention que de revendiquer un procédé destiné à prolonger la durée de biorésorption d'un matériau, par exemple
30 fibreux ou filamentaire, médico-chirurgical implantable dans l'organisme et biorésorbable à base de chitosane. Ce procédé se caractérise en ce qu'il

consiste à faire subir audit matériau, l'une au moins des deux opérations suivantes : O-substitution et N-substitution, et éventuellement une opération complémentaire de désacétylation ou désacylation, le degré et le mode de substitution et/ou le taux d'acétylation ou d'acylation résiduel étant
5 prédéterminé ou déterminé, pour un taux donné de cristallinité du matériau, en sorte d'obtenir une durée longue de biorésorption qui puisse notamment aller jusqu'à 5 ans.

Dans tous les cas de figure évoqués ci-dessus, l'opération de désacétylation ou désacylation est réalisée, de préférence, par action de
10 la soude concentrée chaude en présence de thiophénol.

Avantageusement le traitement par action de la soude est réalisé en continu sur le matériau fibreux ou filamentaire dans des conditions opératoires telles que la désacétylation ou désacylation provoquée par la soude est différencié par la surface et le coeur des fibres ou filaments. Ainsi
15 il est possible d'obtenir des fibres ou filaments dont le taux d'acétylation ou acylation n'est pas uniforme dans sa section, étant plus élevé au coeur de la fibre que vers sa surface. Cette structure particulière permet de garder au matériau une résistance à la biodégradabilité pendant une période longue suivie d'une résorption rapide.

C'est un autre objet de l'invention que de revendiquer un matériau fibreux ou filamentaire médico-chirurgical implantable dans l'organisme et biorésorbable à base de chitine ou à base de chitosane qui se caractérise
20 par une durée de biorésorption comprise entre 6 mois et 5 ans.

Selon une première variante, le taux de N-acétylation est d'au plus
25 10% et la durée de biorésorption dudit matériau est comprise entre 6 mois et 2 ans.

Selon une seconde variante, ledit matériau ayant subi un traitement de N-substitution, il présente un taux de N-pentanoylation d'au plus 20% et sa durée de biorésorption est comprise entre 2 et 5 ans.

Le matériau implantable et biorésorbable de l'invention est
30 susceptible d'applications dans le domaine des implants orthopédiques en

intervention sur des ligaments, des tendons, dans le domaine cardio-vasculaire en intervention sur des vaisseaux sanguins, comme valves cardiaques etc dans le domaine de la chirurgie viscérale en intervention sur l'estomac, le colon etc ainsi que dans le domaine de la chirurgie esthétique.

5 De préférence ce matériau se présente sous la forme de fibres ou de filaments dont les brins unitaires ont un titrage de 1 à 20 dtex et une résistance à la traction à sec d'au moins 5 g/dtex.

La présente invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va être faite d'un exemple de réalisation d'une suture
10 chirurgicale réalisée à partir de fibres de chitosane à bas degré de N-acétylation.

Le filage du chitosane est bien connu, notamment par le document intitulé "Wet spinning of chitosan and acetylation of chitosan fibers" publié dans Journal of Applied Polymers Science volume 50 . 1773 -1779 (1993).
15 Le chitosane étant soluble dans la plupart des solutions aqueuses acides, à cause de ses groupements amines primaires, le filage peut être obtenu en voie humide à partir de telles solutions acides par une coagulation dans des bains aqueux alcalins. Dans ce document, il s'agissait d'une solution d'acide acétique à 2% et de bain de coagulation mettant en oeuvre de la
20 soude diluée.

Bien sûr les caractéristiques de titrage, de résistance et d'élongation des fibres obtenues sont fonction des conditions opératoires et en particulier du taux d'étirage lors du filage.

Il est à noter que dans le document précité, les fils de chitosane
25 obtenus subissent un traitement d'acétylation du chitosane en vue de les transformer en chitine. Cette manière de pratiquer se comprend par le fait que le filage du chitosane est beaucoup plus simple de mise en oeuvre que celui de la chitine qui nécessite une mise en solution avec des solvants tels que l'acide trichloracétique en combinaison avec un solvant organique du
30 type hydrocarbure chloré. Ainsi dans un premier temps on transforme la chitine en chitosane, on file le chitosane et on transforme les fibres de

chitosane obtenues en fibres de chitine.

Au contraire, dans le cadre de la présente invention, il est souhaité d'obtenir des fibres de chitosane non-substituée ayant un taux d'acétylation d'au plus 20% . En effet selon le demandeur grâce à ce faible taux d'acétylation , il est possible d'obtenir une durée de biorésorption dans l'organisme pouvant aller de 6 mois à 5 ans.

Selon le demandeur, la durée de biorésorption, pour un taux d'acétylation donné , est fonction du taux de cristallinité des fibres obtenues ainsi que de la substitution du groupement N-acétylglucosamine. La durée de biorésorption sera d'autant plus longue que les groupements N-acétylglucosamine seront difficilement accessibles par le lysozyme de l'attaque enzymatique. En particulier la durée de biorésorption augmentera avec le nombre de carbone du groupement alkyle venant en substitution du groupement méthyle dans le radical acétyle.

La reconnaissance du groupement N-acétyl-glucosamine peut également être modifiée par d'autres types de substitution telles que les O-substitutions qui modifient les forces de liaison mises en jeu autour du groupement CO-NH dans la structure polymère. Par O-substitution, on comprend une opération de substitution sur l'atome d'oxygène des fonctions hydroxyles tandis que par N-substitution on entend une opération de substitution sur l'atome d'azote. La durée de biorésorption du matériau implantable, de même d'ailleurs que son procédé d'obtention, dépendent de la composition chimique du polymère et donc de son degré et de son mode de substitution éventuelle.

Dans un mode particulier de réalisation, on est parti de chitosane du commerce, et qui a été dissout dans une solution aqueuse d'acide acétique à 2% , le degré d'acétylation étant de l'ordre de 20% . La solution a été filtrée avant l'introduction dans la chambre de filage où elle a subi un dégazage et mise sous vide. Après passage dans la filière, les filaments produits ont été coagulés dans un bain de soude diluée avec immersion sur une longueur de l'ordre de 1m. L'étirage a été réalisé dans de l'eau chaude

de 80 à 85°C et les filaments produits ont été lavés et séchés par passage sur des cylindres chauffants. Ce mode opératoire est conforme à celui qui a été décrit dans la publication précitée. On se reportera au contenu de ce document pour ce qui concerne la détermination des caractéristiques de titrage, de résistance et d'élongation en fonction des taux d'étirage mis en oeuvre et également de la concentration en soude du bain de coagulation.

Après filage, les fibres de chitosane ont subi un traitement supplémentaire par passage en continu dans un bain de soude concentrée, entre 80 et 130°C par exemple à une concentration entre 30 et 45%, suivi d'un lavage subséquent en eau chaude et d'un séchage. Du thiophénol est avantageusement ajouté à la soude pour éviter une éventuelle dégradation de la structure polymère du chitosane. Ce traitement à la soude concentrée conduit à la désacétylation du chitosane. Par exemple partant d'un chitosane ayant un degré d'acétylation de 20%, ce traitement a permis d'atteindre de manière fiable et contrôlée, en fonction de la température, de la concentration du bain de soude et du temps de séjour dans celui-ci, un taux d'acétylation pouvant varier de 0,5 à 10%.

Les fibres obtenues, réunies sous forme de fils, ont montré des caractéristiques techniques suffisantes tant au point de vue résistance dynamométrique qu'au point de vue de la résistance aux noeuds dans leur application au domaine des sutures chirurgicales.

Des essais de dégradation enzymatique par le lysozyme ont permis de conclure que la durée de résorption des fibres et filaments obtenus était comprise entre 6 mois et 2 ans pour un taux d'acétylation compris entre respectivement 10 et 0,5%.

Une durée de résorption plus longue peut être obtenue, conformément à l'invention, en altérant l'accessibilité du lysozyme, notamment en augmentant le taux de cristallinité des fibres. Ceci peut être réalisé en exerçant une tension lors du traitement à la soude concentrée, à l'instar de ce qui se produit lors du mercerisage du coton.

La durée de résorption peut également être augmentée en rendant

plus difficile la reconnaissance par le lysozyme des groupes N-acétylglucosamine présents dans le chitosane. Ceci peut être obtenu notamment en substituant le groupe méthyle dans les motifs N-acétylglucosamine du chitosane. On réalise ainsi des dérivés N-acylglucosamines . Plus le groupement alkyl substituant comporte un nombre élevé de carbone et plus la durée de résorption sera importante.

Ces substitutions ont pour effet de créer un empêchement stérique, limitant l'accessibilité du lysozyme au groupement N-acétylglucosamine, mais également de modifier les forces d'attraction à proximité de ce groupement.

On comprend qu'en intervenant sur ces différents paramètres, il est possible à l'homme du métier de faire varier , selon les besoins, la durée de résorption des fibres de chitosane à faible taux d'acylation selon l'invention. Il a été possible d'obtenir une durée de résorption pouvant aller jusqu'à 5 ans avec un taux de N-acylation de 0,5%, le groupement acyle étant un groupement pentanoyle.

L'invention n'est pas limitée au mode de réalisation qui vient d'être décrit à titre d'exemple non exhaustif . En particulier il est possible de faire subir au matériau à base de chitine, après filage, une opération unique de O-substitution , ou encore après une opération de N-désacétylation une opération de N-substitution ou une opération de O-substitution.

Il est également possible de faire subir au matériau à base de chitine une unique opération de O-substitution avant filage et , si besoin, après filage une opération de N-désacétylation , éventuellement complétée par une opération de O-dés substitution suivie éventuellement d'une opération de N-substitution.

Quant au matériau à base de chitosane , il est possible de lui faire subir après filage une opération de O-substitution ou une opération de N-substitution . Dans une autre variante le matériau à base de chitosane peut subir , préalablement au filage, une opération de N-substitution et / ou une opération de O-substitution.

Enfin le matériau médico chirurgical implantable selon l'invention n'est pas obligatoirement fibreux ou filamentaire; il peut être simplement massique.

REVENDEICATIONS

1. Procédé destiné à prolonger la durée de biorésorption d'un matériau médico-chirurgical implantable dans l'organisme et biorésorbable à base de chitine, caractérisé en ce qu'il consiste à faire subir audit matériau, une au
5 moins des trois opérations suivantes: O-substitution, N-substitution et N-désacétylation, le degré et le mode de substitution et/ou le taux d'acétylation ou d'acylation résiduel étant prédéterminé ou déterminé pour un taux donné de cristallinité du matériau en sorte d'obtenir une durée de biorésorption qui soit supérieure à six mois.
- 10 2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'on fait subir au matériau une seule opération qui est une opération de N-désacétylation en sorte que le taux d'acétylation résiduel est d'au plus 20%.
3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce s'agissant d'un matériau fibreux ou filamentaire on fait subir audit matériau après filage
15 une opération de N-désacétylation suivie d'une opération N ou O-substitution.
4. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que s'agissant d'un matériau fibreux ou filamentiare on fait subir audit matériau avant filage une opération de O-substitution et, après filage, une opération de N-
20 désacétylation.
5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'opération de N-désacétylation est suivie d'une opération de O-dés substitution, éventuellement suivie d'une opération de N-substitution.
6. Procédé destiné à prolonger la durée de biorésorption d'un matériau
25 médico-chirurgical implantable dans l'organisme et biorésorbable à base de chitosane, caractérisé en ce qu'il consiste à faire subir audit matériau, une au moins des deux opérations suivantes : O-substitution et N-substitution, et une éventuelle opération de N-désacétylation, le degré et le mode de substitution et/ou le taux d'acétylation ou d'acylation résiduel étant
30 prédéterminé ou déterminé pour un taux donné de cristallinité du matériau pour obtenir une durée de biorésorption qui soit supérieure à six mois.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que l'opération de N-désacétylation ou de N-désacylation est réalisée par action de la soude concentrée chaude en présence de thiophénol.
8. Matériau médico-chirurgical implantable dans l'organisme et
5 biorésorbable à base de chitine, obtenu par le procédé de la revendication 1, ou à base de chitosane, obtenu par le procédé de la revendication 6, caractérisé en ce qu'il a une durée de biorésorption comprise entre six mois et cinq ans.
9. Matériau selon la revendication 8 dont le taux de N-acétylation est d'au
10 plus 10% , et dont la durée de biorésorption est comprise entre 6 mois et 2 ans.
9. Matériau selon la revendication 7 , ayant subi un traitement de N-substitution, dont le taux de N-pentanoylation est d'au plus 20% et dont la durée de biorésorption est comprise entre 2 et 5 ans.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO-A-93 06136 (FIDIA SPA) 1 Avril 1993 * page 3, ligne 13 - page 6, ligne 27 * * page 9, ligne 19 - page 10, ligne 11 * ---	1-9
A	EP-A-0 615 979 (FIDIA SPA) 21 Septembre 1994 * colonne 13, ligne 40 - colonne 14, ligne 43 * ---	1-9
A,D	EP-A-0 051 421 (UNITIKA LTD) 12 Mai 1982 ---	
A	EP-A-0 328 050 (DU PONT) 16 Août 1989 ---	
A	US-A-4 619 995 (HAYES ERNEST R) 28 Octobre 1986 ---	
A	FR-A-2 701 711 (CENTRE NAT RECH SCIENT) 26 Août 1994 -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61L C08B
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
26 Mars 1996		Cousins-Van Steen, G
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1