

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1001687A5

NUMERO DE DEPOT : 8801184

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 06 Février 1990

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 14 Octobre 1988 à 14h00
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : DEBIOPHARM S.A.
rue du Petit-Chêne 38, LAUSANNE(SUISSE)

représenté(e)s par : DELLERE Robert, BUREAU VANDER HAEGHEN, Avenue de la
Toison d'Or, 63 - 1060 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : COMPOSITION A BASE DE POLYESTERS POUR LA LIBERATION CONTROLEE DE
SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES.

INVENTEUR(S) : Speiser Peter, Klausiusstrasse 25, Zürich (CH);Schleuniger Urs,
Klausiusstrasse 25, Zürich (CH);Orsolini Piero, c/o Cytotech S.A., route du Levant 31,
Martigny (CH);Heimgartner Frédéric, c/o Cytotech S.A., route du Levant 31, Martigny
(CH)

Priorité(s) 14.10.87 CH CHA 402287

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 06 Février 1990
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L.
Directeur.

1
Composition à base de polyesters pour la libération
contrôlée de substances médicamenteuses

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique, plus particulièrement une composition permettant la libération prolongée et contrôlée d'une dose efficace d'une substance médicamenteuse déterminée.

Il existe de nombreux exemples de traitements thérapeutiques dans lesquels il est souhaitable d'obtenir, à l'aide d'une seule administration, une libération prolongée dans le temps de la substance médicamenteuse et contrôlée quant à la dose passant dans l'organisme. Diverses solutions ont déjà été proposées dans ce domaine, tels des implants sous-cutanés ou des suspensions injectables de micro-particules ou de microcapsules. De telles compositions sont à base de polymères biocompatibles et biodégradables, par exemple à base de polymères ou copolymères d'acide D,L-lactique et/ou glycolique (voir par ex. EP-A-0052510 et EP-A-0058481).

Dans la pratique, d'intéressants résultats ont été obtenus lors de traitements thérapeutiques au moyen de polypeptides tels que le LHRH ou ses analogues, utilisés sous forme de microparticules ou de microcapsules injectables, à base d'un copolymère d'acide D,L-lactique et glycolique (env. 50:50), d'un poids moléculaire moyen de l'ordre de 50'000 environ. Ce type de copolymère s'hydrolysant relativement facilement in vivo, on est de ce fait contraint d'utiliser des formes à poids moléculaire élevé: dans de tels cas, pour la synthèse, on doit recourir à l'emploi de catalyseurs de polymérisation organo-métalliques et, en fin de réaction, on doit en éliminer impérativement toute trace, pour des motifs d'ordre toxicologique. De telles opérations sont souvent fort longues et fort coûteuses.

De façon plus générale, on constate que les techniques de polymérisation exempte de catalyseurs organo-métalliques se prêtent mal à la préparation de polymères biodégradables d'un poids moléculaire moyen de l'ordre de 30'000 et plus.

Afin de prévenir en outre une dégradation par hydrolyse trop rapide, *in vivo*, de ce type de polymère (lactide-co-glycolide), on est forcé de préparer des microparticules ou des microcapsules injectables de dimension moyenne relativement élevée: lors de l'injection, on observe très souvent une réponse inflammatoire des tissus, parfois fort douloureuse pour le sujet traité.

On a constaté de plus dans certains cas, que la régularité de la libération d'une substance médicamenteuse de type peptidique sous forme de microparticules (voir par ex. EP-A-0058481) était source de difficultés, notamment lorsqu'il s'agissait d'éviter le phénomène de libération biphasique.

L'industrie pharmaceutique est de ce fait toujours à la recherche de polymères biodégradables aptes à être utilisés comme supports de substances médicamenteuses, notamment en vue d'une libération prolongée et contrôlée de la substance active, et qui ne présenteraient pas les inconvénients énumérés ci-dessus, inhérents aux polymères biodégradables préconisés à ce jour. La présente invention offre une solution avantageuse à ce problème; elle est définie à la revendication 1.

On connaît en effet certains polyesters ou copolyesters dérivés d'acides carboxyliques du cycle de Krebs tels les acides succinique, malique, fumarique ou oxaloacétique par exemple et de polyols tels des triols comme le glycérol, le mannitol ou le sorbitol: selon US-A-3978203, on peut entre autres les utiliser à titre de supports de substances médicamenteuses, principalement des stéroïdes, sous forme de matrices. Les polyesters décrits présentent cependant un poids moléculaire moyen relativement élevé, compris entre 20'000 et 200'000 environ. Dans US-A-4481353, on préconise l'emploi de polyesters d'acides du cycle de Krebs tels que ceux mentionnés plus haut et de diols aliphatiques en C_2 à C_8 dans la préparation d'articles chirurgicaux tels que microtubulures, ligatures ou sutures par exemple. Dans ce brevet cependant, on ne mentionne ni ne

suggère l'emploi de ce type de polyesters comme support de substances médicamenteuses.

La présente invention se rapporte à une classe bien définie de polyesters ou copolyesters que l'on peut avantageusement utiliser dans le but visé. Il s'agit plus particulièrement de polymères, copolymères ou mélanges de polymères et/ou copolymères biodégradables d'un acide dicarboxylique choisi parmi les acides du cycle de Krebs et d'un diol aliphatique contenant 4 atomes de carbone ou du 1,4-cyclohexane-diméthanol. A titre d'acide dicarboxylique du cycle de Krebs, on utilise de préférence l'acide fumarique ou succinique et, à titre de diol aliphatique en C₄, le 1,4-butanediol ou le 2,3-butanediol, en sus du 1,4-cyclohexane-diméthanol.

Selon l'invention, on peut avantageusement utiliser un polymère tel le poly-1,4-butylène-succinate, le poly-1,4-butylène-fumarate, le poly-1,4-cyclohexane-diméthylène-succinate ou fumarate, ou encore le poly-2,3-butylène-succinate ou fumarate. On peut utiliser les polyesters susmentionnés à l'état pur ou sous forme de mélanges d'au moins deux polyesters susnommés. Selon l'invention, on peut également utiliser un copolymère d'acides fumarique et succinique et de 1,4- ou de 2,3-butanediol par ex. On peut aussi utiliser un copolymère d'acide fumarique et de 1,4- et de 2,3-butanediol. D'intéressants résultats ont été obtenus à l'aide de poly-1,4-butylène-succinate, poly-1,4-cyclohexane-diméthylène-succinate et de poly-2,3-butylène-fumarate, bien que cette énumération ne soit pas limitative.

Dans une mise en oeuvre particulière de l'invention, on peut en outre utiliser l'un des polymères ou copolymères susmentionnés en mélange avec un polymère ou copolymère d'un acide alpha-hydroxycarboxylique tel l'acide D ou L-lactique et l'acide glycolique. Des résultats intéressants ont été obtenus à l'aide de mélanges de poly-1,4-butylène-succinate et de poly-D,L-lactide-co-glycolide.

Les polymères, plus précisément les polyesters, utilisés selon la présente invention se caractérisent par un

poids moléculaire moyen relativement bas, le plus généralement compris entre 2'000 et 50'000 env., de préférence inférieur à 10'000. Ceci présente un avantage déterminant quant à leur synthèse, qui peut être effectuée sans aucun recours à des catalyseurs organo-métalliques de polymérisation. Ils peuvent être aisément obtenus au moyen des techniques usuelles telles la polymérisation en phase fondue (melt phase polymerisation) en présence d'un catalyseur organique d'estérification (acide p-toluène-sulfonique par ex.) ou la polymérisation en phase perlée (pearl phase polymerisation).

Les polyesters ainsi obtenus se caractérisent par un comportement lipophile plus marqué que celui des polymères ou copolymères d'acides lactique ou glycolique connus à ce jour; ils sont en outre moins sensibles à la dégradation par hydrolyse que ces derniers. Cette particularité permet d'atteindre aisément l'un des buts visés, à savoir la préparation de microparticules ou de microcapsules injectables de très petites dimensions, de l'ordre de quelques microns ou quelques dizaines de microns seulement.

Les polyesters susmentionnés ou leurs mélanges sont aptes à la réalisation de toute forme de support pour substances médicamenteuses: on peut envisager à cet effet une matrice au sein de laquelle est dispersée ou solubilisée la substance active, telles des billes, implants, microsphères ou microparticules par exemple. Ces polyesters ou leurs mélanges sont particulièrement bien adaptés à la mise en oeuvre des techniques de microencapsulation de substances actives, telles la microencapsulation par séparation de phases ou la microencapsulation par évaporation (solvent evaporation microencapsulation). Pour obtenir les supports sous la forme convenable, on peut également mettre en oeuvre des procédés tels que la dessiccation à chaud (spray drying), la cryodessiccation (spray congealing) qui conduisent toutes deux à l'obtention de microparticules contenant la substance active ou encore l'extrusion, qui permet la préparation d'implants de formes prédéterminées. Il s'agit là de techniques connues: certaines d'entre elles seront décrites plus en détail dans les exemples ci-dessous.

Pour la préparation de microcapsules, on utilise de préférence des polyesters de poids moléculaire moyen de l'ordre de 2'000 à 5'000 env., par exemple de l'ordre de 2'500 environ. Dans une mise en oeuvre particulière de l'invention, on utilise un tel polyester en mélange avec un copolymère d'acide D,L-lactique et glycolique (env. 50:50) de poids moléculaire moyen compris entre 35'000 et 60'000 env., de préférence de l'ordre de 45'000 environ. Cette énumération n'est cependant pas exhaustive.

Selon les cas, on peut en outre incorporer à la masse de polymère un agent modificateur d'hydrolyse biocompatible, tel un acide carboxylique comme l'acide citrique, ou encore un sel tel le chlorure de sodium (neutre) ou le carbonate de sodium (alcalin).

Malgré leur caractère lipophile mentionné plus haut, les polyesters objets de la présente invention présentent une affinité suffisante pour des substances médicamenteuses hydrophiles telles que des polypeptides. A titre de substances médicamenteuses, on utilisera par exemple des polypeptides comprenant de 3 à 60 unités d'acides aminés, naturels ou synthétiques, ou encore un dérivé de polypeptide tel un sel non toxique d'un polypeptide. Par exemple, on pourra avantageusement utiliser un décapeptide telle l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante et de l'hormone de stimulation des follicules (LHRH) ou l'un de ses analogues naturels ou synthétiques, ou encore l'hormone de libération de la tyrosine (THRH), l'insuline, la somatostatine ou l'un de ses analogues synthétiques, la calcitonine humaine ou animale, l'hormone de croissance humaine ou animale, l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH), un cardiopeptide tel l'ANP (humain 1-28) ou un interféron naturel ou recombiné. De telles substances actives se prêtent bien aux diverses techniques de microencapsulation.

De façon plus générale, les substances médicamenteuses que l'on peut avantageusement utiliser dans la préparation de compositions selon l'invention peuvent être choisies parmi les substances à effet antiinflammatoire,

antitumoreux, immunodépresseur, antithrombotique, neuroleptique, antidépresseur, antihypertenseur ou un sel non toxique de telles substances. Cette énumération n'est pas exhaustive.

En règle générale, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent la substance médicamenteuse choisie à raison de 0,5 à 20% en poids environ, bien que de telles limites puissent être dépassées selon les cas. L'une des formes préférentielles de telles compositions consiste en microparticules ou microcapsules injectables ayant une taille moyenne comprise entre 1 et 500 microns env., dispersées dans un véhicule destiné à une injection par voie parentérale.

Administrée in vivo, ou placée dans un environnement aqueux de type physiologique, la composition pharmaceutique selon l'invention libère la substance médicamenteuse dans le milieu ambiant de façon constante durant une période d'au moins 1 semaine.

Les exemples ci-après sont destinés à illustrer la présente invention, sans pour autant la limiter.

Exemple 1

Préparation d'un polyester d'acide succinique

29,25 g (0,25 mole) d'acide succinique ont été mélangés à 22,53 g (0,25 mole) de 1,4-butanediol, 0,43 g d'acide p-toluène-sulfonique (1% en poids basé sur le rendement théorique en polyester) et 90 ml de toluène, le tout étant placé dans un réacteur muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre, d'une introduction de gaz inerte (N_2) et d'un séparateur d'eau. Le mélange de réaction a été porté à 110°C et, après 10 h de chauffage, on a effectué un premier prélèvement de polymère afin d'en déterminer la viscosité intrinsèque (I.V. - intrinsic viscosity). Des prélèvements ont été effectués à intervalles réguliers jusqu'à obtention d'un indice I.V. de 0,34 (mesuré à 25°C dans le chloroforme): à partir de ce moment-là, le chauffage a été interrompu et le mélange de réaction laissé refroidir à température ambiante, sous agitation.

Exemple 2Préparation d'un polyester d'acide succinique

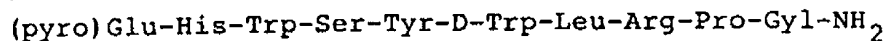
47,24 g (0,40 mole) d'acide succinique ont été mélangés à 60,57 g (0,42 mole) de 1,4-cyclohexane-diméthanol, le tout étant placé dans un réacteur muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'un pont à distiller adapté à une introduction de gaz inerte (N_2), ainsi qu'à une pompe à vide. Une fois le mélange réactionnel mis sous atmosphère inerte, la température a été progressivement portée de 130 à 170°C sur une durée de 22 h pour être ensuite maintenue à 180°C sous une pression de 1 mm Hg. Après 72 h de chauffage à cette température et refroidissement à 25°C env., on a recueilli le polymère désiré présentant un indice I.V. de 0,27 (mesuré à 25°C dans le chloroforme).

Exemple 3Préparation d'un polyester d'acide fumarique

34,83 g (0,3 mole) d'acide fumarique ont été mélangés à 28,4 g (0,315 mole) de 2,3-butanediol et placés dans un réacteur identique à celui décrit à l'exemple 2. Une fois placé sous atmosphère inerte, le mélange de réaction a été progressivement porté à une température de 130 à 180°C durant 6 h, puis maintenu à 170-180°C durant 20 h sous une pression de 5 mm Hg. On a ainsi recueilli le polymère désiré présentant un poids moléculaire moyen de 2'000 env. (mesure de la pression de vapeur par osmométrie).

Exemple 4Préparation d'une composition pharmaceutiqueà base de polyester par microencapsulation

0,10 g d'un décapeptide de formule



(dénommé par la suite LHRH-D-Trp₆) ont été mis en suspension dans une solution de 2,0 g de poly-1,4-butylène-succinate (indice I.V. 0,35; voir exemple 2) dans 100 ml de chlorure de méthylène. La suspension obtenue a ensuite été émulsifiée avec une solution de 1,35 g de méthylcellulose dans 500 ml d'eau distillée (vitesse de rotation 1900 rpm), puis le

solvant organique éliminé par évaporation rotative (vitesse de rotation 470 rpm) durant 2 h à 40°C sous une pression de 380 mm Hg. Les microcapsules résultantes ont été ensuite filtrées, lavées avec H₂O froide et finalement séchées sous vide.

Exemple 5

Préparation d'une composition pharmaceutique à base de polyester par microencapsulation

0,037 g de LHRH-D-Trp₆ ont été mis en suspension dans une solution de 1,0 g de poly-1,4-butylène-succinate (poids moléculaire moyen 2600) dans 36 ml de chlorure de méthylène, puis 30 ml d'huile de silicone ont été progressivement ajoutés à la suspension, à raison de 5 ml/min environ, à température ambiante. La suspension résultante, contenant les microcapsules embryonnaires, a ensuite été versée sous bonne agitation dans 3000 ml de 1,1,2-trichloro-trifluoro-éthane (FREON 113) maintenus à température ambiante. Après 5 min d'agitation, les microcapsules résultantes ont été filtrées puis séchées sous vide.

L'analyse des microcapsules ainsi obtenues a démontré que celles-ci étaient totalement exemptes de toute trace de solvant résiduel, notamment de FREON 113. A titre de comparaison, on observe un résidu de solvant de 5% en poids au moins lors de la préparation, dans des conditions identiques, de microcapsules à partir de copolymère de D,L-lactide-glycolide.

Exemple 6

Préparation d'une composition pharmaceutique à base d'un mélange de polymère et copolymère par microencapsulation

0,037 g de LHRH-D-Trp₆ ont été mis en suspension dans 36 ml de chlorure de méthylène contenant en solution le mélange suivant:

- 0,40 g de poly-1,4-butylène-succinate (poids moléculaire moyen env. 2600)
- 0,60 g de copolymère de D,L-lactide-glycolide 50:50 (poids moléculaire moyen env. 45'000).

Après avoir subi les traitements décrits à l'exemple 5, la suspension obtenue a conduit à l'obtention de microcapsules présentant les caractéristiques suivantes: au moyen d'un traitement de solubilisation avec le diméthyl-formamide, on a mis en évidence que le copolymère de D,L-lactide-glycolide constituait le noyau des microcapsules et que le poly-1,4-butylène-succinate constituait la paroi externe de ces microcapsules.

On a de plus observé que les microcapsules séchées présentaient une meilleure fluidité à l'écoulement que des microcapsules comparables, préparées soit à partir de copolymère de D,L-lactide-glycolide uniquement, soit à partir de poly-1,4-butylène-succinate uniquement.

Des résultats comparables ont été obtenus à partir de mélanges contenant 0,20, respectivement 0,30 g de poly-1,4-butylène-succinate (poids moléculaire moyen env. 2600) pour 0,80, respectivement 0,70 g de copolymère de D,L-lactide-glycolide 50:50 (poids moléculaire moyen env. 45'000).

Exemple 7

Détermination de l'activité d'une composition pharmaceutique sous forme de microcapsules

On a utilisé pour ces essais des microcapsules de LHRH-D-Trp₆ préparées selon le procédé de l'exemple 5, convenablement séchées et stérilisées.

Les microcapsules ont été injectées à des rats (sujets de laboratoire) à raison de 300 microgrammes/kg, sous forme de suspension aqueuse stérile (1% TWEEN/2% NaCMC). Les dosages sanguins de LHRH-D-Trp₆ libéré et de testostérone ont été effectués par mesure radioimmunitaire, selon les techniques standards. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après (mesures effectuées sur 4 sujets).

Période (jours)	LHRH-D-Trp ₆ (ng/ml)	Testostérone (ng/ml)
0	0,05	3,58
0,25	7,09	non dét.
2	1,53	7,15
4	0,32	1,25
7	0,28	1,13
11	0,23	1,07
14	0,07	1,40
18	0,06	1,72
21	0,07	1,55
25	0,07	2,40

Après une phase de stimulation initiale (initial burst effect), le LHRH-D-Trp₆ est libéré de façon continue et à un taux constant jusqu'au 11ème jour et même au-delà. Le taux de testostérone décroît pour atteindre dès le 4ème jour un niveau de castration; ce niveau de castration se maintient jusqu'au 21ème jour.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique destinée à la libération prolongée et contrôlée d'une dose efficace de substance médicamenteuse, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de support de substance médicamenteuse un polymère, un copolymère ou un mélange de polymères et/ou copolymères biodégradables d'un acide dicarboxylique choisi parmi les acides fumarique et succinique et d'un diol aliphatique choisi parmi le 1,4-butanediol, le 2,3-butanediol et le 1,4-cyclohexane-diméthanol.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère ou copolymère a un poids moléculaire moyen compris entre 2'000 et 50'000, de préférence entre 2'000 et 10'000.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le mélange de polymères et/ou copolymères comprend au moins un polymère ou copolymère d'un acide dicarboxylique choisi parmi l'acide fumarique et l'acide succinique et d'un diol choisi parmi le 1,4-butanediol, le 2,3-butanediol et le 1,4-cyclohexane-diméthanol et au moins un polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou glycolique.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou glycolique a un poids moléculaire moyen compris entre 35'000 et 60'000 et représente de préférence de 60 à 80% en poids du mélange de polymères et/ou copolymères.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent modificateur de l'hydrolyse du polymère.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la substance médicamenteuse est une substance à effet antiinflammatoire, antitumoreux, immunodépresseur, antithrombotique, neuroleptique, antidépresseur, antihypertenseur ou un sel non toxique d'une telle substance.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la substance médicamenteuse est un polypeptide ou un dérivé de polypeptide tel un sel non toxique d'un polypeptide.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le polypeptide est un décapeptide telle l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante et de l'hormone de stimulation des follicules (LHRH) ou l'un de ses analogues naturels ou synthétiques, ou encore l'hormone de libération de la tyrosine (THRH), l'insuline, la somatostatine ou l'un de ses analogues synthétiques, la calcitonine humaine ou animale, l'hormone de croissance humaine ou animale, l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH), un cardiopeptide tel l'ANP (humain 1-28) ou un interféron, naturel ou recombiné.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle contient la substance médicamenteuse à raison de 0,5 à 20% en poids environ.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de matrice au sein de laquelle est dispersée ou solubilisée la substance médicamenteuse, telles des billes ou des implants, des microparticules ou des microsphères, ou sous forme de microcapsules.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de microparticules ou de microcapsules injectables ayant une taille moyenne comprise entre 1 et 500 microns, dispersées dans un véhicule destiné à une injection par voie parentérale.

12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que lorsqu'elle est administrée in vivo, ou placée dans un milieu aqueux de type physiologique,

elle libère la substance médicamenteuse dans le milieu
ambiant de façon constante durant une période d'au moins 1
semaine.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8801184
BO 1393

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.4)
D,Y	US-A-3 978 203 (WISE) * Colonne 1, ligne 1 - colonne 2, ligne 12; colonne 4, exemple 6; revendications * ---	1-14	A 61 K 9/52 A 61 K 9/16 A 61 K 9/22 A 61 K 47/00
Y	EP-A-0 144 534 (ALLIED CORP.) * Page 6, ligne 13 - page 14, ligne 12; pages 16,17, exemple 3; revendications 6,7,15 * ---	1-14	
Y	FR-A-2 404 436 (ETHICON, INC.) * En entier; en particulier pages 8,9, exemple 2 * ---	1-14	
Y	WO-A-7 800 011 (GARCHING INSTRUMENTE) * En entier; en particulier pages 9,10, exemple 3; pages 11,12, exemples 6,7 * -----	1-14	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 K A 61 L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
09-06-1989		BENZ K. F.	
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	

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

BE 8801184
BO 1393

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 21/06/89
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- 3978203	31-08-76	Aucun	
EP-A- 0144534	19-06-85	US-A- 4594407	10-06-86
		AU-A- 3265684	28-03-85
		CA-A- 1239875	02-08-88
		JP-A- 60096257	29-05-85
		US-A- 4670286	02-06-87
FR-A- 2404436	27-04-79	US-A- 4186189	29-01-80
		AU-B- 518227	17-09-81
		AU-A- 3683478	06-12-79
		CA-A- 1100042	28-04-81
		DE-A- 2842089	05-04-79
		GB-A- 1592829	08-07-81
		JP-A- 54052721	25-04-79
WO-A- 7800011	21-12-78	EP-A- 0006853	23-01-80