

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 952 823**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **09 05212**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 31/498 (2006.01), A 61 P 33/06**

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 30.10.09.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 27.05.11 Bulletin 11/21.

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) : *SANOFI AVENTIS Société anonyme*  
— FR.

⑦2 Inventeur(s) : FRAISSE LAURENT et STRUXIANO  
ANNIE.

⑦3 Titulaire(s) : SANOFI AVENTIS Société anonyme.

⑦4 Mandataire(s) : SANOFI AVENTIS.

⑤4 UTILISATION DE LA FERROQUINE DANS LE TRAITEMENT OU LA PREVENTION DU PALUDISME.

⑤7 La présente invention a trait à l'utilisation de la ferro-  
quine, de son métabolite N-déméthylé, ou de l'un de leurs  
sels pharmaceutiquement acceptables, dans le traitement  
et/ou la prévention d'infections causées par un parasite du  
genre Plasmodium, dont le cycle de vie comprend une pha-  
se de latence hépatique chez l'hôte humain.

**FR 2 952 823 - A1**



## UTILISATION DE LA FERROQUINE DANS LE TRAITEMENT OU LA PREVENTION DU PALUDISME

La présente invention se rapporte à la mise en œuvre d'actifs utiles pour  
5 la prévention et/ou le traitement d'infections par le parasite *Plasmodium vivax* et,  
plus généralement, par un parasite du genre *Plasmodium*, dont le cycle de vie  
comprend une phase de latence hépatique chez l'hôte humain.

Plus précisément, la présente invention concerne la mise en œuvre de la  
ferroquine ou son métabolite N-déméthylé à cet effet.

10 Le paludisme est l'une des premières causes infectieuses de mortalité au  
monde et touche annuellement plus de 5 000 000 de personnes, parmi lesquelles  
3 000 000 décèdent chaque année.

Ce fléau touche principalement l'Afrique sub-saharienne, l'Asie du Sud-  
Est et l'Amérique Latine.

15 On distingue généralement quatre espèces principales de *Plasmodium*,  
responsables de la transmission du paludisme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium*  
*vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*, les deux premières étant les plus  
répandues.

Les parasites *P. falciparum* et *P. vivax* se distinguent l'un de l'autre en  
20 terme de couverture géographique et au niveau de leur cycle de développement dans  
l'hôte humain.

*P. vivax* constitue l'espèce plasmodiale la plus répandue sur tous les  
continents, excepté en Afrique subsaharienne où *P. falciparum* prédomine, malgré la  
présence de *P. malariae* qui peut parfois y causer jusqu'à 1/3 des cas de paludisme et  
25 celle de *P. ovale*, néanmoins plus rare (Mendis K. *et al.*, The Neglected Burden of  
*Plasmodium Vivax Malaria*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 2001, **64** (1-2 suppl) : 97-106).

Plus précisément, le parasite *P. vivax* se situe majoritairement en Asie du  
Sud-est et dans le Pacifique où il serait responsable de 49 % des cas du paludisme,  
mais également, dans une moindre mesure, dans les territoires d'Afrique de l'Est et  
30 du Sud. Il est en fait présent dans les populations afro-asiatiques, notamment au  
Kenya, en Tanzanie ainsi que dans les îles de l'Océan Indien, comme par exemple à  
Madagascar. Par ailleurs, la prévalence de cette espèce augmente en Amérique du

Sud et Amérique Centrale, avec de 71 à 81 % des cas de paludisme. On le retrouve notamment au Pérou, en Bolivie et en Guyane Française. Ce sont également 81 % des cas de paludisme qui sont imputables à

5 *P. vivax* dans les régions méditerranéennes de l'Est et 100 % dans les pays de l'ex-URSS.

Les estimations concernant la prévalence géographique de ce parasite varient selon la méthodologie utilisée, mais une chose est sûre, l'importance de ce parasite a été largement sous-estimée.

Concernant le développement du parasite, les quatre espèces précitées  
10 sont toutes transmises *via* une piqure de moustique Anophèle femelle. Une fois dans l'hôte humain, le parasite gagne les cellules hépatiques, y subit une phase de réplication asexuée et conduit à la formation de vésicules, les schizontes. Les vésicules ainsi formées sont libérées dans les sinusoides hépatiques pour rejoindre ensuite la circulation sanguine et y répandre un flot de jeune mérozoïtes pré-  
15 érythrocytaires prêts à infecter les globules rouges. En se divisant, les mérozoïtes font éclater les globules rouges. Ce sont ces éclatements brutaux et synchrones qui sont à l'origine des accès de fièvre.

Par ailleurs, il est à noter que pour les espèces autres que *P. falciparum*, certains mérozoïtes pré-érythrocytaires ne gagnent pas le sang directement mais  
20 s'attaquent à de nouveaux hépatocytes. Ces formes hépatiques, appelés hypnozoïtes, vont rester à l'état latent pendant une durée propre au type de souche et dépendant de son environnement. Elles vont entretenir dans le foie la parasitose pendant 2 ou 3 ans pour *P. ovale*, 3 à 5 ans ou plus pour *P. vivax* et pendant la vie entière pour *P. malariae*, avant de se réactiver en vagues successives, provoquant une forte fièvre,  
25 encore appelée fièvre tierce bénigne, l'une des formes du paludisme encore appelée malaria.

Au regard de cette spécificité, il est manifeste que des actifs, efficaces pour traiter des infections causées par *P. falciparum* se révèlent d'une manière générale, en revanche, insuffisants en terme d'efficacité à l'égard des infections  
30 induites par ces autres espèces, dans la mesure où ils se bornent à éliminer les formes circulantes du parasite et n'agissent aucunement sur les formes quiescentes stockées dans les hépatocytes humains.

Or, les traitements antipaludiques conventionnels à disposition pour traiter l'ensemble des infections parasitaires du genre *Plasmodium* sont des traitements dont l'efficacité n'a été pour l'essentiel validée que sur l'espèce *P. falciparum*.

5                   Ainsi, la chloroquine a été et reste le traitement de première intention du paludisme à *P. vivax* depuis 1946. Elle est souvent recommandée avec un relais par une 8-amino-quinolénine, la primaquine.

Toutefois, les phénomènes de résistance de *P. vivax* à la chloroquine rendent cet actif de moins en moins efficace contre ce parasite.

10                   Pour ce qui est de la primaquine, elle présente d'importants problèmes de toxicité et provoque un risque accru d'hémolyse chez des sujets déficitaires en glucose-6-phosphate-deshydrogénase. Ces sujets atteints de déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase sont souvent originaires de l'Afrique, le Moyen-Orient, l'Inde, le bassin méditerranéen ou le Sud-Est de l'Asie.

15                   D'autres composés, comme la quinine, la chloroquine, la méfloquine et les dérivés d'artémisinine ont peu ou pas d'effets sur la forme hépatique du parasite.

Les antifolates et l'atovaquone, utilisés initialement en combinaison pour le traitement du parasite dans sa phase circulante, ont aussi été reconnues pour être actives sur les hépatocytes. Cependant, de nombreuses résistances à ces actifs sont  
20 apparues.

Quant aux ACT (Artemisinin based-Combination Therapy), très peu d'études ont, à ce jour, été consacrées à leur efficacité sur *P. vivax*.

Il n'existe donc pas de réels traitements efficaces à ce jour pour traiter les infections par *P. vivax* et plus généralement pour traiter les formes hypnozoïtes  
25 latentes hépatiques, caractéristiques des rechutes.

En conséquence, il demeure à ce jour un besoin pour un traitement spécifique des infections causées par un parasite du genre *Plasmodium*, dont le cycle de vie comprend une phase de latence hépatique chez l'hôte humain et notamment des infections causées par *P. vivax*

30

La présente invention a précisément pour objet de proposer un nouveau mode de traitement dédié à l'élimination des formes hypnozoïtes quiescentes

stockées dans les hépatocytes humains, issues d'infections causées par un parasite du genre *Plasmodium*, en particulier *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* et plus particulièrement des infections causées par *P. vivax*.

Ainsi, la présente invention a pour objet la ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour son utilisation pour le traitement et/ou la prévention d'infections causées par un parasite du genre *Plasmodium*, dont le cycle de vie comprend une phase de latence hépatique chez l'hôte humain.

L'invention a encore pour objet la ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour son utilisation pour le traitement et l'élimination des formes hypnozoïtes quiescentes stockées dans les hépatocytes humains, notamment issues d'infections causées par un parasite du genre *Plasmodium*, en particulier *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*, et plus particulièrement *P. vivax*.

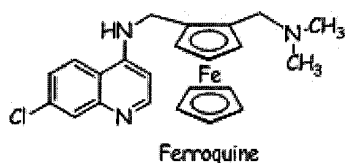
L'invention a encore pour objet la ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation pour le traitement et/ou la prévention d'infections causées par le parasite *Plasmodium vivax*.

La présente invention vise donc la ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour son utilisation pour le traitement de cellules hépatiques infectées par le parasite *P. vivax*.

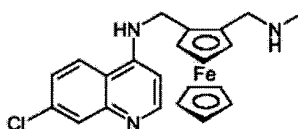
La présente invention a également pour objet la ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation pour le traitement et/ou la prévention d'infections causées par *Plasmodium vivax* chez des patients déficitaires en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

Cette ferroquine ainsi que d'autres dérivés apparentés se différenciant de celle-ci au niveau des substituants figurant sur le cycle quinoléine, sont décrits dans WO 96/35698.

Structurellement, elle résulte de l'insertion d'un groupement ferrocène à l'intérieur d'une molécule de chloroquine et correspond à un composé de structure qui suit :



Son métabolite (N)-déméthylé correspond à un composé de structure qui suit :



5

Les souches parasitaires spécifiquement visées dans WO 96/35698 sont les souches *P. falciparum*. En effet, l'élaboration de tels complexes repose précisément sur l'affinité de ce parasite pour le fer présent dans les hématies qu'il infecte.

10 De façon tout à fait inattendue, la ferroquine s'avère également efficace pour le traitement d'infections par *P. vivax*. Elle est aussi susceptible de permettre non seulement d'éliminer le parasite dans sa phase circulante au niveau des cellules sanguines, mais également au niveau du stock de cellules hépatiques infectées.

Les actifs considérés selon la présente invention peuvent se présenter  
 15 sous forme de base libre, mais également sous forme de sel, d'hydrate ou de solvat (ces derniers étant définis comme des associations ou des combinaisons de la ferroquine avec, respectivement, une ou plusieurs molécules d'eau ou de solvant).  
 Au titre de sels convenant à la présente invention, on peut par exemple citer les sels tartrate, L tartrate, di-tartrate, ou di-chlorhydrate.

20 Avantageusement, on utilise la ferroquine sous forme de base libre.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant, en tant que principes actifs, la ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation pour le traitement d'infections par *P. vivax*.

25 Une telle composition pharmaceutique contient des doses thérapeutiquement efficaces de ferroquine ou de son métabolite (N)-déméthylé, ou

l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, de leurs hydrates ou de leurs solvats de la ferroquine ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme  
5 du métier.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par  
10 inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Des voies d'administration préférées sont les voies orale, rectale et  
15 injectable.

Par exemple, lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange les ingrédients actifs avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques, tels que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la silice, la gomme arabique, le mannitol, la cellulose microcristalline, la  
20 phydroxypropyl-méthylcellulose, le croscarmellose, le stéarate de magnésium, l'hypromellose, ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique ou d'autres matières adaptées à l'enrobage. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, telles que la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

On peut également obtenir une préparation sous forme de gélules en  
25 mélangeant les ingrédients actifs avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui  
30 contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

5 A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration de la ferroquine sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Ferroquine 50 mg

Mannitol 224 mg

Croscarmellose sodique 6 mg

10 Amidon de maïs 15 mg

Hydroxypropyl-méthylcellulose 2 mg

Stéarate de magnésium 3 mg

La présente invention a également pour objet une méthode de traitement  
15 et/ou de prévention du paludisme qui comprend l'administration, à un patient infecté par *P. vivax*, d'une dose thérapeutiquement efficace de ferroquine ou de son métabolite

(N)-déméthylé, ou d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, d'un de leurs hydrates ou solvats.

20 Le test ci-dessous est donné uniquement à titre illustratif et ne limite en rien la portée de la présente invention.

**Evaluation *in vitro* de l'efficacité de la ferroquine versus d'autres antipaludiques de référence, sur des isolats de *P. vivax***

25 Le test qui suit est réalisé sur 110 isolats de *P. vivax*, collectés dans le Nord -Ouest de la Thaïlande (Province de Tak) sur des patients consentants, infectés par *P. vivax* et en phase aigüe de l'infection, venant consulter à l'Unité de Recherche Malaria de Shoklo (SMRU).

30 Les prélèvements sont collectés 5 heures après leur arrivée et placés dans des tubes héparinisés de 5 ml, à température ambiante.

La parasitémie des isolats collectée est d'environ 4432 parasites/ $\mu$ l.

99 isolats sont finalement cultivés avec succès et parmi eux, seuls sont retenus ceux présentant plus de 80 % de trophozoïtes à l'observation microscopique.

Les plaquettes et les leucocytes sont retirées de ces isolats, par analogie avec la méthode décrite dans Kanlaya *et al.*, Malaria Journal, 2009, 8:115.

5 Une soixantaine d'échantillons sont finalement retenus et une dizaine d'isolats par plaque ou par expérience est testée en duplicata.

L'activité des différents actifs est testée dans des puits prédosés, par analogie avec la méthode décrite dans Barends *et al.*, Malaria Journal 2007,6:81 et Brice *et al.*, Antimicrobial agents and chemotherapy, Jan 2003, pp 170-173.

10

La Figure 1 présentant un diagramme dose/réponse, illustre les résultats de CE50 (concentration effective 50) obtenus pour la ferroquine et des antipaludiques de référence, la chloroquine, la méfloquine et la pipéraquline.

15 La Figure 2 présentant un diagramme dose/réponse, illustre les résultats de CI50 (concentration inhibitrice 50) obtenus pour la ferroquine et la chloroquine.

Comme indiqué sur la figure 1 précitée, la CE50 la plus faible, de l'ordre de 6nM, est celle de la ferroquine, démontrant ainsi son efficacité accrue par rapport aux antipaludiques classiques.

20

Comme indiqué sur la figure 2 précitée, la ferroquine est testée pour son activité sur les stades trophozoïtes matures et les jeunes trophozoïtes ("stade anneau") de *Plasmodium vivax*. La chloroquine est 10 fois à 20 fois moins actives sur les stades trophozoïtes matures que sur les stades anneaux comme également décrit dans Russell, B., *et al.* 2008, Antimicrob Agents Chemother 52:1040-5. En revanche et de façon tout à fait inattendue, la ferroquine est active sur les deux stades du parasite testés avec des activités comparables de 14 et 21nM pour stades anneaux et stades trophozoïtes matures respectivement. Ceci démontre un potentiel d'activité de la ferroquine sur différents stades de développement de *Plasmodium vivax* et donc  
30 une avancée thérapeutique par rapport à la chloroquine.

**REVENDICATIONS**

1. Ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation pour le traitement et/ou la  
5 prévention d'infections causées par un parasite du genre *Plasmodium*, dont le cycle de vie comprend une phase de latence hépatique chez l'hôte humain.

2. Ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, selon la revendication précédente, pour son  
10 utilisation pour le traitement et l'élimination des formes hypnozoïtes quiescentes stockées dans les hépatocytes humains, notamment issues d'infections causées par un parasite du genre *Plasmodium*, en particulier *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*.

3. Ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels  
15 pharmaceutiquement acceptables, selon la revendication précédente, pour son utilisation pour le traitement et l'élimination des formes hypnozoïtes quiescentes stockées dans les hépatocytes humains, issues d'infections causées par le parasite *P. vivax*.

20 4. Ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation pour le traitement et/ou la prévention d'infections causées par le parasite *Plasmodium vivax*.

25 5. Ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, selon l'une quelconques des revendications précédentes, pour son utilisation pour le traitement et/ou la prévention de cellules hépatiques infectées par le parasite *Plasmodium vivax*.

30 6. Ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, selon l'une quelconque des revendications

précédentes, pour son utilisation pour traiter et/ou prévenir les rechutes dues à une infection causée par le parasite *Plasmodium vivax*.

7. Ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels  
5 pharmaceutiquement acceptables, selon la revendication précédente, pour son utilisation pour traiter et/ou prévenir la fièvre tierce bénigne due à une infection causée par *Plasmodium vivax*.

8. Ferroquine ou son métabolite N-déméthylé ou un de leurs sels  
10 pharmaceutiquement acceptables, selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation pour le traitement et/ou la prévention d'infections causées par *Plasmodium vivax* chez des patients déficitaires en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

1/1  
FIGURE 1

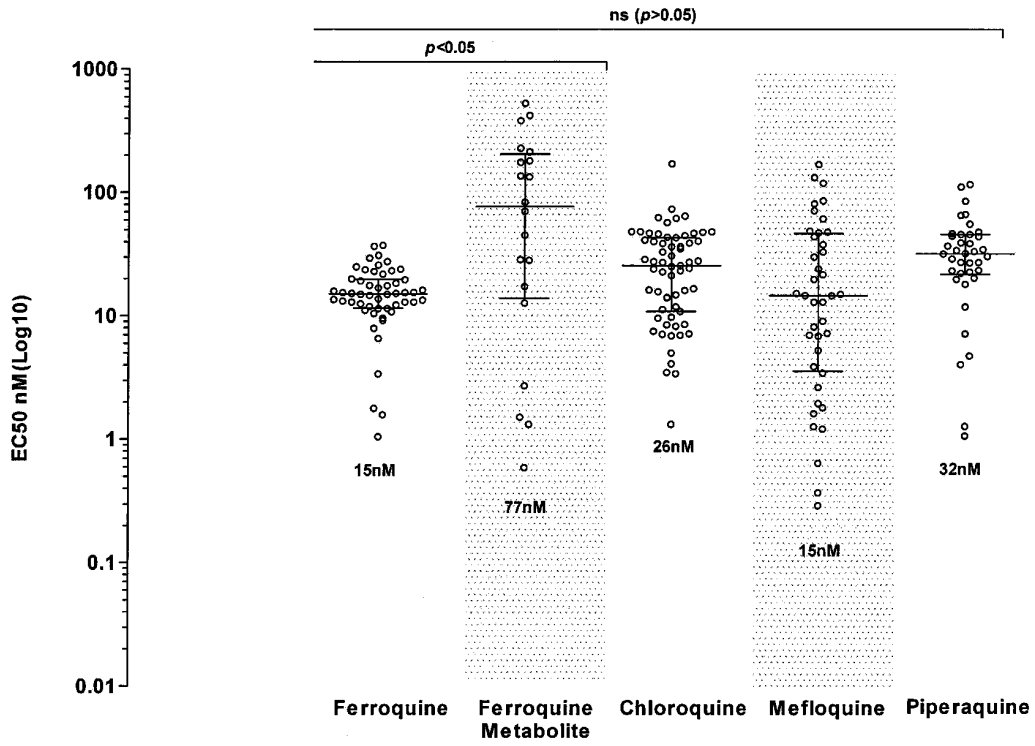
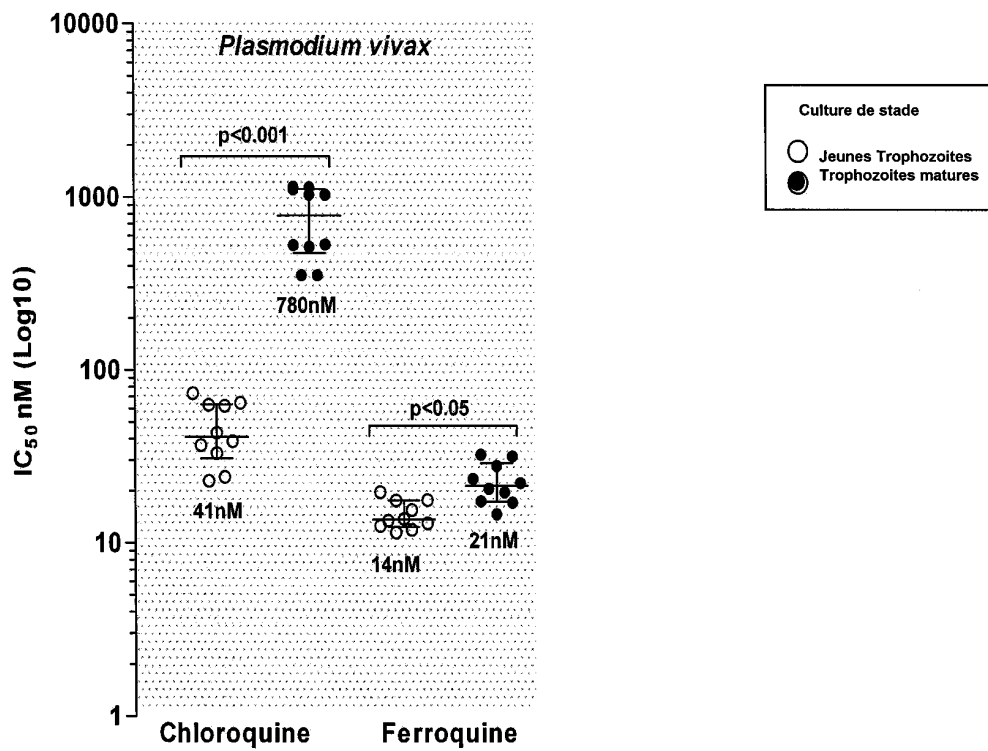


FIGURE 2





**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 727737  
FR 0905212

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	"Annex 10. Treatment of Plasmodium Vivax, P. ovale and P. Malariae infections" 1 janvier 2006 (2006-01-01), GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALAIRA, WORLD HEALTH ORGANIZATION, PAGE(S) 225 - 239 , XP009134036 ISBN: 9789241546942 * le document en entier * -----	1-8	A61K31/498 A61P33/06 A61K31/4706 A61K33/26
X	BARENDIS MARION ET AL: "In vitro activity of ferroquine (SSR 97193) against Plasmodium falciparum isolates from the Thai-Burmese border" MALARIA JOURNAL, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB LNKD- DOI:10.1186/1475-2875-6-81, vol. 6, no. 1, 27 juin 2007 (2007-06-27), page 81, XP021029789 ISSN: 1475-2875 * page 5, colonne 1, alinéa 1 * * abrégé *	1-8	
X	FOUDA MOHAMMAD F R ET AL: "On the medicinal chemistry of ferrocene" APPLIED ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, vol. 21, no. 8, août 2007 (2007-08), pages 613-625, XP002583860 ISSN: 0268-2605 * page 619, colonne 2 - page 621, colonne 2 * ----- -/--	1-8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 mai 2010		Blott, Catherine	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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	
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			



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 727737  
FR 0905212

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>OLLIARO P ET AL: "The global portfolio of new antimalarial medicines under development" CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 85, no. 6, 1 juin 2009 (2009-06-01), pages 584-595, XP009133933 ISSN: 0009-9236 [extrait le 2009-04-29] * le document en entier *</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8	
T	<p>Anonymous: "Plasmodium" Wikipedia, the free encyclopedia 25 mai 2010 (2010-05-25), pages 1-22, XP002583858 Extrait de l'Internet: URL:http://en.wikipedia.org/wiki/Plasmodium [extrait le 2010-05-26] * page 4 *</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 mai 2010		Blott, Catherine	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>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</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</p> <p>..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

7  
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)