

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication :

**2 785 191**

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

②① N° d'enregistrement national :

**98 13743**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 47/36, A 61 K 31/165 // (A 61 K 31/165, 31:60)

①②

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 02.11.98.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 05.05.00 Bulletin 00/18.

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

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : RHODIA CHIMIE — FR.

⑦② Inventeur(s) : LE MARTRET CLAIRE, TCHO-  
LOFF PIERRE, COARRAZE GUY et TANGUY  
DIDIER.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤④ UTILISATION DE GOMMES XANTHANES POUR LA PREPARATION DE COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES.

⑤⑦ Cette invention concerne un procédé de préparation  
d'une composition pharmaceutique solide comprenant une  
substance active et une matrice comprenant de la gomme  
xanthane, sous forme de particules agglomérées ou non,  
caractérisé en ce que l'on ajuste la granulométrie des parti-  
cules de gomme xanthane de manière à conférer à la com-  
position pharmaceutique un profil de libération déterminé de  
la substance active dans le temps.

**FR 2 785 191 - A1**



L'invention concerne des formulations pharmaceutiques adaptées à la préparation de produits pharmaceutiques solides pour administration orale, notamment présentant une libération prolongée du principe actif après leur administration.

5 Les avantages d'une libération prolongée ou effet retard sont bien connus. La dissolution retardée du principe actif rallonge la durée d'absorption par le système gastro-intestinal, ce qui a pour effet de prolonger l'effet thérapeutique tout en évitant ou au moins réduisant les effets secondaires.

A cet effet, une formulation retard doit répondre à un certain  
10 nombre de critères, en particulier produire une dissolution uniforme et constante et être efficace pendant une durée prolongée.

Il est également important que la formulation soit facile à préparer, que le procédé de préparation soit reproductible et puisse être mis en œuvre pour un nombre élevé de substances différentes.

15 Il est en outre important de contrôler le profil de libération d'une substance active en agissant sur des paramètres contrôlables et de préférence sur un petit nombre de ces paramètres, un paramètre unique étant préféré.

Il existe différentes méthodes de préparation de produits pharmaceutiques à effet retard sous forme d'unités solides pour administration  
20 orale, notamment de comprimés ou pastilles. Parmi ces méthodes, les matrices hydrophiles à effet retard sont souvent utilisées parce que la fabrication du produit final est simple et reproductible, qu'il est possible d'obtenir une libération graduelle et continue, qu'elles peuvent s'appliquer à de nombreuses substances actives et qu'elles sont économiquement avantageuses.

25 A titre de matrice hydrophile, on a principalement utilisé les dérivés de la cellulose en particulier l'hydroxypropylméthylcellulose (HMPC). De telles matrices sont décrites par exemple dans les brevets US 4,259,341 et US 3,870,790.

30 En outre, US 5,047,248 décrit l'utilisation de gommes xanthanes en tant qu'ingrédient principal ou unique de matrices hydrophiles à effet retard pour l'administration de médicaments sous forme de comprimés, pastilles, etc...

Selon ce document, l'utilisation de gomme xanthane permet l'obtention de matrices autorisant une libération prolongée et graduelle. De plus, en faisant varier la quantité de gomme xanthane dans la formulation en fonction de la solubilité et de la quantité de principe actif, il est possible de  
5 modifier le profil de libération *in vitro*.

Les autres moyens connus pour modifier le profil de relargage d'une substance active donnée consistent à ajouter à la matière hydrophile du lactose et/ou du phosphate dicalcique (PCT/FR 96/00133 publiée sous le numéro WO 96/22767), ou un autre polymère hydrophile, notamment un  
10 polymère capable de se réticuler avec la gomme xanthane (US 5,128,143).

Les travaux des inventeurs ayant conduit à la présente invention ont permis de montrer qu'il était possible d'influer sur le profil de libération d'une préparation pharmaceutique solide comprenant une substance active et une matrice hydrophile colloïdale consistant en une gomme xanthane, en  
15 ajustant pour une substance donnée, la granulométrie des particules de gomme xanthane.

L'invention a donc pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique solide comprenant une substance active et une matrice comprenant de la gomme xanthane sous forme de particules  
20 agglomérées ou non, caractérisé en ce que l'on ajuste la granulométrie des particules de gomme xanthane de manière à conférer à la composition pharmaceutique un profil de libération déterminé de la substance active dans le temps.

La gomme xanthane est utilisée sous forme de poudre ou sous  
25 forme de granulés.

La forme granulée est préférée en raison de sa comprimabilité qui la rend particulièrement adaptée à la compression directe.

Lorsqu'on utilise des granulés, le profil de libération obtenu sera fonction non pas du diamètre médian des granulés mais du diamètre médian  
30 des particules de poudres agglomérées constituant le granulé.

Les limites des valeurs de granulométrie indiquées ci-après correspondent aux valeurs des particules de poudres avant agglomération,

dans le cas où les particules de poudre sont agglomérées sous forme de granulés.

Grâce à l'invention, il est possible, en réglant uniquement la granulométrie des particules de gomme xanthane de la poudre de départ,  
5 d'obtenir un profil de libération recherché pour une substance active donnée.

En particulier, l'invention permet d'obtenir un vaste spectre de profil de libération en utilisant pour la fabrication de la matrice essentiellement exclusivement de la gomme xanthane sous forme de particules solides agglomérées ou non, en modifiant la taille des particules constituant la gomme  
10 xanthane.

Les travaux des inventeurs ont plus particulièrement permis de démontrer que la durée de libération du principe actif augmentait de façon inverse par rapport à la taille des particules de gomme xanthane.

Ainsi, pour obtenir une libération immédiate d'un principe actif, on  
15 utilise des particules de gomme xanthane présentant un diamètre médian relativement élevé. Inversement, pour augmenter la durée de libération d'un principe actif, on utilise des particules de gomme xanthane présentant un diamètre médian d'autant plus petit que la durée de libération recherchée est longue.

20 Le diamètre médian  $D_{50}$  est la taille particulière telle que 50 % des particules ont une taille inférieure à cette taille.

Le diamètre médian  $D_{50}$  est mesuré par granulométrie par diffraction laser à l'aide d'un granulomètre HELOS® de la société SYMPA-TEC.

25 Pour obtenir un profil de libération donné d'un principe actif, on peut en outre faire varier la concentration en gomme xanthane de la composition pharmaceutique.

Pour une taille particulière donnée de gomme xanthane et un principe actif, on obtient une durée de libération d'autant plus longue que la  
30 concentration de gomme xanthane est élevée.

Inversement, en diminuant la concentration de gomme xanthane, la durée de libération est raccourcie.

4

Au sens de la présente invention, on parlera de libération prolongée lorsque la durée nécessaire à la dissolution du principe actif dans un milieu aqueux de référence, telle qu'une solution saline, une solution tampon ou un sérum physiologique est supérieure à deux heures.

5 De manière avantageuse, pour obtenir une libération prolongée, on utilise des particules de gomme xanthane présentant une granulométrie telle que  $D_{50}$  est inférieur ou égal à 300  $\mu\text{m}$ .

La concentration en gomme xanthane dans la composition peut varier de 5 % à 99,9 % en poids. Toutefois, elle est avantageusement d'au plus 60 % en poids, de préférence au plus 40 %, et plus préférentiellement au plus 20 %, des quantités plus élevées n'étant pas souhaitables en raison du prix de revient de la gomme xanthane.

Lorsqu'on utilise des concentrations de gomme xanthane se situant dans la limite inférieure de la plage indiquée ci-dessus, la durée de libération peut être augmentée par mise en œuvre de particules de gomme xanthane de faible granulométrie.

Pour préparer une composition à libération immédiate d'un principe actif à 5 % de gomme xanthane ou moins, on utilise de préférence des particules de gomme xanthane agglomérées ou non ayant un  $D_{50}$  des particules (avant agglomération, le cas échéant) supérieur ou égal à 130  $\mu\text{m}$ , et de préférence inférieur à 300  $\mu\text{m}$ , alors que si l'on souhaite une libération prolongée du principe actif, on utilise de préférence des particules de gomme xanthane agglomérées ou non, ayant un  $D_{50} < 130 \mu\text{m}$ .

On a ainsi déterminé que des comprimés de paracétamol à 5 % en poids de gomme xanthane libéraient le principe actif sur une durée de 10 heures ou plus, lorsque la granulométrie des particules de gomme xanthane était telle que  $D_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ .

A l'inverse, lorsque la granulométrie de la gomme xanthane (avant agglomération le cas échéant) formant la matrice est de 120  $\mu\text{m}$  ou plus, une libération prolongée du principe actif n'est obtenue qu'à condition que la quantité de gomme xanthane représente plus de 10 % en poids de la composition totale.

Ainsi, lorsque l'on prépare des comprimés de paracétamol formulés avec 20 % en poids de matrice de gomme xanthane RHODIGEL® Standard qui est une poudre dont les particules présentent un D<sub>50</sub> de 120 µm, on obtient une libération de 80 % de paracétamol sur une durée de 18 heures.

5 Comme gommes xanthanes, on utilise de préférence les gommes xanthanes commercialisées par RHODIA CHIMIE sous forme de poudre ayant les dénominations suivantes :

RHODIGEL® 200 (D<sub>50</sub> = 40µm)

RHODIGEL® Standard (D<sub>50</sub> = 120 µm)

10 ou la forme granulée RHODIGEL® Easy dont le D<sub>50</sub> des granulés est de 320 µm, obtenue par agglomération de particules de RHODIGEL® 200.

Les substances actives que l'on peut formuler avec les matrices de gomme xanthane conformément au procédé selon l'invention peuvent être fortement hydrosolubles comme le chlorhydrate d'acébutolol ou faiblement  
15 hydrosolubles comme l'acide acétylsalicylique ou le paracétamol.

Parmi les principes actifs utilisés dans le procédé selon la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les anti-rhumatismaux et anti-inflammatoires non stéroïdiens (kétoprofène, ibuprofène, flurbiprofène, indométacine, phénylbutazone, allopurinol, nabumétone...), les analgésiques  
20 opiacés ou non (paracétamol, phénacétine, aspirine ...), les antitussifs (codéine, codéthyline, alimémazine ...), les psychotropes (trimipramine, amineptine, chlorpromazine et dérivés des phénothiazines, diazépam, lorazépam, nitrazépam, méprobamate, zopiclone, et dérivés de la famille des cyclopyrrolones ...), les stéroïdes (hydrocortisone, cortisone, progestérone,  
25 testostérone, prednisolone, triamcinolone, dexaméthazone, betaméthazone, paraméthazone, fluocinolone, bécloéthazone ...), les barbituriques (barbital, allobarbital, phénobarbital, pentobarbital, amobarbital ...), les agents antimicrobiens (péfloxacine, sparfloxacine, et dérivés de la classe des quinolones, tétracyclines, synergistines, métronidazole ...), les médicaments  
30 destinés au traitement des allergies, notamment les anti-asthmatiques, les antispasmodiques et antisécrétoires (oméprazole), les vasodilatateurs cérébraux (quinacainol, oxprénolol, propranolol, nicergoline.....), les protecteurs

cérébraux, les protecteurs hépatiques, les agents thérapeutiques à visée gastro-intestinale, les agents contraceptifs, les vaccins oraux, les agents antihypertenseurs et les agents cardiovasculaires ou cardioprotecteurs tels que les bêta-bloquants et les dérivés nitrés.

5 Les comprimés peuvent être formulés avec d'autres excipients, y compris d'autres polymères hydrophiles.

On peut citer les dérivés de la cellulose, notamment l'HMPC ou de l'amidon. On préfère toutefois que ceux-ci soient présents en une quantité inférieure à celle de la gomme xanthane.

10 La matrice peut comporter en outre un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, plus particulièrement des agents diluants, des agents de cohésion, des agents lubrifiants et des agents colorants tels que les saccharides, notamment le lactose et le saccharose, les acides gras tels que l'acide stéarique, par exemple ; le polyéthylèneglycol, le phosphate  
15 dicalcique, la silice, les silicoaluminates, les dérivés cellulosiques, la gélatine, la polyvinylpyrrolidone et les sels d'acides gras comme le stéarate de magnésium.

La gomme xanthane forme en général entre 10 % et 100 % en poids de la matrice. Elle représente avantageusement au moins 80 % et de  
20 préférence au moins 90 % en poids de la matrice.

Il est préférable, pour des raisons pratiques, de ne pas utiliser d'excipients influant sur le profil de relargage tel le lactose ou le phosphate dicalcique. Toutefois, ceux-ci ne sont pas exclus.

La quantité de principe actif entrant dans les compositions  
25 pharmaceutiques préparées selon le procédé de la présente invention peut varier dans de larges limites. Elle est plus particulièrement comprise entre 0,001 et 95 % en poids de la composition totale, le complément étant assuré par la matrice.

Toutefois, en raison du prix de revient de la gomme xanthane,  
30 l'invention est particulièrement adaptée aux principes actifs à fort dosage, c'est à dire représentant au moins 10 %, avantageusement au moins 20 %, plus

avantageusement au moins 30 %, de préférence au moins 50 % et avantageusement au moins 80 % du poids de la composition.

On peut citer en particulier l'aspirine, le paracétamol et certains bêta-bloquants, notamment l'acébutolol.

5 Pour préparer une composition conformément au procédé de l'invention, on utilise de la gomme xanthane sous forme de poudre ou de granulés.

Il existe de nombreux procédés décrits dans la littérature pour préparer des granulés de polysaccharide à partir de poudre de polysaccharide ou de solution de fermentation de polysaccharide. Dans le cadre de la présente  
10 invention, tout procédé de granulation est utilisable, tel qu'atomisation, lit fluidisé, extrusion, granulation par plateaux tournants, etc....., ou combinaison de ces procédés.

On peut utiliser notamment un procédé tel que décrit dans US-A-  
15 3 551 133, GB-A-2 086 204 ou EP-A-206 368.

On préfère toutefois un procédé selon lequel on pulvérise de la gomme xanthane pulvérulente, en lit fluidisé à l'aide d'un courant gazeux et on pulvérise sur la poudre, de l'eau contenant éventuellement un tensio-actif et on obtient les granulés par séchage. Un tel procédé est décrit en détail dans FR-A  
20 2 600 267. Selon une variante préférée, tous les excipients de la matrice sont cogranulés avant d'être comprimés.

Les granulés ou la poudre de gomme xanthane sont mélangés avec le principe actif et éventuellement les autres excipients de la composition, selon toute méthode de mélange solide/solide connue et comprimés à sec par  
25 compression directe, c'est-à-dire sans utilisation d'eau ou d'un solvant organique tel que l'éthanol.

En variante, il est également possible de préparer des co-granulés de gomme xanthane et de principe actif, par exemple selon l'une des méthodes décrites ci-dessus et de réaliser une compression à sec après  
30 mélange avec les autres excipients.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Pour leur compréhension, on se référera aux figures annexées sur lesquelles :

- La figure 1 représente les profils de libération de l'aspirine, obtenus avec trois grades de gomme xanthane ;
- 5 - Les figures 2A et 2B représentent respectivement la durée de libération de 50 % et 80 % de paracétamol en fonction de la concentration en polymère pour des formulations comprenant les grades ®RHODIGEL 200, ®RHODIGEL Easy et ®RHODIGEL Standard de gomme xanthane ou de l'HPMC.
- 10 - La figure 3 représente le profil de libération du chlorhydrate d'acébutolol avec 20 % HPMC, 20 % ®RHODIGEL Easy et 20 % ®RHODIGEL Control ( $D_{50}=380 \mu\text{m}$ ).

Les caractéristiques des gommes xanthanes utilisées sont les suivantes :

®RHODIGEL	$D_{10}$	$D_{50}$	$D_{90}$
Standard	50 $\mu\text{m}$	105 $\mu\text{m}$	160 $\mu\text{m}$
200 mesh	-	34 $\mu\text{m}$	50 $\mu\text{m}$
Easy	140 $\mu\text{m}$	315 $\mu\text{m}$	500 $\mu\text{m}$
Control	-	380 $\mu\text{m}$	-

Les diamètres  $D_{10}$  et  $D_{90}$  tels que 10 % et 90 % des particules ont un diamètre inférieur à ces diamètres.

20 L'HPMC utilisé était celui commercialisé sous la dénomination ®METHOCEL K 15M (Dow Chemicals, USA), ayant un  $D_{50}$  de 70  $\mu\text{m}$ .

Les polymères purifiés ont été utilisés avec les différentes substances actives pour obtenir des formes compactées à l'aide d'une presse hydraulique.

25 Les profils de libération ont été obtenus avec différentes concentrations (20 %, 10 % et 5 %) de polymère matriciel et la substance active testée. Les formulations ont été mises sous forme de comprimés et

testées dans un appareil ®DISSOLUTEST (Prolabo) à 50 rpm avec un changement de pH (2 heures à pH 1,2, puis pH=6,8 selon USP 21).

5                    **Exemple 1 : Composition comprenant de l'acide acétylsalicylique et de la gomme xanthane**

Les concentrations de gomme xanthane sont de 5, 10 et 20 % en poids de la composition, le reste étant composé de l'acide acétylsalicylique.

10                    Le profil de libération obtenu est celui représenté à la figure 1.

Avec une concentration de gomme xanthane à 5 % ayant un  $D_{50}=120 \mu\text{m}$ , on observe une libération immédiate du principe actif. Une libération retardée n'est obtenue que pour des concentrations supérieures à 10 %. Ainsi, pour une concentration de 20 % de gomme xanthane, 50 % du principe actif sont libérés après huit heures.

15                    Avec les granulométries plus petites, une libération prolongée est observée quelle que soit la concentration en gomme xanthane, la durée de libération étant d'autant plus longue que la granulométrie est petite.

Le grade ®RHODIGEL Easy (granulés) se comporte de la même façon que le grade ®RHODIGEL200 (poudre), la granulométrie des particules de poudre de départ étant identique.

20                    **Exemple 2 : composition comprenant du paracétamol (APAP) et de la gomme xanthane**

Le grade ®RHODIGEL Standard à 10 % provoque une désintégration du comprimé qui accélère la dissolution par rapport à celle obtenue avec du paracétamol pur compacté (fig. 2A et 2B).

30                    Avec des concentrations de 20 % de ®RHODIGEL Standard, la durée de libération du paracétamol est allongée.

10

Avec le grade ®RHODIGEL200, on obtient un profil de libération prolongée.

5                    **Exemple 3 : Composition comportant du chlorhydrate d'acébutolol et de la gomme xanthane.**

Le grade ®RHODIGELControl ne permet pas d'obtenir un profil de libération prolongée, y compris à une concentration de 20 %.

10                    Avec ®RHODIGEL Easy, le profil de libération est sensiblement celui obtenu avec la même concentration d'HPMC ayant une granulométrie médiane de 70 µm.

15

**REVENDEICATIONS**

1. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique solide comprenant une substance active et une matrice comprenant de la  
5 gomme xanthane, sous forme de particules agglomérées ou non, caractérisé en ce que l'on ajuste la granulométrie des particules de gomme xanthane de manière à conférer à la composition pharmaceutique un profil de libération déterminé de la substance active dans le temps.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la  
10 matrice comprend au moins 80 %, de préférence au moins 90 % de gomme xanthane.

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que, pour augmenter, respectivement diminuer la durée de libération du principe actif, on diminue, respectivement augmente la  
15 granulométrie de la gomme xanthane.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on ajuste en outre la concentration de gomme xanthane.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que pour  
20 augmenter, respectivement diminuer la durée de libération du principe actif, on augmente, respectivement diminue la concentration de gomme xanthane.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que, pour préparer une composition à libération immédiate d'un principe actif à 5 % de gomme xanthane ou moins, on utilise  
25 des particules de gomme xanthane agglomérées ou non ayant un  $D_{50}$  supérieur ou égal à 130  $\mu\text{m}$ .

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que, pour préparer une composition à libération prolongée d'un principe actif comprenant 5 % de gomme xanthane ou plus, on  
30 utilise des particules de gomme xanthane agglomérées ou non ayant un  $D_{50}$  inférieur à 130  $\mu\text{m}$ .

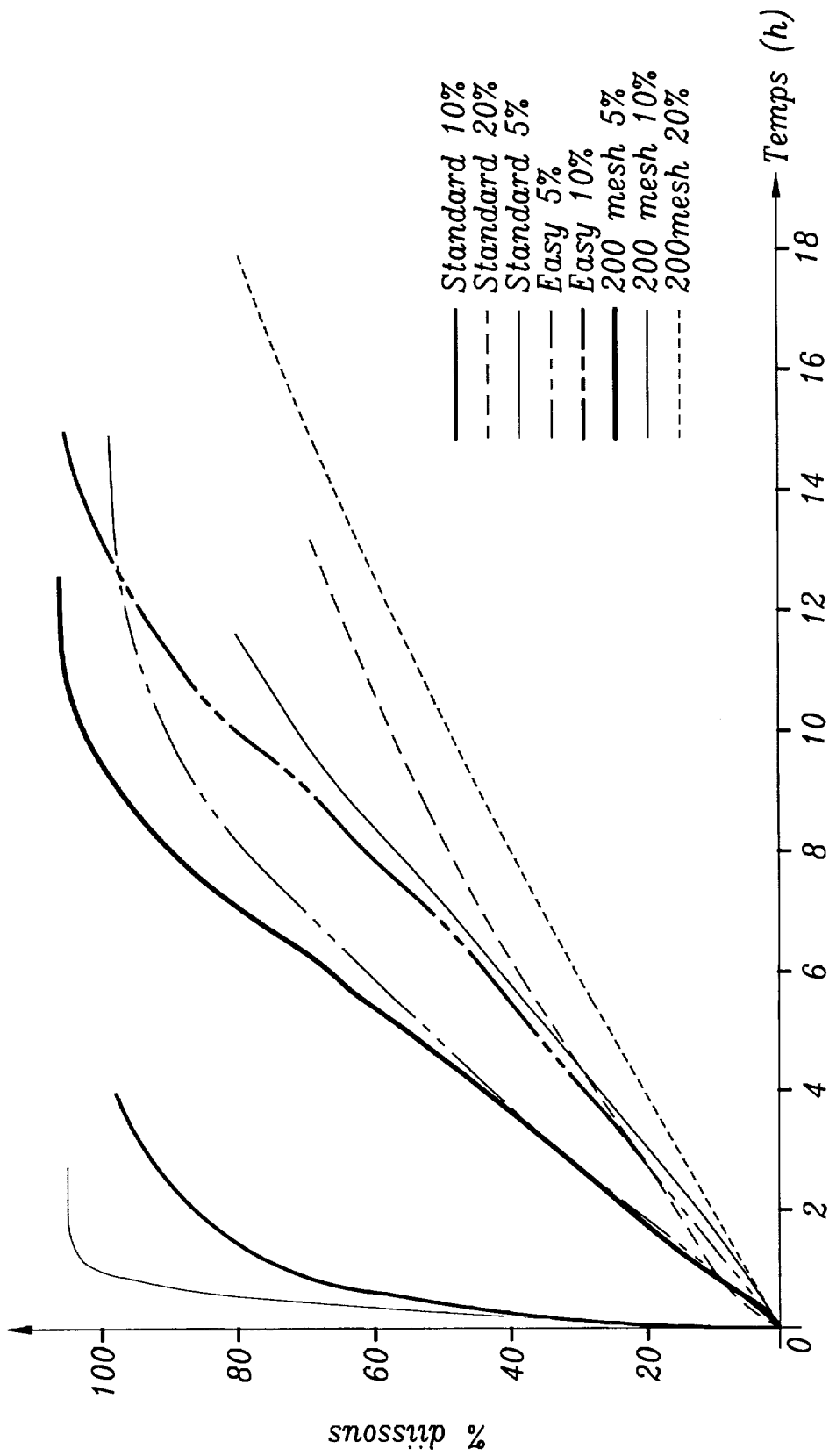
12

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité de gomme xanthane est d'au moins 5 % et d'au plus 40 %, avantageusement d'au plus 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

5 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le principe actif est choisi parmi les anti-rhumatismaux et anti-inflammatoires non stéroïdiens, les analgésiques opiacés ou non, les antitussifs, les psychotropes, les stéroïdes, les barbituriques, les agents antimicrobiens, les anti-asthmatiques, les antispasmodiques et  
10 antisécrétoires, les vasodilatateurs cérébraux, les protecteurs cérébraux, les protecteurs hépatiques, les agents thérapeutiques à visée gastro-intestinale, les agents contraceptifs, les vaccins oraux, les agents antihypertenseurs et les agents cardiovasculaires ou cardioprotecteurs.

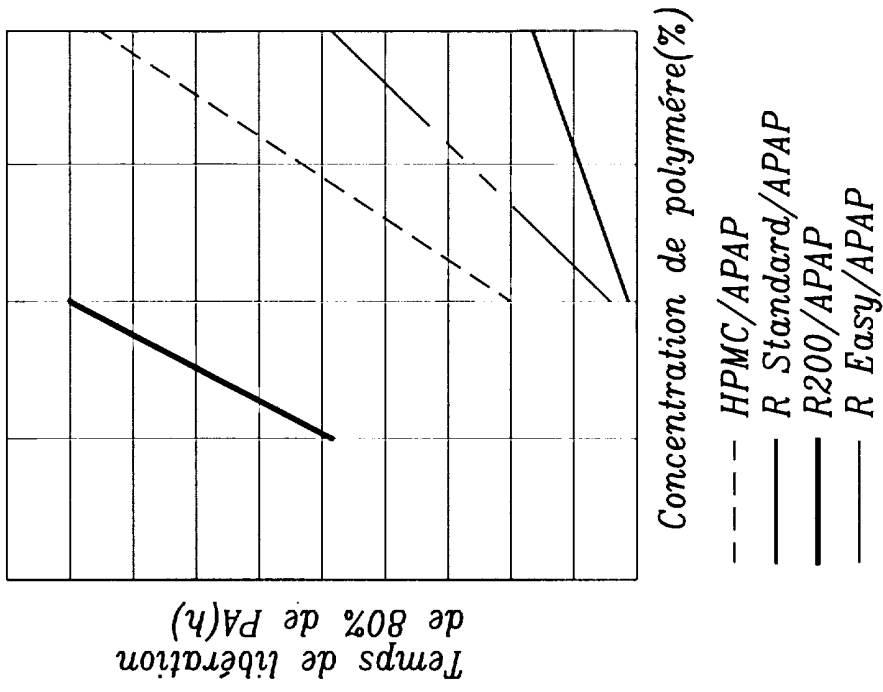
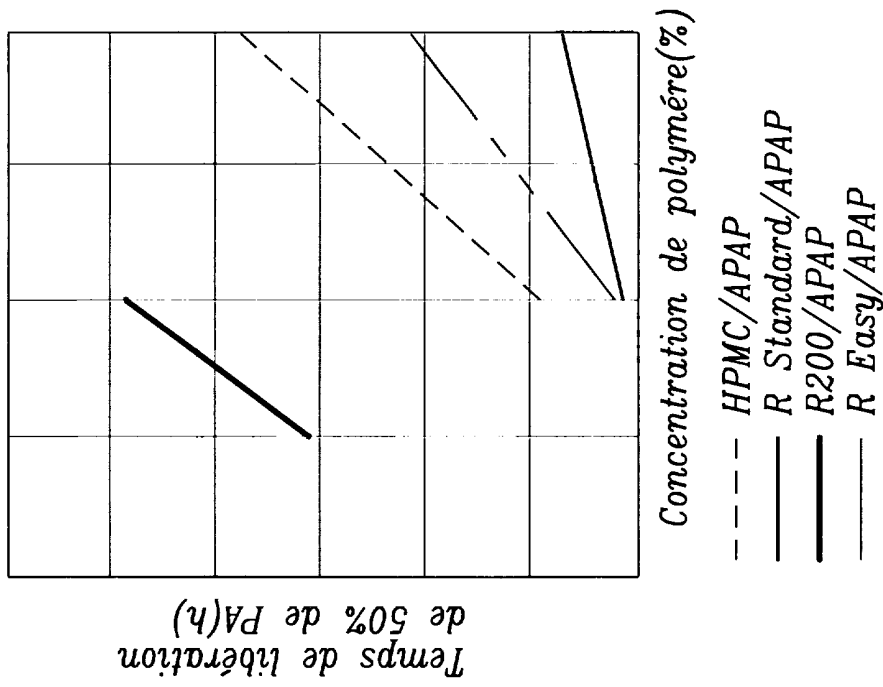
15 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le principe actif est liposoluble, et est notamment l'aspirine ou le paracétamol.

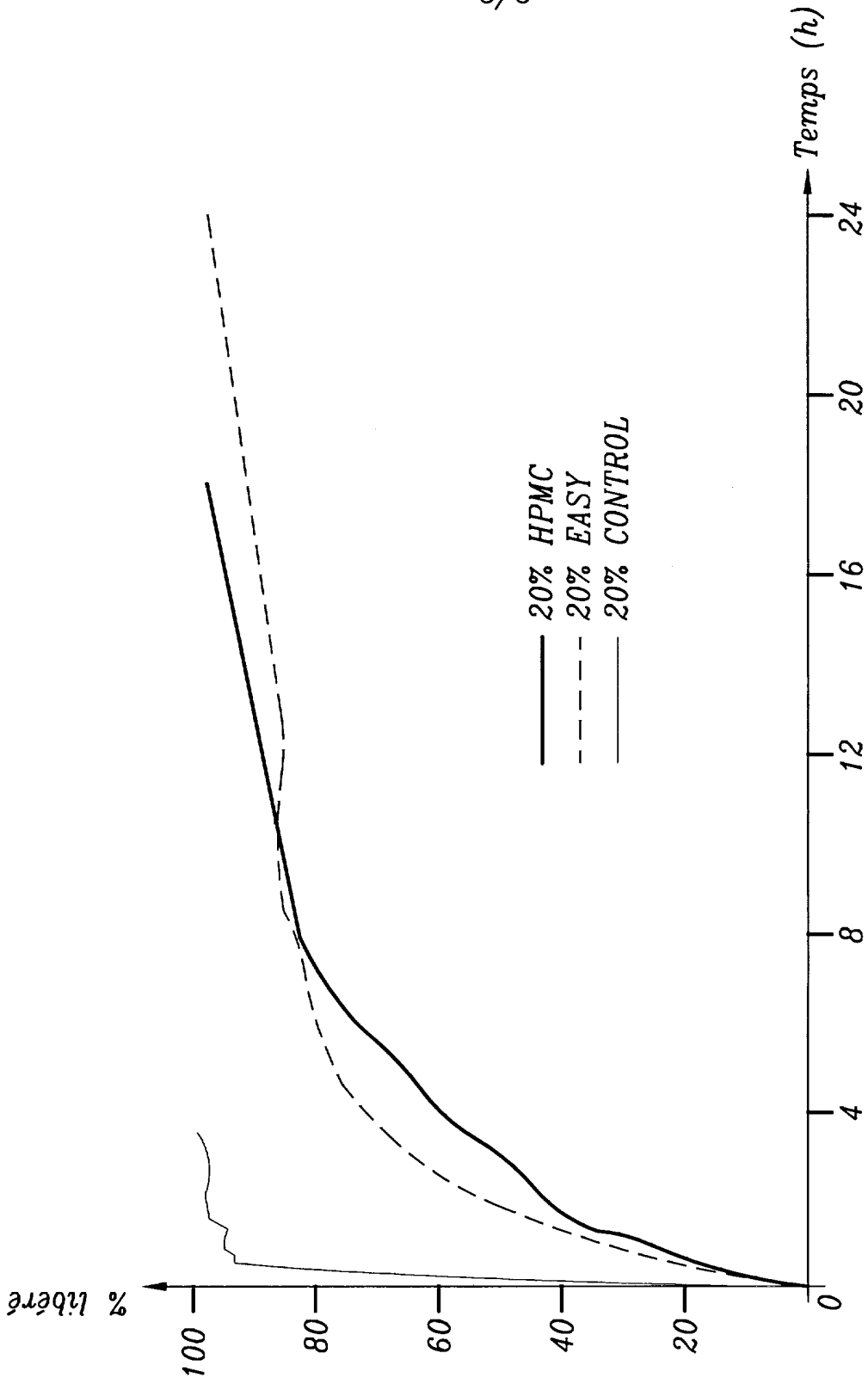
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le principe actif est hydrosoluble et est de préférence le chlorhydrate d'acébutolol.



**FIG.1**

2/3

**FIG. 2B****FIG. 2A**



**FIG.3**

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

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

FA 566367  
FR 9813743

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	WO 96 22767 A (RHONE POULENC CHIMIE ;COLLAUERI JEAN PIERRE (FR); CONRATH GUILLAUM) 1 août 1996 * page 3, ligne 30 - ligne 36 * * page 4, ligne 24 - ligne 28 * * page 5, ligne 1 - ligne 4 * * page 5, ligne 20 - ligne 26 * * page 6, ligne 11 - ligne 31 * * revendications; exemples *	1-11
X	US 5 427 799 A (VALENTINE WILLIAM ET AL) 27 juin 1995 * colonne 5, ligne 19 - ligne 23 * * colonne 5, ligne 42 - ligne 52 * * colonne 6, ligne 56 - ligne 58 * * exemples 6,7,11 *	1-5,7-11
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)  A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
1 juin 1999		Epskamp, S
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES 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  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		

3

EPO FORM 1503 03 92 (P04C13)