PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 :		(11) Numéro de publication internationale:
A61K 49/00, 41/00	A1	WO 99/53962
		(43) Date de publication internationale: 28 octobre 1999 (28.10.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH99/00163

(22) Date de dépôt international: 22 avril 1999 (22.04.99)

(30) Données relatives à la priorité:
98/05425 22 avril 1998 (22.04.98) FR

(71)(72) Déposants et inventeurs: MARTI, Alexandre [CH/CH]; Chemin Champ-Baron 12, CH-1209 Genève (CH). LANGE, Norbert [DE/CH]; Rue Saint-Roch 23, CH-1004 Lausanne (CH). ZELLWEGER, Matthieu [CH/CH]; Chemin des Cottages 10, CH-1007 Lausanne (CH). WAGNIERES, George [CH/CH]; Chemin de la Brume 6, CH-1110 Morges (CH). VAN DEN BERGH, Hubert [NL/CH]; La Bergerie, CH-1376 Goumoens-la-Ville (CH). JICHLINSKI, Patrice [CH/CH]; Chemin du Chêne 8, CH-1052 Le Mont-sur-Lausanne (CH). KUCERA, Pavel [CH/CH]; La Loutière, Chemin de Ratavolar 8, Montblesson, CH-1000 Lausanne 27 (CH).

(74) Mandataire: NITHARDT, Roland; Cabinet Roland Nithardt, Conseils en Propriété Industrielle S.A., Y-Parc, rue Galilée 9, CH-1400 Yverdon-les-Bains (CH).

(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: SOLUTION FOR DIAGNOSING OR TREATING TISSUE PATHOLOGIES

(54) Titre: SOLUTION POUR LE DIAGNOSTIC OU LE TRAITEMENT DE LESIONS TISSULAIRES

(57) Abstract

The invention concerns a 5-aminolevulinic acid ester (E-ALA) solution for producing a pharmaceutical preparation useful for diagnosing and/or treating tissue and/or cell pathologies by local radiation exposure using radiation emitted by a light source energy followed, in the case diagnosis, by detection of fluorescent protoporphyrin IX (PpIX). The E-ALA concentration C in said solution is less than 1 % and ranges between 0.01 % and 0.5 %. Said low E-ALA concentration in the solution increases PpIX synthesis and homogenises its distribution in the cell layers while highly reducing the secondary toxicity for the treated cells.

(57) Abrégé

La présente invention concerne une solution d'un ester d'acide 5-aminolévulinique (E-ALA) pour la réalisation d'une préparation pharmaceutique utilisable pour le diagnostic et/ou le traitement de lésions tissulaires et/ou cellulaires par irradiation locale au moyen d'un rayonnement émis par une source d'énergie lumineuse suivie, dans le cas du diagnostic, d'une détection de protoporphyrine IX (PpIX) fluorescente. La concentration C de E-ALA dans cette solution est inférieure à 1 % et comprise entre 0,01 % et 0,5 %. Cette très faible concentration de E-ALA dans la solution augmente la synthèse de la PpIX et homogénéise sa distribution dans les couches cellulaires tout en diminuant fortement la toxicité secondaire de la solution pour les cellules traitées.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	**ES**	Espagne	**LS**	Lesotho	**SI**	Slovénie
AM	Arménie	**FI**	Finlande	**LT**	Lituanie	**SK**	Slovaquie
AT	Autriche	**FR**	France	**LU**	Luxembourg	**SN**	Sénégal
AU	Australie	**GA**	Gabon	**LV**	Lettonie	**SZ**	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	**GB**	Royaume-Uni	**MC**	Monaco	**TD**	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	**GE**	Géorgie	**MD**	République de Moldova	**TG**	Togo
BB	Barbade	**GH**	Ghana	**MG**	Madagascar	**TJ**	Tadjikistan
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**MK**	Ex-République yougoslave de Macédoine	**TM**	Turkménistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce			**TR**	Turquie
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**ML**	Mali	**TT**	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**MN**	Mongolie	**UA**	Ukraine
BR	Brésil	**IL**	Israël	**MR**	Mauritanie	**UG**	Ouganda
BY	Bélarus	**IS**	Islande	**MW**	Malawi	**US**	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	**IT**	Italie	**MX**	Mexique	**UZ**	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	**JP**	Japon	**NE**	Niger	**VN**	Viet Nam
CG	Congo	**KE**	Kenya	**NL**	Pays-Bas	**YU**	Yougoslavie
CH	Suisse	**KG**	Kirghizistan	**NO**	Norvège	**ZW**	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**NZ**	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			**PL**	Pologne		
CN	Chine	**KR**	République de Corée	**PT**	Portugal		
CU	Cuba	**KZ**	Kazakstan	**RO**	Roumanie		
CZ	République tchèque	**LC**	Sainte-Lucie	**RU**	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Soudan		
DK	Danemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Suède		
EE	Estonie	**LR**	Libéria	**SG**	Singapour		

SOLUTION POUR LE DIAGNOSTIC OU LE TRAITEMENT DE LESIONS TISSULAIRES

Domaine technique

La présente invention concerne une solution d'un ester d'acide 5-aminolévulinique (E-ALA) pour la réalisation d'une préparation pharmaceutique utilisable pour le diagnostic et/ou le traitement de lésions tissulaires et/ou cellulaires par irradiation locale au moyen d'un rayonnement émis par une source d'énergie lumineuse suivie, dans le cas du diagnostic, d'une détection de la fluorescence émise par des substances dont l'acide 5-aminolévulinique (ALA) ou l'E-ALA sont des précurseurs, en particulier la protoporphyrine IX (PpIX).

Technique antérieure

On connaît déjà le principe de l'utilisation de composés dont l'ALA, ou les esters d'ALA (E-ALA) et notamment l'hydrochlorure d'hexylester d'ALA (h-ALA) sont des précurseurs, pour faire un diagnostic et/ou un traitement de lésions, en particulier de lésions cancéreuses. Ce principe est bien décrit dans la demande de brevet publiée sous le No WO 96/28412. L'administration de la solution peut être faite par voie orale ou par voie parentérale, par exemple sous forme d'une injection intradermique, sous-cutanée, intrapéritonique ou intraveineuse. Cette administration peut aussi se faire de façon topique, par exemple locale, en exposant la surface de l'organe à traiter à une solution d'E-ALA ou d'ALA. Un tampon imbibé d'une telle solution peut également être utilisé pour procéder à une administration topique. La concentration de la solution d'ester d'ALA (E-ALA) préconisée dans cette publication est comprise entre 1 et 50% et de préférence entre 15 et 30%. Cependant, cette concentration ne génère essentiellement pas de PpIX dans certains des organes principalement concernés par ce genre de traitement, notamment la vessie urinaire.

Dans les publications faites dans JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B, BIOLOGY respectivement par Fink-Puches et al sous le titre "Primirary clinical response and long-term follow-up of solar keratoses treated with topically applied 5-aminolevulinic acid and irradiation by different wave bands of light", et Chang et al sous le titre "The efficacy of an iron chelator (CP94) in increasing cellular protoporphyrin IX following intravestical 5-aminolaevulinic acid administration: an in vivo study" ainsi que celle faite dans NOUVELLES DERMATOLOGIQUES par P. Thomas sous le titre "Photothérapie dynamique topique", le produit utilisé dans les traitements est de l'ALA et non pas un ester d'ALA, ce qui est très différent au niveau des concentrations. En effet, les concentrations d'ALA utilisées sont au minimum 45 à 60 fois supérieures à celles nécessaires dans le cas de l'utilisation d'une solution d'ester d'ALA (E-ALA).

L'administration de cette substance avec des concentrations aussi fortes s'est révélée, dans certains cas, toxique pour des tissus humains. Cette toxicité présente même en l'absence de rayonnement lumineux, peut contrarier gravement la génération de protoporphyrine IX (PpIX). De ce fait, de telles concentrations ne peuvent, dans certains cas, pas être utilisées ou ne sont pas optimales pour permettre le dépistage et/ou le traitement de lésions.

En outre, les temps requis pour activer les principes actifs induits par la solution médicamenteuse se sont avérés extrêmement longs si l'acide 5-aminolévulinique libre, c'est-à-dire non estérifié (ALA) est utilisé. De ce fait, le diagnostic ainsi que le traitement, ne peuvent se faire avec de l'ALA libre qu'en milieu hospitalier, étant donné qu'ils requièrent souvent une immobilisation de longue durée, d'environ 5 heures, du patient.

Dans le cadre d'une tendance généralisée de réduction du coût des soins médicaux et du développement des soins à domicile, dans des cabinets privés ou des hôpitaux dits de jour, la démarche actuellement connue est

lourde, contraignante pour le patient et coûteuse pour les assurances maladies et pour la communauté.

Malgré le progrès technologique que constitue l'application de l'ALA ou l'E-ALA pour diagnostiquer de façon précoce et traiter efficacement certaines affections, la généralisation de la méthode est ralentie par ces inconvénients majeurs.

Exposé de l'invention

Le but de la présente invention est de pallier ces inconvénients en mettant au point une solution destinée au diagnostic et/ou au traitement de lésions cancéreuses, notamment dans le domaine de l'urologie, administrée à des concentrations qui ne portent pas préjudice à la biosynthèse des composés actifs, et qui démontre une grande efficacité lorsqu'elle est appliquée pendant des temps suffisants relativement courts pour autoriser un traitement sinon ambulatoire du moins en clinique de jour, voire en cabinet médical. Cette solution doit en particulier permettre une forte accumulation de la PpIX en un minimum de temps et une très bonne distribution de cette PpIX à travers les tissus traités.

Ce but est atteint par une solution d'un ester d'acide 5-aminolévulinique (E-ALA) telle que définie en préambule, caractérisée en ce que la concentration C de l'E-ALA dans la solution est inférieure à 1% et est comprise entre 0,01% et 0,5% ($0{,}01\% \leq C \leq 0{,}5\%$).

En effet, il s'est avéré que le fait d'utiliser une très faible concentration de E-ALA dans la solution augmente la synthèse de la PpIX et homogénéise la distribution dans les couches cellulaires tout en diminuant fortement la toxicité secondaire de la solution pour les cellules traitées. Ceci est d'autant plus important que lors d'un traitement d'une tumeur par photothérapie dynamique, en raison du photobleaching rapide qui réduit la concentration de PpIX, la destruction complète de cette tumeur sous-entend une accumulation initiale

intracellulaire de PpIX élevée et une bonne distribution dans les couches tumorales.

De façon particulièrement avantageuse, l'ester d'ALA (E-ALA) donnant les meilleurs résultats est de l'hydrochlorure d'hexylester d'ALA (h-ALA).

De préférence, la solution est réalisée par dissolution d'ester d'ALA (E-ALA) dans un solvant compatible avec l'organisme humain ou animal.

Ledit solvant est avantageusement choisi parmi l'une des substances suivantes : eau filtrée stérilisée, solution physiologique de NaCl, solution tampon de phosphate, alcool.

Sous une forme préférentielle, la solution comprend un composant pour ajuster le PH à une valeur physiologique comprise entre 4,8 et 8,1.

Dans une forme de réalisation avantageuse, la solution peut comporter une substance complémentaire pour empêcher la transformation du PpIX en heme par complexage du fer dans les cellules vivantes.

Ladite substance complémentaire peut être un EDTA (tétra acétate diaminoéthylique), de la déferroxamine ou du desféral.

Meilleure manière de réaliser l'invention

La présente invention sera mieux comprise en référence à la description ci-dessous d'une forme de réalisation préférée de la solution selon l'invention et de ses variantes et, à titre d'illustration, d'une application particulièrement avantageuse de cette solution pour le diagnostic et/ou le traitement de lésions à l'intérieur d'une cavité de l'organisme humain ou animal, telle que la vessie.

Une solution d'ester de l'acide 5-aminolévulinique (E-ALA) est préparée par dissolution de cette substance, par exemple à l'état de poudre amorphe ou

sous forme cristalline, dans un solvant approprié, compatible avec une utilisation in vivo. A titre d'exemple cette solution peut être de l'eau déminéralisée stérilisée, une solution de NaCl physiologique contenant approximativement 9% de Nacl, une solution tampon de phosphate, un alcool ou une solution contenant un alcool ou similaire.

Cette solution est de préférence ajustée en PH à une valeur dite physiologique qui dépend de l'application et principalement de l'organe à traiter concerné. Cette valeur du PH est habituellement comprise entre 4,8 et 8,1. Dans le cas d'une intervention à l'intérieur de la vessie, le PH est de préférence compris entre 5,3 et 7,4.

La solution peut être complétée par l'addition d'une substance complémentaire pour empêcher la transformation du PpIX en heme par complexage du fer dans les cellules vivantes. Cette substance complémentaire peut être un EDTA (tétra acétate diaminoéthylique), de la déferroxamine ou du desféral.

L'une des applications qui s'est révélée extrêmement intéressante est le diagnostic et le traitement de lésions du type cancéreuses dans le domaine urologique et en particulier sur les parois intérieures de la vessie.

Selon un mode d'application, l'administration de la solution peut être topique, en contact avec les parois intérieures de l'organe. La vessie est remplie d'environ 50ml de solution d'ester d'ALA (E-ALA) ou d'hexylester d'ALA (h-ALA) de faible concentration, à savoir une concentration C (en poids) comprise entre 0,01% et 0,5% et de préférence égale à 0,2%.

L'instillation peut avoir une durée comprise entre ½ heure et 7 heures, mais de préférence comprise entre ½ heure et 4 heures.

On a constaté de façon surprenante que, sous ces faibles concentrations qui sont très différentes des concentrations de 15 à 30% actuellement utilisées dans ce même domaine, l'ester d'ALA (E-ALA) présente une plus grande efficacité, ce qui se mesure par une présence accrue de protoporphyrine IX (PpIX) fluorescente apparaissant aux emplacements des lésions sur les parois intérieures de la vessie et une meilleure distribution de cette protoporphyrine dans les couches cellulaires. En outre, grâce à ces faibles concentrations, la cytotoxicité est réduite, ce qui réduit considérablement les risques d'effets secondaires indésirables. En particulier, cette cytotoxicité réduite favorise la génération des substances photosensibles et/ou fluorescentes dont les E-ALA ou l'ALA libre sont des précurseurs. De plus, cette génération maximale de PpIX réduit le laps de temps séparant l'administration de la solution de l'intervention proprement dite.

Une variante du mode d'application peut être définie sous la dénomination "méthode topique fractionnée". Elle comprend par exemple les étapes suivantes :

- une première instillation de la vessie d'une durée de ½ heure à 3 heures et de préférence de l'ordre de 2 heures,
- un rinçage de la vessie,
- une deuxième instillation d'une durée de ½ heure à 3 heures, et de préférence de l'ordre de 2 heures,
- un rinçage de la vessie.

Après un délai d'attente compris entre 0 et 4 heures, et de préférence de l'ordre de 2 heures, le dépistage et/ou le traitement par fluorescence de la vessie peuvent avoir lieu.

L'application topique de la solution d'ester d'ALA (E-ALA) ou d'hexylester d'ALA (h-ALA) peut également être remplacée par une administration systémique. Dans ce cas, la solution est administrée par voie orale ou parentérale avec ou sans combinaison avec des composants appelés

transporteurs, tels que par exemple le diméthylsulfoxyde, la glycine ou similaires, destinés à favoriser l'absorption et/ou la migration de la substance active, en l'occurrence l'ester d'ALA (E-ALA) ou d'hexylester d'ALA (h-ALA), par les tissus et/ou les cellules.

Enfin un moyen d'activation de la pénétration tissulaire ou cellulaire de l'ester d'ALA (E-ALA) ou d'hexylester d'ALA (h-ALA) peut consister à pratiquer une ionophorèse sur les parois de l'organe concerné.

Ces phases sont suivies d'une ou de plusieurs phases de traitement par photothérapie et/ou de traitement par fluorescence.

Lors d'un traitement par photothérapie, on irradie les parois de l'organe concerné, par exemple la vessie, avec un rayonnement lumineux appelé lumière excitatrice, monochromatique ou non, en continu ou de manière séquentielle, qui se situe de préférence dans le domaine spectral compris entre 300 et 900 nanomètres, et de préférence entre 350 et 650 nanomètres.

Pour procéder à ces photothérapies, l'éclairement $\underline{E}$ appliqué sur les parois de la vessie, qui est la puissance lumineuse par unité de surface, est compris entre 0,1 mW/cm^2 et $1W/cm^2$, et de préférence entre $5mW/cm^2$ et 500 mW/cm^2. Cette lumière induit une réaction phototoxique due à la présence de la protoporphyrine IX (PpIX) en particulier et/ou de ses photoproduits dans les tissus. Les doses d'éclairement peuvent être appliquées de façon homogène sur toute la paroi de l'organe ou de façon collimatée uniquement sur les sites qui ont été identifiés comme comportant des lésions.

Pour le diagnostic par fluorescence, on irradie les parois de la vessie au moyen d'un rayonnement dont la largeur spectrale est comprise entre 300 et 700 nanomètres, et de préférence entre 350 et 650 nanomètres. Pour procéder à ces dépistages par fluorescence, l'éclairement $\underline{E}$ appliqué sur les parois de la vessie (puissance lumineuse par unité de surface) est compris

entre 1mW/cm^2 et 1W/cm^2 et de préférence entre 50mW/cm^2 et 500 mW/cm^2. Cette lumière excitatrice induit la fluorescence de substances dont l'E-ALA, et en particulier l'h-ALA, est un précurseur, en particulier de la PpIX. Cette fluorescence est collectée par un système optique et détectée à l'œil, ou par un détecteur ponctuel, linéaire ou matriciel tel qu'une caméra.

L'utilisation de solutions à basses concentrations d'un ester d'ALA permet, en plus des avantages déjà mentionnés, d'aboutir à des faibles coûts d'une dose de produit que ce soit pour un traitement par photothérapie ou lors d'une photodétection, à de faibles coûts de production et à une pharmacie galénique simplifiée.

REVENDICATIONS

1. Solution d'un ester d'acide 5-aminolévulinique (E-ALA) pour la réalisation d'une préparation pharmaceutique utilisable pour le diagnostic et/ou le traitement de lésions tissulaires et/ou cellulaires par irradiation locale au moyen d'un rayonnement émis par une source d'énergie lumineuse, suivie, dans le cas du diagnostic d'une détection de la fluorescence émise par des substances dont l'acide 5-aminolévulinique (ALA) ou l'E-ALA sont des précurseurs, en particulier la protoporphyrine IX (PpIX), caractérisée en ce que la concentration $\underline{C}$ de l'ester d'ALA (E-ALA) dans la solution est inférieure à 1% et comprise entre 0,01% et 0,5%.

$$0{,}01\% \leq \underline{C} \leq 0{,}5\%$$

2. Solution selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ester d'ALA (E-ALA) est de l'hexylester d'ALA (h-ALA).

3. Solution selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est réalisée par dissolution d'ester d'ALA dans un solvant compatible avec l'organisme humain ou animal.

4. Solution selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit solvant est choisi parmi l'une des substances suivantes : eau filtrée stérilisée, solution physiologique de NaCl, solution tampon de phosphate, alcool.

5. Solution selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle comporte un composant pour ajuster le PH à une valeur physiologique comprise entre 4,8 et 8,1.

$$4{,}8 < PH < 8{,}1$$

6. Solution selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comporte une substance complémentaire pour empêcher la transformation du PpIX en heme par complexage du fer dans les cellules vivantes.

7. Solution selon la revendication 6, caractérisée en ce que ladite substance complémentaire est un EDTA (tétra acétate diaminoéthylique).

8. Solution selon la revendication 6, caractérisée en ce que ladite substance complémentaire est de la déferroxamine.

9. Solution selon la revendication 6, caractérisée en ce que ladite substance complémentaire est du desféral.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ational Application No
PCT/CH 99/00163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K49/00 A61K41/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 28412 A (NORWEGIAN RADIUM HOSPITAL RESE ;DZIEGLEWSKA HANNA EVA (GB); GIERSK) 19 September 1996 (1996-09-19)	1-9
Y	page 13, paragraph 1 - paragraph 3; claims 1,5-7 page 13, paragraph 5 - page 14, paragraph 2	1-9

X	FINK-PUCHES ET AL: "Primary clinical response and long-term follow-up of solar keratoses treated with topically applied 5-aminolevulinic acid and irradiation by different wave bands of light" JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY, vol. 41, 1997, pages 145-151, XP002078603 table 1	1

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 July 1999	27/07/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Berte, M

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir ational Application No
PCT/CH 99/00163

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL AN=96195268, THOMAS P.: "'Topical photodynamic therapy!. PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE." XP002091084 abstract & NOUVELLES DERMATOLOGIQUES, (1996) 15/5 (407-411). ISSN: 0752-5370 CODEN: NODEE2, France --- DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US AN=97346991, CHANG S C ET AL: "The efficacy of an iron chelator (CP94) in increasing cellular protoporphyrin IX following intravesical 5-aminolaevulinic acid administration: an in vivo study." XP002091085 abstract & JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY. B, BIOLOGY, (1997 APR) 38 (2-3) 114-22. JOURNAL CODE: JLI. ISSN: 1011-1344., Switzerland -----	1-9
Y		1-9

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int tional Application No
PCT/CH 99/00163

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9628412 A	19-09-1996	AU 4950096 A	02-10-1996
		CA 2215069 A	19-09-1996
		CZ 9702848 A	18-03-1998
		EP 0820432 A	28-01-1998
		HU 9800460 A	28-07-1998
		JP 11501914 T	16-02-1999
		NO 974163 A	09-09-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/CH 99/00163

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K49/00 A61K41/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 96 28412 A (NORWEGIAN RADIUM HOSPITAL RESE ;DZIEGLEWSKA HANNA EVA (GB); GIERSK) 19 septembre 1996 (1996-09-19)	1-9
Y	page 13, alinéa 1 - alinéa 3; revendications 1,5-7 page 13, alinéa 5 - page 14, alinéa 2 ---	1-9
X	FINK-PUCHES ET AL: "Primary clinical response and long-term follow-up of solar keratoses treated with topically applied 5-aminolevulinic acid and irradiation by different wave bands of light" JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY, vol. 41, 1997, pages 145-151, XP002078603 tableau 1 --- -/--	1

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
20 juillet 1999	27/07/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Berte, M

1

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De ıde Internationale No
PCT/CH 99/00163

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec.le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
Y	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL AN=96195268, THOMAS P.: "'Topical photodynamic therapy!. PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE." XP002091084 abrégé & NOUVELLES DERMATOLOGIQUES, (1996) 15/5 (407-411). ISSN: 0752-5370 CODEN: NODEE2, France ---	1-9
Y	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US AN=97346991, CHANG S C ET AL: "The efficacy of an iron chelator (CP94) in increasing cellular protoporphyrin IX following intravesical 5-aminolaevulinic acid administration: an in vivo study." XP002091085 abrégé & JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY. B, BIOLOGY, (1997 APR) 38 (2-3) 114-22. JOURNAL CODE: JLI. ISSN: 1011-1344., Switzerland -----	1-9

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D· ıde Internationale No
PCT/CH 99/00163

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9628412 A	19-09-1996	AU 4950096 A	02-10-1996
		CA 2215069 A	19-09-1996
		CZ 9702848 A	18-03-1998
		EP 0820432 A	28-01-1998
		HU 9800460 A	28-07-1998
		JP 11501914 T	16-02-1999
		NO 974163 A	09-09-1997