

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 novembre 2006 (16.11.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/120495 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61P 31/12 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01) A61K 31/045 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/IB2005/001314

(22) Date de dépôt international : 13 mai 2005 (13.05.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
ADVANCED SCIENTIFIC DEVELOPEMENTS
[MA/MA]; 10 Rue Louksous, Quartier El Hana,
CASABLANCA 20200 (MA).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : REMMAL,
Adnane [MA/MA]; Résidence Rachidia II, BP 6233
Adarissa, FES, 30000 (MA).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AN ANTIVIRAL AGENT, AN ANTITUMOUR AGENT OR AN ANTIPARASITIC AGENT AND AN ACTIVE SUBSTANCE SELECTED FROM CARVEOL, THYMOL, EUGENOL, BORNEOL AND CARVACROL

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN ANTIVIRAL, AN ANTITUMORAL OU UN ANTIPARASITAIRE, ET UN ACTIF CHOISI PARMIS LE CARVEOL, LE THYMOL, L'EUGENOL, LE BORNEOL ET LE CARVACROL

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition. The inventive pharmaceutical composition comprises: at least one first therapeutically-active substance which is selected from carveol, thymol, eugenol, borneol, carvacrol and the isomers, derivatives and mixtures thereof; and at least one second therapeutically-active substance which is selected from an antiviral agent, an antitumour agent and an antiparasitic agent.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique. La composition pharmaceutique de l'invention comprend au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et au moins une seconde substance thérapeutiquement active choisie parmi un agent antiviral, un agent antitumoral, et un agent antiparasitaire.

WO 2006/120495 A1

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN ANTIVIRAL, UN ANTITUMORAL OU UN ANTIPARASITAIRE, ET UN ACTIF CHOISI PARMI LE CARVEOL, LE THYMOL, L'EUGENOL, LE BORNEOL ET LE CARVACROL

Composition pharmaceutique

L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant deux substances thérapeutiquement actives dont l'une exerce une action
5 de potentialisation sur l'autre, ainsi que l'utilisation de cette composition.

Il est connu que l'efficacité des agents thérapeutiques dépend des doses utilisées, ce qui oblige, dans le cas des résistances partielles à augmenter les doses des agents thérapeutiques pour atteindre l'efficacité recherchée. Cette augmentation de la dose conduit à des problèmes
10 d'apparition d'effets secondaires indésirables et de toxicité aiguë ou chronique, pouvant compliquer considérablement l'état des patients traités.

Cette résistance partielle peut devenir une résistance totale. Dans ce cas, l'augmentation des doses n'a plus aucun effet thérapeutique
15 bénéfique, seuls les effets de toxicité sont observés. Le traitement consiste alors à changer l'agent thérapeutique.

Cette cascade peut se répéter et conduire à la situation la plus grave : la résistance totale à de multiples agents thérapeutiques (multi-drug resistance).

20 Ainsi, en particulier, les malades immunodéprimés, deviennent de plus en plus difficiles à traiter et leur espérance de vie en est réduite d'autant. De plus, leur confort de vie est largement affecté par l'administration à hautes doses d'agents thérapeutiques.

L'invention a pour but de pallier ces problèmes en proposant
25 d'associer au moins deux substances thérapeutiquement actives, dont l'une potentialise l'activité de l'autre, ce qui permet non seulement d'abaisser les doses de chaque substance thérapeutiquement active mais également de traiter les patients atteints d'infections à germes résistants.

A cet effet, l'invention propose une composition pharmaceutique
30 caractérisée en ce qu'elle comprend :

- au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, et les isomères, dérivés et mélanges de ceux-ci, et
- au moins une seconde substance thérapeutiquement active choisie parmi
35 un agent antiviral, un agent antitumoral, et un agent antiparasitaire.

La première substance thérapeutique peut être obtenue par synthèse chimique ou être issue d'un composé naturel.

De préférence, l'agent antiparasitaire entrant dans la composition de l'invention est choisi parmi les anthelminthiques, les protozoocides, et leurs mélanges.

Plus préférablement, l'agent antiparasitaire est choisi parmi le niclosamide, le praziquantel ou isoquinoléine, l'albendazole, le flubendazole, le mébendazole, le tiabendazole, le triclabendazole, le bithionol, le diéthylcarbamazine, l'ivermectine, la lévamisole, le métrifonate, le niclofan, l'oxamniquine, une pipérazine, le pyrantel, le pyrvinium, le métronidazole, le nimorazole, l'ornidazole, le secnidazole, le tinidazole, le méglumine antimoniate, le pentamidine iséthionate, la stibogluconate de sodium, le benznidazole, la difluorométhylornithine (DFMO), le mélarsoprol, le nifurtimox, la suramine sodique, l'amodiaquine, l'artémisine et ses dérivés, la chloroquine, la doxycycline, l'halofantrine, la méfloquine, la primaquine, le proguanil, la pyronaridine, la quinine, l'atovaquone, l'azithromycine, la clarithromycine, la clindamycine, le cotrimoxazole, le dapson, la déhydroémétine, la paromomycine, la pyriméthamine, la spiramicine, la sulfadiazine, le ténonitrozole, le tillquinol triméthoprime, le triméthrexate, et leurs dérivés et mélanges.

Egalement de préférence, l'agent antiviral entrant dans la composition de l'invention est choisi parmi les inhibiteurs nucléosidiques, nucléotidiques ou non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de protéase et l'aciclovir, le ganciclovir, le foscarnet, le valaciclovir, l'ozeltamivir, le zanamivir, le pleconaril, la ribavirine, et leurs mélanges.

Plus préférablement, l'agent antiviral est choisi parmi l'abacavir, la didanosine, la lamivudine, la stavudine d4T, le ténofovir, la zalcitabine, la zidovudine ou azidothymidine, la delavirdine, l'éfavirenz, la névirapine, l'amprenavir, l'indinavir, le lopinavir, le ritonavir, le nelfinavir, le saquinavir, et leurs mélanges.

Encore de préférence, l'agent antitumoral entrant dans la composition de l'invention est choisi parmi les antagonistes des folates, les antimétabolites, les agents alkylants, les sels de platine, l'anthracycline et

les agents intercalants, les anti-topoisomérases, les agents agissant sur le cytosquelette, la bléomycine, l'asparaginase, et leurs mélanges.

Plus préférablement, l'agent antitumoral est choisi parmi le méthotrexate, le 5-fluorouracile, la fluorodeoxyuridine, la cytosine-arabino-
5 side, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine, la méchlororéthamine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, le chlorambucil, le thiothépa, la mitomycine C, l'aziridinybenzoquinone (AZQ), le busulfan, la carmustine (BCNU), la lomustine (CCNU), la fotémustine, le cisplatine, le carboplatine, la daunorubicine, la doxorubicine ou adriamycine,
10 l'épirubicine, la dactinomycine ou actinomycine D, la mitoxantrone, l'amsacrine, le ténoposide, l'étoposide, l'irinotécan, le topotécan, la vincristine, la vinblastine, la vindésine, la vinorelbine, le taxol, le taxotère, et leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation préféré, lesdites au moins première et
15 seconde substances thérapeutiquement actives sont mises en suspension dans une solution aqueuse d'agar.

L'invention propose également une trousse (kit) caractérisée en ce qu'elle contient : au moins un premier récipient contenant une desdites
20 premières substances thérapeutiquement actives, et au moins un second récipient contenant une desdites secondes substances thérapeutiquement actives.

L'invention propose aussi une méthode de traitement d'une tumeur caractérisée en ce qu'on administre à un patient atteint d'une tumeur, de manière simultanée ou séquentielle au moins une première substance
25 thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et au moins une seconde substance thérapeutiquement active qui est un agent antitumoral.

L'invention propose encore une méthode de traitement d'une
30 affection virale caractérisée en ce qu'on administre à un patient atteint d'une affection virale, de manière simultanée ou séquentielle au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et au moins une seconde substance
35 thérapeutiquement active qui est un agent antiviral.

L'invention propose enfin une méthode de traitement d'une affection due à un parasite caractérisée en ce qu'on administre à un patient atteint d'une affection due à un parasite, de manière simultanée ou séquentielle au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et au moins une seconde substance thérapeutiquement active qui est un agent antiparasitaire.

10 L'invention sera mieux comprise et d'autres buts et avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description explicative qui suit.

La composition pharmaceutique de l'invention comprend en tant que première substance thérapeutiquement active un dérivé oxygéné d'une substance aromatique.

Par aromatique, on entend dans l'invention, un composé odoriférant et pas forcément un composé qui comporte un noyau benzénique.

Ces composés aromatiques sont le thymol, l'eugénol, le carvacrol, le bornéol, le carvéol, leurs dérivés et isomères ainsi que leurs mélanges.

Ces composés ont des propriétés antimicrobiennes bien connues en eux-mêmes.

Le thymol, l'eugénol, le carvacrol, le bornéol et le carvéol se trouvent dans différents extraits de plantes aromatiques, c'est-à-dire qu'ils sont issus d'un produit naturel. Cependant, ils peuvent être également obtenus par synthèse chimique.

Or, les inventeurs ont maintenant découvert que ces composés avaient un effet de potentialisation sur de nombreuses substances thérapeutiquement actives dont les agents antiviraux, antitumoraux, et antiparasitaires.

La seconde substance thérapeutiquement active comprise dans la composition pharmaceutique de l'invention est donc soit un agent antiviral, soit un agent antitumoral, soit un antiparasitaire, qui est déjà connu en tant que tel et dont l'activité est potentialisée.

Des exemples d'agents antiparasitaires qui peuvent être utilisés dans la composition pharmaceutique de l'invention, et dont l'effet sera potentialisé par la première substance thérapeutiquement active, appartiennent à deux familles : la famille des anthelminthiques et la famille des protozoocides.

La famille des anthelminthiques comprend les cestocides tels que le niclosamide et le praziquantel, les benzimidazoles tels que l'albendazole, la flubendazole, le mébendazole, le tiabendazole, le triclabendazole, et d'autres anthelminthiques, tels que le bithionol, le diéthylcarbamazine, l'ivermectine, la lévamisole, le métrifonate, le niclofan, l'oxamniquine, la pipérazine, le pyrantel, le pyvinium.

La famille des protozoocides comprend la série des 5-nitroimidazoles, tels que le métronidazole, le nimorazole, l'ornidazole, le secnidazole, le tinidazole, les leishmanocides, tels que le méglumine antimoniate, le pentamidine iséthionate, la stibogluconate de sodium, les trypanosomicides, tels que le benznidazole, la difluorométhylornithine (DFMO), le mélarsoprol, le nifurtimox, la suramine sodique, les antipaludéens, tels que l'amodiaquine, l'artémisine, la chloroquine, la doxycycline, l'halofantrine, la méfloquine, la primaquine, le proguanil, la pyronaridine, la quinine, d'autres protozoocides sont l'atovaquone, l'azithromycine, la clarithromycine, la clindamycine, le cotrimoxazole, la dapsone, la déhydroémétine, la paromomycine, la pyriméthamine, la spiramicine, la sulfadiazine, le ténonitrozole, le tillquinol triméthoprime, le triméthrexate.

Ces composés peuvent être utilisés seuls, ou en combinaison l'un avec l'autre. Leurs dérivés, s'ils ont une activité antiparasitaire, sont également utilisables.

Les antiviraux utiles dans la composition pharmaceutique de l'invention sont les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de protéase.

Parmi les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléotidiques de la transcriptase inverse, on peut citer l'abacavir, la didanosine, la lamivudine, la stavudine d4T, le ténofovir, la zalcitabine, la zidovudine ou l'azidothymidine.

Parmi les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, on peut citer la delavirdine, l'éfavirenz, la névirapine.

Parmi les inhibiteurs de protéase, on peut citer l'amprenavir, l'indinavir, le lopinavir, le ritonavir, le nelfinavir, le saquinavir.

5 D'autres antiviraux tels que l'aciclovir, le ganciclovir, le foscarnet, le valaciclovir, l'ozeltamivir, le zanamivir, le pleconaril, et la ribavirine peuvent également être utilisés de façon favorable dans la composition pharmaceutique de l'invention.

10 Les agents antitumoraux utiles dans l'invention sont les antagonistes des folates, les antimétabolites, les agents alkylants, les sels de platine, l'antracycline et les agents intercalants, les anti-topoisomérase et les agents agissant sur le cytosquelette.

15 En tant qu'antagonistes des folates, on peut citer le méthotrexate et, en tant qu'antimétabolites, on peut citer le 5-fluorouracile, la fluorodeoxyuridine, la cytosine-arabinoïde, la 6-mercaptopurine, et la 6-thioguanine.

Parmi les agents alkylants utiles dans la composition pharmaceutique de l'invention, on peut citer la méchlororéthamine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, et le chlorambucil.

20 On peut également citer les aziridines tels que le thiothépa, la mitomycine C, et l'aziridinybenzoquinone (AZQ), les sulfonates alkylés tels que le busulfan et les nitrosourées telles que la carmustine (BCNU), et la lomustine (CCNU) et la fotémustine.

25 Les sels de platine utiles dans l'invention sont le cisplatine, et le carboplatine.

Les antracyclines et agents intercalants utiles dans la composition pharmaceutique dans l'invention sont la daunorubicine, la doxorubicine (ou adriamycine), l'épirubicine, la dactinomycine (ou actinomycine D), la mitoxantrone, et l'amsacrine.

30 Parmi les anti-topoisomérase que l'on peut utiliser avantageusement utilisés dans la composition de l'invention, on peut citer le ténoposide et l'étoposide, l'irinotécan, et le topotécan.

35 Parmi les agents agissant sur le cytosquelette utiles dans la composition pharmaceutique de l'invention, on peut citer la vincristine, la vinblastine, la vindésine, la vinorelbine, le taxol et le taxotère.

D'autres agents tels que la bléomycine et l'asparaginase peuvent également être avantageusement utilisés dans l'invention en tant que seconde substance thérapeutique et agent antitumoral.

La composition de l'invention peut contenir une seule ou un
5 mélange de plusieurs dites première substance thérapeutiquement active à condition qu'elle(s) soit(ent) associée(s) à une dite seconde substance thérapeutiquement active ou à un mélange desdites seconde substance thérapeutiquement active.

Bien entendu, la composition pharmaceutique de l'invention n'est
10 pas limitée à l'utilisation des seuls agents antiviraux, antitumoraux, et antiparasitaires cités ci-dessus.

En effet, étant donné l'effet potentialisateur exercé par la première substance thérapeutiquement active définie dans l'invention, d'autres agents antitumoraux, antiviraux, et antiparasitaires connus ou à venir
15 pourront également être utilisés avec succès.

La composition pharmaceutique selon l'invention peut être formulée sous une forme adaptée pour une administration simultanée ou séquentielle desdites au moins première et seconde substances thérapeutiquement actives.

20 La forme galénique de la composition pharmaceutique de l'invention sera adaptée à son utilisation.

Par exemple, elle pourra être utilisée sous la forme de solution, de suspension, de cachet ou autres.

Les compositions pour administration parentérale sont
25 généralement des solutions ou des suspensions stériles pharmaceutiquement acceptables qui peuvent éventuellement être préparées extemporanément au moment de l'emploi.

Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses, on peut utiliser des huiles végétales naturelles telles que l'huile d'olive,
30 l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tels que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution des substances thérapeutiquement actives dans l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est

convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple par ajout d'une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose.

En effet, étant donné la structure chimique des agents antiviraux, antitumoraux et antiparasitaires, et d'autre part vu la structure chimique
5 du carvéol, du carvacrol, du thymol, de l'eugénol, et du bornéol; on pense, mais sans vouloir être lié par cette théorie, que le carvéol, le carvacrol, le thymol, l'eugénol, le bornéol et leurs isomères, dérivés, et mélanges, interagissent avec les agents antiviraux, les agents antiparasitaires, et les agents antitumoraux, pour former des complexes ayant une structure qui
10 se diffuse plus facilement dans les liquides physiologiques de l'organisme et qui diffuse plus facilement dans le cytoplasme des cellules infectées ciblées.

Mais, il a été démontré que lorsque les différents éléments de la composition pharmaceutique de l'invention sont mélangés en présence de
15 détergents tels que le Tween ou le Triton ou de dissolvants tels que l'éthanol et le DMSO (diméthyl sulphoxide), les molécules actives de la seconde substance thérapeutiquement active s'associent avec les molécules de détergents et de dissolvants et ne forment pas de complexe de potentialisation avec la première substance thérapeutiquement active.

Or on a découvert que le complexe de potentialisation se forme
20 lorsqu'on utilise une suspension aqueuse d'agar, en tant que moyen de dispersion.

Ainsi, la composition pharmaceutique de la présente invention sera de préférence préparée sans détergent et sans solvant. Par exemple, elle
25 sera mise en suspension aqueuse rendue visqueuse par de l'agar à une concentration non gélifiante, par exemple de 1 à 5 grammes d'agar par litre de suspension.

La composition pharmaceutique de l'invention permet de traiter des infections localisées ou systémiques à germes résistants avec des doses
30 plus faibles de chacune desdites première et seconde substances thérapeutiquement actives que les doses nécessaires au traitement des mêmes infections à germes sensibles, par l'une ou l'autre de ces mêmes dites première et seconde substances thérapeutiquement actives seules.

En effet, la composition de l'invention permet d'utiliser des doses
35 de ladite première substance thérapeutiquement active, lorsque en

combinaison avec ladite seconde substance thérapeutiquement active, environ trois fois inférieures à celles nécessaires lorsque ladite première substance thérapeutiquement active est utilisée seule et des doses de ladite seconde substance thérapeutiquement active, lorsque en
5 combinaison avec ladite première substance thérapeutiquement active, de 10 à 50 fois inférieures à celles nécessaires lorsque ladite seconde substance thérapeutiquement active est utilisée seule.

Ceci a pour conséquence d'offrir un traitement qui présente les avantages suivants :

- 10 - efficacité contre les germes sensibles avec des doses très faibles,
- efficacité contre les germes résistants à un agent thérapeutique,
- efficacité contre les germes résistants à plusieurs agents thérapeutiques,
- lutte contre les phénomènes de récurrence,
- lutte contre les phénomènes de sélection de germes résistants,
- 15 - dans tous ces cas, diminution des risques de toxicité et/ou apparition d'effets secondaires indésirables, bien connus de l'homme du métier, par l'administration de doses très faibles.

De plus, il en résulte une diminution du coût de production du traitement étant donné la faible quantité de principes actifs utilisés.

20 Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent se présenter sous la forme de liposomes ou sous forme d'association avec des supports tels que les cyclodextrines ou les polyéthylèneglycols.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention représentent un moyen simple et efficace pour lutter contre les problèmes liés aux agents
25 microbiens en général qui sont essentiellement la résistance aux agents thérapeutiques et la toxicité de ceux-ci générée par l'utilisation de fortes doses.

En effet, le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol et leurs dérivés et, mélanges et isomères, sont des produits naturels n'ayant
30 jamais été reportés comme ayant une toxicité quelconque et leur ajout ayant un effet potentialisateur sur la seconde substance thérapeutiquement active permet d'utiliser des doses beaucoup plus faibles de cette seconde substance thérapeutiquement active.

Le procédé de traitement des patients atteints d'une tumeur
35 consistera donc, dans une première variante, à administrer à ces patients

la dose déterminée par le médecin de la composition pharmaceutique de l'invention contenant les doses appropriées de ladite au moins une première substance thérapeutiquement active, combinées aux doses appropriées de ladite au moins une seconde substance thérapeutiquement active, c'est-à-dire l'agent antitumoral approprié.

Dans une seconde variante, le procédé de traitement des patients atteints d'une tumeur consistera à administrer à ces patients séquentiellement la dose déterminée par le médecin de ladite au moins une première substance thérapeutiquement active, puis la dose appropriée de ladite au moins une seconde substance thérapeutiquement active, c'est-à-dire l'agent antitumoral approprié ou l'inverse.

A cet effet, l'invention propose une trousse contenant, au moins un premier récipient contenant une desdites premières substances thérapeutiquement actives, et au moins un second récipient contenant une desdites secondes substances thérapeutiquement actives.

Cette trousse permettra au personnel soignant de préparer à la demande soit un mélange, en les doses appropriées, de(s) la première(s) substance thérapeutique voulue(s) et de(s) l'agent(s) antiviral(aux) voulu(s), pour une administration simultanée, soit d'administrer séquentiellement et de façon séparée la dose appropriée de ladite au moins une première substance thérapeutiquement active, puis la dose appropriée de ladite au moins une seconde substance thérapeutiquement active, c'est-à-dire l'agent antitumoral approprié, ou l'inverse.

Cependant, on préférera utiliser un mélange pour utilisation simultanée pour permettre au complexe de potentialisation de se former et d'agir immédiatement dès l'administration au patient.

On traitera de la même façon un patient atteint d'une affection due aux parasites ou d'une affection due à un virus sauf que dans ce cas, la(les) seconde(s) substance(s) thérapeutiquement active(s), administrée(s) et présente(s) dans la trousse ou la composition de l'invention préparée est (sont), bien évidemment, soit un agent antiparasitaire, soit un agent antiviral.

Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux modes de réalisation décrits qui n'ont été donnés qu'à titre purement illustratifs et non limitatifs.

5 Au contraire, l'invention comprend tous les équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs combinaisons si celles-ci sont effectuées suivant son esprit.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend :

- 5 - au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et
- au moins une seconde substance thérapeutiquement active choisie parmi un agent antiviral, un agent antitumoral, et un agent antiparasitaire.

10

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la première substance thérapeutique est obtenue par synthèse chimique ou issue d'un composé naturel.

- 15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent antiparasitaire est choisi parmi les anthelminthiques, les protozoocides, et leurs mélanges.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que
20 l'antiparasitaire est choisi parmi le niclosamide, le praziquantel ou isoquinoléine, l'albendazole, le flubendazole, le mébendazole, le tiabendazole, le triclabendazole, le bithionol, le diéthylcarbamazine, l'ivermectine, la lévamisole, le métrifonate, le niclofan, l'oxamniquine, une pipérazine, le pyrantel, le pyrvinium, le métronidazole, le nimorazole,
25 l'ornidazole, le secnidazole, le tinidazole, le méglumine antimonié, le pentamidine iséthionate, la stibogluconate de sodium, le benznidazole, la difluorométhylornithine (DFMO), le mélarsoprol, le nifurtimox, la suramine sodique, l'amodiaquine, l'artémisine et ses dérivés, la chloroquine, la doxycycline, l'halofantrine, la méfloquine, la primaquine, le proguanil, la
30 pyronaridine, la quinine, l'atovaquone, l'azithromycine, la clarithromycine, la clindamycine, le cotrimoxazole, le dapsone, la déhydroémétine, la paromomycine, la pyriméthamine, la spiramicine, la sulfadiazine, le ténonitrozole, le tillquinol triméthoprimé, le triméthrexate, et leurs dérivés et mélanges.

5. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent antiviral est choisi parmi les inhibiteurs nucléosidiques, nucléotidiques ou non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de protéase, l'aciclovir, le ganciclovir, le foscarnet, le valaciclovir, l'ozeltamivir, le zanamivir, le pleconaril, la ribavirine, et leurs mélanges.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'agent antiviral est choisi parmi l'abacavir, la didanosine, la lamivudine, la stavudine d4T, le ténofovir, la zalcitabine, la zidovudine ou azidothymidine, la delavirdine, l'éfavirenz, la névirapine, l'amprenavir, l'indinavir, le lopinavir, le ritonavir, le nelfinavir, le saquinavir, et leurs mélanges.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent antitumoral est choisi parmi les antagonistes des folates, les antimétabolites, les agents alkylants, les sels de platine, l'anthracycline et les agents intercalants, les anti-topoisomérases, les agents agissant sur le cytosquelette, la bléomycine, l'asparaginase, et leurs mélanges.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'agent antitumoral est choisi parmi le méthotrexate, le 5-fluorouracile, la fluorodeoxyuridine, la cytosine-arabinoside, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine, la méchlororéthamine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, le chlorambucil, le thiothépa, la mitomycine C, l'aziridinybenzoquinone (AZQ), le busulfan, la carmustine (BCNU), la lomustine (CCNU), la fotémustine, le cisplatine, le carboplatine, la daunorubicine, la doxorubicine ou adriamycine, l'épirubicine, la dactinomycine ou actinomycine D, la mitoxantrone, l'amsacrine, le ténoposide, l'étoposide, l'irinotécan, le topotécan, la vincristine, la vinblastine, la vindésine, la vinorelbine, le taxol, le taxotère, et leurs mélanges.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que lesdites première et seconde substances thérapeutiquement actives sont mises en suspension dans une solution aqueuse d'agar.

5

10. Trousse caractérisée en ce qu'elle contient :

- au moins un premier récipient contenant une desdites premières substances thérapeutiquement actives, et

10 - au moins un second récipient contenant une desdites secondes substances thérapeutiquement actives.

11. Méthode de traitement d'une tumeur caractérisée en ce qu'on administre à un patient atteint d'une tumeur, de manière simultanée ou séquentielle :

15 - au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et

- au moins une seconde substance thérapeutiquement active qui est un agent antitumoral.

20

12. Méthode de traitement d'une affection virale caractérisée en ce qu'on administre à un patient atteint d'une affection virale, de manière simultanée ou séquentielle :

25 - au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et

- au moins une seconde substance thérapeutiquement active qui est un agent antiviral.

30

13. Méthode de traitement d'une affection due à un parasite caractérisée en ce qu'on administre à un patient atteint d'une affection due à un parasite, de manière simultanée ou séquentielle :

35 - au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol, le carvacrol, et les isomères et dérivés et mélanges de ceux-ci, et

- au moins une seconde substance thérapeutiquement active qui est un agent antiparasitaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2005/001314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61P31/12 A61P33/00 A61P33/10 A61P35/00 A61K45/06
 A61K31/045 A61K31/05

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)
 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)
 EPO-Internal, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BENENCIA F ET AL: "In vitro and in vivo activity of eugenol on human herpesvirus" PHYTOTHERAPY RESEARCH 2000 UNITED KINGDOM, vol. 14, no. 7, 2000, pages 495-500, XP008057336 ISSN: 0951-418X pages 497-499	1,2,5, 10,12
X	----- WO 2004/070017 A (BENNES, INC; GIN, JERRY, B; ROSS, BENJAMIN, F) 19 August 2004 (2004-08-19) paragraphs [0042] - [0050]; claims 1,9,22 paragraphs [0069] - [0080] -----	1,2,10, 12
X	----- WO 02/38181 A (SCHUER, JOERG P) 16 May 2002 (2002-05-16) claims 1,2,36 ----- -/--	1,2,10, 12

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">15 December 2005</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">20. 03. 2006</p>
--	---

Name and mailing address of the ISA 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	Authorized officer <p style="text-align: center;">Kanbier, D</p>
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2005/001314

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/064948 A1 (FAHR ALFRED ET AL) 3 April 2003 (2003-04-03) paragraphs [0023], [0067], [0075]; claims 1,10-12,21,22 paragraph [0074] paragraphs [0025], [0072], [0075]; claims 13-15 -----	1,2,5, 10,12
A	US 2003/225003 A1 (NINKOV DUSAN) 4 December 2003 (2003-12-04) -----	1,2,10, 12
A	WO 96/40192 A (AVMAX, INC) 19 December 1996 (1996-12-19) page 5, line 32 - page 6, line 6; claims 1,5,7; table 2 page 15, lines 14-16 -----	1,2,10
A	WO 2004/052308 A (BIOSYNEXUS INCORPORATED) 24 June 2004 (2004-06-24) paragraphs [0012] - [0014], [0041]; claims 5,21,36 -----	1,2,10
A	EP 0 264 660 A (IVOCLAR AG) 27 April 1988 (1988-04-27) page 2, lines 27-45; claims 1,8 page 3, lines 28-30 -----	1,2,10

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 12 is directed to a method of treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the product or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see annex sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Claims 1, 2, 9, 10 (in part), 5, 6, 12

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 2, 9, 10, in part; 5, 6, 12

A composition including at least one first therapeutically active substance selected from carveol, thymol, eugenol, borneol and carvacrol, and an antiviral agent; for the treatment of viral diseases.

2. claims: 1, 2, 9, 10 in part; 7, 8, 11

A composition including at least one first therapeutically active substance selected from carveol, thymol, eugenol, borneol and carvacrol, and an antitumour agent; for the treatment of tumours.

3. claims: 1, 2, 9, 10 in part; 3, 4, 13

A composition including at least one first therapeutically active substance selected from carveol, thymol, eugenol, borneol and carvacrol, and an antiparasitic agent; for the treatment of diseases caused by parasites.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/IB2005/001314
--

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004070017	A	19-08-2004	CA 2515006 A1 EP 1589952 A2 US 2004151771 A1 US 2004247669 A1	19-08-2004 02-11-2005 05-08-2004 09-12-2004
WO 0238181	A	16-05-2002	AU 2791302 A CA 2428318 A1 JP 2004513153 T US 2005014827 A1	21-05-2002 16-05-2002 30-04-2004 20-01-2005
US 2003064948	A1	03-04-2003	WO 02062316 A1 EP 1230917 A1	15-08-2002 14-08-2002
US 2003225003	A1	04-12-2003	NONE	
WO 9640192	A	19-12-1996	CA 2224227 A1 EP 0831870 A1 JP 11507356 T	19-12-1996 01-04-1998 29-06-1999
WO 2004052308	A	24-06-2004	AU 2003296937 A1 BR 0316776 A CA 2508796 A1 EP 1585532 A2	30-06-2004 25-10-2005 24-06-2004 19-10-2005
EP 0264660	A	27-04-1988	AU 602012 B2 AU 7955787 A CA 1332812 C DE 3634697 A1	27-09-1990 14-04-1988 01-11-1994 21-04-1988

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2005/001314

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE				
INV.	A61P31/12	A61P33/00	A61P33/10	A61P35/00
	A61K31/045	A61K31/05		A61K45/06
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)				
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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés)				
EPO-Internal, EMBASE				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents			no. des revendications visées
X	BENENCIA F ET AL: "In vitro and in vivo activity of eugenol on human herpesvirus" PHYTOTHERAPY RESEARCH 2000 UNITED KINGDOM, vol. 14, no. 7, 2000, pages 495-500, XP008057336 ISSN: 0951-418X pages 497-499			1,2,5,10,12
X	WO 2004/070017 A (BENNES, INC; GIN, JERRY, B; ROSS, BENJAMIN, F) 19 août 2004 (2004-08-19) alinéas [0042] - [0050]; revendications 1,9,22 alinéas [0069] - [0080]			1,2,10,12
X	WO 02/38181 A (SCHUER, JOERG P) 16 mai 2002 (2002-05-16) revendications 1,2,36			1,2,10,12
	-/--			
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents			<input checked="" type="checkbox"/>
* Catégories spéciales de documents cités:				
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent				"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date				"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"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)				"Y" document particulièrement pertinent; l'invention 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
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens				"&" document qui fait partie de la même famille de brevets
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée				
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale			
15 décembre 2005	20. 03. 2006			
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	Kanbier, D			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2005/001314

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>US 2003/064948 A1 (FAHR ALFRED ET AL) 3 avril 2003 (2003-04-03) alinéas [0023], [0067], [0075]; revendications 1,10-12,21,22 alinéa [0074] alinéas [0025], [0072], [0075]; revendications 13-15</p> <p>-----</p>	<p>1,2,5, 10,12</p>
A	<p>US 2003/225003 A1 (NINKOV DUSAN) 4 décembre 2003 (2003-12-04)</p> <p>-----</p>	<p>1,2,10, 12</p>
A	<p>WO 96/40192 A (AVMAX, INC) 19 décembre 1996 (1996-12-19) page 5, ligne 32 - page 6, ligne 6; revendications 1,5,7; tableau 2 page 15, ligne 14-16</p> <p>-----</p>	<p>1,2,10</p>
A	<p>WO 2004/052308 A (BIOSYNEXUS INCORPORATED) 24 juin 2004 (2004-06-24) alinéas [0012] - [0014], [0041]; revendications 5,21,36</p> <p>-----</p>	<p>1,2,10</p>
A	<p>EP 0 264 660 A (IVOCLAR AG) 27 avril 1988 (1988-04-27) page 2, ligne 27-45; revendications 1,8 page 3, ligne 28-30</p> <p>-----</p>	<p>1,2,10</p>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/IB2005/001314

Cadre II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Bien que la revendication 12 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/a la composition.
2. Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os} 1, 2, 9, 10 (partiellement), 5, 6, 12

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1, 2, 9, 10 en partie; 5, 6, 12

Composition comprenant au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol et le carvacrol, et un agent antiviral; pour traiter les affections virales.

2. revendications: 1, 2, 9, 10 en partie; 7, 8, 11

Composition comprenant au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol et le carvacrol, et un agent antitumoral; pour traiter les tumeurs .

3. revendications: 1, 2, 9, 10 en partie; 3, 4, 13

Composition comprenant au moins une première substance thérapeutiquement active choisie parmi le carvéol, le thymol, l'eugénol, le bornéol et le carvacrol, et un agent antiparasitaire; pour traiter les affections dues à un parasite.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/IB2005/001314

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004070017	A	19-08-2004	CA 2515006 A1 EP 1589952 A2 US 2004151771 A1 US 2004247669 A1	19-08-2004 02-11-2005 05-08-2004 09-12-2004
WO 0238181	A	16-05-2002	AU 2791302 A CA 2428318 A1 JP 2004513153 T US 2005014827 A1	21-05-2002 16-05-2002 30-04-2004 20-01-2005
US 2003064948	A1	03-04-2003	WO 02062316 A1 EP 1230917 A1	15-08-2002 14-08-2002
US 2003225003	A1	04-12-2003	AUCUN	
WO 9640192	A	19-12-1996	CA 2224227 A1 EP 0831870 A1 JP 11507356 T	19-12-1996 01-04-1998 29-06-1999
WO 2004052308	A	24-06-2004	AU 2003296937 A1 BR 0316776 A CA 2508796 A1 EP 1585532 A2	30-06-2004 25-10-2005 24-06-2004 19-10-2005
EP 0264660	A	27-04-1988	AU 602012 B2 AU 7955787 A CA 1332812 C DE 3634697 A1	27-09-1990 14-04-1988 01-11-1994 21-04-1988