



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 99/55340 (43) Date de publication internationale: 4 novembre 1999 (04.11.99)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00959 (22) Date de dépôt international: 22 avril 1999 (22.04.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/05591 29 avril 1998 (29.04.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): NISATO, Dino [FR/FR]; 2, rue de la Terre-Rouge, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR). (74) Mandataire: SANOFI-SYNTHELABO; Dépt. Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IN COMBINATION AN ARGININE-VASOPRESSIN V_{1a} ANTAGONIST AND AN ANGIOTENSIN II AT₁ RECEPTOR ANTAGONIST</p>		
<p>(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT EN ASSOCIATION UN ANTAGONISTE V_{1a} DE L'ARGININE-VASOPRESSINE ET UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AT₁ DE L'ANGIOTENSINE II</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention concerns pharmaceutical compositions containing in combination a of arginine-vasopressin V_{1a} antagonist and an angiotensin II AT₁ receptor antagonist. The use of said combination is useful for treating cardiac deficiency, high blood pressure and nephropathy.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>L'invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association un antagoniste V_{1a} de l'arginine-vasopressine et un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II. L'utilisation de l'association selon l'invention est utile dans le traitement de la défaillance cardiaque, de l'hypertension et de la néphropathie.</p>		

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	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

"Compositions pharmaceutiques contenant en association un antagoniste V_{1a} de l'arginine-vasopressine et un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II"

5 La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association un composé antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, avec un composé antagoniste des récepteurs de V_{1a} de l'arginine-vasopressine.

10 La vasopressine est une hormone connue pour son effet antidiurétique et son effet sur la régulation de la pression artérielle. Elle stimule plusieurs types de récepteurs : V₁ (V_{1a}, V_{1b} ou V₃), V₂. Ces récepteurs sont localisés dans le foie, les muscles lisses : les vaisseaux coronaires, rénaux, cérébraux, les plaquettes, le rein, l'utérus, les glandes surrénales, le système nerveux central, l'hypophyse. La localisation des différents récepteurs est décrite dans : Jard S. et al., « Vasopressin and oxytocin receptors : an overview in Progress » dans Endocrinology., Imura H. and Shizume K. ed., *Experta Medica*, Amsterdam, 1988, 1183-1188, ainsi que dans les articles suivants : *Presse Médicale*, 1987 16 (10), 481-485, *J. Lab. Clin. Med.*, 1989, 114 (6), 617-632 et *Pharmacol. Rev.*, 1991, 43 (1), 73-108. En particulier la vasopressine exerce des effets
15 hormonaux, cardiovasculaires, hépatiques, rénaux, antidiurétiques, agrégants et des effets sur les systèmes nerveux central et périphérique, sur les sphères utérine et intestinale et sur le système oculaire et pulmonaire.

25 Les antagonistes des récepteurs de la vasopressine permettent d'inhiber les effets de l'hormone de façon sélective. Ils peuvent intervenir sur la régulation de la circulation centrale et périphérique, notamment les circulations vasculaires : coronaire, rénale et gastrique, ainsi que sur la régulation hydrique et la libération de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH), (F.A. Laszlo et al., *Pharmacol. Rev.*, 1991, 43, 73-108). La vasopressine elle-même ainsi que certains de ses analogues peptidiques sont utilisés en thérapeutique et ont montré leur efficacité. On peut citer plusieurs revues et de nombreux articles de la littérature : Vasopressin : P. Gross et al. ed. *John Libbey Eurotext*, 1993, en particulier p. 243-257 et p. 549-562. F.A. Laszlo and F.A. Laszlo Jr., *Clinical perspectives for vasopressin antagonists*, *Drug News Perspect.*, 1993, 6 (8) ; W.G. North, *J. Clin. Endocrinol.*, 1991, 73, 1316-1320. J.J. Legros et al., *Prog. Neuro-Pharmacol. Biol. Psychiat.*, 1988, 12, 571-586 ; K.E. Andersson et al., *Drugs Today*, 1988, 24 (7), 509-528 ; D.L. Stump et al., *Drugs*, 1990, 39,
30
35

38-53 ; S. Caltabiano et al., *Drugs Future*, 1988, 13, 25-30 ; Y. Mura et al., *Clin. Nephrol.* 1993, 40, 60-61 ; Faseb J., 1994, 8 (5), A 587 : 3398.

De plus, une revue récente de J.D. Albright et al. (*Current Pharmaceutical Design*, 1997, 3, 615-632) fait le point sur les récepteurs de l'arginine-vasopressine et leurs antagonistes et expose les études pharmacologiques et les applications potentielles en thérapeutique humaine.

Des composés ayant une activité antagoniste de la vasopressine V₁ sont décrits dans des brevets ou demandes de brevets, par exemple :

US 5 612 334, US 5 521 173, US 5 610 156, US 5 624 923, US 5 686 445,
US 5 693 635, US 5 512 563, US 5 516 774, WO 97/49707, WO 97/47624,
WO 96/22282, WO 96/22294, WO 96/41795, WO 95/29152, WO 96/35122,
WO 97/30707, WO 97/22591, WO 95/34540, WO 95/18105, EP 469 984, EP 450 097, JP 08 143 565, JP 08 059 624, JP 08 231 512, JP 09 221 476, JP 08 081 460, JP 09 168 396, JP 09 022 175, JP 09 020 779, US 5 489 686, US 5 525 614.

Parmi les antagonistes V₁ de la vasopressine décrits dans la littérature, on peut citer en particulier les composés suivants :

- le N-[3-[4-[[4-(3,4-dihydro-2-oxo-1-(2H)quinoliny)-1-pipéridiny]carbonyl]phénoxy]propyl]acétamide, dont le nom de code est OPC-21268 décrit dans la demande de brevet européen EP 382 185 .

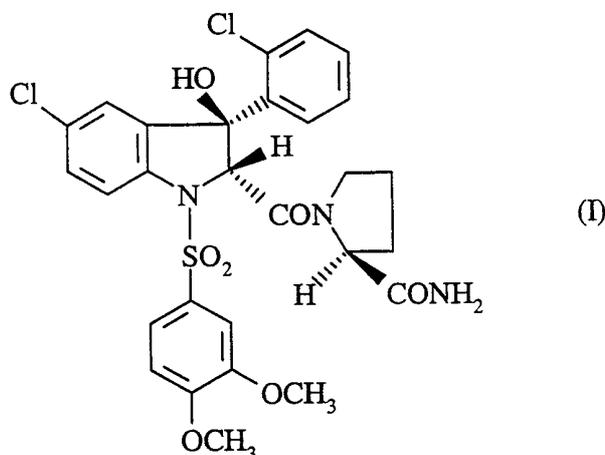
- le chlorhydrate de (Z)-N-[4-[5-[4-(diméthylamino)pipéridin-1-ylcarbonyl méthylène]-4,4-difluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépin-1-ylcarbonyl]phényl]biphényl-2-carboxamide, dont le nom de code est YM-471 est décrit dans la demande de brevet WO 95/6035 ;

- le chlorhydrate de N-[4-(2-méthyl-1,4,5,6-tétrahydroimidazo[4,5-d] [1]benzazépin-6-ylcarbonyl)phényl]biphényl-2-carboxamide dont le nom de code est YM-087 est décrit dans les demandes de brevet WO 95/03305 et EP 709 386 .

- le N-[2-[3-(4-méthylperhydro-1,4-diazépin-1-yl)propoxy]-4-[(5,6,7,8-tétrahydro-4H-thiéno[3,2-b]azépin-4-yl)carbonyl]phényl]-[1,1'-biphényl]-2-carboxamide est décrit dans la demande de brevet WO 97/17349.

Tout particulièrement, le (2S)-1-[(2R, 3S)-5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(3,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indole-2-

carbonyl]pyrrolidine-2-carboxamide, dont le nom de code est SR 49059, de formule :



ci-après dénommé composé A, a été décrit dans la littérature comme étant un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine chez différentes espèces, en particulier des récepteurs V_{1a} humains, (C. Serradeil-Le Gal et al., J. Clin. Invest., 1993, 92, 224-231). Il ne possède qu'une faible affinité pour les récepteurs V_2 . Le composé A est le plus puissant antagoniste sélectif des récepteurs V_{1a} humains connu à ce jour.

Le SR 49059 est préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 0 526 348 A.

Selon la présente invention, par antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II, on entend des composés non peptidiques qui présentent une forte affinité pour les récepteurs de l'angiotensine II du sous-type AT_1 : (M.I. Steinberg *et al.*, Cardiovascular Drug Reviews, 1993, 11(3), 312-358). Il s'agit généralement d'hétérocycles azotés substitués par un groupe biphénylméthyle portant lui-même un groupe acide. Parmi les hétérocycles azotés on peut citer en particulier les imidazoles ainsi que d'autres cycles à 5 chaînons tels que des pyrroles, pyrazoles, isoxazoles isothiazoles et triazoles. De tels composés sont décrits dans les brevets ou demandes de brevet suivants : EP 28 834-A, EP 253 310-A, EP 324 377-A, EP 392 317-A, EP 403 159-A, EP 475 206-A, EP 503 785-A, EP 514 198-A, EP 573 271-A, EP 646 584-A, US 4 207 324, US 4 340 598, US 4 576 958, US 4 582 847, WO 91 14679, WO 91-17148, WO 92-20662, WO 93-341, WO 94-08989, WO 94-08990, WO 96-228, WO 96-40255, WO 96-40256, WO 96-40257, WO 96-40258.

D'autres composés inhibiteurs de l'angiotensine II sont décrits dans des brevets ou demandes de brevets relatifs à des dérivés formés sur des

hétérocycles condensés notamment des benzimidazoles et des imidazopyridines : EP 245 637-A, EP 399 731-A, EP 400 974-A, EP 392 317-A, EP 260 613-A, EP 412 848-A, EP 420 237-A, EP 426 021-A, EP 459 136-A, EP 502 314-A, EP 503 162-A, EP 504 888, EP 546 358-A, EP 552 765-A, EP 595 151-A, EP 598 702-A, US 4 880 804, WO 93-190067, 5 WO 94-01436, WO 94-204 498, DE 4 031 635.

Par ailleurs, d'autres composés inhibiteurs de l'angiotensine II sont formés à partir d'hétérocycles azotés à 6 chaînons éventuellement condensés. De tels composés sont décrits en particulier dans les brevets 10 ou demandes de brevets suivants : EP 412 848-A, EP 434 249-A, , EP 443 983-A, EP 475 206-A, EP 487 252-A, EP 487 745-A, EP 500 409-A, EP 503 838-A, EP 514 198, EP 566 060-A, EP 569 013-A, EP 628 045-A, GB 2 234 748-A, US 5 187 168, US 5 385 894, WO 91 07404, WO 93-3018, WO 93-20816, WO 94-03449, WO 94-07492, WO 94-11369, WO 15 94-11379, WO 95-002596.

Enfin d'autres types de structure ont été décrits pour des composés inhibiteurs de l'angiotensine II, par exemple dans les brevets ou demandes de brevet suivants : EP 425 921-A, EP 488 532-A, EP 540 209-A, EP 586 513-A, EP 604 259-A, US 5 149 699, US 5 332 744, WO 20 94-00450, WO 94-17067.

De façon particulière et non limitative, on peut citer les composés suivants parmi les antagonistes de l'angiotensine II convenant pour les associations selon l'invention et dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention ; ces composés sont connus par leur dénomination 25 commune internationale ou par leur nom de code, la structure chimique associée à chaque code étant indiquée ci-après :

Irbesartan, losartan, pomisartan, saprisartan, valsartan, telmisartan, candésartan, éprosartan, tасosartan, embusartan,

CL-329 167 : 2-Butyl-6-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-4(3H)-quinazolinone, 30

CS-866 : Ester 5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-méthylrique de l'acide 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl]-4-ylméthyl] imidazole-5-carboxylique,

GA-0050 = GA-0056 : 2-(6-((2-Ethyl-5,7-diméthyl-3H-imidazo(4,5-b)pyridin-3-yl)méthyl)quinolin-2-yl)benzoate de sodium, 35

KT3-671 : 2-Propyl-8-oxo-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-4,5,6,7-tétrahydrocycloheptimidazole,

L-159-282 ou MK-996 : N-[[4'-[(2-Ethyl-5,7-diméthyl-3H-imidazol[4,5-b]pyridin-3-yl)méthyl][1,1'-biphényl]-2-yl]sulfonyl]-benzamide,

Milfasartan ou tiénartan ou LR-B-081 : Méthyl 2-((4-butyl-2-méthyl-6-oxo-((2'-(1H-tétrazol-5-yl)-(1,1'-biphényl)-4-yl)méthyl)-1-(6H)-pyrimidiny)méthyl)-3-thiophèncarboxylate,

ME-3221 : 3-Méthoxy-2,6-diméthyl-4-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1'-biphényl]-4-yl] méthoxy]-pyridine,

SC-52458 ou forasartan : 5-[(3,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-2-[2-(1H-tétrazol-5-yl)phényl]-pyridine,

SL-910-102 : 6-Butyl-(2-phényléthyl)-5-((2'-(1H-tétrazol-5-yl)(1,1'-biphényl)-4-yl)méthyl-4(1H)pyrimidinone,

TAK-536 : Acide 2-éthoxy-1-((2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphényl-4-yl)méthyl)1H-benzimidazole-7-carboxylique,

Ripisartan ou UP-269-6 : 5-Méthyl-7-propyl-8-((2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl)-1,2,4-triazolo(1,5-c)pyrimidin-2(3H)-one,

KRH-594 = WK-1492 : Sel dipotassique de l'acide 2-(5-éthyl-3-(2-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl-1,3,4-thiadiazoline-2-ylidène)aminocarbonyl-1-cyclopenten carboxylique,

YM-358 : 2,7-Diéthyl-5-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-5H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]-triazole,

606-A : Di sel de sodium de l'acide 5-acétyl-2-propyl-3-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-4,5,6,7-tétrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-4-carboxylique

l'irbesartan étant particulièrement préféré, soit tel quel, soit sous forme polymorphe, soit sous forme d'un de ses sels ou solvats.

Plusieurs composés antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II sont maintenant commercialisés pour leur action cardiovasculaire, notamment dans l'hypertension (Arie J. Man in't Veld, J. Hypertension, 1997, 15 (suppl. 7), S27-S33.

Chez la femme, le SR 49059 réduit les contractions utérines induites par administration de lysine-vasopressine (T. Bossmar et al., Br. J. Obstet. Gynaecol., 1997, 104 (4), 471-477). Ce composé est actuellement étudié dans le traitement de la dysménorrhée (T. Bossmar et al., Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1997, 76 (Suppl. 167), Pt. 5,17).

Par ailleurs, le SR 49059 inhibe les effets vasoconstricteurs induits par une administration d'arginine-vasopressine chez le volontaire sain (R. Weber et al., Hypertension, 1997, 30 (5), 1121-1127).

Cependant, sur des sujets hypertendus, l'administration du SR 49059 n'a induit aucun effet sur la pression sanguine (M. Thibonnier et al., J. Hypertens., 1997, 15 (suppl. 4), S36-S37).

5 On a maintenant trouvé que l'association d'un antagoniste V_{1a} de l'arginine-vasopressine, avec un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II présente un effet synergique.

10 En particulier, une telle association peut permettre en thérapeutique de diminuer les doses de chacun des composés de l'association tout en conservant la même réponse pharmacologique que celle obtenue lorsqu'ils sont utilisés seuls.

15 L'association selon la présente invention peut être utilisée dans le traitement de différentes affections cardiovasculaires notamment : l'hypertension, la défaillance cardiaque, l'insuffisance veineuse, l'ischémie cardiaque, la cardiomyopathie dilatative, l'attaque, la prévention de la mortalité après infarctus, l'arythmie ; de différentes affections du système rénal comme la néphropathie, la néphropathie diabétique ; de différentes affections du système nerveux central comme l'ischémie cérébrale, les démences, notamment la démence vasculaire ou la démence de type Alzheimer, les déficits mnésiques, ainsi que dans le traitement du diabète de type II, de l'obésité et dans le traitement des troubles du comportement sexuel, notamment le traitement ou l'amélioration des fonctions érectiles.

20 Tout particulièrement, l'association selon l'invention est utile dans le traitement de la défaillance cardiaque, de l'hypertension et de la néphropathie.

25 L'utilisation de l'association selon l'invention est particulièrement intéressante dans le traitement des hypertensions sévères ou malignes, notamment celles résistant habituellement au traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II seul.

30 Plus spécifiquement, l'association selon l'invention peut être utile pour soigner l'hypertension affectant des personnes d'origine africaine.

L'association selon l'invention comprenant le composé A et l'irbesartan a été étudiée sur différents modèles animaux.

35 Ainsi, on crée une insuffisance cardiaque chez le porc en augmentant la fréquence cardiaque par entraînement électrique (pacing) pendant une longue période de temps. Les animaux sont répartis en plusieurs groupes qui reçoivent chacun un traitement différent afin de comparer l'effet de chacun des composés de l'association administré seul à l'effet des 2 composés de l'association administrés ensemble.

On compare avec les effets observés sur des groupes d'animaux témoins non traités et soit soumis à l'entraînement électrique, soit non soumis à l'entraînement électrique. Les effets des différents traitements sur l'évolution de la pathologie sont évalués par l'étude de la fonction ventriculaire, de la performance contractile des myocytes isolés ainsi que par les dosages neurohormonaux.

On constate que le traitement par l'association selon l'invention a un effet supérieur à celui de chacun des composants administré séparément, pour rétablir les différents paramètres relatifs à l'insuffisance cardiaque à un niveau proche de celui observé pour le groupe témoin non soumis à l'entraînement électrique, c'est à dire non sujet à l'insuffisance cardiaque.

Par ailleurs, les rats de souche spontanément hypertendue de Okamoto, ou SHR sont utilisés (K. Okamoto, Jap. Circ., 1963, 27, 282-293). Cette souche est réputée représenter une hypertension essentielle, avec toutes ses conséquences. Les animaux sont répartis en plusieurs groupes qui reçoivent chacun un traitement différent afin de comparer l'effet de chacun des composés de l'association administré seul à l'effet des 2 composés de l'association administrés ensemble.

Ces effets seront également comparés à ceux obtenus sur des animaux témoins non traités.

On mesure les paramètres de pression artérielle et fréquence cardiaque.

On constate que l'antagoniste de l'angiotensine II seul diminue la pression artérielle des rats SHR alors que le composé A n'a aucun effet. Le traitement par l'association potentialise l'effet antihypertenseur de l'antagoniste de l'angiotensine II.

Pour son utilisation en tant que médicament, l'association du composé antagoniste des récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine et d'un composé antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II selon l'invention doit être formulée en composition pharmaceutique. Ladite composition est généralement formulée en unités de dosage.

Ainsi selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant : le (2S)-1-[(2R, 3S)-5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(3,4-diméthoxybenzène sulfonyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonyl]pyrrolidine-2-carboxamide (composé A) ; et un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II en association avec au moins un excipient pharmaceutique.

Plus particulièrement, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant le composé A et l'irbesartan en association avec au moins un excipient pharmaceutique.

5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs de l'association peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les
10 formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire,
15 intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on ajoute aux principes actifs de l'association, micronisés ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants
20 comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon et des adjuvants de formulation comme des liants (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc...), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le le tribéhénate de glycérol, le stéaryl fumarate de sodium.

25 Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à
30 chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées.

Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des
35 polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

On obtient une préparation en gélule par mélange des principes actifs avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange ou granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique).

5 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

10 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

15 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

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

25 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut

30 solubiliser les principes actifs par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres.

35 Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel les principes actifs peuvent être en solution alcoolique.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du

dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant les principes actifs seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

5 Les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple, α , β , γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine, méthyl- β -cyclodextrine.

Les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

10 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

15 Dans chaque unité de dosage les principes actifs de l'association sont présents dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 2,5 à 1000 mg d'antagoniste des récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine, de préférence de 2,5 à 250 mg, et de 0,5 à 500 mg d'antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II, de préférence de 1 à 300 mg, ladite unité de dosage devant être administrée une à quatre fois par jour.

20 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation de l'association comprenant un antagoniste des récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine, avec un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II, pour la préparation de médicaments destinés à traiter toutes pathologies pour lesquelles soit l'arginine-vasopressine, soit l'angiotensine II sont impliqués.

30 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation de l'association selon l'invention pour la préparation de médicaments destinés à traiter les affections du système cardiovasculaire, du système nerveux central, de la sphère rénale, ainsi que le diabète de type II, l'obésité et les troubles du comportement sexuel, chez l'homme et chez l'animal.

35 Tout particulièrement, la composition pharmaceutique selon l'invention est utile pour la fabrication d'un médicament pour traiter les affections du système cardiovasculaire, notamment la défaillance

cardiaque ou l'hypertension, notamment l'hypertension maligne ou résistante.

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté de l'association selon l'invention, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

Ainsi, selon la présente invention, on peut préparer des compositions pharmaceutiques contenant l'association selon l'invention associée à un autre composé agissant sur le système rénine-angiotensine tel qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur de la rénine. On peut également associer l'association selon l'invention, par exemple, avec un vasodilatateur périphérique, un inhibiteur calcique, un bêta-bloquant, un alpha-1-bloquant ou un diurétique. De telles compositions seront utiles en particulier dans le traitement de l'hypertension ou de la défaillance cardiaque.

Ces associations permettront de renforcer les activités thérapeutiques de l'association selon l'invention.

EXEMPLE 1 Gélule

	Composé A micronisé	25,00 mg
	Irbesartan	75,00 mg
20	Lactose monohydrate	252,35 mg
	Amidon de maïs modifié	57,77 mg
	Silice colloïdale anhydre	2,13 mg
	Stéarate de magnésium	4,25 mg
	Talc	8,50 mg
25	Pour une gélule blanc opaque n° 0 remplie à	425 mg

EXEMPLE 2 Gélule

	Composé A micronisé	100,00 mg
	Irbesartan	150,00 mg
30	Lactose monohydrate	113,60 mg
	Amidon de maïs modifié	46,52 mg
	Silice colloïdale anhydre	2,13 mg
	Stéarate de magnésium	4,25 mg
	Talc	8,50 mg
35	Pour une gélule blanc opaque n° 0 remplie à	425 mg

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant en association un composé antagoniste des récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine et un composé antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II.
- 5 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle les principes actifs de l'association sont mélangés à au moins un excipient pharmaceutique.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, sous forme d'unité de dosage.
- 10 4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, contenant de 2,5 à 1000 mg d'un antagoniste des récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine et de 0,5 à 500 mg d'un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II.
- 15 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4 contenant de 2,5 à 250 mg d'un antagoniste des récepteurs V_{1a} de l'arginine-vasopressine et de 1 à 300 mg d'un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II.
- 20 6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 contenant le (2S)-1-[(2R, 3S)-5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(3,4-diméthoxy benzènesulfonyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonyl]pyrrolidine-2-carboxamide.
- 25 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 contenant le (2S)-1-[(2R, 3S)-5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(3,4-diméthoxybenzène sulfonyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonyl]pyrrolidine-2-carboxamide et l'irbesartan.
- 30 8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 contenant en outre un autre principe actif.
9. Utilisation de compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'un médicament pour traiter toutes pathologies pour lesquelles soit l'arginine-vasopressine, soit l'angiotensine II sont impliqués.
- 35 10. Utilisation selon la revendication 9 pour la fabrication d'un médicament pour traiter les affections du système cardiovasculaire, du système nerveux central, de la sphère rénale, ainsi que le diabète de type II, l'obésité et les troubles du comportement sexuel, chez l'homme et chez l'animal.
11. Utilisation selon la revendication 10 pour la fabrication d'un médicament pour traiter les affections du système cardiovasculaire.

Utilisation selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament pour traiter l'hypertension maligne ou résistante.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No PCT/FR 99/00959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/535

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	EP 0 636 609 A (SANOFI SA) 1 February 1995 (1995-02-01) page 4, line 51-54 page 18, line 26-34 page 19, line 1-3 page 19, line 24-38; claims 1,9-11	1-6,8-12
X	GARDINER ET AL: "Temporal Differences Between the Involvement of Angiotensin II and Endothelin in the Cardiovascular Responses to Endotoxaemia in Conscious Rats" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 119, no. 8, December 1996 (1996-12), pages 1619-1627, XP002112906 the whole document	1

Further documents are listed in the continuation of box C. 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 August 1999	03/09/1999

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/FR 99/00959

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 15556 A (SANOFI SA) 1 May 1997 (1997-05-01) page 2, line 18-22; claims 15-18 page 26, line 31-35 page 28, line 25 - page 29, line 32 page 30, line 1-8 ---	1-12
Y	EP 0 526 348 A (SANOFI) 3 February 1993 (1993-02-03) page 3, column 38-45; claims 1,15,16 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/FR 99/00959

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0636609	A	01-02-1995	FR 2708606	A 10-02-1995
			JP 7224034	A 22-08-1995
			US 5618833	A 08-04-1997
			US 5696145	A 09-12-1997
WO 9715556	A	01-05-1997	FR 2740136	A 25-04-1997
			AU 7308096	A 15-05-1997
			BR 9611198	A 06-04-1999
			CA 2235686	A 01-05-1997
			CN 1202886	A 23-12-1998
			CZ 9801267	A 12-08-1998
			EP 0873309	A 28-10-1998
			HU 9900331	A 28-05-1999
			NO 981817	A 23-04-1998
			PL 326555	A 28-09-1998
			SK 49098	A 09-09-1998
EP 526348	A	03-02-1993	FR 2679903	A 05-02-1993
			AT 163289	T 15-03-1998
			AU 691223	B 14-05-1998
			AU 1154195	A 04-05-1995
			AU 658664	B 27-04-1995
			AU 2475892	A 02-03-1993
			BR 9205336	A 16-11-1993
			CA 2093221	A,C 03-02-1993
			CA 2206776	A 03-02-1993
			CZ 9300682	A 19-01-1994
			DE 69224450	D 26-03-1998
			DE 69224450	T 30-07-1998
			ES 2117038	T 01-08-1998
			FI 931476	A 01-04-1993
			FI 980175	A 27-01-1998
			WO 9303013	A 18-02-1993
			HK 1008741	A 14-05-1999
			HU 68927	A 28-08-1995
			HU 9500474	A 30-10-1995
			IL 102703	A 18-03-1997
			IL 117592	A 11-04-1999
			JP 2633085	B 23-07-1997
			JP 6501960	T 03-03-1994
			LT 114	A,B 15-06-1994
			LV 10091	A,B 10-05-1994
			MX 9204487	A 01-02-1993
			NO 180047	B 28-10-1996
			NZ 243795	A 27-04-1995
			SG 47501	A 17-04-1998
			SK 42693	A 06-10-1993
			US 5397801	A 14-03-1995
			US 5481005	A 02-01-1996
US 5578633	A 26-11-1996			
US 5338755	A 16-08-1994			
ZA 9205781	A 02-03-1993			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. ide Internationale No
PCT/FR 99/00959

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K31/535				
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	EP 0 636 609 A (SANOFI SA) 1 février 1995 (1995-02-01) page 4, ligne 51-54 page 18, ligne 26-34 page 19, ligne 1-3 page 19, ligne 24-38; revendications 1,9-11 ---	1-6,8-12		
X	GARDINER ET AL: "Temporal Differences Between the Involvement of Angiotensin II and Endothelin in the Cardiovascular Responses to Endotoxaemia in Conscious Rats" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 119, no. 8, décembre 1996 (1996-12), pages 1619-1627, XP002112906 le document en entier --- -/--	1		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</td> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe			
° Catégories spéciales de documents cités:				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> "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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> "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 "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 "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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets </td> </tr> </table>			"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'appartenant 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'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
"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'appartenant 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'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "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 "&" 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 août 1999		03/09/1999		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale 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		Fonctionnaire autorisé		
		Kanbier, D		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D nde internationale No
PCT/FR 99/00959

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 97 15556 A (SANOFI SA) 1 mai 1997 (1997-05-01) page 2, ligne 18-22; revendications 15-18 page 26, ligne 31-35 page 28, ligne 25 - page 29, ligne 32 page 30, ligne 1-8 -----	1-12
Y	EP 0 526 348 A (SANOFI) 3 février 1993 (1993-02-03) page 3, colonne 38-45; revendications 1,15,16 -----	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Code internationale No

PCT/FR 99/00959

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication			
EP 0636609	A	01-02-1995	FR 2708606	A 10-02-1995			
			JP 7224034	A 22-08-1995			
			US 5618833	A 08-04-1997			
			US 5696145	A 09-12-1997			
WO 9715556	A	01-05-1997	FR 2740136	A 25-04-1997			
			AU 7308096	A 15-05-1997			
			BR 9611198	A 06-04-1999			
			CA 2235686	A 01-05-1997			
			CN 1202886	A 23-12-1998			
			CZ 9801267	A 12-08-1998			
			EP 0873309	A 28-10-1998			
			HU 9900331	A 28-05-1999			
			NO 981817	A 23-04-1998			
			PL 326555	A 28-09-1998			
			SK 49098	A 09-09-1998			
			EP 526348	A	03-02-1993	FR 2679903	A 05-02-1993
						AT 163289	T 15-03-1998
AU 691223	B 14-05-1998						
AU 1154195	A 04-05-1995						
AU 658664	B 27-04-1995						
AU 2475892	A 02-03-1993						
BR 9205336	A 16-11-1993						
CA 2093221	A,C 03-02-1993						
CA 2206776	A 03-02-1993						
CZ 9300682	A 19-01-1994						
DE 69224450	D 26-03-1998						
DE 69224450	T 30-07-1998						
ES 2117038	T 01-08-1998						
FI 931476	A 01-04-1993						
FI 980175	A 27-01-1998						
WO 9303013	A 18-02-1993						
HK 1008741	A 14-05-1999						
HU 68927	A 28-08-1995						
HU 9500474	A 30-10-1995						
IL 102703	A 18-03-1997						
IL 117592	A 11-04-1999						
JP 2633085	B 23-07-1997						
JP 6501960	T 03-03-1994						
LT 114	A,B 15-06-1994						
LV 10091	A,B 10-05-1994						
MX 9204487	A 01-02-1993						
NO 180047	B 28-10-1996						
NZ 243795	A 27-04-1995						
SG 47501	A 17-04-1998						
SK 42693	A 06-10-1993						
US 5397801	A 14-03-1995						
US 5481005	A 02-01-1996						
US 5578633	A 26-11-1996						
US 5338755	A 16-08-1994						
ZA 9205781	A 02-03-1993						