



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1011216A3

NUMERO DE DEPOT : 09700515

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 01 Juin 1999

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 13 Juin 1997 à 14H50 à l'Office de la Propriété Industrielle

## ARRETE :

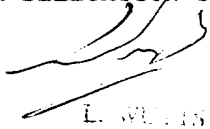
ARTICLE 1.- Il est délivré à : LABORATOIRES THISSEN (en abrégé L.T.B.)  
rue de la Papyrée 4, B-1420 BRAINE-L'ALLEUD(BELGIQUE)

représenté(e)(s) par : VOSSWINKEL Philippe, GEVERS & VANDER HAEGHEN, Rue de  
Livourne 7, -B 1060 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes  
annuelles, pour : FORME PHARMACEUTIQUE POUR L'ADMINISTRATION DE PACLITAXEL, PROCEDE  
DE PREPARATION D'UNE COMPOSITION DE PACLITAXEL PRETE A L'EMPLOI ET UTILISATION DE  
CETTE COMPOSITION.

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité  
de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de  
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 01 Juin 1999  
PAR DELEGATION SPECIALE :

  
L. WELLS  
CONSEILLER

**"Forme pharmaceutique pour l'administration  
de paclitaxel, procédé de préparation d'une composition de  
paclitaxel prête à l'emploi et utilisation de cette composition."**

5 La présente invention est relative à une forme pharmaceutique pour l'administration de paclitaxel, à la préparation d'une composition de paclitaxel prête à l'emploi, stable et à l'utilisation de cette dernière dans la préparation de liquides de perfusion.

10 Le paclitaxel ou taxol, produit antileucémique et antitumoral bien connu, présente l'inconvénient majeur d'avoir une solubilité dans l'eau tellement faible qu'il est nécessaire de le préparer sous la forme d'une formulation injectable généralement à base d'éthanol. L'éthanol est le meilleur solvant qui permette de solubiliser le paclitaxel et d'une manière générale tous les produits apparentés à celui-ci. Toutefois, pour pouvoir injecter des concentrations en principe actif efficaces, c'est-à-dire comprises par exemple entre environ 0,3 et 1 mg/ml dans le liquide  
15 de perfusion, il est nécessaire d'utiliser des mélanges de deux ou plusieurs solvants pour obtenir une solubilisation du paclitaxel suffisamment efficace. C'est ainsi que l'on utilise des systèmes de solvants à base d'éthanol et de Cremophor, qui sert de solubilisant non ionique. Les Cremophors sont des produits de condensation d'oxyde  
20 d'éthylène et d'huile de ricin ou d'huile de ricin hydrogénée. Ce sont en fait des mélanges complexes de divers composés hydrophobes et hydrophiles. On a toutefois constaté que les Cremophors combinés à l'éthanol comme cosolvant, bien que s'avérant efficaces pour solubiliser  
25 la plupart des agents pharmaceutiques et notamment le paclitaxel,

produisent des compositions pour injection qui montrent une certaine instabilité sur des périodes de temps prolongées. C'est ainsi qu'il a été montré que les formulations à base de paclitaxel dans un cosolvant de 50/50 en volume d'éthanol et de Cremophor EL montrent une baisse d'activité très sensible après une conservation de 3 à 4 mois à la température de 50°C. Cette baisse d'activité est attribuée à la décomposition du paclitaxel en cours de conservation. Un certain nombre de procédés ont été décrits dans la technique pour abaisser la teneur en anion carboxylate du cosolvant à un niveau suffisamment bas pour empêcher toute dégradation (catalysée par l'anion carboxylate) du paclitaxel mais ces procédés pour la plupart comportent une étape de traitement supplémentaire, par exemple par un ajustement du pH de la solution ou par la mise en contact préalable du Cremophor avec de l'oxyde d'aluminium pour réduire la teneur en anions carboxylate du cosolvant.

La présente invention a pour but de remédier aux inconvénients précités en prévoyant une forme pharmaceutique pour l'administration de paclitaxel d'une conception extrêmement simple qui ne nécessite aucune mise au point particulière ou étape d'ajustement de pH complémentaire ou encore la présence d'un autre produit que le principe actif et les solvants de solubilisation.

A cet effet, suivant l'invention, la forme pharmaceutique comprend deux flacons distincts dont l'un contient une solution éthanolique de paclitaxel et dont l'autre contient une solution éthanolique de Cremophor EL, de Cremophor EL-P ou d'un mélange de ceux-ci, les contenus de ces deux flacons étant destinés à être mélangés au moins partiellement l'un à l'autre et à être ajoutés au liquide de perfusion au moment de l'injection au patient.

Avantageusement, la solution éthanolique de Cremophor est une solution éthanolique de Cremophor EL-P.

Suivant une forme de réalisation avantageuse de l'invention, la solution éthanolique de paclitaxel contient environ 28 à 32 mg et de préférence 30 mg de paclitaxel pour 1,0 ml de soluté et la solution éthanolique de Cremophor EL-P contient environ 2,5 à 2,7 g et de préférence 2,635 g de Cremophor EL-P pour 4,0 ml de soluté.

L'invention se rapporte également à la préparation d'une composition de paclitaxel prête à l'emploi, stable, qui consiste à préparer deux solutions éthanoliques séparées, l'une contenant du paclitaxel et l'autre du Cremophor EL, du Cremophor EL-P ou un mélange de ceux-ci, et à mélanger au moins partiellement ces deux solutions au moment de l'emploi de ladite composition.

L'invention concerne encore les liquides de perfusion préparés au départ de la composition de paclitaxel précitée.

Comme on vient de le préciser, la forme pharmaceutique pour l'administration de paclitaxel comprend un premier flacon contenant une solution éthanolique de paclitaxel et un second flacon contenant une solution éthanolique de Cremophor EL, de Cremophor EL-P ou d'un mélange de ceux-ci, les contenus de ces deux flacons distincts étant destinés à être mélangés au moins partiellement et de préférence totalement l'un à l'autre et à être ajoutés au liquide de perfusion au moment de l'injection au patient.

Comme on l'a déjà précisé et ainsi que cela est bien connu, les Cremophors sont en fait des mélanges complexes de divers composés hydrophobes et hydrophiles. Dans le Cremophor EL, les constituants hydrophobes représentent environ 83 % du mélange total et leur constituant principal est le ricinoléate de polyéthylène glycol glycerolé, les constituants hydrophiles (environ 17 %) étant du polyéthylène glycol et de l'éthoxylate de glycérol.

- 4 -

Le Cremophor EL-P est en fait une variété purifiée de Cremophor EL se conformant notamment aux exigences sévères suivantes :

- teneur en eau : maximum 0,5 %
- 5 - teneur en potassium : maximum 5 ppm
- indice d'acide : maximum 0,3
- teneur en sodium : maximum 10 ppm
- teneur en acides gras libres (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) : maximum 1,0 %
- teneur en acide ricinoléique : maximum 0,2 %
- 10 - teneur en acide oléique : maximum 0,1 %
- teneur en acide palmitique : maximum 0,1 %
- propreté microbienne : maximum 100 CFU/g.

On utilisera avantageusement comme solution éthanolique de Cremophor une solution éthanolique de Cremophor EL-P. On pourrait  
15 bien entendu également envisager, comme on vient de le dire, l'utilisation de Cremophor EL ou éventuellement un mélange de Cremophors EL et EL-P.

Suivant l'invention, la solution éthanolique de paclitaxel contient environ 28 à 32 mg de paclitaxel pour 1,0 ml de soluté et la  
20 solution éthanolique de Cremophor contient environ 2,5 à 2,7 g de Cremophor pour 4,0 ml de soluté. On utilisera de préférence de l'éthanol absolu pour les solutions éthanoliques des deux flacons.

Pour préparer suivant l'invention une composition de paclitaxel prête à l'emploi, stable, on prépare deux solutions  
25 éthanoliques séparées, l'une contenant du paclitaxel et l'autre du Cremophor EL, du Cremophor EL-P ou un mélange de ceux-ci et on mélange au moins partiellement et avantageusement totalement ces deux solutions au moment de l'emploi de la composition, c'est-à-dire au moment de l'ajouter au liquide de perfusion à injecter au patient. Bien  
30 entendu, comme dans le cadre de la forme pharmaceutique de

l'invention, l'efficacité du paclitaxel sera la meilleure lorsque l'on utilisera le Cremophor EL-P et l'éthanol absolu pour la préparation des deux solutions éthanoliques. La teneur en paclitaxel et la teneur en Cremophor seront les mêmes que dans le cadre des solutions éthanoliques des deux flacons de la forme pharmaceutique de l'invention, c'est-à-dire que la solution éthanolique de paclitaxel contiendra environ 28 à 32 mg de principe actif pour 1,0 ml de soluté et la solution éthanolique de Cremophor contiendra environ 2,5 à 2,7 g de Cremophor (EL ou EL-P) ou mélange de Cremophors pour 4,0 ml de soluté.

Les perfusions de liquide préparées à partir des solutions éthanoliques contiennent préférentiellement de 0,3 à 1,2 mg de paclitaxel, de 26 à 106 mg de Cremophor (EL, EL-P ou leurs mélanges) et de 19 à 79 mg d'éthanol absolu par millilitre.

Le mélange des solutions éthanoliques se faisant au moment ou juste avant l'injection au patient, le paclitaxel conserve toute son activité et n'est en aucun cas altéré par la présence des anions carboxylate du Cremophor. On n'observe pas non plus avec ces solutions les phénomènes de chocs anaphylactiques ou d'éthylisme que l'on observait avec certaines solutions connues de la technique.

On donne ci-après des exemples non limitatifs de la forme pharmaceutique suivant l'invention.

Le traitement au paclitaxel consiste en plusieurs cycles d'administration séparés par 3 semaines. Une dose moyenne de 300 mg de paclitaxel (dose calculée en fonction de la surface corporelle de chaque patient) est administrée lors de chaque cycle. Afin d'instaurer un traitement aisé, des flacons contenant 30, 100 et 200 mg de paclitaxel ont été mis au point, ainsi que des flacons contenant des quantités nécessaires correspondantes de Cremophor et d'éthanol absolu.

**EXEMPLES**

**Forme pharmaceutique présentée sous forme de deux flacons**

**Exemple 1 : Conditionnement de 30 mg de paclitaxel.****Flacon I :**

- 5
- Paclitaxel : 30 mg
  - Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 1,0 ml

**Flacon II :**

- Cremophor EL-P : 2,635 g
- Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 4,0 ml.

10

**Exemple 2 : Conditionnement de 100 mg de paclitaxel.****Flacon I**

- Paclitaxel : 100 mg
- Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 3,34 ml.

**Flacon II**

- 15
- Cremophor EL-P : 8,80 g
  - Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 13,36 ml.

**Exemple 3 : Conditionnement de 200 mg de paclitaxel.****Flacon I :**

- 20
- Paclitaxel : 200 mg
  - Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 6,67 ml

**Flacon II :**

- Cremophor EL-P : 17,60 g
- Ethanol absolu : quantité suffisante pour obtenir 26,70 ml.

25

Au moment de l'emploi, les contenus des deux flacons sont mélangés et ajoutés à des solutions de perfusion classiques telles qu'une solution de glucose à 5 %, une solution de chlorure sodique à 0,9 % ou encore une solution de Ringer. Les concentrations finales des solutions ainsi obtenues pour la perfusion peuvent varier de 0,3 à 1,2 mg de paclitaxel par millilitre.

- 7 -

On donne ci-après pour deux quantités spécifiques de paclitaxel les quantités de Cremophor EL-P et d'éthanol dans les solutions finales de perfusion :

a) Solution de perfusion à 0,3 mg/ml de paclitaxel

- 5
- Paclitaxel : 0,3 mg/ml
  - Cremophor EL-P : 26,35 mg/ml
  - Ethanol absolu : 19,70 mg/ml
  - Liquide de perfusion : quantité suffisante pour obtenir 1,0 ml

b) Solution de perfusion à 1,2 mg/ml de paclitaxel

- 10
- Paclitaxel : 1,2 mg/ml
  - Cremophor EL-P : 105,4 mg/ml
  - Ethanol absolu : 78,80 mg/ml
  - Liquide de perfusion : quantité suffisante pour obtenir 1,0 ml.

15 Comme on le notera, à condition d'utiliser un Cremophor EL adéquat, la présentation en deux flacons séparés, à mélanger au moment de l'emploi est un gage de meilleure stabilité du principe actif puisqu'on réduit au maximum le temps de contact entre celui-ci et l'agent dégradant.

**REVENDEICATIONS**

1. Forme pharmaceutique pour l'administration de paclitaxel, caractérisée en ce qu'elle comprend deux flacons distincts dont l'un contient une solution éthanolique de paclitaxel et dont l'autre  
5 contient une solution éthanolique de Cremophor EL, de Cremophor EL-P ou d'un mélange de ceux-ci, les contenus de ces deux flacons étant destinés à être mélangés au moins partiellement l'un à l'autre et à être ajoutés au liquide de perfusion au moment de l'injection au patient.

2. Forme pharmaceutique suivant la revendication 1,  
10 caractérisée en ce que la solution éthanolique de Cremophor est une solution éthanolique de Cremophor EL-P.

3. Forme pharmaceutique suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la solution éthanolique de paclitaxel contient environ 28 à 32 mg de paclitaxel pour 1,0 ml de soluté et la solution  
15 éthanolique de Cremophor EL-P contient environ 2,5 à 2,7 g de Cremophor EL-P pour 4,0 ml de soluté.

4. Forme pharmaceutique suivant la revendication 3, caractérisée en ce que la quantité de paclitaxel est de 30 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 2,635 g pour lesdites solutions  
20 éthanoliques.

5. Forme pharmaceutique suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la quantité de paclitaxel est de 100 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 8,80 g pour des solutions éthanoliques respectives de 3,34 ml et 13,36 ml.

25 6. Forme pharmaceutique suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la quantité de paclitaxel est de 200 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 17,60 g pour des solutions éthanoliques respectives de 6,67 ml et 26,70 ml.

7. Forme pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'éthanol utilisé pour la préparation des deux solutions éthanoliques est de l'éthanol absolu.

5 8. Procédé de préparation d'une composition de paclitaxel prête à l'emploi, stable, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation de deux solutions éthanoliques séparées, l'une contenant du paclitaxel et l'autre du Cremophor EL, du Cremophor EL-P ou un mélange de ceux-ci et le mélange au moins partiel de ces deux solutions au moment de l'emploi de ladite composition.

10 9. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce qu'on prépare une solution éthanolique de Cremophor EL-P.

15 10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que la solution éthanolique de paclitaxel contient environ 28 à 32 mg de paclitaxel pour 1,0 ml de soluté et la solution éthanolique de Cremophor EL-P contient environ 2,5 à 2,7 g de Cremophor EL-P pour 4,0 ml de soluté.

11. Procédé suivant la revendication 10, caractérisé en ce que la quantité de paclitaxel est de 30 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 2,635 g dans lesdites solutions éthanoliques.

20 12. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que la quantité de paclitaxel est de 100 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 8,80 g dans des solutions éthanoliques respectives de 3,34 ml et 13,36 ml.

25 13. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que la quantité de paclitaxel est de 200 mg et la quantité de Cremophor EL-P de 17,60 g dans des solutions éthanoliques respectives de 6,67 ml et 26,70 ml.

30 14. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 8 à 13, caractérisé en ce que l'éthanol utilisé pour la préparation des deux solutions éthanoliques est de l'éthanol absolu.

15. Perfusion, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,3 à 1,2 mg de paclitaxel, de 26 à 106 mg de Cremophor EL-P et de 19 à 79 mg d'éthanol absolu par millilitre.



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BO 6789  
BE 9700515

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 22, 1 juin 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 182581c, XP002054344 * abrégé * & B.D.TARR ET AL.: "A NEW PARENTERAL VEHICLE FOR THE ADMINISTRATION OF SOME POORLY SOLUBLE ANTI-CANCER DRUGS" J. PARENTER. SCI. TECHNOL., vol. 41, no. 1, 1987, pages 31-33, ---	1-15	A61K31/335 A61K47/12 A61K47/14 A61K47/44 A61K47/10
Y	E.K.ROWINSKY ET AL.: "TAXOL: A NOVEL INVESTIGATIONAL ANTIMICROTUBULE AGENT" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, vol. 82, no. 15, 1 août 1990, pages 1247-1259, XP002054343 PAGE 1251, LEFT COLUMN: "PHARMACEUTICAL DATA" ---	1-15	
Y	EP 0 253 738 A (RHONE-POULENC SANTE) * exemples * ---	1-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) A61K
Y	US 4 960 790 A (V. J. STELLA) * revendications 1,9,12,30-34 * * colonne 1, ligne 37 - ligne 40 * * colonne 20, ligne 38 - ligne 45 * ---	1-15	
Y	EP 0 522 936 A (RHONE-POULENC RORER) * revendications * * exemples * ---	1-15	
Y	EP 0 522 937 A (RHONE-POULENC RORER SA) * le document en entier * ---	1-15	
	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 février 1998		Scarponi, U	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

2

EPO FORM 1503 03 82 (P04C48)



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BO 6789  
BE 9700515

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
Y	WO 94 12198 A (F.H.FAULDING & CO. LIMITED, AU) * le document en entier * ---	1-15	
Y	WO 94 12030 A (NAPRO BIOTHERAPEUTICS INC., U.S.A.) * le document en entier * ---	1-15	
Y	WO 94 12171 A (RHONE-POULENC RORER) * le document en entier * ---	1-15	
Y	WO 96 29070 A (UNIVERSITY OF TEXAS) * le document en entier * ---	1-15	
Y	EP 0 645 145 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) * le document en entier * -----	1-15	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		13 février 1998	Scarponi, U
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 6789  
BE 9700515

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

13-02-1998

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 253738 A	20-01-88	FR 2601675 A	22-01-88
		AU 591309 B	30-11-89
		AU 7567787 A	21-01-88
		CA 1278304 A	27-12-90
		JP 1927484 C	25-04-95
		JP 6051689 B	06-07-94
		JP 63030479 A	09-02-88
		KR 9506153 B	09-06-95
		LU 88712 A	23-08-96
		MX 9203385 A	01-07-92
		US 4814470 A	21-03-89
		US 4960790 A	02-10-90
AU 5271590 A	09-10-90		
CA 2028096 A	10-09-90		
CN 1058018 A	22-01-92		
EP 0419653 A	03-04-91		
GR 1000684 B	08-10-92		
JP 4504845 T	27-08-92		
WO 9010443 A	20-09-90		
EP 522936 A	13-01-93	FR 2678833 A	15-01-93
		AT 161193 T	15-01-98
		AT 147992 T	15-02-97
		AU 666859 B	29-02-96
		AU 2278792 A	11-02-93
		CZ 280965 B	15-05-96
		CZ 9400032 A	15-02-95
		DE 69217056 D	06-03-97
		DE 69217056 T	05-06-97
		DE 69223624 D	29-01-98
		EP 0522937 A	13-01-93
		EP 0593601 A	27-04-94
		EP 0593656 A	27-04-94
		ES 2096091 T	01-03-97
		WO 9300928 A	21-01-93
		WO 9300929 A	21-01-93
		HU 65960 A	29-08-94
		JP 2595458 B	02-04-97
JP 6507913 T	08-09-94		

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 6789  
BE 9700515

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

13-02-1998

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 522936 A		JP 2618596 B	11-06-97
		JP 6507914 T	08-09-94
		MX 9203959 A	01-01-93
		MX 9203960 A	01-01-93
		NO 934609 A	14-12-93
		NO 934610 A	14-12-93
		PL 169372 B	31-07-96
		SK 1594 A	05-10-94
		US 5698582 A	16-12-97
		US 5714512 A	03-02-98
		US 5403858 A	04-04-95
	EP 0522937 A	13-01-93	FR 2678833 A
AT 161193 T			15-01-98
AT 147992 T			15-02-97
AU 666859 B			29-02-96
AU 2278792 A			11-02-93
CZ 280965 B			15-05-96
CZ 9400032 A			15-02-95
DE 69217056 D			06-03-97
DE 69217056 T			05-06-97
DE 69223624 D			29-01-98
EP 0522936 A			13-01-93
EP 0593601 A			27-04-94
EP 0593656 A			27-04-94
ES 2096091 T			01-03-97
WO 9300928 A			21-01-93
WO 9300929 A			21-01-93
HU 65960 A			29-08-94
JP 2595458 B			02-04-97
JP 6507913 T			08-09-94
JP 2618596 B			11-06-97
JP 6507914 T			08-09-94
MX 9203959 A			01-01-93
MX 9203960 A			01-01-93
NO 934609 A			14-12-93
NO 934610 A			14-12-93
PL 169372 B			31-07-96
SK 1594 A			05-10-94
US 5698582 A	16-12-97		

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 6789  
BE 9700515

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

13-02-1998

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0522937 A		US 5714512 A	03-02-98
		US 5403858 A	04-04-95
-----			
WO 9412198 A	09-06-94	AU 667142 B	07-03-96
		AU 5196793 A	09-06-94
		AU 5553894 A	22-06-94
		AU 5612694 A	22-06-94
		CA 2149150 A	09-06-94
		CN 1096673 A	28-12-94
		CN 1095266 A	23-11-94
		EP 0674510 A	04-10-95
		JP 8503945 T	30-04-96
		NZ 258044 A	21-12-95
		WO 9412030 A	09-06-94
		WO 9412031 A	09-06-94
		ZA 9308844 A	02-08-94
-----			
WO 9412030 A	09-06-94	AU 667142 B	07-03-96
		AU 5196793 A	09-06-94
		AU 5553894 A	22-06-94
		AU 5612694 A	22-06-94
		WO 9412198 A	09-06-94
		CA 2149150 A	09-06-94
		CN 1096673 A	28-12-94
		CN 1095266 A	23-11-94
		EP 0674510 A	04-10-95
		JP 8503945 T	30-04-96
		NZ 258044 A	21-12-95
		WO 9412031 A	09-06-94
		ZA 9308844 A	02-08-94
-----			
WO 9412171 A	09-06-94	FR 2698543 A	03-06-94
		AU 5566994 A	22-06-94
		CA 2150576 A	09-06-94
		CN 1090170 A	03-08-94
		CZ 9501421 A	18-10-95
		EP 0671912 A	20-09-95
		FI 952680 A	01-06-95
		HU 72650 A	28-05-96
		JP 8503689 T	23-04-96

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

B0 6789  
BE 9700515

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

13-02-1998

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9412171 A		MX 9306986 A	31-01-95
		NO 952151 A	31-05-95
		NZ 258150 A	26-11-96
		PL 309197 A	18-09-95
		SK 72595 A	08-11-95
		US 5438072 A	01-08-95
		ZA 9308936 A	03-08-94
WO 9629070 A	26-09-96	US 5681846 A	28-10-97
		AU 5313296 A	08-10-96
EP 645145 A	29-03-95	AT 149843 T	15-03-97
		AU 7427394 A	13-04-95
		BE 1007987 A	05-12-95
		CA 2132936 A	30-03-95
		CN 1107367 A	30-08-95
		CZ 9402349 A	12-04-95
		DE 69402022 D	17-04-97
		DE 69402022 T	17-07-97
		ES 2095802 A	16-02-97
		ES 2098842 T	01-05-97
		FI 944448 A	30-03-95
		HU 68687 A	28-07-95
		IT RM940621 A	29-03-95
		JP 7179362 A	18-07-95
		NO 943583 A	30-03-95
		NZ 264526 A	28-10-96
		PL 305240 A	03-04-95
US 5504102 A	02-04-96		
ZA 9407482 A	15-05-95		

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82