

(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
18 novembre 2010 (18.11.2010)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/130814 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 49/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2010/056603

(22) Date de dépôt international :
12 mai 2010 (12.05.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0953147 13 mai 2009 (13.05.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
GUERBET [FR/FR]; 15, rue des Vanesses, F-93420
Villepinte (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : PORT, Marc
[FR/FR]; 86 rue de Verdun, F-95170 Deuil la Barre (FR).

(74) Mandataire : WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau,
20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
requises (règle 48.2.h))

(54) Title : METHOD FOR PREPARING A PHARMACEUTICAL FORMULATION OF LANTHANIDE CHELATE IN POWDER FORM

(54) Titre : PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UNE FORMULATION PHARMACEUTIQUE DE CHÉLATE DE LANTHANIDE SOUS FORME DE POUDRE

(57) Abstract : The present invention relates to a method for preparing a pharmaceutical composition of lanthanide chelate in powder form, said powder including an excess of free chelate of 0.002% to 0.4% mol/mol, said method including the following consecutive steps: 1) step 1: mixing the chelate and the lanthanide in order to carry out the complexing of the lanthanide by the chelate, the resulting complexing solution including, in addition to the lanthanide-chelate complex, an amount X1 of excess free chelate; 2) step 2: preferably measuring X1 and optionally adjusting X1 to obtain a value of X1 of 0.002 to 0.4% mol/mol; 3) step 3: precipitating the complexing solution obtained in step 1) or in step 2) in an organic solvent in order to produce a lanthanide-chelate complex powder, the powder containing an amount X2 of excess free chelate, 4) step 4: optionally adjusting X2 such that: 4.a) X2 is 0.002% to 0.4%, specifically 0.02% to 0.3% mol/mol, very advantageously 0.025% to 0.25% mol/mol; 4.b) X2 is 0.2 to 2 times X1, in particular 0.5 to 1.5 times X1, X2 advantageously belonging to the range: $[0.5 - 0.95] \times X1$, or to the range $[1.05 - 1.3] \times X1.5$; step 5: preferably measuring X2.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique de chélate de lanthanide sous forme de poudre, cette poudre comprenant un excès de chélate libre mol/mol compris entre 0,002 et 0,4%, ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes: 1) étape 1: mélange du chélate et du lanthanide pour obtenir la complexation du lanthanide par le chélate, la solution de complexation obtenue comprenant outre le complexe chélate-lanthanide, une quantité X1 d'excès de chélate libre; 2) étape 2: de préférence mesure de X1 et ajustement éventuel de X1 pour avoir X1 compris entre 0,002 et 0,4% mol/mol; 3) étape 3: précipitation de la solution de complexation obtenue à l'étape 1) ou à l'étape 2) dans un solvant organique de manière à obtenir une poudre de complexe chélate-lanthanide, la poudre contenant une quantité X2 d'excès de chélate libre, 4) étape 4: ajustement éventuel de X2 de façon à obtenir: 4. a) X2 est compris entre 0,002 et 0,4%, et plus spécialement entre 0,02 et 0,3% mol/mol, très avantageusement entre 0,025 et 0,25% mol/mol 4.b) X2 correspond à entre 0,2 et 2 fois X1, notamment entre 0,5 et 1,5 fois X1, X2 appartenant avantageusement à la gamme : $[0,5 - 0,95] \times X1$, ou à la gamme $[1,05 - 1,3] \times X1.5$ 5) étape 5: de préférence mesure de X2.

WO 2010/130814 A1

PROCEDE DE PREPARATION D'UNE FORMULATION PHARMACEUTIQUE DE CHELATE DE LANTHANIDE SOUS FORME DE POUDRE

- 5 L'invention concerne un procédé de préparation performant sur le plan industriel de formulations pharmaceutiques de chélates d'ions de métaux paramagnétiques, et l'utilisation de ces formulations pour la préparation d'agents de contraste pour l'Imagerie par Résonance Magnétique.

On connaît de nombreux agents de contraste à base de chélates de lanthanides (métal paramagnétique), en particulier de gadolinium, décrits par exemple dans le document US 4 647 447. Plusieurs produits sont commercialisés, notamment des chélates macrocycliques, tels que le gadotérate DOTA (acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique) et le gadotéridol HPDO3A, et des chélates linéaires tels que le DTPA (acide diéthylènetriaminepentaacétique) et le DTPA-BMA (gadodiamide).

Dans l'organisme, les chélates de lanthanide sont en situation d'équilibre chimique, ce qui peut conduire à un risque de libération non souhaitée de lanthanide, et plus spécialement de gadolinium. L'homme du métier est ainsi amené à rechercher des solutions limitant ce risque pour résoudre de manière complètement sécurisée le problème complexe de la tolérance chez le patient. Ce problème est d'autant plus délicat que l'administration d'agents de contraste est souvent répétée lors d'examens de diagnostic et/ou pour le guidage et le suivi de l'efficacité d'un traitement thérapeutique.

Plusieurs axes d'amélioration de la tolérance de chélates de gadolinium sont décrits dans l'art antérieur. Il y a plus de vingt ans, notamment à travers le document US 5 876 695, l'homme du métier a travaillé sur des formulations comprenant outre le chélate complexant le lanthanide, un excès de chélate. Cet excès est destiné à compenser une libération non souhaitée du lanthanide, le chélate en excès venant complexer le lanthanide (ion métallique Gd^{3+}) libéré. Le document US 5 876 695

décrit en particulier un excès de chélate linéaire, en particulier de DTPA libre. Les documents EP 450 078, US 5 876 695 et US 2004/0170566 notamment décrivent l'utilisation d'excipients s'écrivant sous la forme $X[X',L]$ où X' est un cation métallique (notamment calcium) complexé par le chélate, et X est un cation métallique utilisé pour obtenir un sel non chargé du complexe $[X',L]$ (chargé négativement sinon). X et X' sont typiquement choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les ions sodium, zinc, magnésium et calcium, L représentant le chélate. Cet excipient permet donc de rajouter du chélate en excès.

Malgré toutes ces études de l'art antérieur, le problème complexe de la tolérance est toujours d'actualité, notamment dans des situations à risque de tolérance plus prononcé pour l'administration de produits de contraste IRM. Il est d'ailleurs apparu récemment un nouveau problème en matière de tolérance, à savoir une pathologie désignée NSF (nephrologic systemic fibrosis – fibrose néphrogénique systémique, ou dermatopathie fibrogénique), qui pourrait être corrélée au moins en partie à l'existence de gadolinium dans l'organisme. Cette maladie a conduit à une alerte des autorités de santé vis-à-vis d'agents de contraste gadolinés commercialisés pour certaines catégories de patients.

En définitive ce problème de la tolérance de chélates de lanthanides reste complexe et important.

Le demandeur a montré dans la demande pendante FR0851055 l'importance et la difficulté d'obtenir à l'échelle industrielle pour des chélates macrocycliques, et en particulier le DOTA, des formulations comprenant un excès de chélate libre et dans une gamme de concentration étroite et précise [0,002 à 0,4%] mol/mol, et en particulier 0,025 à 0,25%. Par chélate libre il est fait référence à un chélate non complexé par un lanthanide ou un cation métallique, donc contrairement à l'art antérieur pas sous la forme d'un excipient de formule $X[X',L]$ avec X , X' et L tels que définis ci-dessus. Pour résoudre ce problème le demandeur a réussi à mettre au point un procédé de préparation d'une formulation de chélate macrocyclique, de préférence le DOTA, le DO3A, le HPDO3A ou le PCTA, encore de préférence le DOTA, ledit procédé comprenant au moins une étape d'ajustement des quantités entre le chélate et le lanthanide de manière à obtenir dans la solution

pharmaceutique finale (typiquement liquide injectée au patient), un excès de chélate mol/mol compris entre 0,002 et 0,4%, et plus spécialement entre 0,02 et 0,3%, très avantageusement entre 0,025 et 0,25%.

Le procédé décrit dans ce document comprend avantageusement les étapes
5 suivantes :

- 1) mélange du chélate et du lanthanide pour obtenir la complexation du lanthanide par le chélate macrocyclique, typiquement à chaud (avantageusement entre 60 et 90 °C, de préférence autour de 80°C).
- 2) mesure des quantités du chélate et/ou du lanthanide libre dans la
10 solution obtenue à l'étape 1)
- 3) ajustement des quantités de chélate et/ou de lanthanide.

Les étapes 2 et 3 se font par tout moyen approprié après avoir réalisé la complexation.

Typiquement on ajoute une quantité de chélate ou de lanthanide pour parvenir à la
15 concentration cible en entités libres, typiquement en DOTA libre. On obtient ainsi à la fin de l'étape 3) une solution pharmaceutique ajustée typiquement sous forme liquide, comprenant le complexe, en particulier DOTA-Gd, et un excès de chélate libre, en particulier DOTA libre (0,1 à 0,2% par exemple).

A la fin de l'étape 3, soit cette formulation ajustée sous forme liquide est la solution
20 injectée au patient (le cas échéant après ajout à cette solution d'excipients pharmaceutiques), soit cette formulation ajustée sous forme liquide est transformée (typiquement par évaporation, lyophilisation, concentration ou atomisation), en une poudre qui pourra être remise en solution (le cas échéant avec ajout à cette solution d'excipients pharmaceutiques) à injecter au patient.

25 Il est rappelé que de nombreuses variantes de réalisation sont incluses dans la portée de la demande pendante FR0851055 .

Selon une de ces variantes la solution pharmaceutique ajustée obtenue après complexation (étape 1) ci-dessus) est additionnée de l'excipient de la formulation finale administrée au patient, cet excipient étant avantageusement la méglumine
30 pour le DOTA-Gd. La solution pharmaceutique ajustée liquide alors obtenue est prête à être administrée au patient. Pour le DOTA par exemple, la solution

administrée contient le complexe DOTA-Gd et un léger excès de DOTA libre.

Selon une autre variante, cette solution pharmaceutique obtenue après complexation est transformée en poudre, de manière à obtenir cette formulation ajustée sous forme d'une poudre. Pour le DOTA par exemple, cette poudre contient
5 le complexe DOTA-Gd et le léger excès de DOTA libre ciblé. Si l'on a introduit l'excipient de formulation (mégлумine par exemple) dès le début ou peu après la complexation, et avant la transformation en poudre, on obtient une poudre qui contient le complexe et l'excipient. On obtient ainsi en poudre, le sel de mégлумine de l'acide gadotérique DOTA-Gd, cette poudre contenant le DOTA-Gd et du
10 DOTA libre en excès dans la gamme de valeur ciblée.

Selon une autre variante la solution pharmaceutique ajustée issue de la complexation est transformée en matériau de type poudre, par tout procédé approprié, cette poudre étant ensuite remise en solution avec d'une part un éventuel
15 nouvel ajustement par ajout à cette solution de DOTA libre par exemple, et d'autre part un ajout de l'excipient de formulation, cet excipient étant avantageusement la mégлумine pour le DOTA-Gd. On obtient une solution liquide finale prête à administrer au patient.

Parmi les procédés industriels de préparation d'une poudre, le demandeur a
20 désormais étudié de plus près le procédé d'ajustement dans le cas de la précipitation. En effet, le procédé par précipitation dans un solvant ou un mélange de solvants est avantageux pour une production industrielle.

L'homme du métier déduit directement du texte et des exemples de FR0851055 que l'on peut précipiter la solution obtenue à la fin de l'étape 1) ou à la fin de l'étape 3),
25 dans un solvant organique approprié, de manière à obtenir une poudre qui pourra elle-même être remise en solution, cette solution étant injectée au patient. Tel que décrit dans la demande pendante FR0851055, les proportions dans la poudre du DOTA-Gd et du DOTA libre sont typiquement les mêmes entre d'une part la solution ajustée, et d'autre part la poudre.

30 Or, en réalisant des essais, le demandeur a désormais constaté que la précipitation posait un problème supplémentaire d'optimisation à l'échelle des lots industriels

compte tenu des quantités et des solvants utilisés. Plus précisément, le demandeur s'est aperçu que la transformation par précipitation, de la solution liquide S obtenue à l'étape 1 ou à la fin de l'étape 3), du procédé décrit dans FR0851055, en une poudre P, s'accompagne typiquement d'une modification de proportions des entités, entre d'une part cette solution pharmaceutique S et d'autre part la poudre P, en ce qui concerne les entités :

- i) le chélate complexé (complexe DOTA-Gd par exemple)
- ii) le chélate libre (DOTA libre par exemple) tel que défini ci-dessus.

10 Pour maîtriser le procédé par précipitation, et en particulier pour s'assurer que la solution formulation pharmaceutique à administrer contienne la quantité d'excès de chélate libre cible (DOTA libre en particulier, de 0.002% à 0.4%), le demandeur a mis au point un procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique de chélate de lanthanide (avantageusement de chélate macrocyclique de lanthanide)
15 (avec ou sans excipient pharmaceutique tel que la méglumine) sous forme de poudre, cette poudre comprenant un excès de chélate libre mol/mol compris entre 0,002 et 0,4%, ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- 20 1) étape 1 : mélange du chélate (avantageusement du chélate macrocyclique) et du lanthanide pour obtenir la complexation du lanthanide par le chélate, la solution de complexation obtenue comprenant outre le complexe chélate-lanthanide, une quantité X1 d'excès de chélate libre
- 2) étape 2 : de préférence mesure de X1, et ajustement éventuel de X1 pour avoir X1 compris entre 0,002 et 0,4% mol/mol
- 25 3) étape 3 : précipitation de la solution de complexation obtenue à l'étape 1) ou à l'étape 2) dans un solvant organique de manière à obtenir une poudre de complexe chélate-lanthanide, la poudre contenant une quantité X2 d'excès de chélate libre,
- 4) étape 4 : ajustement éventuel de X2 de façon à obtenir :
- 30 4.a) X2 est compris entre 0,002 et 0,4% mol/mol, et plus spécialement entre 0,02 et 0,3% mol/mol, très avantageusement entre 0,025 et 0,25% mol/mol,

et

4.b) X2 correspond à entre 0,1 et 5 fois X1, avantageusement entre 0,2 et 2 fois X1, notamment entre 0,5 à 1,5 fois X1

5) étape 5 : de préférence mesure de X2

- 5 Par chélate libre, on entend au sens de la présente invention tout chélate non complexé par un lanthanide ou un cation métallique, donc contrairement à l'art antérieur pas sous la forme d'un excipient de formule $X[X',L]$ avec X, X' et L tels que définis ci-dessus.
- 10 L'étape 4) d'ajustement de X2 peut être mise en œuvre en ajoutant ou retirant du chélate libre par tout moyen approprié (résine par exemple), ou en ajoutant ou retirant du lanthanide.
- Avantageusement X2 appartient aux gammes :
- 1) $[0,1 - 0,95]*X1$ (X2 correspond à entre 0,1 et 0,95 fois X1), encore plus
15 avantageusement $[0,2 - 0,95]*X1$, particulièrement $[0,5 - 0,95]*X1$, plus particulièrement $[0,6-0,9]*X1$ ou
- 2) $[1,05 - 5]*X1$ (X2 correspond à entre 1,05 et 5 fois X1), encore plus
avantageusement $[1,05 - 2]*X1$, en particulier $[1,05-1,5]*X1$, encore plus
particulièrement $[1,05-1,3]*X1$.
- 20 Selon des réalisations, le solvant de l'étape 3) est choisi parmi : éthanol, méthanol, propanol, isopropanol, méthyle éthyle acétone, acétate d'éthyle, et leurs mélanges (y compris eau/solvant en toutes proportions) connus de l'homme du métier, avantageusement l'éthanol, le méthanol et le propanol.
- 25 Selon des réalisations, le solvant de l'étape 3) est utilisé selon un ratio de 5 à 20 volumes de solvant pour un volume de solution de complexation, avantageusement 10 à 20 volumes de solvant pour un volume de solution de complexation.
- Selon des réalisations, le solvant de l'étape 3) est utilisé à une température comprise dans la gamme $[0 - 80^{\circ}\text{C}]$, notamment entre 30 et 70°C .
- 30 Selon des réalisations, on effectue une concentration partielle de la solution de complexation (par exemple par évaporation), avant de réaliser l'étape 3) de

précipitation dans le solvant.

Selon des réalisations, le pH de la solution de complexation utilisé à l'étape 3) est compris entre 1 et 9.

Avantageusement on utilisera lors de l'étape 3) les conditions suivantes :

5 PH : [2 - 8]

[solvant éthanol] : 10 à 20 volumes pour un volume de solution de complexation

Température : [0 ; 50] °C

Avantageusement, la poudre obtenue à l'étape 3) ou à l'étape 4) est remise en solution pour former une composition pharmaceutique sous forme liquide.

10

L'étape 1 utilise de préférence un excès de chélate, avantageusement de DOTA, par rapport aux proportions stoechiométriques de manière à obtenir une quantité X1 de chélate libre, avantageusement du DOTA libre.

15 L'étape 1 peut se faire en une seule étape ou éventuellement en plusieurs étapes successives par mesure et ajustement de manière à avoir une quantité X1 de chélate libre, avantageusement du DOTA libre (de préférence entre 0,002 et 0,4% mol/mol). Par exemple l'étape 1) comprend les sous-étapes successives suivantes :

1.1. complexation en solution

20 1.2. mesure du chélate, avantageusement du DOTA et/ou du lanthanide libre (avantageusement Gd)

1.3. addition de chélate, avantageusement de DOTA, de manière à complexer l'éventuel lanthanide libre (s'il y en a à la fin de l'étape 1) et à obtenir une quantité X1 de chélate libre, avantageusement de DOTA libre (de préférence entre 0,002 et 0,4% mol/mol).

25 Par «lanthanide libre », on entend, au sens de la présente invention, tout lanthanide non complexé et en particulier non complexé par le chélate.

Cette variante avec étape 1.1 à 1.3 est avantageuse car l'isolement d'une poudre permet de pouvoir purifier le produit.

Avantageusement le chélate de lanthanide est le complexe DOTA-Gd.

30 Ainsi la maîtrise de l'étape de précipitation couplée à la mesure préalable de la quantité X1 de chélate libre, avantageusement le DOTA libre, fournit un

ajustement du taux de chélate, avantageusement de DOTA, permettant de résoudre les problèmes de l'invention.

Typiquement on effectuera les mesures détaillées pour chaque lot de fabrication industrielle. On pourra aussi, à condition de totalement maîtriser la caractérisation des produits utilisés, construire une matrice de référence de calibrage obtenue grâce à l'étape (ou aux étapes) de mesure et ajustement décrite dans la demande.

Il est clair pour l'homme du métier que des sous-étapes d'optimisation peuvent être intercalées entre ces étapes principales.

La précipitation de l'étape 3) peut être réalisée en ajoutant le solvant à la solution de complexation, ou inversement en ajoutant la solution de complexation au solvant.

Avantageusement la poudre obtenue après précipitation (étape 3) est ensuite remise en solution, d'une part avec ou sans éventuel nouvel ajustement par ajout à cette solution de chélate libre (DOTA par exemple), et d'autre part avec un éventuel ajout d'excipient de formulation, cet excipient étant avantageusement la méglumine pour le DOTA-Gd. On obtient une solution liquide finale prête à être administrée au patient. Si la méglumine a été introduite dans la solution de complexation au départ, la poudre comprendra le DOTA-Gd, l'excès de DOTA libre, et la méglumine.

Selon une réalisation, la solution de l'étape 1 ne comprend pas le contre-ion positif (typiquement la méglumine ou l'ion Na^+). L'étape 3 consistera ainsi à précipiter, non pas le DOTA-Gd sous forme de sel typiquement de sodium ou de méglumine (plus précisément $[\text{DOTA-Gd}]^-, \text{Na}^+$ ou $[\text{DOTA-Gd}]^-, \text{CH}_2\text{OH}-(\text{CHOH})_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3$), mais sa forme protonée $[\text{DOTA-Gd}]^-, \text{H}^+$, cette étape étant réalisée en milieu acide.

Selon une autre réalisation, d'ailleurs avantageuse et non décrite dans l'art antérieure, la solution de l'étape 1 comprend le contre-ion positif (méglumine en particulier) ; l'étape 3 consiste ainsi à précipiter selon des conditions appropriées (en particulier de pH et de quantité de solvant) le DOTA-Gd sel de méglumine $[[\text{DOTA-Gd}]^-, \text{CH}_2\text{OH}-(\text{CHOH})_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3]$. Pour cela on utilise par exemple

10 à 20 volumes, par exemple 10 à 15 volumes, de solvant éthanol ou méthanol pour un volume de complexation, avantageusement à un pH entre 5 et 8 et une température 25-60°C. Cela permet d'utiliser un complexe DOTA-Gd sous forme de sel, plus stable que sous la forme protonée (du fait des constantes de
5 complexation).

A cet effet l'invention concerne aussi un procédé tel que décrit précédemment dans la demande, la solution de complexation de l'étape 1 étant une solution de DOTA-Gd sel de méglumine ou sel de sodium, le complexe [DOTA-Gd] n'étant pas sous sa forme protonée dans cette solution. De manière très préférée la solution de
10 complexation de l'étape 1 est une solution de [DOTA-Gd] sel de méglumine, ce qui a l'avantage par rapport à une solution de DOTA-Gd sel de sodium, lorsque l'on prépare une formulation méglumine avantageuse pour le patient du point de vue de la tolérance, de ne pas avoir à remplacer ensuite le sodium par la méglumine, opération qui est industriellement complexe.

15 L'invention concerne aussi l'utilisation d'une poudre obtenue par le procédé du demandeur, pour la préparation d'une formulation pharmaceutique liquide comprenant un excès de chélate libre mol/mol compris entre 0,002 et 0,4%.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique liquide comprenant un excès de chélate libre mol/mol compris
20 entre 0,002 et 0,4%, ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- a) l'obtention d'une poudre selon le procédé de précipitation de la présente invention
- b) la mise en solution, avec le cas échéant addition d'au moins un excipient de formulation, de la poudre obtenue à l'étape a), et le cas échéant addition
25 de chélate libre supplémentaire.

Par ailleurs, on précise que le procédé par précipitation de la présente demande inclut le procédé décrit, et des variantes éventuelles (variantes particulières de procédés de cristallisation par exemple) qui se traduisent par une modification des
30 proportions des entités chélate complexé et chélate libre entre d'une part la composition pharmaceutique sous forme de solution liquide et d'autre part la

composition pharmaceutique sous forme de poudre.

- On décrit maintenant des exemples détaillés illustrant le procédé de préparation de formulations de chélate de lanthanide avec étape de précipitation, et plus particulièrement la préparation par précipitation de formulations comprenant un excès de chélate pour le DOTA.

Le tableau suivant indique un exemple des quantités utilisées pour la fabrication d'une solution de 100 litres de DOTA (quantité industrielle).

<i>Composant</i>	<i>Quantité</i>
DOTA (1)	20,100 kg (soit 0,497 M)
Oxyde de gadolinium (exprimé en produit anhydre) Gd_2O_3	9,135 kg (soit 0,252 M)
Méglumine (exprimée en produit anhydre)	9,215 kg
Solution d'ajustage de DOTA à 15 % (m/v) qsp taux de DOTA libre	15-35 mg pour 100 ml
Solution de méglumine à 2 N qsp pH=6,8-7,4 à 20°C	
Eau ppi ... qsp	100 litres

(1) acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique

10

Etape 1.1 : complexation en solution

Le DOTA et l'oxyde de gadolinium sont dispersés dans l'eau ppi à environ 80°C. L'oxyde de gadolinium en présence de DOTA forme un complexe-acide soluble dans l'eau.

- 15 Dans une cuve de fabrication de 100 litres, on introduit 40 litres d'eau ppi à 80°C, on met en route l'injection d'azote, puis on incorpore sous agitation les 20,100 kg de DOTA et les 9,135 kg d'oxyde de gadolinium. La complexation est réalisée à pH inférieur à 6.

Etapes 1.2. et 1.3. : ajustement des entités libres

L'ajustement de la solution est effectué avantageusement par oxyde de gadolinium ou de DOTA.

- 5 A l'issue de l'étape 1.1, les étapes suivantes ont lieu :
- 1.2. prélèvement d'un échantillon et dosage du gadolinium libre,
 - 1.3. ajout d'une solution d'ajustage de DOTA qsp à une quantité de 15-35 mg pour 100 ml
- 10 On obtient une solution de complexation S avec un taux X1 de chélate libre que l'on peut mesurer (étape 2). On peut aussi éliminer tout gadolinium résiduel grâce à une résine chélex par exemple préalablement rincée à l'eau (une quantification du gadolinium libre peut être réalisée par un dosage colorimétrique avec de l'Arsenazo (III) avant cette élimination, et éventuellement aussi après). Pour cela, le mélange
- 15 réactionnel peut être ramené à pH 5 (la résine est plus efficace). L'ensemble est laissé 2 heures sous agitation à température ambiante. Le pH remonte entre 6,5 et 7. La résine est éliminée par filtration.
- La valeur X1 (en pourcentage mol/mol) est selon les lots par exemple comprise entre 0,005 et 0,1%, notamment 0,01 à 0,05% mol/mol de DOTA libre (DOTA non
- 20 complexé par le Gd, ni par des cations tels que Ca^{2+}).

Etape 3 : précipitation de la solution de complexation

- On peut additionner directement la solution obtenue à l'étape 2 au solvant, mais on
- 25 réalise typiquement pour réduire les quantités de solution à traiter, une concentration sous vide préalable sans modification significative du taux de DOTA libre.

- La solution aqueuse de DOTA-Gd est concentrée sous vide à une température inférieure à 80°C (par exemple entre 20 et 60°C, par exemple 50 à 70 °C) jusqu'à
- 30 une concentration de 0,5 kg (+/- 0,2 kg) par kg de solution. La solution est refroidie à température ambiante.

Pour une quantité de 1 Kg de solution concentrée, une solution de 5 à 20 litres (de préférence 10 à 20 litres, et typiquement 20 litres) d'éthanol est ajoutée dans 1kg de solution concentrée. Le DOTA-Gd précipité obtenu est filtré, puis repris par 3-4 litres d'éthanol.

- 5 Rapportée à une quantité industrielle de 100 Kg de solution de DOTA-Gd, on utilisera ainsi par exemple une quantité de l'ordre de 2000 litres d'éthanol pour effectuer la précipitation.

Le produit obtenu est séché sous vide à une température inférieure à 80°C.

- 10 On utilise par exemple l'éthanol dénaturé suivant : éthanol 95%, mélange acétate d'éthyle et isopropanol 5%.

Le composé obtenu par précipitation (poudre) contient une quantité X2 de chélate libre. Selon les solvants utilisés on obtient une quantité X2 (en pourcentage mol/mol) variant selon les essais par exemple entre 0,02% et 0,15% mol/mol.

- 15 Par ailleurs les résultats ne sont pas toujours identiques selon que l'on réalise la précipitation à partir d'une solution de DOTA-Gd (avec excès X1 de DOTA libre) avec méglumine, ou d'une solution de DOTA-Gd (avec excès X1 de DOTA libre) sans méglumine, la méglumine étant à prendre en compte du point de vue de la solubilisation.

- 20 Etape 2bis éventuelle après l'étape 2 et avant l'étape 3 : refroidissement

La solution finale de l'étape 2 est refroidie à 30°C, par exemple par circulation d'eau froide dans la double enveloppe de la cuve

Etape 2ter éventuelle après l'étape 2bis et avant l'étape 3 : ajustement du pH et de la masse volumique

- 25 La fonction acide du complexe formé est salifiée par de la méglumine et le pH à 20°C est ajusté à 6,8 - 7,4. La concentration est ajustée par addition d'eau ppi.

On introduit dans la cuve de fabrication :

9,125 kg de méglumine

et une solution de méglumine à pH = 7,3 - 7,4 à 2N

- 30 et de l'eau ppi qsp

Etape 5 après l'étape 3 ou 4 :

Le produit précipité en poudre obtenu est remis en solution aqueuse pharmaceutique (comprenant typiquement la méglumine) ensuite filtrée puis mise en flacons stérilisés typiquement par autoclavage.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique de chélate de lanthanide sous forme de poudre, cette poudre comprenant un excès de chélate libre
5 mol/mol compris entre 0,002 et 0,4%, ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes :
- 1) étape 1 : mélange du chélate et du lanthanide pour obtenir la complexation du lanthanide par le chélate, la solution de complexation obtenue comprenant outre le complexe chélate-lanthanide, une quantité X1
10 d'excès de chélate libre
 - 2) étape 2 : de préférence mesure de X1 et ajustement éventuel de X1 pour avoir X1 compris entre 0,002 et 0,4% mol/mol
 - 3) étape 3 : précipitation de la solution de complexation obtenue à l'étape 1) ou à l'étape 2) dans un solvant organique de manière à obtenir une poudre
15 de complexe chélate-lanthanide, la poudre contenant une quantité X2 d'excès de chélate libre,
 - 4) étape 4 : ajustement éventuel de X2 de façon à obtenir :
 - 4.a) X2 est compris entre 0,002 et 0,4%, et plus spécialement entre 0,02 et 0,3% mol/mol, très avantageusement entre 0,025 et 0,25% mol/mol
 - 4.b) X2 correspond à entre 0,2 et 2 fois X1, notamment entre 0,5 et 1,5 fois X1, X2 appartenant avantageusement à la gamme : $[0,5 - 0,95] \cdot X1$, ou à la
20 gamme $[1,05 - 1,3] \cdot X1$.
 - 5) étape 5 : de préférence mesure de X2.
- 25 2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'étape 1) est réalisée en une seule étape ou en plusieurs étapes successives par mesure et ajustement, de manière à avoir une quantité X1 de chélate libre, l'étape 1) comprenant avantageusement les sous-étapes successives suivantes :
- 1.1) complexation en solution du lanthanide par le chélate
 - 1.2) mesure du chélate et/ou du lanthanide libre
 - 1.3) addition de chélate libre, de manière à complexer le lanthanide
- 30

libre s'il en reste à la fin de l'étape 1.1), et à obtenir une quantité X1 de chélate libre

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que la poudre obtenue à l'étape 3) est remise en solution pour former une composition pharmaceutique sous forme liquide.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que le chélate de lanthanide est le complexe DOTA-Gd.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le solvant de l'étape 3) est choisi parmi l'éthanol, le méthanol, le propanol.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le solvant de l'étape 3) est utilisé selon un ratio de 10 à 20 volumes de solvant pour un volume de solution de complexation.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que le solvant de l'étape 3) est utilisé à une température comprise dans la gamme [0 ; 80°C], avantageusement dans la gamme [30 ; 70°C].
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que le chélate de lanthanide est un chélate macrocyclique de lanthanide.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce que, la solution de complexation de l'étape 1 est une solution de [DOTA-Gd] sel de méglumine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/056603

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K49/06

ADD.

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/103744 A (GUERBET SA [FR]; MEYER DOMINIQUE [FR]; COROT CLAIRE [FR]; PORT MARC [F] 27 August 2009 (2009-08-27) cited in the application the whole document	1-9
X	EP 0 270 483 A (SCHERING AG [DE]) 8 June 1988 (1988-06-08) cited in the application the whole document	1-9
Y	US 2004/170566 A1 (CHANG C ALLEN [US] ET AL) 2 September 2004 (2004-09-02) the whole document	1-9
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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

8 October 2010

Date of mailing of the international search report

18/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kukolka, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/056603

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 481 526 A (SALUTAR INC [US] NYCOMED SALUTAR INC [US]) 22 April 1992 (1992-04-22) example 8	1-9
Y	US 4 647 447 A (GRIES HEINZ [DE] ET AL) 3 March 1987 (1987-03-03) cited in the application the whole document	1-9
Y	FR 2 590 484 A (SCHERING AG [DE]) 29 May 1987 (1987-05-29) page 11, line 5 - line 17	1-9
A	IDÉE JEAN-MARC ET AL: "Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review." FUNDAMENTAL & CLINICAL PHARMACOLOGY DEC 2006, vol. 20, no. 6, December 2006 (2006-12), pages 563-576, XP002549063 ISSN: 0767-3981 the whole document	1-9
A	COROT C ET AL: "Structure-activity relationship of macrocyclic and linear gadolinium chelates: Investigation of transmetallation effect on the zinc-dependent metallopeptidase angiotensin-converting enzyme" JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING, SOCIETY FOR MAGNETIC RESONANCE IMAGING, OAK BROOK, IL, US, vol. 8, no. 3, 1 May 1998 (1998-05-01), pages 695-702, XP008097347 ISSN: 1053-1807 the whole document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/056603

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009103744	A	27-08-2009	CA 2714118 A1	27-08-2009
			US 2009208421 A1	20-08-2009
EP 0270483	A	08-06-1988	AT 78705 T	15-08-1992
			AU 607727 B2	14-03-1991
			AU 8188987 A	02-06-1988
			CA 1322156 C	14-09-1993
			DE 3640708 A1	09-06-1988
			DE 3780776 D1	03-09-1992
			DK 588487 A	29-05-1988
			ES 2051768 T3	01-07-1994
			GR 3005319 T3	24-05-1993
			GR 3019002 T3	31-05-1996
			IE 61663 B1	16-11-1994
			IL 84598 A	31-01-1991
			JP 1932626 C	26-05-1995
			JP 6062444 B	17-08-1994
			JP 63145239 A	17-06-1988
			NO 874971 A	30-05-1988
			NZ 222677 A	26-07-1990
			PT 86224 A	01-12-1987
			US 2006165591 A1	27-07-2006
			US 5876695 A	02-03-1999
			US 2003206858 A1	06-11-2003
			US 5098692 A	24-03-1992
			ZA 8708952 A	27-07-1988
US 2004170566	A1	02-09-2004	NONE	
EP 0481526	A	22-04-1992	NONE	
US 4647447	A	03-03-1987	NONE	
FR 2590484	A	29-05-1987	AT 397465 B	25-04-1994
			AU 607456 B2	07-03-1991
			AU 1018488 A	28-04-1988
			AU 574658 B2	14-07-1988
			AU 2355984 A	26-07-1984
			BE 898708 A2	16-05-1984
			CA 1256249 A1	20-06-1989
			CH 660183 A5	31-03-1987
			DK 25484 A	22-07-1984
			DK 89794 A	01-08-1994
			ES 8504668 A1	16-07-1985
			FI 840226 A	22-07-1984
			FR 2539996 A1	03-08-1984
FR 2590484	A		GB 2137612 A	10-10-1984
			GB 2169598 A	16-07-1986
			GB 2169599 A	16-07-1986
			GR 81653 A1	12-12-1984
			IL 70711 A	30-12-1988
			IT 1213128 B	14-12-1989
			JP 2046239 C	25-04-1996
			JP 7072162 B	02-08-1995
			JP 59139390 A	10-08-1984
			JP 2556627 B2	20-11-1996
			JP 4217927 A	07-08-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/056603

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		LU 85177 A1	24-05-1984
		NL 8400079 A	16-08-1984
		NO 840223 A	23-07-1984
		NZ 206868 A	30-08-1988
		PT 77983 A	01-02-1984
		SE 510582 C2	07-06-1999
		SE 8400254 A	22-07-1984
		SE 512863 C2	22-05-2000
		ZA 8400472 A	29-08-1984

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2010/056603

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K49/06

ADD.

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	WO 2009/103744 A (GUERBET SA [FR]; MEYER DOMINIQUE [FR]; COROT CLAIRE [FR]; PORT MARC [F] 27 août 2009 (2009-08-27) cité dans la demande le document en entier	1-9
X	EP 0 270 483 A (SCHERING AG [DE]) 8 juin 1988 (1988-06-08) cité dans la demande le document en entier	1-9
Y	US 2004/170566 A1 (CHANG C ALLEN [US] ET AL) 2 septembre 2004 (2004-09-02) le document en entier	1-9
	----- -/--	



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



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

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

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

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

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

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

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'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

8 octobre 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/10/2010

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,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kukolka, Florian

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	EP 0 481 526 A (SALUTAR INC [US] NYCOMED SALUTAR INC [US]) 22 avril 1992 (1992-04-22) exemple 8 -----	1-9
Y	US 4 647 447 A (GRIES HEINZ [DE] ET AL) 3 mars 1987 (1987-03-03) cité dans la demande le document en entier -----	1-9
Y	FR 2 590 484 A (SCHERING AG [DE]) 29 mai 1987 (1987-05-29) page 11, ligne 5 - ligne 17 -----	1-9
A	IDÉE JEAN-MARC ET AL: "Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review." FUNDAMENTAL & CLINICAL PHARMACOLOGY DEC 2006, vol. 20, no. 6, décembre 2006 (2006-12), pages 563-576, XP002549063 ISSN: 0767-3981 le document en entier -----	1-9
A	COROT C ET AL: "Structure-activity relationship of macrocyclic and linear gadolinium chelates: Investigation of transmetallation effect on the zinc-dependent metallopeptidase angiotensin-converting enzyme" JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING, SOCIETY FOR MAGNETIC RESONANCE IMAGING, OAK BROOK, IL, US, vol. 8, no. 3, 1 mai 1998 (1998-05-01), pages 695-702, XP008097347 ISSN: 1053-1807 le document en entier -----	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2010/056603

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2009103744 A	27-08-2009	CA 2714118 A1	27-08-2009
		US 2009208421 A1	20-08-2009
EP 0270483 A	08-06-1988	AT 78705 T	15-08-1992
		AU 607727 B2	14-03-1991
		AU 8188987 A	02-06-1988
		CA 1322156 C	14-09-1993
		DE 3640708 A1	09-06-1988
		DE 3780776 D1	03-09-1992
		DK 588487 A	29-05-1988
		ES 2051768 T3	01-07-1994
		GR 3005319 T3	24-05-1993
		GR 3019002 T3	31-05-1996
		IE 61663 B1	16-11-1994
		IL 84598 A	31-01-1991
		JP 1932626 C	26-05-1995
		JP 6062444 B	17-08-1994
		JP 63145239 A	17-06-1988
		NO 874971 A	30-05-1988
		NZ 222677 A	26-07-1990
		PT 86224 A	01-12-1987
		US 2006165591 A1	27-07-2006
		US 5876695 A	02-03-1999
		US 2003206858 A1	06-11-2003
		US 5098692 A	24-03-1992
		ZA 8708952 A	27-07-1988
US 2004170566 A1	02-09-2004	AUCUN	
EP 0481526 A	22-04-1992	AUCUN	
US 4647447 A	03-03-1987	AUCUN	
FR 2590484 A	29-05-1987	AT 397465 B	25-04-1994
		AU 607456 B2	07-03-1991
		AU 1018488 A	28-04-1988
		AU 574658 B2	14-07-1988
		AU 2355984 A	26-07-1984
		BE 898708 A2	16-05-1984
		CA 1256249 A1	20-06-1989
		CH 660183 A5	31-03-1987
		DK 25484 A	22-07-1984
		DK 89794 A	01-08-1994
		ES 8504668 A1	16-07-1985
		FI 840226 A	22-07-1984
		FR 2539996 A1	03-08-1984
FR 2590484 A		GB 2137612 A	10-10-1984
		GB 2169598 A	16-07-1986
		GB 2169599 A	16-07-1986
		GR 81653 A1	12-12-1984
		IL 70711 A	30-12-1988
		IT 1213128 B	14-12-1989
		JP 2046239 C	25-04-1996
		JP 7072162 B	02-08-1995
		JP 59139390 A	10-08-1984
		JP 2556627 B2	20-11-1996
		JP 4217927 A	07-08-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2010/056603

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		LU 85177 A1	24-05-1984
		NL 8400079 A	16-08-1984
		NO 840223 A	23-07-1984
		NZ 206868 A	30-08-1988
		PT 77983 A	01-02-1984
		SE 510582 C2	07-06-1999
		SE 8400254 A	22-07-1984
		SE 512863 C2	22-05-2000
		ZA 8400472 A	29-08-1984