

(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 janvier 2001 (18.01.2001)

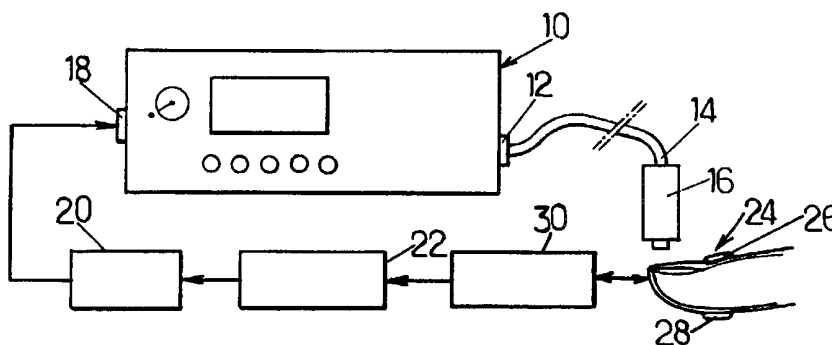
PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/03772 A1

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: A61N 5/06, A61K 41/00
- (72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): MORDON, Serge [FR/FR]; 21, avenue des Villas, F-59491 Villeneuve-d'Ascq (FR). DESMETTRE, Thomas [FR/FR]; 23, rue Delemar, F-59370 Mons-en-Baroeul (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/02038
- (22) Date de dépôt international: 13 juillet 2000 (13.07.2000)
- (74) Mandataires: FORT, Jacques etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).
- (25) Langue de dépôt: français
- (81) États désignés (national): CA, JP, US.
- (26) Langue de publication: français
- (84) États désignés (régional): brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (30) Données relatives à la priorité:  
99/09112 13 juillet 1999 (13.07.1999) FR
- (71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US): INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR). UNIVERSITE DE LILLE 2 [FR/FR]; 42, rue Paul Duez, F-59800 Lille (FR). CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILE (CHRU) [FR/FR]; 2, avenue Oscar Lambret, F-59037 Lille Cedex (FR).
- Publiée:  
— Avec rapport de recherche internationale.
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: LASER PHOTOCOAGULATOR WITH FLUENCE ADAPTATION

(54) Titre: PHOTOCOAGULATEUR LASER A ADAPTATION DE FLUENCE



(57) Abstract: The invention concerns a laser photocoagulator comprising a laser emitting at a wavelength within the ICG absorption spectrum and provided with focusing means and a programmed or controlled module powering the laser such that the mean fluence (F) at the focus starting from an initial time varies according to an increasing function in time not varying at any time by more than 10 % of an increasing monoexponential corresponding to formula  $F = F_0(1 - e^{-t/\tau})$  wherein F is the initial fluence and  $\tau$  is a time constant ranging between 3 and 5 mn.

(57) Abrégé: Le photocoagulateur laser comprend un laser émettant à une longueur d'onde comprise dans le spectre d'absorption de l'ICG et muni de moyens de focalisation et un module d'alimentation du laser programmé ou commandé de façon que la fluence moyenne F au foyer à partir d'un instant initial varie suivant une fonction croissante dans le temps ne s'écartant à aucun moment de plus de 10 % d'une mono-exponentielle croissante de la forme  $F = F_0(1 - e^{-t/\tau})$  où F est la fluence initiale et  $\tau$  est une constante de temps comprise entre 3 et 5 mn.

WO 01/03772 A1

## PHOTOCOAGULATEUR LASER A ADAPTATION DE FLUENCE

L'invention concerne les appareils et procédés de photocoagulation de  
tissus, renforcée par administration d'un chromophore ; ce chromophore est  
généralement du vert d'indocyanine, dit ICG, qui présente un pic d'absorption  
5 dans le sang à 800 nm variant entre 760 et 840 nm en fonction de la dose. Cette  
longueur d'onde est celle de l'émission de lasers à diode actuellement  
disponibles.

On a déjà proposé de tels procédés pour la destruction de néovaisseaux  
sous-rétiniens (article de David R. Guyer et al "Indocyanine Green Angiography  
and Dye-Enhanced Diode Laser Photocoagulation", Seminars in Ophthalmology,  
10 vol. 7, n° 3, 1992) et, en dermatologie, pour la photocoagulation  
d'angiodyplasies cutanées situées en profondeur et peu accessibles au  
traitement par les lasers émettant dans le spectre d'absorption de l'hémoglobine.

L'utilisation de l'ICG pour la photocoagulation se heurte cependant à de  
nombreuses difficultés dont la principale est sa courte durée de vie plasmatique,  
qui s'ajoute à sa diffusion progressive à partir des néovaisseaux dans laquelle  
elle a été injectée. L'utilisation d'une injection continue pour compenser la faible  
15 durée de vie réduit la sélectivité du fait de cette diffusion.

L'invention vise à réduire les conséquences de la courte vie en utilisant la  
constatation que la cinétique d'élimination de l'ICG peut être modélisée avec une  
approximation suffisante pendant une dizaine de minutes après administration  
sous forme d'une mono-exponentielle décroissante avec une constante de temps  
20 qui varie pratiquement entre 3 mn et 5 mn.

L'invention propose en conséquence un photocoagulateur laser  
comprenant :

- un laser émettant à une longueur d'onde comprise dans le spectre  
d'absorption de l'ICG et muni de moyens de focalisation ;
- un module d'alimentation du laser, programmé ou commandé de façon  
30 que la fluence moyenne  $F$  au foyer à partir d'un instant initial varie suivant une  
fonction croissante dans le temps ne s'écartant à aucun moment de plus de 10 %  
d'une mono-exponentielle croissante de la forme  $F = F_0(1 - e^{-t/\tau})$  où  $F_0$  est la

fluence initiale et  $\tau$  est une constante de temps comprise entre 3 et 5 mn, correspondant à la constante de temps ci-dessus.

Le temps  $t$  est compté à partir de l'administration de l'ICG et non pas du début du traitement laser. On choisit pour  $F_0$  une valeur aussi élevée que possible dans la limite fixée par la sélectivité d'action sur les vaisseaux qui ont reçu l'ICG. La présente initiale  $F_0$  sera choisie en fonction de la dose d'ICG injectée et de l'intervalle de temps qui s'écoule entre l'injection et le premier tir laser sur les vaisseaux. Dans la pratique, la dose d'ICG injectée ne dépassera pas environ 15 mg/kg de tissu. La fluence initiale correspondante est une fonction sensiblement linéaire décroissante de la dose, à partir d'une valeur initiale, pour une dose nulle, de l'ordre de 300 J/cm<sup>2</sup> pour une dose nulle.

L'évolution de la fluence dans le temps permet de provoquer un dommage thermique reproductible d'une opération à l'autre et de conserver une photocoagulation sélective des vaisseaux qui ont reçu de l'ICG, à condition de ne pas dépasser une dizaine de minutes à partir de l'injection.

La puissance administrée, et donc la fluence, est ajustée par action sur un paramètre disponible sur le laser utilisé. Dans le cas habituel d'un laser à impulsions, le module est programmé ou commandé pour faire varier la fluence par modification de la puissance unitaire et/ou de la durée. La fréquence de tirs successifs d'une séquence peut également être ajustable.

A titre d'exemple, on peut indiquer qu'un laser à diode émettant à 810 nm, ayant une puissance de 0,8 W et une durée de tir allant jusqu'à 10 secondes, permettant de faire varier la fluence de 60 à 360 J/cm<sup>2</sup> donne de bons résultats pour la destruction de vaisseaux du derme.

Les photocoagulateurs laser courants comportent généralement une prise externe permettant de commander la durée, l'espacement et la puissance des impulsions à partir d'un module de commande externe. Un tel module peut notamment comporter un processeur muni d'une mémoire dans lequel on charge le programme fixant l'évolution dans le temps de la puissance de sortie du photocoagulateur laser. L'invention a également pour objet un tel module de commande programmé de façon à provoquer une variation de la fluence suivant la fonction définie ci-dessus et un programme qui, lorsqu'il est chargé dans un module de commande, provoque l'exécution de cette fonction.

Dans une variante de réalisation de l'invention, le dispositif photocoagulateur est associé à des moyens fournissant en permanence une estimation de la concentration d'ICG dans le sang et il est programmé de façon à ajuster en permanence la fluence moyenne en fonction de l'estimation de façon à réaliser une compensation. Ces moyens d'estimation de la concentration peuvent être utilisés pour ajuster en permanence la fluence par correction de la loi mémorisée dans le module d'alimentation. Les moyens peuvent également se substituer à la loi mémorisée. Enfin, il peuvent être utilisés pour ajuster la constante de temps  $\tau$ .

Les moyens peuvent par exemple être constitués par un appareil de mesure de la concentration d'ICG vendu sous le nom "ICG Clearance Meter" par Daiichi Pharmaceutical Co., qui base l'estimation de la concentration sur l'absorption de lumière infrarouge par la phalange d'un doigt. Un tel appareil n'est utilisé à ce jour que pour déterminer la vitesse à laquelle l'ICG est éliminé par le foie et donc pour évaluer la dégradation éventuelle de la fonction hépatique.

Il est encore important de noter que le problème à résoudre est lié à la décroissance rapide de la concentration dans le sang d'un chromophore, à savoir l'ICG, destiné à permettre une photocoagulation par action thermique et non pas sur l'élimination d'un photosensibilisant plus rapide par des cellules tumorales que par des cellules saines lors d'un traitement laser d'un cancer.

Les caractéristiques ci-dessus ainsi que d'autres apparaîtront mieux à la lecture de la description qui suit d'un mode particulier de réalisation, donné à titre d'exemple non limitatif. La description se réfère aux dessins qui l'accompagnent, dans lesquels :

- la figure 1 est un schéma montrant les différents constituants d'un photocoagulateur permettant de mettre en œuvre l'invention ;
- la figure 2 est un exemple de loi de variation de la fluence en fonction du délai après injection d'ICG, dans le cas d'une cinétique d'élimination modélisée par une mono-exponentielle décroissante avec une constante de temps  $\tau$  de 4,8 mn ;
- la figure 3 est un organigramme de commande d'un photocoagulateur conforme à un mode particulier de réalisation.

Le photocoagulateur dont la constitution générale est montré à titre d'exemple sur la figure 1 comprend un ensemble 10 regroupant un laser à diode et son module d'alimentation, dans un boîtier dont le panneau avant est muni de boutons de commande et de voyants permettant de régler la puissance émise, la durée de chaque tir et l'intervalle entre les tirs. L'ensemble représenté est muni d'un connecteur 12 destiné à recevoir une fibre optique 14 de transmission de la puissance lumineuse à un applicateur 16. De plus, le boîtier de l'ensemble 10 est muni d'un connecteur 18 destiné à une liaison avec un module externe de commande comprenant un processeur hôte 22 et un interface 20. En général, on utilisera une liaison série RS232. Cette liaison permet au processeur 22 de commander la puissance de l'impulsion ou de chaque impulsion et sa durée. Le tir ou chaque tir peut être déclenché par un opérateur, par exemple à l'aide d'une commande au pied. Dans le cas fréquent où la puissance des impulsions est déterminée par une commande en tension, la tension de commande pourra être générée par l'interface 20.

On peut notamment utiliser comme laser l'appareil vendu sous la référence OPC-HOO5-FCTS, qui permet un réglage de la puissance de sortie optique de 0 à 5 W, par échelon de 0,1 W, un réglage de largeur d'impulsion de 200  $\mu$ s à 100 s et un réglage de la séparation entre impulsions entre 200  $\mu$ s et 100 s, avec une longueur d'onde de sortie de 808 nm.

Le programme d'évolution de la puissance de sortie et de la durée de l'impulsion en fonction du temps écoulé sera chargé dans le processeur 22. Ce programme peut utiliser une table faisant correspondre une durée et une puissance d'impulsion, au temps écoulé depuis un instant d'initialisation correspondant à l'injection d'ICG. Le programme peut également être prévu pour effectuer le calcul d'une fonction polynomiale dont les coefficients sont initialement chargés, le calcul de la durée de la puissance s'effectuant alors en temps réel à chaque déclenchement d'une impulsion.

La figure 2 montre, à titre d'exemple, la variation théorique à donner à la fluence en fonction du délai écoulé après injection, dans le cas d'une constante de temps  $\tau$  de 4,8 mn, après injection d'une dose de 15 mg/kg d'ICG et pour une fluence maximale en fin de photocoagulation de 300 J/cm<sup>2</sup>. Une augmentation de

5

la dose d'ICG permet d'augmenter la durée pendant laquelle une photocoagulation renforcée peut être obtenue.

On peut notamment choisir, comme loi de variation du terme  $y = 2^{-t/\tau}$ , celle qui est donnée ci-après :

5

10

Temps (min)	$y = \exp(-x/4,8)$ ou $y = \exp(-0,2083x)$
0	1,000
0,33	0,934
0,5	0,901
0,66	0,872
1	0,812
1,5	0,732
2	0,659
2,5	0,594
3	0,535
4	0,435
5	0,353
6	0,287
7	0,233
8	0,189
9	0,153
10	0,125

15

20

25

30

Comme on l'a indiqué plus haut, l'exponentielle peut être simulée par une formule polynomiale. Le tableau ci-après donne un polynôme du premier degré et un polynôme du second degré. On constate que le polynôme simple du premier degré suffit pour réduire l'erreur par rapport à l'exponentielle à moins de 10 %, dès 0,33 mn et au-delà de 9 mn. Une exponentielle du second degré permet de réduire l'erreur à moins de 2 % dans le même domaine. Une erreur encore moindre pourrait être obtenue avec une formule du troisième degré.

10

15

20

25

Temps (min)	$y = -0,0886x + 0,8857$	erreur en % par rapport à exponentielle	$y = 0,0086x^2 - 0,1693x + 0,9789$	erreur en % par rapport à exponentielle
0	0,886	11,4	0,979	2,1
0,33	0,856	7,7	0,924	1,0
0,5	0,841	6,0	0,896	0,5
0,66	0,827	4,4	0,871	0,1
1	0,797	1,5	0,818	0,6
1,5	0,753	2,1	0,744	1,3
2	0,709	4,9	0,675	1,5
2,5	0,664	7,0	0,609	1,5
3	0,620	8,5	0,548	1,3
4	0,531	9,7	0,439	0,5
5	0,443	9,0	0,347	0,5
6	0,354	6,8	0,273	1,4
7	0,266	3,3	0,215	1,7
8	0,177	1,2	0,175	1,4
9	0,088	6,5	0,152	0,2
10	0,000	12,5	0,146	2,1

30

En général, les traitements seront effectués en utilisant une seule impulsion, de durée et de puissance sélectionnées pour que la fluence totale reçue par les tissus soit celle découlant de  $F_0$  pour les tissus concernés et du délai écoulé depuis l'injection. Dans la pratique, on sera souvent amené à choisir la durée de l'impulsion à une valeur correspondant à 3 à 5 fois le temps de relaxation pour les vaisseaux à traiter, de façon à permettre la diffusion de la chaleur du sang vers la paroi. La puissance à fournir en sera déduite en tenant compte de la dimension de la tache et du temps écoulé depuis l'administration de l'ICG.

Le procédé de mise en œuvre peut comporter une étape préliminaire de détermination de l'emplacement exact des vaisseaux à attaquer, en illuminant sous faible puissance les tissus, après administration de l'ICG. La fluorescence de celle-ci permet de déterminer l'emplacement des néovaisseaux et peut définir exactement l'emplacement à donner à la tache du laser pour la coagulation.

La figure 3 est un organigramme résumant un mode possible de mise en œuvre du dispositif, dans le cas d'un tir unique. Cet organigramme est prévu de façon à interdire le tir lorsque le retard par rapport à l'injection dépasse la durée complète de la séance de traitement, y compris la durée de l'impulsion laser.

Dans une variante de réalisation de l'invention, le processeur 22 reçoit un signal représentatif de la concentration d'ICG dans le sang d'un appareil de mesure. Cet appareil de mesure comporte un capteur 24 destiné à être fixé sur un doigt et ayant un diode électroluminescente 26 qui émet une lumière dans la plage d'absorption de l'ICG et un élément de détection, tel qu'une photodiode 28. Un moniteur 30 génère, à partir de l'absorption, un signal représentatif de la concentration réelle. Le processeur 22 est prévu pour commander l'énergie de l'impulsion laser de traitement en tenant compte du signal de sortie du moniteur, soit en temps réel pour commander la dose à appliquer, soit pour ajuster la dose en fonction du signal reçu. Cette disposition permet notamment, par exemple par un calibrage initial, de tenir compte de dégradations éventuelles de la fonction hépatique du patient.

Au lieu d'être effectuée sur un doigt, la mesure peut être effectuée à un autre emplacement du corps, par exemple sur le lobe de l'oreille.



La valeur initiale  $F_0$  de la fluence est choisie notamment en fonction de la dose d'IGC injectée. Cette dose ne dépassera généralement pas 1,5 mg par kg du patient.  $F_0$  sera la fluence qui produit la coagulation des vaisseaux à détruire sans porter atteinte aux tissus adjacents pour la concentration initiale. Dans la pratique, on utilisera souvent une fluence  $F_0$  d'environ 20 J/cm<sup>2</sup> dans le cas de la dose maximale, pour le traitement de néovaisseaux au fond de l'œil. Le temps au bout duquel on effectue le traitement laser est celui qui est nécessaire pour que l'IGC envahisse l'ensemble du système circulatoire à partir de l'injection par voie intraveineuse. La durée de l'émission laser dépendra beaucoup de l'emplacement, de la nature et du diamètre des vaisseaux à traiter. Pour le traitement du fond de l'œil, la durée sera généralement de 10 à quelques dizaines de ms. Dans le cas de néovaisseaux placés sur des muqueuses, la durée pourra aller jusqu'à 2 s, du fait que la diffusion vers les tissus adjacents à préserver est plus longue.

L'applicateur 16 peut être placé à l'extérieur du corps ou à l'extrémité d'un endoscope lorsqu'il est nécessaire de traiter des muqueuses internes.

## REVENDEICATIONS

1. Photocoagulateur laser comprenant :

5 - un laser émettant à une longueur d'onde comprise dans le spectre d'absorption de l'ICG et muni de moyens de focalisation ;

- un module d'alimentation du laser programmé ou commandé de façon que la fluence moyenne  $F$  au foyer à partir d'un instant initial varie suivant une fonction croissante dans le temps ne s'écartant à aucun moment de plus de 10 % d'une mono-exponentielle croissante de la forme  $F = F_0(1-e^{-t/\tau})$  où  $F$  est la  
10 fluence initiale et  $\tau$  est une constante de temps comprise entre 3 et 5 mn.

2. Photocoagulateur selon la revendication 1, caractérisé en ce que le module d'alimentation est programmé ou commandé pour faire varier la fluence par modification de la puissance unitaire et/ou de la durée ou du tir.

3. Photocoagulateur selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le  
15 module est commandé par un module externe programmé.

4. Photocoagulateur selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la fonction croissante est une fonction linéaire ou quadratique.

5. Photocoagulateur selon l'une quelconque des revendications 1 à 4,  
20 caractérisé en ce que le laser a une émission dans la plage allant de 700 à 900 nm.

6. Photocoagulateur selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le module d'alimentation est relié à un appareil de mesure de la concentration instantanée d'ICG dans le sang et prévu  
25 pour tenir compte du signal de sortie dudit appareil pour ajuster la fluence.

7. Procédé de photocoagulation de néovaisseaux, suivant lequel :

- on administre à un patient une dose déterminée de vert d'indocyanine,  
- au bout d'un temps déterminé  $t$ , on focalise, sur les néovaisseaux à photocoaguler, une impulsion laser programmée ou commandée de façon que la  
30 fluence moyenne  $F$  au foyer, ladite fluence étant déterminée à partir du temps  $t$  et d'une fluence initiale  $F_0$ , ne s'écarte pas de plus de 10 % d'une valeur  $F = F_0(1-e^{-t/\tau})$  où  $F$  est la fluence initiale et  $\tau$  est une constante de temps comprise entre 3 et 5 mn.

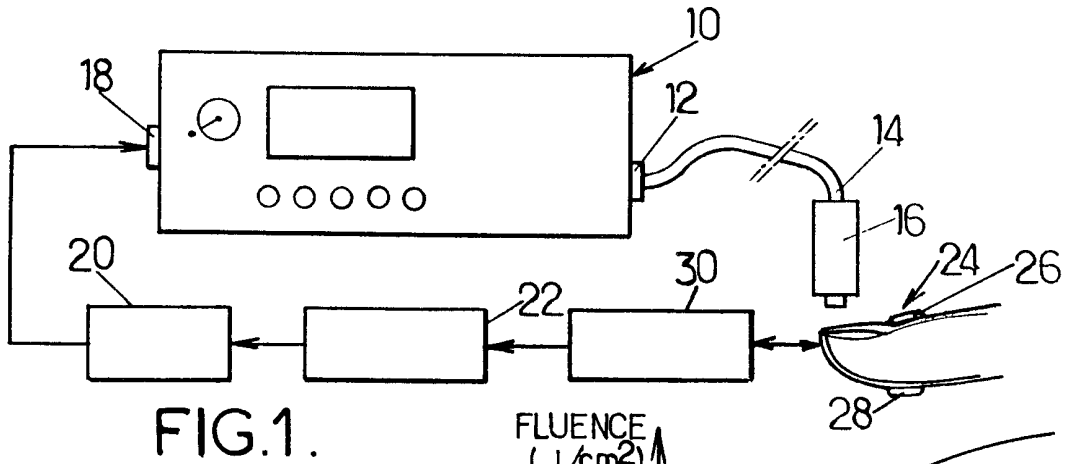


FIG.1.

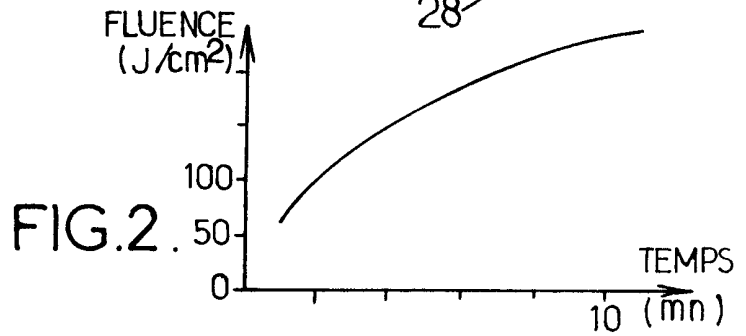


FIG.2.

Détermination des paramètres de départ du laser

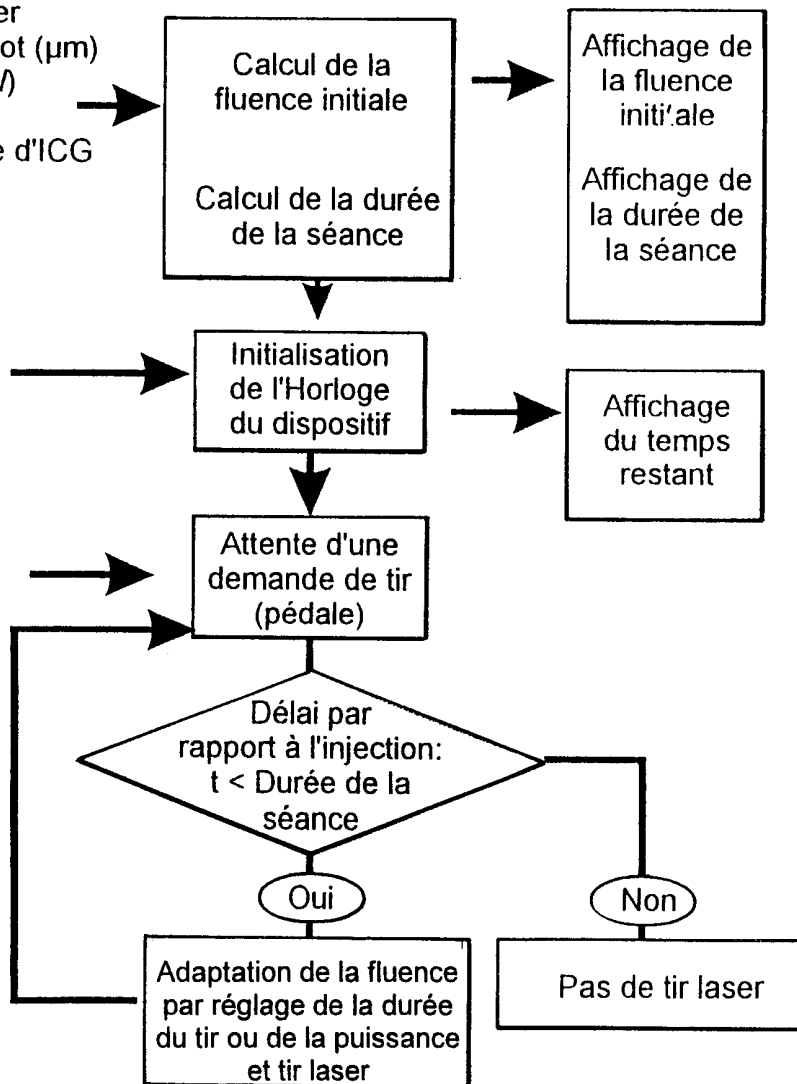
- Diamètre du spot ( $\mu\text{m}$ )
- Puissance (mW)

- Saisie de la dose d'ICG
- Dose (mg/Kg)

Injection d'ICG

Demande de tir (pédale du laser)

FIG.3.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intr. International Application No

PCT/FR 00/02038

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61N5/06 A61K41/00

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61N A61B 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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 33620 A (PULSION VERW GMBH & CO MEDICAL ;GOETZ ALWIN (DE); PFEIFFER ULRICH) 18 September 1997 (1997-09-18) page 5, line 30 - line 35 page 13, line 19 -page 14, line 23 ---	1
A	WO 97 31582 A (CYTOPHARM INC) 4 September 1997 (1997-09-04) page 4, line 3 - line 10 ---	1
A	EP 0 673 627 A (HASHIMOTO YASUO ;HAMAMATSU PHOTONICS KK (JP); YAMAGUCHI NOBORU (JP) 27 September 1995 (1995-09-27) column 12, line 23 - line 36; figure 8 --- -/--	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

25 September 2000

Date of mailing of the international search report

02/10/2000

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

Petter, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02038

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 689 520 A (HOANG ANH N) 18 November 1997 (1997-11-18) column 1, line 6 - line 8 column 4, line 52 -column 5, line 23 -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02038

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9733620	A	18-09-1997	DE 19610348 A DE 19654186 A	18-09-1997 30-10-1997
WO 9731582	A	04-09-1997	AU 2118497 A	16-09-1997
EP 0673627	A	27-09-1995	DE 69514262 D JP 2869020 B JP 7308393 A	10-02-2000 10-03-1999 28-11-1995
US 5689520	A	18-11-1997	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/02038

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
 CIB 7 A61N5/06 A61K41/00

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

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

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

CIB 7 A61N A61B 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)

EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 33620 A (PULSION VERW GMBH & CO MEDICAL ;GOETZ ALWIN (DE); PFEIFFER ULRICH) 18 septembre 1997 (1997-09-18) page 5, ligne 30 - ligne 35 page 13, ligne 19 -page 14, ligne 23 ---	1
A	WO 97 31582 A (CYTOPHARM INC) 4 septembre 1997 (1997-09-04) page 4, ligne 3 - ligne 10 ---	1
A	EP 0 673 627 A (HASHIMOTO YASUO ;HAMAMATSU PHOTONICS KK (JP); YAMAGUCHI NOBORU (JP) 27 septembre 1995 (1995-09-27) colonne 12, ligne 23 - ligne 36; figure 8 ---	1
	-/--	

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

25 septembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/10/2000

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

Petter, E

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/02038

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 689 520 A (HOANG ANH N) 18 novembre 1997 (1997-11-18) colonne 1, ligne 6 - ligne 8 colonne 4, ligne 52 -colonne 5, ligne 23 -----	1



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. Je Internationale No

PCT/FR 00/02038

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9733620 A	18-09-1997	DE 19610348 A DE 19654186 A	18-09-1997 30-10-1997
WO 9731582 A	04-09-1997	AU 2118497 A	16-09-1997
EP 0673627 A	27-09-1995	DE 69514262 D JP 2869020 B JP 7308393 A	10-02-2000 10-03-1999 28-11-1995
US 5689520 A	18-11-1997	AUCUN	