

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1001657A5

NUMERO DE DEPOT : 8701079

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 23 Janvier 1990

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

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 24 Septembre 1987 à 14h25
à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
Park Avenue 300, New York N.Y. (ETATS-UNIS D'AMERIQUE)

représenté(e)s par : DELLERE Robert, BUREAU VANDER HAEGHEN, Avenue de la Toison d'Or, 63 - 1060 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : MEDICAMENT A LIBERATION CONTROLEE POUR FOURNIR DES IONS FLUORURE.

INVENTEUR(S) : Grodberg Marcus G., Hyde Street 111, Newton, Massachusetts (US)

Priorité(s) 25.09.86 US USA 911686

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(s) demandeur(s).

Bruxelles, le 23 Janvier 1990
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L
Général

Médicament à libération contrôlée pour fournir des ions fluorure.

5

La présente invention concerne un médicament à libération contrôlée pour l'apport d'ions fluorure. Plus particulièrement, l'invention concerne l'emploi 10 de monofluorophosphate de sodium, isolément ou en combinaison avec un autre composé fluoré, avec un composé calcique dans une forme d'administration unitaire solide à libération contrôlée convenant à l'emploi dans le traitement et la prévention de 15 l'ostéoporose, de la raréfaction d'os alvéolaire ou d'autres maladies osseuses dans lesquelles l'ion fluorure est efficace par voie générale.

Le fluorure stimule l'activité des cellules formatrices de l'os et, avec le calcium et le phosphate qui sont les deux composants majeurs de l'os, il est également stocké dans la structure osseuse. Le fluorure semble stimuler directement la prolifération des ostéoblastes, ce qui entraîne un accroissement de la formation d'os.

25 Le brevet US 3 287 219 décrit l'administration orale de fluorure de sodium pour favoriser la cicatrisation osseuse.

Le rôle du fluorure pour renforcer les dents, leur conférer une résistance aux acides et éviter les caries dans un traitement dentaire est bien établi. 30 L'emploi de comprimés et de liquides contenant du fluorure de sodium pour les nourrissons et les jeunes enfants dans les régions où l'eau de boisson n'est pas fluorurée ou l'est insuffisamment est bien connu. 35 A cet effet, on administre l'ion fluorure à partir de

NaF à des doses d'environ 0,25 à environ 1 mg par jour. Des brevets représentatifs dans ce domaine comprennent les brevets US 3 306 824, 4 265 877 et 4 397 837 (pâte dentifrice). L'emploi de monofluorophosphate de sodium (MFP) dans des produits dentaires, en particulier des pâtes dentifrices, comme additif anti-caries à base de fluorure est également bien connu et est mentionné dans le brevet US 4 397 837 précité. Le MFP est lentement métabolisé par une enzyme intestinale, la MFP-ase ou phosphatase alcaline, en ion fluorure libre qui à son tour est absorbé dans la circulation sanguine, une partie du MFP étant directement absorbée par le foie pour y être transformée en ion F.

Plus récemment, on s'est beaucoup intéressé à l'emploi du NaF ou du MFP pour le traitement des maladies osseuses, afin de favoriser la formation de l'os et de le renforcer. En fait, bien que leur emploi n'ait pas encore été autorisé aux Etats-Unis, on dispose en Europe de produits contenant du NaF ou du MFP pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose. Ainsi, le Flurexal^R est un comprimé à enrobage entérique contenant 22 mg de fluorure de sodium (10 mg de F) vendu par Zyma SA, Nyon, Suisse; le Tridin^R est un comprimé à croquer contenant 38 mg de monofluorophosphate de sodium (5 mg de F), 500 mg de gluconate de calcium monohydraté, 500 mg de citrate de calcium tétrahydraté et 200 mg de carboxyméthylcellulose, fourni par Opfermann Arzneimittel GmbH.

Selon les directives d'emploi fournies avec ces médicaments, le Flurexal^R doit être pris trois fois par jour, tandis que 1 à 2 comprimés de Tridin^R doivent être pris trois fois par jour pour le traitement, ou un comprimé trois fois par jour pour

la prévention de l'ostéoporose stéroïdienne. En général, la posologie typique recommandée pour l'ion F est de l'ordre d'environ 30 à 60 mg par jour pour un être humain adulte.

La littérature fournie avec le Tridin^R indique qu'une irritation gastrique et intestinale est rarement observée. De même, Yngve Ericsson "Monofluorophosphate Physiology: General Considerations," *Caries Res.* 17 (suppl. 1), pages 46-55 (1983) indique que "ni chez les patients ni dans de nombreuses expériences portant sur du personnel de laboratoire, une gêne subjective quelconque n'a été observée avec des doses atteignant 30 mg de F sous forme de MFP". Cependant, dans les études cliniques d'un des présents inventeurs, les évaluations sur les patients ont montré un nombre notable de cas de douleurs gastriques et intestinales.

Les tentatives visant à supprimer les effets secondaires indésirables, consistant en des symptômes gastro-intestinaux, par réduction au minimum de la disponibilité de l'ion F dans l'estomac grâce à une forme à libération prolongée de NaF, n'ont permis que d'éviter partiellement l'irritation gastro-intestinale. Plus particulièrement, on a observé que, bien que le fluorure de sodium à libération lente soit bien toléré par environ 70% des patients, des effets gastro-intestinaux indésirables sont observés chez les quelques 30% de patients restants. Les brevets US 3 287 219, 4 130 630 et 3 345 265 constituent des exemples représentatifs du traitement de patients avec une composition à base de fluorure et avec une composition calcique.

L'invention fournit un traitement par le fluorure et le calcium de l'ostéoporose, de la raréfaction de l'os alvéolaire et d'autres troubles

osseux localisés, qui résoud pratiquement le problème de l'irritation gastrique.

De façon très surprenante, du fait qu'un produit sous une forme d'administration unitaire à libération prolongée pour l'administration de NaF n'a qu'une efficacité variable pour éviter l'apparition d'une irritation gastrique, on a découvert que lorsqu'on administre le MFP sous une forme à libération prolongée, l'apparition d'une irritation gastro-intestinale est presque totalement éliminée.

10 Donc, un des buts de l'invention est de fournir une préparation médicamenteuse d'ion fluorure avec du calcium, utile dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose (maladie osseuse), qui ne provoque pas de symptômes gastro-intestinaux indésirables, tels qu'une irritation gastrique.

15 Un but spécifique de l'invention est de fournir une forme unitaire d'administration du MFP avec du calcium, qui fournit des quantités d'ions F suffisantes pour être utiles dans la prévention ou le 20 traitement de l'ostéoporose, le MFP étant administré à partir de la forme unitaire d'administration pendant une période d'au moins plusieurs heures, de préférence au maximum 8 heures, ce qui évite l'apparition d'une irritation gastrique.

25 Un autre but de l'invention est de fournir un procédé de traitement ou de prévention de l'ostéoporose par administration, au moins une fois par jour, à des patients atteints d'ostéoporose ou risquant d'en être atteints, d'une forme 30 d'administration unitaire solide contenant une quantité efficace de MFP et de calcium suffisante pour favoriser ou entretenir la formation et le renforcement des os malades ou affaiblis, le produit comprenant un moyen pour libérer lentement le MFP

pendant au moins plusieurs heures et jusqu'à un maximum de 8 heures.

Conformément à ces buts et à d'autres qui apparaîtront à la lecture de la description suivante, l'invention fournit, selon un de ses aspects, un médicament pour fournir de l'ion fluorure et du calcium dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose ou d'une autre maladie osseuse, y compris la raréfaction de l'os alvéolaire, sous une forme d'administration unitaire solide constituée d'un comprimé ou d'une capsule contenant environ 20 milligrammes (mg) à environ 100 mg de monofluorophosphate de sodium (Na_2PO_3F) avec une dose de composition calcique et comprenant en outre des moyens pour contrôler la libération du monofluorophosphate pendant une période pouvant atteindre au maximum 8 heures, si bien que la quantité d'ions fluorure présents dans l'estomac à un moment quelconque soit inférieure au seuil auquel une irritation gastrique se produit.

La forme unitaire d'administration à libération prolongée de l'invention peut comprendre du MFP et du calcium comme ingrédients actifs. Sinon, le MFP peut être utilisé en association avec de petites quantités de NaF avec le composé calcique ionisable.

Dans un mode de réalisation spécifique et préféré de l'invention, les moyens pour contrôler la libération du MFP et de tout autre ingrédient actif comprennent une masse d'une poudre cellulosique gonflable par l'eau formant un réseau de poudre fibreuse cohérent comme matrice, dans laquelle le monofluorophosphate et le composé calcique sont dispersés uniformément et de façon homogène, si bien, qu'après introduction de la forme unitaire d'administration dans un milieu aqueux, les fibres

cellulosiques à la surface du produit se ramollissent et se détachent de la masse restante de fibres pour libérer un courant du monofluorophosphate et du composé calcique.

5. Pour la mise en oeuvre de l'invention, un patient atteint d'ostéoporose ou risquant d'en être atteint est traité avec au moins une forme unitaire à libération prolongée contenant du MFP et un composé calcique de l'invention.

10 L'invention va maintenant être décrite de façon détaillée.

15 L'ostéoporose peut de façon générale être définie comme un accroissement de la faiblesse et de la fragilité des os. Elle se produit le plus souvent chez la femme âgée ménopausée et chez l'homme âgé (présénile ou sénile), mais il existe également des formes idiopathiques. L'ostéoporose peut également apparaître en association avec un traitement par un 20 corticoïde dont elle constitue un effet secondaire indésirable (ostéoporose stéroïdienne). Certaines formes localisées de maladie osseuse peuvent également être associées à une faiblesse et une fragilité générale de la structure osseuse par suite d'une néoformation osseuse insuffisante. Les 25 indications thérapeutiques comprennent toute maladie provoquant une atrophie osseuse, qu'elle soit génétique, comme la dysplasie périostale, ou acquise, comme l'ostéodystrophie rénale.

30 L'un des effets de la paradontolyse avancée est une perte d'os alvéolaire (c'est-à-dire de la portion des mâchoires qui supporte les dents) qui provoque finalement le déchaussement et la perte des dents. La raréfaction de l'os alvéolaire peut également se produire après une extraction dentaire et, dans certains cas, après l'insertion d'implants dentaires.

L'os est composé d'une phase organique (principalement du collagène) et d'une phase cristalline minérale de phosphate de calcium ou plus spécifiquement d'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Le fluorure joue un rôle important dans la prévention de la raréfaction osseuse en stimulant la formation de fluorapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ moins soluble. Donc, dans l'ostéoporose, la raréfaction de l'os alvéolaire et les autres maladies osseuses associées à une déperdition ou à un affaiblissement général du tissu osseux ou dans les cas où l'apport alimentaire normal de calcium est insuffisant, un complément alimentaire de calcium est généralement approprié. L'addition d'un apport complémentaire de calcium ou l'administration séparée d'une source d'ion fluorure fait fortement rétrocéder, selon les recherches scientifiques récentes, la raréfaction de l'os, le fluorure stimulant la néoformation osseuse et le calcium étant un élément constitutif indispensable du tissu osseux.

Le fluorure de sodium et le monofluorophosphate de sodium peuvent être chacun utilisés pour fournir l'ion fluorure destiné à être absorbé dans le sang pour la fixation squelettique ultérieure. Le fluorure de sodium NaF a l'avantage d'avoir une teneur en F supérieure à celle du monofluorophosphate de sodium MFP. Le NaF est également plus rapidement absorbé dans le sang, au moins au cours des premières heures. Cependant, le NaF a une toxicité aiguë supérieure à celle du MFP et provoque une irritation gastrique chez un pourcentage bien plus élevé de patients que le MFP. De plus, et cela est peut-être plus important, le NaF est incompatible avec les composés calciques ionisables par formation de CaF_2 insoluble, ce qui réduit la disponibilité de l'ion F dans un

grande mesure et celle de l'ion Ca dans une mesure moindre (relativement à la quantité totale bien supérieure de calcium présente dans l'organisme du patient). D'autre part, le MFP est compatible avec les composés calciques ionisables, car le Ca(MFP) est 5 d'environ 20 fois plus soluble que le CaF₂.

Malheureusement, lorsqu'on l'ingère aux posologies recommandées, typiquement d'environ 30 à 10 60 mg de F par jour pour les adultes humains, le MFP provoque également une irritation gastrique, bien qu'elle soit moins prononcée que celle du NaF.

15 Selon l'invention, on a découvert que par incorporation du MFP en association avec un apport complémentaire de calcium minéral et/ou en combinaison avec une petite quantité de fluorure de sodium, on peut éviter l'apparition de l'irritation gastro-intestinale.

20 Sans souhaiter se lier par une quelconque théorie, il semble que la libération graduelle du MFP par la forme d'administration unitaire suffit à maintenir la quantité d'ions fluorure présents dans l'estomac à un moment quelconque en-dessous du seuil auquel une irritation gastro-intestinale se produit. 25 Comme une atténuation semblable des symptômes gastro-intestinaux ne s'observe pas avec un produit assurant une libération lente de NaF, il semble de plus que l'ionisation plus rapide du NaF en ions sodium et fluorure, par rapport à la vitesse d'hydrolyse enzymatique du MFP dans l'estomac, puisse également expliquer cette différence des résultats. Dans tous 30 les cas, quel que soit le mode d'action, l'incorporation du MFP à un moyen assurant la régulation de la libération du monofluorophosphate en une période prolongée atteignant au maximum 8 heures à partir de l'ingestion évite l'irritation gastro-intestinale.

Les moyens assurant une libération contrôlée (c'est-à-dire prolongée) de l'ingrédient actif peut être choisi parmi l'un quelconque des systèmes connus d'apport de médicament à libération prolongée par voie orale. Certains des systèmes d'apport à libération prolongée connus pour contrôler la libération d'un ingrédient actif pendant une période d'environ 4 à 8 heures comprennent le système à matrice de cire, le système à granulés enrobés, le système constituant une "pompe osmotique miniature" et le système Forest Synchron (de Forest Laboratories).

Le système à matrice de cire disperse les ingrédients actifs dans un liant cireux qui se dissout lentement dans les liquides de l'organisme pour libérer progressivement les ingrédients actifs.

Le système à granulés enrobés encapsule les ingrédients actifs dans divers enrobages polymères qui ont des degrés variables de solubilité selon le pH et/ou les enzymes afin de faire varier la vitesse de libération du médicament par les granules correspondants. On remplit une capsule de gélatine (gellule) ou une capsule soluble dans l'eau semblable d'un grand nombre de granules.

Dans la "pompe" osmotique miniature, un ingrédient actif est enrobé d'une membrane semi-perméable. La pompe fonctionne lorsque les médicaments solubles dans l'eau sont libérés par un trou percé dans la membrane.

Le système préféré de libération contrôlée d'un médicament administré par voie orale est le système d'apport du médicament Forest Synchron, dans lequel l'ingrédient actif, le MFP, est dispersé de façon uniforme et homogène dans une masse de poudre ou de fibres cellulosiques modifiées gonflables par l'eau

formant un réseau cohérent constituant une matrice. Le mélange de la masse fibreuse ou pulvérulente et des ingrédients actifs avec des additifs facultatifs, tels qu'un arôme, un liant, un lubrifiant, des aides de façonnage et similaires, est pressé en un comprimé 5 qui, avant l'emploi, est dur et sec. Lorsque le comprimé a été avalé, il vient en contact avec les liquides aqueux de l'estomac et de l'intestin, la couche extérieure du comprimé devient molle et gélatineuse, tandis que les portions internes 10 demeurent sèches. A la surface ramollie et gélatineuse, la poudre ou les fibres de cellulose se détachent et se séparent de la masse restante en libérant ainsi une portion des ingrédients actifs. Pendant la période où le comprimé demeure dans 15 l'estomac puis progresse dans les voies gastro-intestinales, les surfaces extérieures nouvellement mises à nu s'humidifient et deviennent molles et gélatineuses, ce qui assure le détachement d'une quantité additionnelle de matière cellulosique et 20 permet que des quantités additionnelles de MFP et de toute autre substance dispersée soient libérées régulièrement et généralement uniformément dans l'estomac ou les intestins. Lorsque le comprimé a traversé la totalité des voies gastro-intestinales 25 après environ 4 à 8 heures, il est totalement dissipé et dissous. Donc, le comprimé ingéré libère un courant de monofluorophosphate de sodium ainsi que de calcium comme autre ingrédient actif.

Pour les détails complémentaires et un exposé du 30 système d'apport de médicament Forest Synchron, on se reporterà aux brevets US 3 870 790, 4 226 849, 4 357 469, 4 369 172, 4 389 393 et 4 540 393, tous cédés à Forest Laboratories.

Un des avantages importants de l'invention est que le MFP est compatible avec les composés calciques, non seulement des sels d'acides complexants, mais également des composés calciques minéraux solubles dans l'eau, tels que CaCO_3 .

5 Comme indiqué au début de la description, tout apport complémentaire par voie orale pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose, de la raréfaction de l'os alvéolaire, etc., nécessite des quantités relativement importantes de calcium, 10 généralement de l'ordre d'environ 1 000 mg à 2 000 mg par jour pour un adulte de poids moyen. Selon l'invention, un composé calcique soluble dans l'eau est directement incorporé au médicament à libération prolongée contenant du MFP de l'invention.

15 Selon le mode de réalisation préféré de l'invention, le composé calcique est le carbonate de calcium. L'incorporation du carbonate de calcium au produit contenant du MFP a non seulement l'avantage pratique évident d'apporter les composants essentiels 20 du tissu osseux que sont le fluorure, le calcium et le phosphate en un seul produit, mais de plus, l'avantage d'agir comme un antiacide élévant le pH gastrique, ce qui contribue à réduire encore la gêne gastrique.

25 Par exemple, la composition suivante fournit un comprimé de taille appropriée:

CaCO_3	625 mg (250 mg de Ca)
MFP (sel disodique)	38 mg (5 mg de F)

30 La prise de deux comprimés trois fois par jour assure une posologie journalière de 1 500 mg de calcium et 300 mg de F.

12

La liste suivante est établie en fonction des teneurs en calcium et débute par le composé le plus riche, le carbonate de calcium, qui contient 40% de calcium. Donc, 2 500 mg de CaCO_3 sont nécessaires pour un apport complémentaire de 1 000 mg de calcium.

5 Des valeurs analogues sont présentées pour sept autres composés calciques.

			Quantité (mg) approxi- mative de composé pour 1000 mg de Ca
10	Carbonate de Ca	40	2 500
	Phosphate dicalcique	29	3 300
	Citrate de Ca	24	4 000
	Glycérophosphate de Ca	19.	5 000
15	Lactate de Ca	18	5 000
	Lévulinate de Ca	15	7 000
	Galactogluconate de Ca	10	10 000
	Gluconate de Ca	9,3	11 000

20 L'une quelconque des compositions ci-dessus contenant du calcium peut être efficacement utilisée pour apporter environ 250 mg d'ion calcium en association avec la posologie souhaitée du MFP.

REVENDICATIONS

1. Médicament pour fournir des ions fluorure dans le traitement et la prévention des raréfactions osseuses, y compris l'ostéoporose et la raréfaction d'os alvéolaire, consistant en une forme unitaire d'administration solide constituée d'un comprimé, d'une pastille ou d'une capsule contenant d'environ 20 à 1000 mg de monofluorophosphate de sodium et de 400 à 1000 mg d'une composition contenant du calcium, et contenant en outre des moyens pour contrôler la libération lente du monofluorophosphate pendant une période allant de 4 à 8 heures après l'ingestion, si bien que la quantité des ions fluorure en un moment quelconque soit en-dessous du seuil auquel une irritation gastrique se produit.

2. Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens pour contrôler la libération du monofluorophosphate et du calcium comprennent une masse de poudre ou de fibres cellulaires gonflables par l'eau formant un réseau cohérent constituant une matrice dans laquelle le monofluorophosphate et le calcium sont dispersés de façon uniforme et homogène, si bien que lors de l'introduction de la forme unitaire d'administration dans un milieu aqueux, la poudre ou les fibres cellulaires à la surface de la forme unitaire d'administration se ramollissent et de détachent de la masse restante pour libérer lentement un courant du monofluorophosphate et de calcium après une période de 4 heures et jusqu'à 8 heures.

3. Composition pour fournir des ions fluorure et des ions calcium utiles dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose et de la raréfaction de l'os alvéolaire, comprenant environ 20 à 100 mg de

5 monofluorophosphate de sodium et environ 400 à 1000 mg de CaCO_3 et des moyens pour ralentir la libération de ces composés dans les voies gastro-intestinales commençant 4 heures après l'ingestion et pouvant atteindre 8 heures.

10 4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que les moyens pour contrôler la libération du monofluorophosphate et du calcium consistent en une masse de poudre ou de fibres cellulosiques gonflables par l'eau formant un réseau cohérent constituant une matrice dans laquelle le monofluorophosphate et le calcium sont dispersés de façon uniforme et homogène, si bien que lors de l'introduction de la forme unitaire d'administration dans un milieu aqueux, la poudre ou les fibres cellulosiques à la surface de la forme unitaire d'administration se ramollissent et se détachent de la masse restante et se détachent de la masse restante pour libérer lentement un courant du monofluorophosphate et de calcium.

15 20 25 30 5. Médicament pour fournir des ions fluorure dans le traitement et la prévention des raréfactions osseuses, y compris l'ostéoporose et la raréfaction d'os alvéolaire, consistant en une forme unitaire d'administration solide constituée d'un comprimé, d'une pastille ou d'une capsule contenant d'environ 20 à 100 mg de monofluorophosphate de sodium et une composition contenant du calcium apportant 250 mg d'ion calcium et une composition contenant du calcium apportant 250 mg d'ion calcium choisie parmi le carbonate de calcium, le phosphate dicalcique, le citrate de calcium, le glycérophosphate de calcium, le lactate de calcium, le lévulinate de calcium, le galactogluconate de calcium et le gluconate de calcium et conte-

nant en outre des moyens pour contrôler la libération du monofluorophosphate pendant une période allant de 4 à 8 heures après l'ingestion, si bien que la quantité des ions fluorure en un moment quelconque soit en-dessous du seuil auquel une irritation gastrique se produit.

6. Médicament selon la revendication 5, caractérisé en ce que les moyens pour contrôler la libération du monofluorophosphate et du calcium comprennent une masse de poudre ou de fibres cellulosiques gonflables par l'eau formant un réseau cohérent constituant une matrice dans laquelle le monofluorophosphate et le calcium sont dispersés de façon uniforme et homogène, si bien que lors de l'introduction de la forme unitaire d'administration dans un milieu aqueux, la poudre ou les fibres cellulosiques à la surface de la forme unitaire d'administration se ramollissent et se détachent de la masse restante pour libérer lentement un courant du monofluorophosphate et de calcium.



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

Numéro de la demande
nationale

BE 8701079
BO 631

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.4)
X	BE-A- 731 578 (S.Y. ERICSSON) * Revendication 1; page 7; page 12, alinéa 2 * ---	1-6	A 61 K 9/22 A 61 K 9/70 A 61 K 33/42 // (A 61 K 33/42 A 61 K 33:06 A 61 K 31:715)
X,D	ROTE LISTE, 1980, page 61-053, Editio Cantor, Aulendorf, Württ., DE * Page 61-053, "Calstabil" * -----	1-6	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			A 61 K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur	
14-06-1989		PEETERS J.C.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		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 & : membre de la même famille, document correspondant	
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			

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

BE 8701079
BO 631

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 23/06/89.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
BE-A- 731578	01-10-69	Aucun	-----