



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1011251A3

NUMERO DE DEPOT : 09700572

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 01 Juin 1999

Le Ministre des Affaires Economiques,

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

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

Vu le procès verbal dressé le 03 Juillet 1997 à 14H50 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : UCB S.A.
Allée de la Recherche 60, B-1070 BRUXELLES(BELGIQUE)

représenté(e)(s) par : Mareschal-Haestier Anne, UCB S.A., rue d'Anderlecht 33, B-1620 Drogenbos (BE)

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ADMINISTRABLES PAR VOIE ORALE, COMPRENANT UNE SUBSTANCE ACTIVE ET UNE CYCLODEXTRINE.

INVENTEUR(S) : Fanara Domenico, rue Ch. Moncousin 24, B-4520 Wanze (BE); Berwaer Monique, rue Haute 22, B-4350 Remincourt (BE); Nolf Philippe, avenue de la Réforme 81, B-1080 Bruxelles (BE); Vranckx Henri, rue Rosendael 3 Bte 17, B-1190 Bruxelles (BE); Deleers Michel, square des Braves 12, B-1630 Linkebeek (BE)

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

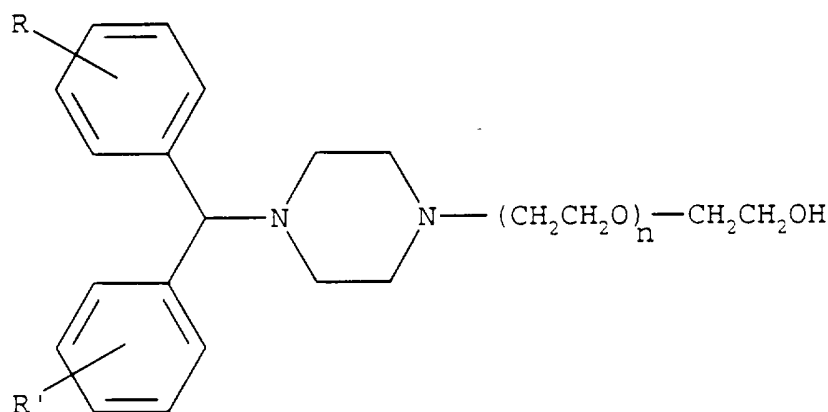
Bruxelles, le 01 Juin 1999
PAR DELEGATION SPECIALE :

Compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, comprenant une substance active et une cyclodextrine.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, comprenant une substance active appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées et une cyclodextrine.

De nombreuses substances appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées sont connues comme étant des substances ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Par exemple, le brevet GB 817231 au nom de la demanderesse décrit des benzhydrylpipérazines substituées répondant à la formule générale



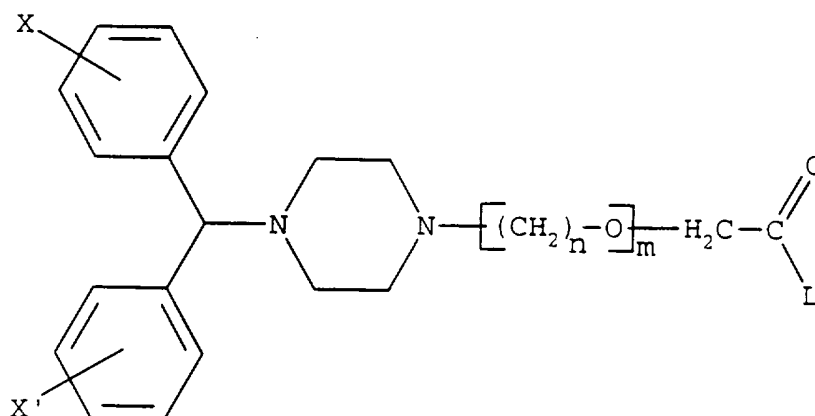
15

dans laquelle R et R¹ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alkoxy, R et R¹ pouvant être en position ortho, méta ou para, et n représente le chiffre 1 ou 2, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces composés, on retrouve notamment le 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthanol, aussi connu sous le nom d'hydroxyzine, et son dichlorhydrate, bien connus pour leurs propriétés antihistaminique et tranquillisante.

Le brevet EP 58146 au nom de la demanderesse décrit des benzhydrylpipérazines substituées répondant à la formule générale

25



dans laquelle L représente un groupe -OH ou -NH₂, X et X', pris isolément, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy linéaire ou ramifié en C₁ ou C₄, ou un radical
 5 trifluorométhyle, m est égal à 1 ou 2, n est égal à 1 ou 2, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces composés, l'acide 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique, aussi connu sous le nom de cétirizine, et son dichlorhydrate sont bien connus
 10 pour leurs propriétés antihistaminiques.

Jusqu'à présent, les seules compositions pharmaceutiques commerciales administrables par voie orale contenant ce type de composés sont de type conventionnel. Dans le cas de comprimés pelliculés, l'administration se fait par avalement grâce à
 15 l'absorption simultanée de liquide. Lorsque l'absorption doit se faire sans absorption simultanée de liquide (conditions pré ou postopératoires, absence d'eau potable, etc.), un mode conventionnel d'administration ne convient pas en raison du goût extrêmement amer de ces benzhydrylpipérazines substituées.

20 Différentes techniques destinées au masquage de goût de substances pharmaceutiques ont été décrites.

Par exemple, le brevet US 3558600 décrit une méthode pour masquer le goût amer d'antihistaminiques appartenant à la famille des 1-(p-chlorobenzhydryl)-pipérazines substituées, qui consiste à
 25 transformer la substance active sous forme de base libre en son sel d'un sulfate d'alkyle à chaîne longue, tel que le sulfate de stéaryle, par exemple.

Une autre méthode connue pour le masquage de goût de principes actifs consiste à former un complexe d'inclusion entre le principe
 30 actif et une cyclodextrine. Dans ce cas, le masquage du goût

provient de l'emprisonnement du principe actif qui ne peut se libérer lors du passage dans la bouche. Toutefois, cette solution au problème du masquage de goût entraîne un autre problème particulier au masquage du goût de substances pharmaceutiquement actives administrées par voie orale, à savoir, le problème de la biodisponibilité et de la vitesse d'action du principe actif. En effet, si la constante d'association du complexe d'inclusion est trop grande, le principe actif risque de ne pas se libérer suffisamment facilement pour permettre une bonne absorption dans le tractus gastro-intestinal. Dans ce cas, l'effet thérapeutique escompté ne peut pas être obtenu.

Le brevet EP 399902 mentionne ce double problème propre aux compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, à savoir le masquage de goût associé à une bonne biodisponibilité. Ce brevet décrit des formes pharmaceutiques lyophilisées et poreuses comprenant, outre les excipients et additifs conventionnels pour ce type de formulation, le principe actif et une cyclodextrine, ainsi que des procédés de préparation de ces formes pharmaceutiques. Des compositions pharmaceutiques contenant les principes actifs suivants sont décrites dans les exemples de réalisation de l'invention: kétoprofène, trimipramine méthanesulfonate, zopiclone, phénobarbital, vitamine A, essence de citron, pritinamycine ou vitamine D3.

Toutefois, ce document ne permet pas de conclure que le masquage de goût et la biodisponibilité de ces principes actifs est bien obtenue dans tous les cas. Dans le cas des substances pharmaceutiques appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées, ce problème revêt une importance particulière, puisque, bien qu'il soit désirable de masquer le goût amer extrêmement désagréable de ces principes actifs, il est aussi indispensable qu'ils soient libérés immédiatement après administration pour obtenir un effet rapide et efficace.

La demanderesse s'est donc fixé comme objectif de rechercher de nouvelles compositions pharmaceutiques permettant une administration par voie orale des substances pharmaceutiques appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées plus aisée que ne le permettent les compositions actuelles, tout en assurant une bonne biodisponibilité de la substance active.

Nous venons maintenant de découvrir de nouvelles formes pharmaceutiques administrables par voie orale qui permettent à la fois de masquer efficacement le goût des substances appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées et d'obtenir une bonne biodisponibilité de ces composés lors de leur administration par voie orale, même sans prise de liquide simultanée. En particulier, la demanderesse s'est fixé comme objectif de rechercher de telles formulations se présentant sous la forme de comprimés mâchables, de sirops secs, de granulés ou de comprimés sublinguaux.

C'est pourquoi la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale comprenant une substance active appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées et au moins une cyclodextrine.

Les cyclodextrines utilisables selon la présente invention peuvent être choisies parmi les cyclodextrines α , β ou γ , ou parmi les dérivés alkylés de ces dernières, tels que l'heptakis(2,6-di-o-méthyl)- β -cyclodextrine (couramment abrégée DIMEB), la β -cyclodextrine méthylée aléatoirement (couramment abrégée RAMEB) et l'hydroxypropyl β -cyclodextrine (couramment abrégée HP β CD).

Parmi les substances actives appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées, nous citerons en particulier l'acide 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique (cétirizine), le 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthanol (hydroxyzine), l'acide 2-[2-[4-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]acétique (éflétirizine), la 1-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-4-[(3-méthylphényl)méthyl]pipérazine (méclizine) ou la 1-[(4-tert-butylphényl)méthyl]-4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazine (buclizine), leurs isomères optiquement actifs ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent se présenter sous diverses formes administrables par voie orale. En particulier, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent se présenter sous forme de sirops secs, de comprimés mâchables, de granulés ou de comprimés sublinguaux qui se prêtent particulièrement bien à une administration par voie orale sans absorption simultanée de liquide.

Les excipients utilisés sont les excipients conventionnels utilisés pour ce genre de compositions.

Dans le cas de sirops secs et de granulés, on peut utiliser par exemple des diluants comme les polyols (mannitol, sorbitol, saccharose ...) et des arômes.

Dans le cas des comprimés mâchables, on peut utiliser tout excipient classique fournissant de bons paramètres de compression tels que des diluants (mannitol, sorbitol...), des agents de délitement ou gonflants (polyvinylpyrrolidone, croscarmellose sodique, amidons et dérivés, cellulose et dérivés...), des agents lubrifiants (stéarate de magnésium...), des agents d'écoulement (aérosil 200...) et des arômes.

Dans le cas de comprimés sublinguaux, on peut utiliser les excipients cités ci-dessus en choisissant parmi ceux qui sont hydrosolubles.

En ce qui concerne les méthodes de préparation, toutes les méthodes courantes utilisées par les pharmaciens pour la préparation de ce type de compositions peuvent être utilisées.

Si on le souhaite, le complexe de la substance active avec la cyclodextrine peut préalablement être préparé, par exemple, en malaxant la substance active et la cyclodextrine en présence d'eau ou en préparant une solution aqueuse contenant la substance active et la cyclodextrine dans le rapport molaire souhaité.

Alternativement, la substance active et la cyclodextrine peuvent être simplement mélangées avec les autres excipients et adjuvants.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans la limiter. Dans ces exemples, les parties sont exprimées en poids.

Exemple 1 - Test d'amertume.

Différentes solutions sont préparées en ajoutant la β -cyclodextrine à une solution de 2 mg/ml de dichlorhydrate de cétirizine de telle sorte que le rapport molaire entre la β -cyclodextrine et la cétirizine soit respectivement de 0, 0,5, 1,0, 2,0 et 4,0.

L'amertume de ces solutions a été testée sur un groupe de 7 personnes. Les résultats de ce test sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Test d'amertume

| <u>Rapport molaire</u> | | | | | | |
|---|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <u>β-CD/cétirizine</u> | | <u>0,0</u> | <u>0,5</u> | <u>1,0</u> | <u>2,0</u> | <u>4,0</u> |
| 5 | Absence d'amertume | 0 | 0 | 0 | 3 | 7 |
| | Amertume très faible | 0 | 1 | 6 | 4 | 0 |
| | Amertume marquée | 7 | 6 | 1 | 0 | 0 |

On remarque une réduction de l'amertume du dichlorhydrate de
 10 cétirizine lorsque la β -cyclodextrine est ajoutée à la solution de
 dichlorhydrate de cétirizine. Cette réduction est particulièrement
 remarquable lorsque le rapport molaire entre la β -cyclodextrine et le
 dichlorhydrate de cétirizine est compris entre 1,0 et 4,0.

15 Exemple 2 - Test de solubilité.

La solubilité de molécules hydrophobes dans l'eau est accrue en
 présence de cyclodextrines, à la fois en ce qui concerne la vitesse
 de solubilisation et la quantité de substance active solubilisée. La
 modification de la solubilité dans l'eau d'une substance active
 20 hydrophobe en présence de cyclodextrine constitue donc une méthode
 couramment utilisée pour mettre en évidence la formation d'un
 complexe d'inclusion (voir J. SZETLI, dans V.F. SMOLEN and L.A. BALL,
 Controlled Drug Bioavailability, Vol. 3, Wiley, New York (1985), 365-
 420).

25 Bien que le dichlorhydrate de cétirizine soit bien soluble dans
 l'eau à pH neutre, sa solubilité est beaucoup plus faible lorsque le
 pH ambiant est compris entre 2,5 et 3,5 (solubilité de l'ordre de 0,3
 g/100 ml). Dans ce test, on a examiné la modification de la
 solubilité du dichlorhydrate de cétirizine dans l'eau à pH 3,4 en
 30 présence de β -cyclodextrine, afin de mettre en évidence la formation
 d'un complexe d'inclusion entre la cétirizine et de la
 β -cyclodextrine.

Deux solutions A et B ont été préparées. La solution A
 contenait le dichlorhydrate de cétirizine dans de l'eau à pH 3,4; la
 35 solution B contenait le dichlorhydrate de cétirizine et la
 β -cyclodextrine dans un rapport molaire 1:1 dans de l'eau à pH 3,4.
 Ces deux solutions ont été agitées à température ambiante jusqu'à ce
 que l'équilibre thermodynamique ait été atteint.

Après agitation, on ne parvient à dissoudre dans la solution A qu'une quantité très faible de cétirizine (1 g/100 ml d'eau). La solution B, quant à elle, a permis de solubiliser 27 g/100 ml de cétirizine dans la phase aqueuse.

5 D'autre part, la β -cyclodextrine est peu soluble dans l'eau (1,85 g/100 ml). Sa solubilité augmente au fur et à mesure que l'on ajoute du dichlorhydrate de cétirizine, jusqu'à un rapport molaire de β -cyclodextrine/cétirizine de 1:1. A pH 3,4, la solubilité de la β -cyclodextrine augmente par un facteur d'au moins 30.

10

Exemple 3 - Mise en évidence de la formation d'un complexe par spectroscopie UV.

La complexation d'un hôte par une cyclodextrine se traduit en général par un léger déplacement du maximum d'absorption en spectroscopie UV et en une modification du coefficient d'extinction molaire (J. SZETLI dans Cyclodextrin Technology, Chapter 2.2.4.2, Kluwer Academic Publishers, 1988).

Différentes solutions contenant des rapports molaires différents de dichlorhydrate de cétirizine/ β -cyclodextrine ont été préparées, et les différences d'absorbance à 230 nm ont été déterminées. En effet, la cétirizine dans l'eau présente un maximum d'absorption à 230 nm en absence de cyclodextrine.

On constate une diminution de l'absorbance au maximum d'absorption au fur et à mesure que la concentration de β -cyclodextrine augmente. Cet effet hypochromatique indique la formation d'un complexe d'inclusion.

Exemple 4 - Compétition pour la complexation avec des indicateurs colorés.

30 Dans cet exemple, on observe les modifications du spectre d'absorption dans le visible d'une solution contenant un complexe entre une cyclodextrine et un indicateur coloré lorsque la cétirizine est introduite dans la solution. Dans ce cas, la cétirizine entre en compétition avec l'indicateur coloré pour la formation d'un complexe d'inclusion. Les modifications du spectre dans le visible permettent donc de déterminer si la cétirizine forme un complexe d'inclusion avec la cyclodextrine.

Deux indicateurs acide-base ont été utilisés: cristal violet et méthyl orange. Dans le cas des indicateurs acide-base, les modifications du spectre d'absorption dues à la complexation par une cyclodextrine sont souvent importantes étant donné que la

5 complexation provoque à une modification du pK de l'indicateur. Si le pH de la solution est proche du pK, l'addition d'une cyclodextrine à une solution d'indicateur acide-base provoque l'ionisation ou la désionisation de l'indicateur, ce qui se traduit par une modification de la couleur de la solution. Par conséquent, le maximum

10 d'absorption du spectre visible se déplace en fonction du degré de complexation.

Lorsqu'on introduit le dichlorhydrate de cétirizine dans une solution aqueuse contenant un indicateur acide-base et la β -cyclodextrine, on observe également un déplacement du maximum

15 d'absorption, indiquant par là qu'une partie de l'indicateur n'est plus complexé par la β -cyclodextrine. Ceci signifie qu'une partie de la β -cyclodextrine a servi à complexer la cétirizine introduite dans le milieu. (J. SZETLI dans Cyclodextrin Technology, Chapter 2.2.4.1, Kluwer Academic Publishers, 1988).

20 On détermine une valeur moyenne de la constante d'association de 3292 mol^{-1} pour la compétition avec le cristal violet et de 3587 mol^{-1} pour la compétition avec le méthyl orange.

Exemple 5 - Identification de la formation d'un complexe par

25 RMN du proton.

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) à haut champ est couramment utilisée pour mettre en évidence la formation de complexes d'inclusion avec les cyclodextrines (F. DJEDAINI et B. PERLY dans D. DUCHENE, New Trends in Cyclodextrin and

30 Derivatives, Chap. 6, § 2&3, Edition de Santé, Paris 1991, F. DJEDAINI et al., J. Pharm. Sciences, 79 (7), 643-646 (1990)).

Dans ce test, différentes solutions contenant des rapport molaires croissants de β -cyclodextrine/dichlorhydrate de cétirizine dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1 ont été analysées par spectroscopie RMN

35 du proton. Les régions du spectre observées correspondent à la zone de fréquence de résonance des protons 2 à 6,6' ($\delta = 3,0$ à $4,0 \text{ ppm}$) de la β -cyclodextrine et à la zone de fréquence de résonance des protons aromatiques de la cétirizine ($\delta = 7,2$ à $7,6 \text{ ppm}$).

Un seul pic de résonance à une fréquence de résonance moyenne entre la fréquence de résonance de la molécule libre et celle de la molécule complexée est observé pour chaque proton. Cela signifie que le système analysé est en régime d'échange plus rapide que l'échelle
5 de temps de la mesure RMN.

Lorsque la quantité de cétirizine présente en solution avec la β -cyclodextrine augmente, on observe un déplacement important vers les champs élevés pour les protons situés à l'intérieur de la cavité hydrophobe de la β -cyclodextrine (protons 3 et 5). Par contre, les
10 fréquences de résonance des protons situés à l'extérieur de la cavité de la β -cyclodextrine (protons 2 et 4) ne se déplacent pratiquement pas. Ceci démontre clairement la formation d'un complexe d'inclusion dans la cavité de la β -cyclodextrine.

En ce qui concerne les protons de la cétirizine, on constate
15 que seuls les protons aromatiques subissent un déplacement de leur fréquence de résonance et une modification de la multiplicité du pic de résonance. L'interprétation complète est compliquée par le recouvrement des signaux de résonance des 9 protons aromatiques. Cette observation indique l'inclusion de la partie aromatique de la
20 cétirizine dans la cavité de la β -cyclodextrine.

En outre, le coefficient de stoechiométrie du complexe a été déterminée par la technique de la variation continue aussi appelée "méthode de Job" (voir F. DJEDAINI et al., J. Pharm. Sciences, 79
(7), 643-646 (1990), P. JOB, Ann. Chim., 9, 113-134 (1928)). La
25 variation du shift chimique pour le proton 3 de la β -cyclodextrine a été prise comme variable. Par cette méthode, on détermine que le complexe formé a une stoechiométrie 1:1.

Exemple 6 - Comprimés mâchables de cétirizine à base de polyols
30 Le dichlorhydrate de cétirizine (10 parties) et la β -cyclodextrine (55 parties) sont malaxées en présence d'eau dans un mélangeur planétaire pendant 20 minutes. De cette manière, on forme le complexe entre le dichlorhydrate de cétirizine et la β -cyclodextrine. Ce mélange est ensuite séché en étuve.

35 Après séchage, le complexe est mélangé avec les excipients suivants: Sorbitol (29,45 parties), Acesulfam K (0,7 parties) Aerosil 200 (0,3 parties), Croscarmellose Na (2,1 parties), Glycamil (1,2 partie), arôme de réglisse (0,25 partie).

Le mélange est ensuite comprimé de manière conventionnelle.

Exemple 7 - Comprimés mâchables de cétirizine sans polyols

Le complexe dichlorhydrate de cétirizine et de β -cyclodextrine est préparé de la même manière que dans l'exemple 6. Les excipients utilisés sont les suivants: Polyvinylpolypyrrolidone (35 parties), Avicel pH 101 (50 parties), Avicel CE 15 (7 parties), Aerosil 200 (1 partie), Stéarate de magnésium (1,6 partie), Acesulfam K (1,4 partie), Arômes (2,7 parties).

10

Exemple 8 - Sirop sec de cétirizine.

Deux compositions A et B ont été préparées en mélangeant les ingrédients repris dans le Tableau:

| | <u>Constituant</u> (en parties) | <u>A</u> | <u>B</u> |
|----|---------------------------------|--------------|----------|
| 15 | Cétirizine.2HCl | 5 | 10 |
| | β -cyclodextrine | 27,5 | 55 |
| | Arôme | 0,5 | 0,5 |
| | Mannitol | q.s. ad 1000 | q.s. ad |
| | 1000 | | |

20

Le mélange est granulé avec de l'eau en mélangeur planétaire, puis extrudé. L'extrudat obtenu est séché en lit d'air fluidisé.

25 Exemple 9 - Granulés d'hydroxyzine

Une composition C a été préparée en mélangeant les ingrédients repris dans le Tableau:

| | <u>Constituant</u> (en parties) | <u>C</u> |
|----|---------------------------------|--------------|
| | Hydroxyzine.2 HCl | 25 |
| 30 | β -cyclodextrine | 142 |
| | Arôme | 2 |
| | Saccharose impalpable | q.s. ad 1000 |

Le mélange est granulé avec de l'eau en mélangeur planétaire, puis extrudé. L'extrudat est séché en lit d'air fluidisé.

35

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique administrable par voie orale comprenant
une substance active appartenant à la famille des
5 benzhydrylpipérazines substituées et au moins une cyclodextrine.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée
en ce qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé mâchable,
d'un sirop sec, de granulés ou d'un comprimé sublingual.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2,
10 caractérisée en ce que la substance active est choisie parmi le
groupe constitué de la cétirizine, l'hydroxyzine, l'éflétirizine,
la méclizine et la buclizine, leurs isomères optiquement actifs et
leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des
15 revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la cyclodextrine est
choisie parmi le groupe constitué des cyclodextrines α , β ou γ et
des dérivés alkylés de ces dernières, tels que l'heptakis(2,6-di-
o-méthyl)- β -cyclodextrine, la β -cyclodextrine méthylée
aléatoirement et l'hydroxypropyl β -cyclodextrine.
- 20 5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des
revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rapport molaire
entre la cyclodextrine et la substance active est compris entre
1,0 et 4,0.



Office européen
des brevets

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

Numero de la demande
nationale

BO 6668
BE 9700572

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | | |
|--|---|---|--|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendication concernée | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6) |
| Y | EP 0 605 203 A (SENJU) * le document en entier * --- | 1-5 | A61K31/495 A61K9/00 |
| Y | DATABASE WPI Week 8551 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-319295 [51] XP002058687 * abrégé * & JP 60 204 712 A (SS PHARMACEUTICAL KK) 16 octobre 1985 --- | 1-5 | |
| A,D | EP 0 058 146 A (UCB S.A.,BE) * le document en entier * ----- | 1-5 | |
| | | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) |
| | | | A61K |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur | |
| 12 mars 1998 | | Scarponi, U | |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES | | | |
| 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 intermédiaire | | 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 | |

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

BO 6668
BE 9700572

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

12-03-1998

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 605203 A | 06-07-94 | AU 666413 B | 08-02-96 |
| | | AU 5259793 A | 07-07-94 |
| | | BG 61101 B | 29-11-96 |
| | | BG 98327 A | 15-08-94 |
| | | CA 2112014 A | 26-06-94 |
| | | CN 1094614 A | 09-11-94 |
| | | CZ 9302836 A | 13-07-94 |
| | | FI 935851 A | 26-06-94 |
| | | HU 69385 A | 28-09-95 |
| | | HU 9500476 A | 28-09-95 |
| | | JP 6239748 A | 30-08-94 |
| | | LT 1669 A,B | 25-10-94 |
| | | LV 10688 B | 20-10-95 |
| | | NO 934630 A | 27-06-94 |
| | | NZ 250519 A | 28-03-95 |
| | | PL 301588 A | 27-06-94 |
| | | SK 147493 A | 06-07-94 |
| | | US 5419898 A | 30-05-95 |
| EP 58146 A | 18-08-82 | AT 8140 T | 15-07-84 |
| | | AU 544066 B | 16-05-85 |
| | | AU 8023182 A | 12-08-82 |
| | | CA 1199918 A | 28-01-86 |
| | | CY 1307 A | 06-12-85 |
| | | DK 5388 A,B, | 07-01-88 |
| | | DK 44082 A,B, | 07-08-82 |
| | | FI 820318 A | 07-08-82 |
| | | HK 86485 A | 15-11-85 |
| | | JP 1463099 C | 28-10-88 |
| | | JP 57149282 A | 14-09-82 |
| | | JP 63011353 B | 14-03-88 |
| | | LT 73193 R | 28-02-94 |
| | | SU 1227113 A | 23-04-86 |
| | | SU 1310397 A | 15-05-87 |
| | | SU 1287749 A | 30-01-87 |
| | | US 4525358 A | 25-06-85 |